



JAARVERSLAG BELGISCH REGISTER VAN NEUROMUSCULAIRE ANDOENINGEN 2015

AUTEURS

Corinne Bleyenheuft

Viviane Van Casteren

**JAARVERSLAG
BELGISCH REGISTER VAN
NEUROMUSCULAIRE AANDOENINGEN
2015**

AUTEURS

Corinne Bleyenheuft

Viviane Van Casteren

PARTNERS EN MEDEWERKERS



Inhoudstafel

Liist van afkortingen	5
Liist van de Tabellen en Figuren	6
Leden van de Wetenschappelijke Raad	8
Beheer van het Register	8
Geaccrediteerde referentiecentra in België	9
Dankwoord	11
Samenvatting	12
Summary	13
1. Achtergrond	15
1.1. De neuromusculaire aandoeningen: definitie	15
1.2. De zorgverlening voor patiënten met neuromusculaire aandoeningen in België	15
1.3. Het Belgisch register van neuromusculaire aandoeningen	15
2. Methodologie	17
2.1. Bevolking	17
2.2. Gegevensinzameling	17
2.3. Software	17
2.4. Gegevensstroom	18
2.5. Beheer van dubbele registraties	18
2.6. Feedback	19
3. Demografische Gegevens	21
4. Diagnose	25
4.1. Algemeen	25
4.2. Analyse van de tien meest voorkomende aandoeningen in het register	29
4.2.1. Erfelijke motorische en sensorische neuropathie (hereditary motor and sensory neuropathy, HMSN)	30
4.2.2. Myotone dystrofie type 1 (myotonic dystrophy type 1, MD)	32
4.2.3. Amyotrofe laterale sclerose (amyotrophic lateral sclerosis, ALS)	34
4.2.4. Spierdystrofie van Duchenne (duchenne muscular dystrophy, DMD)	36
4.2.5. Erfelijke spastische paraplegie (hereditary spastic paraplegia, HSP)	38
4.2.6. Bekkengordeldystrofie (limb girdle muscular dystrophy, LGMD)	40
4.2.7. Chronische inflammatoire demyeliniserende polyneuropathie (chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy, CIDP)	42
4.2.8. Facioscapulohumerale dystrofie (facioscapulohumeral dystrophy, FSHD)	44
4.2.9. Spinocerebellaire ataxie (spinocerebellar ataxias, SCA)	46
4.2.10. Postpoliosyndroom (postpoliomyelitis syndrome, PPS)	48
5. TREAT-NMD	51
5.1. Spierdystrofie van Duchenne en van Becker (Duchenne & Becker muscular dystrophies)	51
5.1.1. Algemene resultaten van de gegevensinzameling	51
5.1.2. Genetische gegevens in 2015	52
5.1.3. Hartmedicatie bij patiënten met Duchenne in België	52

5.1.4.	Evolutie van de ademhalingsfunctie bij patiënten met Duchenne	54
5.1.4.1.	Natuurlijk verloop in België.	54
5.1.4.2.	Longitudinale opvolging van het aantal beademde patiënten	56
5.1.5.	Patiënten met Duchenne die een scolioseoperatie hebben ondergaan in België	57
5.1.6.	Leeftijd waarop de patiënten met Duchenne hun vermogen om te stappen verliezen	58
5.2.	Spinale musculaire atrofie (spinal muscular atrophy, SMA)	59
5.2.1.	Algemene resultaten van de gegevensverzameling	59
5.2.2.	Ademhalingsfunctie van patiënten met spinale musculaire atrofie.....	60
5.2.3.	Scolioseoperatie bij patiënten met spinale musculaire atrofie	61
6.	ACTIVLIM	63
7.	Referentiecentra & Overeenkomst Neuromusculaire Aandoeningen.....	65
8.	Kwaliteit van de gegevens	67
8.1.	Invoer.....	67
8.2.	Dubbele registraties	67
9.	Bespreking en Conclusie.....	69
10.	Bijlagen	71
10.1.	Bijlage 1: Lijst van het RIZIV met de neuromusculaire aandoeningen	71
10.2.	Bijlage 2: Variabelen specifiek voor het netwerk "TREAT-NMD" (DMD / SMA).....	73
11.	Referentielijst	75

Liist van afkortingen

ACTIVLIM	: Vragenlijst die het mogelijk maakt de lichamelijke beperkingen bij de uitoefening van de dagelijkse activiteiten bij patiënten met neuromusculaire aandoeningen te meten
BNMDR	: Belgian Neuromuscular Disease Registry (Belgisch register van neuromusculaire aandoeningen)
CRAMP	: Computer Registry of All Myopathies and Polyneuropathies (classificatie van neuromusculaire ziekten, geïnspireerd door het Nederlandse model)
DMD	: Duchenne Muscular Dystrophy (Spierdystrophie van Duchenne)
FVC	: Forced Vital Capacity (geforceerde expiratoire vitale capaciteit)
ICD-10	: International Classification of Diseases – 10 (10 ^e internationale classificatie van ziekten)
INSZ	: Rijksregisternummer
NMRC	: NeuroMusculaire ReferentieCentra
OMIM	: Online Mendelian Inheritance in Man (classificatie van genen en genetische ziekten)
RIZIV	: RijksInstituut voor Ziekte- en InvaliditeitVerzekering
SMA	: Spinal Muscular Amyotrofie
TREAT-NMD	: Translational Research in Europe – Assessment and Treatment of Neuromuscular Diseases (in verband met twee ziekten : Spierdystrophie van Duchenne en Spinale Musculaire Atrofie)
WIV-ISP	: Wetenschappelijk Instituut Volksgezondheid

Liist van de Tabellen en Figuren

Tabel 1	Leeftijd van de patiënten op 31 december 2015	23
Tabel 2	Lijst van het RIZIV met de neuromusculaire aandoeningen, in dalende volgorde van prevalentie in België voor 2015	27
Tabel 3	Overlijdens per diagnose (bron: BNMDR 2015)	30
Tabel 4	De voorgeschreven behandelingen voor de 63 patiënten die geneesmiddelen krijgen toegediend, 2015	55
Tabel 5	% invoerfouten bij de NMRC in 2015	69
Tabel 6	Aantal dubbele registraties in eenzelfde NMRC voor 2015	69
Tabel 7	Aantal dubbele registraties tussen de NMRC voor 2015	70
Figuur 1	Illustratie van de gegevensstroom van het BNMDR	18
Figuur 2	Totaal aantal patiënten in het BNMDR - evolutie sinds 2010	21
Figuur 3	Spreiding van de leeftijd volgens geslacht in 2010 en 2015	22
Figuur 4	De door het BNMDR in 2015 geraamde prevalentie van de neuromusculaire aandoeningen per 100.000 inwoners en per arrondissement van woonst van de patiënt in België	22
Figuur 5	Geografische locatie van de NMRC op de kaart die een raming geeft van de prevalentie van de neuromusculaire aandoeningen in België in 2015	23
Figuur 6	De door het BNMDR tussen 2010 en 2015 evolutie van de geraamde prevalentie van de neuromusculaire aandoeningen in België	23
Figuur 7	Mediane leeftijd van de patiënten in functie van de diagnose van het RIZIV (bron: BNMDR 2015) ...	27
Figuur 8	Status van de diagnose (bron : BNMDR 2015)	28
Figuur 9	Stadium van de ziekte (bron : BNMDR 2015)	28
Figuur 10	Motorische en sensorische neuropathie: spreiding van de leeftijd volgens geslacht (België, 2015) ...	31
Figuur 11	Motorische en sensorische neuropathie: prevalentie / 100.000 inwoners (België, 2015)	31
Figuur 12	Motorische en sensorische neuropathie: status van de diagnose (België, 2015)	31
Figuur 13	Motorische en sensorische neuropathie: genetische bevestiging (België, 2015)	31
Figuur 14	Motorische en sensorische neuropathie: stadium van de ziekte (België 2015)	31
Figuur 15	Myotone dystrofie type 1: spreiding van de leeftijd volgens geslacht (België, 2015)	33
Figuur 16	Myotone dystrofie type 1: prevalentie / 100.000 inwoners (België, 2015)	33
Figuur 17	Myotone dystrofie type 1: status van de diagnose (België, 2015)	33
Figuur 18	Myotone dystrofie type 1: genetische bevestiging (België, 2015)	33
Figuur 19	Myotone dystrofie type 1: stadium van de ziekte (België, 2015)	33
Figuur 20	Amyotrofe laterale sclerose: spreiding van de leeftijd volgens geslacht (België, 2015)	35
Figuur 21	Amyotrofe laterale sclerose: prevalentie / 100.000 inwoners (België, 2015)	35
Figuur 22	Amyotrofe laterale sclerose: status van de diagnose (België, 2015)	35
Figuur 23	Amyotrofe laterale sclerose: genetische bevestiging (België, 2015)	35
Figuur 24	Amyotrofe laterale sclerose: stadium van de ziekte (België, 2015)	35
Figuur 25	Spierdystrofie van Duchenne: spreiding van de leeftijd volgens geslacht (België, 2015)	37
Figuur 26	Spierdystrofie van Duchenne: prevalentie / 100.000 inwoners (België, 2015)	37
Figuur 27	Spierdystrofie van Duchenne: status van de diagnose (België, 2015)	37
Figuur 28	Spierdystrofie van Duchenne: genetische bevestiging (België, 2015)	37
Figuur 29	Spierdystrofie van Duchenne: stadium van de ziekte (België, 2015)	37
Figuur 30	Hereditaire spastische paraplegie: spreiding van de leeftijd volgens geslacht (België, 2015)	39
Figuur 31	Hereditaire spastische paraplegie: prevalentie / 100.000 inwoners (België, 2015)	39
Figuur 32	Hereditaire spastische paraplegie: status van de diagnose (België, 2015)	39
Figuur 33	Hereditaire spastische paraplegie: genetische bevestiging (België, 2015)	39
Figuur 34	Hereditaire spastische paraplegie: stadium van de ziekte (België, 2015)	39
Figuur 35	Bekkengordeldystrofie: spreiding van de leeftijd volgens geslacht (België, 2015)	41

Figuur 36	Bekkengordeldystrofie: prevalentie / 100.000 inwoners (België, 2015)	41
Figuur 37	Bekkengordeldystrofie: status van de diagnose (België, 2015)	41
Figuur 38	Bekkengordeldystrofie: genetische bevestiging (België, 2015)	41
Figuur 39	Bekkengordeldystrofie: stadium van de ziekte (België, 2015)	41
Figuur 40	CIDP: spreiding van de leeftijd volgens geslacht (België, 2015)	43
Figuur 41	CIDP: prevalentie / 100.000 inwoners (België, 2015)	43
Figuur 42	CIDP: status van de diagnose (België, 2015)	43
Figuur 43	CIDP: stadium van de ziekte (België, 2015)	43
Figuur 44	Facioscapulohumerale dystrofie: spreiding van de leeftijd volgens geslacht (België, 2015)	45
Figuur 45	Facioscapulohumerale dystrofie: prevalentie / 100 000 inwoners (België, 2015)	45
Figuur 46	Facioscapulohumerale dystrofie: status van de diagnose (België, 2015)	45
Figuur 47	Facioscapulohumerale dystrofie: genetische bevestiging (België, 2015)	45
Figuur 48	Facioscapulohumerale dystrofie: stadium van de ziekte (België, 2015)	45
Figuur 49	Spinocerebellaire ataxie: spreiding van de leeftijd volgens geslacht (België, 2015)	47
Figuur 50	Spinocerebellaire ataxie: prevalentie / 100.000 inwoners (België, 2015)	47
Figuur 51	Spinocerebellaire ataxie: status van de diagnose (België, 2015)	47
Figuur 52	Spinocerebellaire ataxie: genetische bevestiging (België, 2015)	47
Figuur 53	Spinocerebellaire ataxie: stadium van de ziekte (België, 2015)	47
Figuur 54	Postpoliosyndroom: spreiding van de leeftijd volgens geslacht (België, 2015)	49
Figuur 55	Postpoliosyndroom: prevalentie / 100.000 inwoners (België, 2015)	49
Figuur 56	Postpoliosyndroom: status van de diagnose (België, 2015)	49
Figuur 57	Postpoliosyndroom: stadium van de ziekte (België, 2015)	49
Figuur 58	TREAT-NMD-gegevens voor spierdystrofie van Duchenne per NMRC (België, 2015)	51
Figuur 59	TREAT-NMD-gegevens voor spierdystrofie van Becker per NMRC (België, 2015)	52
Figuur 60	Hartmedicatie bij patiënten met Duchenne in België: evolutie tussen 2010 en 2015	53
Figuur 61	Mediaan FVC in functie van de leeftijd, voor alle patiënten met Duchenne (2010 -2015) - n = 196, ontbrekend = 849	54
Figuur 62	Mediaan FVC in functie van de leeftijd, voor de patiënten met Duchenne die niet worden behandeld met corticoïden en niet deelnemen aan een klinische trial (2010 - 2015) - n = 33, ontbrekend = 714	55
Figuur 63	Mediaan FVC in functie van de leeftijd, voor alle patiënten met Duchenne die worden behandeld met corticoïden (2010 -2015) - n = 161, ontbrekend = 131	55
Figuur 64	Mediaan FVC in functie van de leeftijd, voor de patiënten die deelnemen aan een klinische trial (2010 -2015) - n = 59, ontbrekend = 57	56
Figuur 65	Patiënten met Duchenne die niet-invasief worden beademd, gegevens tussen 2010 en 2015 voor België	56
Figuur 66	Patiënten met Duchenne die invasief worden beademd, gegevens tussen 2010 en 2015 voor België	57
Figuur 67	Patiënten met Duchenne die een scolioseoperatie hebben ondergaan, gegevens tussen 2010 en 2015 voor België	58
Figuur 68	ALeeftijd waarop de patiënten met Duchenne hun vermogen om te stappen verliezen (jaar 2015) ..	58
Figuur 69	Spinale musculaire atrofie: resultaten van de gegevensinzameling van 2015 in functie van de referentiecentra (n = 183)	59
Figuur 70	Patiënten met SMA die niet-invasief worden beademd, longitudinale opvolging tussen 2010 en 2015 voor België	60
Figuur 71	Patiënten met SMA die invasief worden beademd, longitudinale opvolging tussen 2010 en 2015 voor België	61
Figuur 72	Patiënten met SMA die een scolioseoperatie hebben ondergaan, gegevens tussen 2010 en 2015 voor België	62
Figuur 73	Aantal gerapporteerde gevallen per jaar en per NMRC tussen 2010 en 2015 in het BNMDR	65
Figuur 74	Status van de overeenkomst van patiënten tussen 2010 en 2015 in het BNMDR	66
Figuur 75	Status van de overeenkomst van patiënten per NMRC in 2015 in het BNMDR	66

Leden van de Wetenschappelijke Raad

D. Beysen (UZ Antwerpen)
J. De Bleecker (UZ Gent)
N. Deconinck (HUDERF, Bruxelles)
P. De Jonghe (UZ Antwerpen)
L. De Meirleir (UZ Brussel)
N. Goemans (UZ Leuven)
J. Haan (Inkendaal, Vlezenbeek)
A. Maertens De Noordhout (CHR de la Citadelle, Liège)
S. Paquay (Cliniques universitaires Saint-Luc, Bruxelles)
G. Remiche (Hôpital Erasme, Bruxelles)
L. Servais (CHR de la Citadelle, Liège)
V. Van Casteren (WIV-ISP, Brussel)
R. Van Coster (UZ Gent)
P. Van Damme (UZ Leuven)
P. Van den Bergh (Cliniques universitaires Saint-Luc, Bruxelles)

Beheer van het Register

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

V. Van Casteren : Diensthoofd
Tel. : 02/642.50.30 Fax : 02/642.54.10

C. Bleyenheuft : Projectverantwoordelijke
Tel. : 02/642.57.46

Y. Pirson : administratief medewerkster
Tel. : 02/642.57.41

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

Te vermelden referentie:

Bleyenheuft C., Van Casteren V. Belgisch Register van Neuromusculaire Aandoeningen. Jaarrapport 2015. Wetenschappelijk Instituut Volksgezondheid, Brussel, België, 2017. D/2017/2505/09.

Geaccrediteerde referentiecentra in België

1. CHR de la Citadelle

Boulevard du douzième de Ligne 1,
4000 Liège

L. Servais, A. Maertens de Noordhout, A. Daron, S. Delstanche

Datamanagers: V. Jousten, S. Denis, L. Fraulin

2. Cliniques Universitaires Saint-Luc

Avenue Hippocrate 10,
1200 Bruxelles

P. Van den Bergh, S. Paquay, V. Van Parijs

Datamanager: M.-C. Bardèche

3. ULB

ÉRASME

Route de Lennik 808,
1070 Bruxelles

G. Remiche

HUDERF - UKZKF

Avenue Jean-Joseph Crocq 15,
1020 Bruxelles

N. Deconinck, S. Coppens

4. UZ Antwerpen

Wilrijkstraat 10,
2650 Edegem

P. De Jonghe, J. Baets, B. Ceulemans, D. Beysen

Datamanager: I. Smouts

5. UZ Brussel

Site van Brussel

Laarbeeklaan 101,
1090 Brussel

L. De Meirleir

Datamanager: S. Baré

Site van Inkendaal

Inkendaalstraat 1,
1602 Vlezenbeek

J. Haan

Data manager: F. Moreau

6. UZ Gent

De Pintelaan 185,
9000 Gent

R. Van Coster, J. De Bleecker

Datamanager: E. de Vos

7. UZ Leuven

Herestraat 49,
3000 Leuven

P. Van Damme, K. Claeys, N. Goemans, L. De Waele

Datamanagers: M. Verbeek, C. Wierinckx

Dankwoord

Het Belgisch register van neuromusculaire aandoeningen is het resultaat van meerdere vruchtbare samenwerkingen. Zonder deze partnerships had het register nooit tot stand kunnen komen. Onze dank gaat in de eerste plaats uit naar de patiënten en hun families, die vertrouwen in ons stellen, evenals naar de patiëntenverenigingen. De gespecialiseerde artsen en de datamanagers van de neuromusculaire referentiecentra verrichten elk jaar een titanenwerk om de gegevens van het register op tijd aan te vullen ondanks hun goed gevulde klinische agenda. Wij willen hen dan ook hartelijk bedanken voor hun inzet en betrokkenheid bij dit werk dat jaar na jaar wordt overgedaan. Voorts gaat onze dank uit naar onze partners van het platform Healthdata.be, die ondanks de moeilijkheden bij de opstart van dit nieuwe platform, blij hebben gegeven van een constructieve instelling tegenover alle nieuwe uitdagingen die de talrijke onvoorziene gebeurtenissen waarmee deze gegevensinzameling van 2015 gepaard ging, met zich hebben meegebracht. Onze collega's van de dienst Gezondheidszorg hebben ook een handje geholpen bij de totstandbrenging van dit verslag. Onze dank gaat in het bijzonder uit naar mevrouw Suchsia Chao voor het ontwerpen van het voorblad en naar de heer Robin Van Vreckem, die betrokken was bij de validatie van de gegevens. Tot slot willen wij ook nog de medewerkers van het RIZIV bedanken voor het vertrouwen dat ze in ons stellen door het project te financieren.

Het team van het register

Samenvatting

Het doel van het Belgisch register van neuromusculaire aandoeningen bestaat erin om het klinische, epidemiologische en etiologische onderzoek op het gebied van neuromusculaire aandoeningen te vergemakkelijken, de kwaliteit van de zorg in de neuromusculaire referentiecentra (NMRC) te verbeteren, informatie te verstrekken aan de volksgezondheidsoverheden voor het beheer van de overeenkomst en de planning van de zorg en de werving van patiënten te bevorderen met het oog op het onderzoek naar nieuwe behandelingen.

Sinds de oprichting van het register in 2008 is het aantal opgenomen patiënten jaar na jaar toegenomen. Voor 2015 werden in totaal 4.670 patiënten geregistreerd. Wat dit register van neuromusculaire aandoeningen zo bijzonder maakt ten opzichte van andere gezondheidszorgregisters is dat de patiëntenpopulatie helemaal niet homogeen is. De term "neuromusculaire aandoening" groepeerde immers verschillende zeldzame ziekten die een impact hebben op hetzij de perifere zenuwen, hetzij de spieren, hetzij de neuromusculaire verbindingen, hetzij de voorste hoorncellen van het ruggenmerg. Een aantal van deze aandoeningen zijn genetisch, andere niet. De meeste ervan zijn degeneratief en hebben soms een fatale afloop op korte of lange termijn. Sommige van deze aandoeningen doen zich voor vanaf de vroege kinderjaren, terwijl andere zich manifesteren vanaf de volwassen leeftijd. Het is dus moeilijk om een algemeen overzicht te geven, gezien de heterogeniteit van deze groep van patiënten.

Uit de algemene demografische gegevens van het register blijkt dat er iets meer mannen dan vrouwen met een neuromusculaire aandoening zijn ($n = 2.610$ versus $n = 2.043$). Momenteel worden er meer patiënten gerekruteerd in het noorden van het land dan in het zuiden. Dit valt wellicht te verklaren door de geografische spreiding van de NMRC die de gegevens verzamelen. Het verschil tussen deze twee regio's neemt echter jaar na jaar af. In 2015 werden 152 overlijdens gerapporteerd, waarvan 96 bij patiënten met amyotrofe laterale sclerose.

De tien meest voorkomende aandoeningen in het register zijn voor 2015: hereditaire motorische en sensorische neuropathie, myotone dystrofie type 1, amyotrofe laterale sclerose, spierdystrofie van Duchenne, hereditaire spastische paraplegie, bekkengordeldystrofie, chronische inflammatoire demyeliniserende polyneuropathie, facioscapulohumerale dystrofie, spinocerebellaire ataxie en postpoliosyndroom. Deze tien aandoeningen worden in dit verslag in detail geanalyseerd.

Het register verzamelt ook specifieke gegevens in van het internationaal netwerk "TREAT-MND" voor 2 bijzondere groepen van aandoeningen: de spierdystrofie van Duchenne en van Becker, en de spinale atrofieën. Deze specifieke gegevens worden ook geanalyseerd in dit verslag.

De kwaliteit van de gegevens bij de invoer werd tot slot beoordeeld in de loop van deze verzameling, door 5% van de ingevoerde dossiers te vergelijken met het oorspronkelijke dossier. Uit de resultaten blijkt dat in bepaalde NMRC vooruitgang is geboekt op het vlak van de kwaliteit van de ingevoerde gegevens. De mogelijkheid om sommige gegevens rechtstreeks via een tablet in te zamelen die ter beschikking zou worden gesteld van de patiënt in de wachtzaal, zou in de toekomst kunnen bijdragen tot een vermindering van de werklust van de dataleveranciers in de NMRC.

Summary

The goals of the Belgian neuromuscular diseases registry are to enable epidemiological research to evaluate the importance of the diseases and the patient characteristics, to provide information to the public health authorities for planning of health care in Belgium, to promote health services for patients having a neuromuscular disease and to improve recruitment for clinical trials.

The patients' recruitment increases every year since the registry's creation in 2008. In 2015, a total number of 4670 patients were registered. The particularity of a registry dedicated to neuromuscular disorders (compared to other health care registries) is that the patients' population is heterogeneous. Neuromuscular disorders comprise indeed different rare diseases affecting the peripheral nerves, or the muscles, or the neuromuscular junction, or anterior horn cells. Some of those diseases are genetic, while others are not. The vast majority of them are degenerative, and sometimes result in death in the short or in the long term. Some of those diseases occur during the childhood, and others occur during the adulthood. It is thus difficult to give a general overview of such a heterogeneous group of patients.

General demographic data show a slightly higher number of males than females (N = 2610 versus N = 2043). The patients' recruitment is currently better in the north than in the south of the country. This is presumably due to the geographical repartition of the reference centers collecting the data. Nevertheless, the gap between those two regions tends to decrease year after year. 152 deaths occurred in 2015. Amongst them, 96 occurred in patients suffering from amyotrophic lateral sclerosis.

For the year 2015, the ten most prevalent diseases in the registry are: hereditary motor and sensory neuropathy, myotonic dystrophy type 1, amyotrophic lateral sclerosis, Duchenne muscular dystrophy, hereditary spastic paraplegia, limb girdle muscular dystrophy, chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy, facioscapulohumeral dystrophy, spinocerebellar ataxias, and postpolio syndrome. Those ten diseases are more specifically analyzed in the present report.

The registry also collects specific data relative to the international "TREAT-NMD" network, for two defined groups of diseases: Duchenne and Becker muscular dystrophies, and spinal muscular atrophies. Those specific data are also analyzed in the present report.

The procedure for entry of data was assessed during this data collection. 5% of the registered files were compared to the original patient file in every reference center. The results show that some centers should improve the quality of the registration process. In the future, some of the data may directly be registered by the patient through a tablet in the waiting room.

1. Achtergrond

1.1. De neuromusculaire aandoeningen: definitie

De term “neuromusculaire aandoening” groepeerde verschillende ziekten die een impact hebben op hetzij de perifere zenuwen, hetzij de spieren, hetzij de neuromusculaire verbindingen, hetzij de voorste hoorn-cellen van het ruggenmerg. Volgens de classificaties gaat het om 62 (classificatie van het RIZIV, zie **bijlage 1**) tot 371 verschillende aandoeningen (classificatie van ORPHANET⁽¹⁾). Deze ziekten zijn zeldzaam, maar kunnen een enorme impact hebben op de autonomie en de levenskwaliteit van de personen die eraan lijden.

1.2. De zorgverlening voor patiënten met neuromusculaire aandoeningen in België

Op vraag van de patiëntenverenigingen creëerde het Rijksinstituut voor ziekte- en invaliditeitsverzekering (RIZIV) in 1999 een revalidatieovereenkomst⁽²⁻⁵⁾.

Zes neuromusculaire referentiecentra (NMRC) werden geaccrediteerd op het moment van de opstelling van de overeenkomst. In 2014 kwam er nog een zevende referentiecentrum bij.

Hun doel wordt beschreven in art. 1, § 2 van de revalidatieovereenkomst:

“De uiteindelijke finaliteit van het NMRC is om alle aspecten van de diagnose en de behandeling (beide moeten op een geïntegreerde manier verlopen) van neuromusculaire ziekten te verzekeren in een brede context van expertise en van nauwgezette registratie en patiëntgericht wetenschappelijk onderzoek, om aldus de prognose op het vlak van het menselijk functioneren en de kwaliteitsvolle levensverwachting voor de betrokken patiënten en hun familie (...) te verbeteren.”

1.3. Het Belgisch register van neuromusculaire aandoeningen

Het Belgisch register van neuromusculaire aandoeningen, ook “BNMDR” (*Belgian NeuroMuscular Diseases Registry*) genoemd, bestaat sinds 2008. De inhoud ervan wordt beheerd door het Wetenschappelijk Instituut Volksgezondheid (WIV-ISP) in samenwerking met de 7 NMRC. Net als de NMRC wordt het gefinancierd door het RIZIV.

Het doel van het register bestaat erin om:

- het klinische, epidemiologische, en etiologische onderzoek op het gebied van neuromusculaire aandoeningen te bevorderen;
- de kwaliteit van de zorg in de neuromusculaire referentiecentra (NMRC) te ondersteunen en te verbeteren;
- informatie te verstrekken aan de volksgezondheidsoverheden voor het beheer van de overeenkomst en de planning van de zorg;
- de werving van patiënten te bevorderen met het oog op het onderzoek naar nieuwe behandelingen.

De gegevens die in het register zijn opgenomen, zijn voor de meeste ziekten, basisgegevens, zoals de leeftijd, het geslacht, de geografische herkomst (arrondissement), de diagnose, de functionele toestand van de persoon, het referentiecentrum waar hij/zij wordt opgevolgd. Twee aandoeningen - spierdystrofie van Duchenne en spinale musculaire atrofie - worden ook op internationaal niveau geregistreerd in een netwerk, TREAT-NMD⁽⁶⁾ genaamd. In die gevallen worden ook meer specifieke klinische gegevens verzameld in het register om vervolgens te worden gedeeld met de verschillende internationale partners^(7;8).

Het register en de inhoud ervan worden elk jaar gecontroleerd door een wetenschappelijk comité dat bestaat uit gespecialiseerde artsen van de referentiecentra, een dokter van het college van geneesheren-directeurs van het RIZIV, twee leden van het WIV-ISP en vertegenwoordigers van de patiëntenverenigingen.

Een beperkt wetenschappelijk comité dat bestaat uit gespecialiseerde artsen van de referentiecentra en twee leden van het WIV-ISP, komt ook jaarlijks samen om meer gerichte wetenschappelijke kwesties te bespreken.

Het BNMDR wordt vervolgens opgenomen in RD-connect⁽⁹⁾, een internationaal geïntegreerd platform dat de databanken, de registers, de biobanken en de klinische bio-informatische gegevens met elkaar verbindt om onderzoek te doen in het kader van zeldzame aandoeningen.

2. Methodologie

2.1. Bevolking

De doelpopulatie omvat alle personen met een neuromusculaire aandoening die in België wonen.

Theoretisch gezien zijn alle patiënten die in een NMRC op raadpleging komen, in het register opgenomen, ongeacht of ze in aanmerking komen voor een behandeling in het kader van een door het RIZIV gefinancierde revalidatieovereenkomst. In de praktijk geven sommige referentiecentra met een gebrek aan middelen voorrang aan de geconventioneerde patiënten. Vóór de registratie ontvangen de patiënten informatie over de doelstellingen van het register. Ze worden pas opgenomen nadat ze een formulier voor geïnformeerde toestemming hebben ondertekend. Ze worden geïdentificeerd aan de hand van hun rijksregisternummer (INSZ) in het NMRC. Dat nummer wordt vervolgens gecodeerd vóór de verzending van de gegevens, zodat de gegevens anoniem worden. De naam van de patiënt verschijnt nooit in het register. De patiënten kunnen dus niet worden geïdentificeerd door de onderzoeker. Ook al neemt de meerderheid van de patiënten deel, toch zijn er sommigen die weigeren om zich in te schrijven in het register (volgens de ramingen van de experts, tussen 0% en 5% afhankelijk van het NMRC).

2.2. Gegevensinzameling

Naast de administratieve gegevens (INSZ, al dan niet opgenomen in de overeenkomst en begindatum of datum van verlenging van deze overeenkomst, inzamelingsjaar) worden de volgende variabelen ingezameld en onderzocht:

- Voor alle patiënten:
 - o De demografische gegevens: leeftijd, geslacht, geografische herkomst (arrondissement)
 - o De klinische gegevens:
 - de diagnose (classificatie van het RIZIV & classificatie van CRAMP⁽¹⁰⁾)
 - de datum van het optreden van de eerste symptomen
 - de status van de diagnose: definitief of niet
 - de genetische bevestiging van de diagnose (+ datum, indien van toepassing)
 - het stadium van de ziekte: presymptomatisch, ambulante, rolstoelafhankelijk of afhankelijk van een levensondersteuning
 - de door de patiënt ingevulde vragenlijst "ACTIVLIM" waarmee de lichamelijke beperkingen in het dagelijkse leven kunnen worden gemeten⁽¹¹⁾
- Voor de patiënten met een spierdystrofie van Duchenne (duchenne muscular dystrophy, DMD) of een spinale musculaire atrofie (spinal muscular atrophy, SMA) wordt aan de NMRC gevraagd om bijkomende gegevens te registreren in het kader van het internationale netwerk « TREAT-NMD »^(7;8). De lijst van deze variabelen is opgenomen in **bijlage 2**.

De definitie van deze verschillende variabelen kan worden geraadpleegd op de website Healthdata.be⁽¹²⁾.

2.3. Software

De eerste gegevensverzameling in 2008 werd uitgevoerd op basis van een ACCESS applicatie, die lokaal in de NMRC werd geïnstalleerd. In termen van de classificatie van de aandoeningen was deze inzameling geïnspireerd op het Nederlandse model CRAMP (Computer Registry of All Myopathies and Polyneuropathies)⁽¹⁰⁾. De anonimiteit van de gegevens was echter niet verzekerd omdat het register.

Tussen 2010 en 2014 werden de gegevens op jaarbasis ingezameld. Er werd een webapplicatie gebruikt om de gegevens te centraliseren. Elke patiënt kreeg een uniek identificatienummer op basis van een nieuwe codering van zijn INSZ dankzij het platform e-Health, dat de anonimiteit garandeert. De classificatie van de aandoeningen (classificatie van het RIZIV of classificatie van CRAMP) werd herzien om het beter af te stemmen op de Belgische situatie. De schaal ACTIVLIM die de lichamelijke beperkingen in het dagelijkse

leven meet, werd toegevoegd aan de ingezamelde gegevens, evenals de specifieke gegevens van het register "TREAT-NMD" voor de patiënten met een DMD of een SMA.

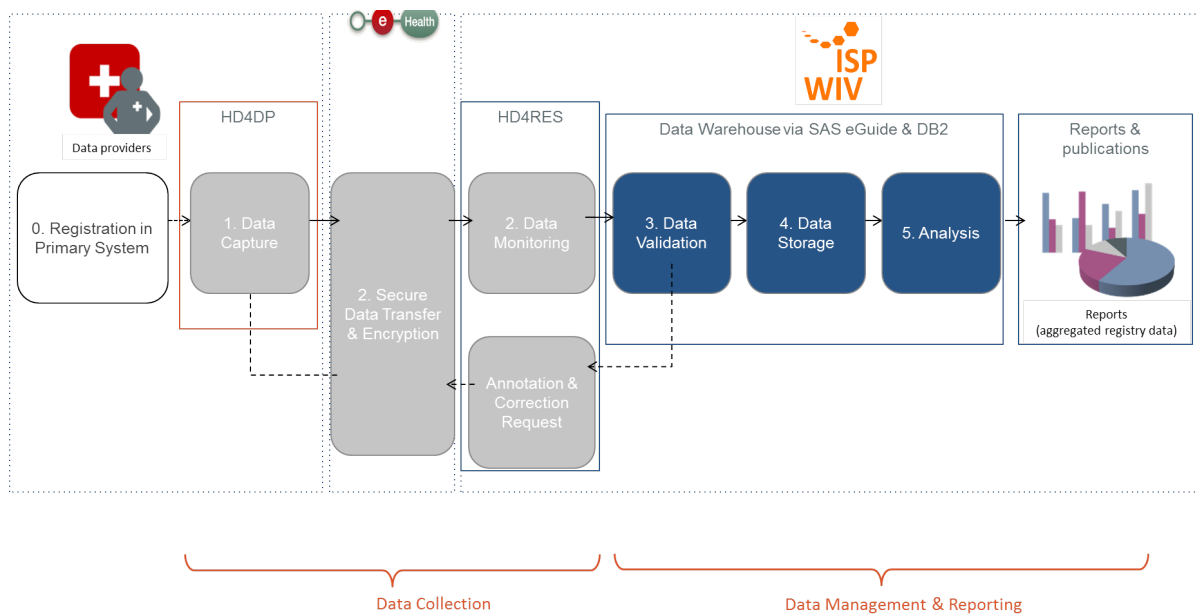
In 2015 creëerde Healthdata.be een nieuwe webapplicatie voor de inzameling van de gegevens. Het unieke identificatienummer is hetzelfde gebleven als dat van de vorige inzamelingen en is nog steeds gebaseerd op codering van het INSZ door het platform e-Health. Hierdoor wordt een longitudinale opvolging van de patiënten mogelijk gemaakt en kunnen de gegevens worden vergeleken met degene die werden ingezameld tussen 2010 en 2014.

2.4. Gegevensstroom

De gegevensstroom wordt geïllustreerd in onderstaande **figuur 1**. De NMRC voeren de gegevens in een beveiligde lokale applicatie in, "HD4DP" genaamd. De gegevens worden vervolgens versleuteld en op een veilige manier (via het platform e-Health) doorgestuurd naar een andere beveiligde webapplicatie, "HD4RES" genaamd. Met deze applicatie kunnen gegevens met de NMRC worden uitgewisseld.

De gevalideerde gegevens worden opgeslagen in het Data Warehouse (DWH) en voorbereid voor analyse. De analyseomgeving is ook een SAS-omgeving. Alvorens de gegevens te kunnen opslaan en analyseren, moeten ze worden gevalideerd. Heel dit proces speelt zich af in een SAS informatica omgeving. Wanneer er fouten worden gedetecteerd tijdens het valideringsproces, worden er naar de NMRC correctieaanvragen gestuurd met een commentaar via HD4RES naar HD4DP.

Figuur 1 | Illustratie van de gegevensstroom van het BNMDR



2.5. Beheer van dubbele registraties

Elke patiënt wordt op een unieke manier geïdentificeerd via zijn INSZ.

In de databank zijn twee types van dubbele registraties mogelijk:

- dubbele registratie in hetzelfde NMRC (dezelfde patiënt werd per ongeluk twee keer ingevoerd)
- dubbele registratie van patiënten in meerdere NMRC in de loop van hetzelfde jaar

Wat de dubbele registratie in hetzelfde NMRC betreft, wordt enkel de meest recente registratie in aanmerking genomen voor de analyse van de gegevens.

De dubbele registraties van patiënten in meerdere NMRC worden niet verwijderd voor de statistische analyses van elk NMRC afzonderlijk. Ze worden echter wel verwijderd voor de analyses van alle patiënten die zijn opgenomen in het register. Er wordt gekozen om in de eerste plaats de meest volledige registratie

te behouden, waarbij voorrang wordt gegeven aan de registraties met een definitieve diagnose en de ingevulde gegevens van de overeenkomst. Als alle dossiers volledig zijn, gebeurt de keuze willekeurig.

2.6. Feedback

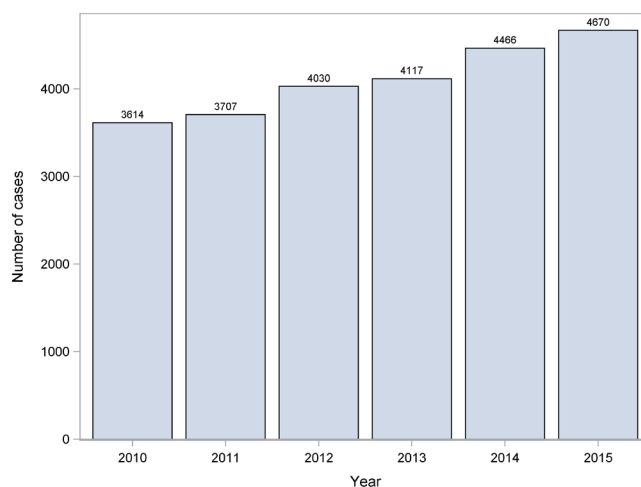
Elk van de 7 NMRC (9 ziekenhuizen) ontvangt een zogenaamd "feedbackverslag", waarin de resultaten van het desbetreffende NMRC worden vergeleken met die van de andere NMRC. Deze methode wordt "benchmarking" genoemd en is bedoeld om de kwaliteit van de zorg te optimaliseren.

3. Demografische Gegevens

In dit hoofdstuk worden de leeftijdsgegevens voorgesteld per categorie van 5 jaar. Daarnaast worden er ook gegevens over het geslacht en het gerechtelijk arrondissement op een rij gezet. Deze laatste gegevens worden voorgesteld in de vorm van een kaart met een schatting van de algemene prevalentie van de neuromusculaire aandoeningen binnen de Belgische bevolking.

Het totaal aantal patiënten in het register neemt jaar na jaar toe, zoals wordt geïllustreerd in **figuur 2**. Deze stijging weerspiegelt een toenemende werving van patiënten in de NMRC. De spreiding van de patiënten op basis van de leeftijd en het geslacht wordt weergegeven in **tabel 1** en **figuur 3**, die de huidige leeftijds piramide vergelijkt met die van 2010.

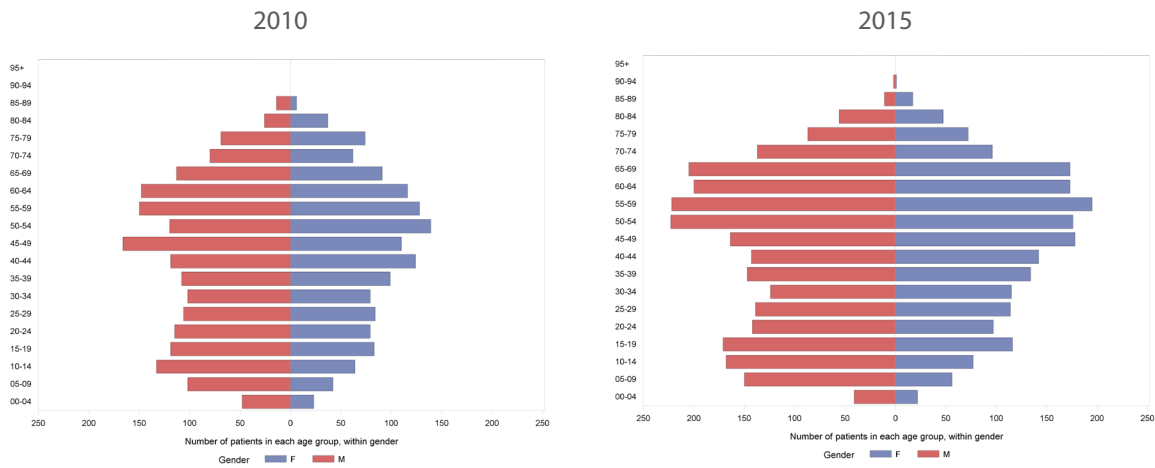
Figuur 2 | Totaal aantal patiënten in het BNMDR - evolutie sinds 2010



Tabel 1 | Leeftijd van de patiënten op 31 december 2015

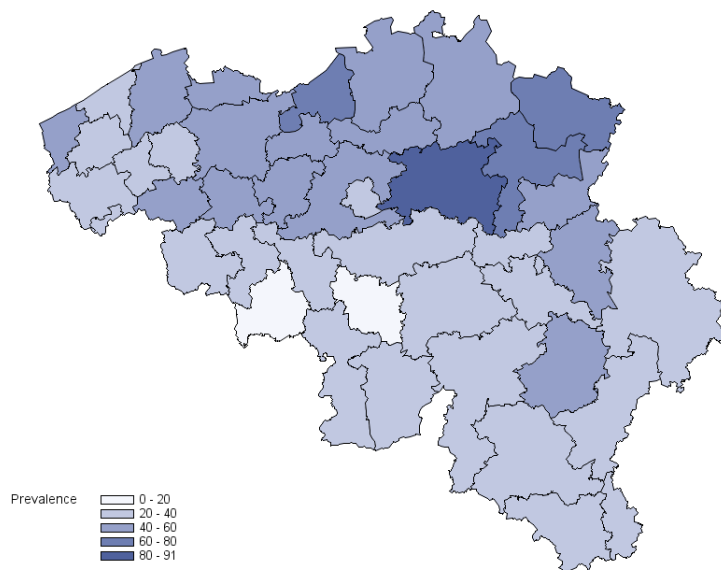
Leeftijd (in jaren)	Mannen (N)	Vrouwen(N)	Ontbrekend geslacht (N)	TOTAAL (N)
00-04	41	22	.	63
05-09	150	56	.	206
10-14	168	77	.	245
15-19	171	116	.	287
20-24	142	97	.	239
25-29	139	114	3	256
30-34	124	115	.	239
35-39	147	134	.	281
40-44	143	142	2	287
45-49	164	178	2	344
50-54	223	176	2	401
55-59	222	195	1	418
60-64	200	173	1	374
65-69	205	173	3	381
70-74	137	96	.	233
75-79	87	72	1	160
80-84	56	47	.	103
85-89	11	17	.	28
90-94	2	1	.	3
Ontbrekende leeftijd	78	42	2	122
TOTAAL	2610	2043	17	4670

Figuur 3 | Spreiding van de leeftijd volgens geslacht in 2010 en 2015

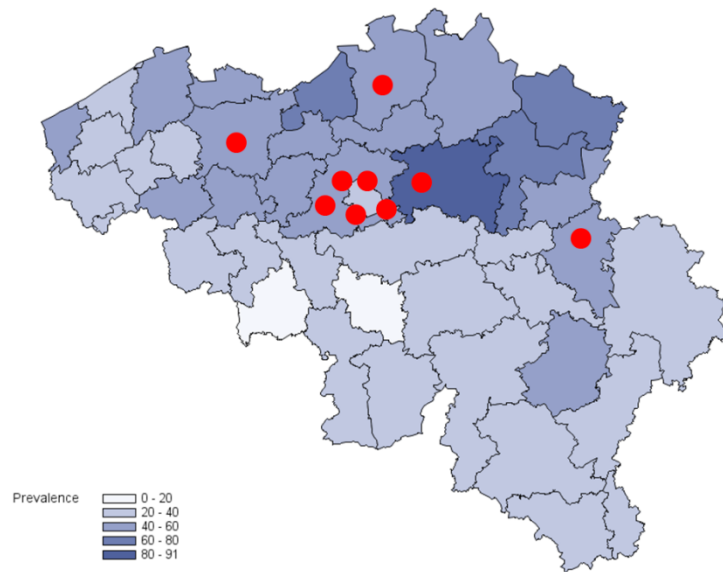


De globale prevalentie van de neuromusculaire aandoeningen in België wordt voorgesteld per woonarrondissement van de patiënten in **figuur 4** voor 2015. Over het algemeen is de door het register geschatte prevalentie hoger in Vlaanderen dan in Wallonië, met een maximum voor het arrondissement Leuven. Deze ongelijke verdeling kan deels worden verklaard door de geografische locatie van de NMRC, die wordt geïllustreerd in **figuur 5**. Het is echter belangrijk om in dat verband geen overhaaste conclusies te trekken. Wanneer wij kijken naar de vanaf 2010 geschatte evolutie van de prevalentie (**figuur 6**), lijkt het er immers op dat de werving van de patiënten jaar na jaar verbetert in het zuiden van het land. Het laatste NMRC dat zich heeft aangesloten bij de overeenkomst (dat van de ULB, verdeeld over twee sites, Erasmus voor de volwassenen en het UKZKF voor de kinderen), is pas aanwezig sinds 2014 en mag momenteel slechts een beperkt aantal patiënten opnemen binnen de overeenkomst, wat overeenstemt met een klein deel van patiënten die effectief worden opgevolgd in het centrum. Dit NMRC beschikt momenteel dus niet over de financiële middelen om in het register alle patiënten op te nemen die er worden opgevolgd, als gevolg van het grote verschil tussen het aantal geconventioneerde en niet-geconventioneerde patiënten. Vanaf 2017 zal dit NMRC al zijn patiënten effectief kunnen opnemen in de overeenkomst - en dus in het register. Hierdoor zullen wij een beter idee kunnen krijgen van de geografische spreiding van de patiënten die regelmatig naar een NMRC gaan.

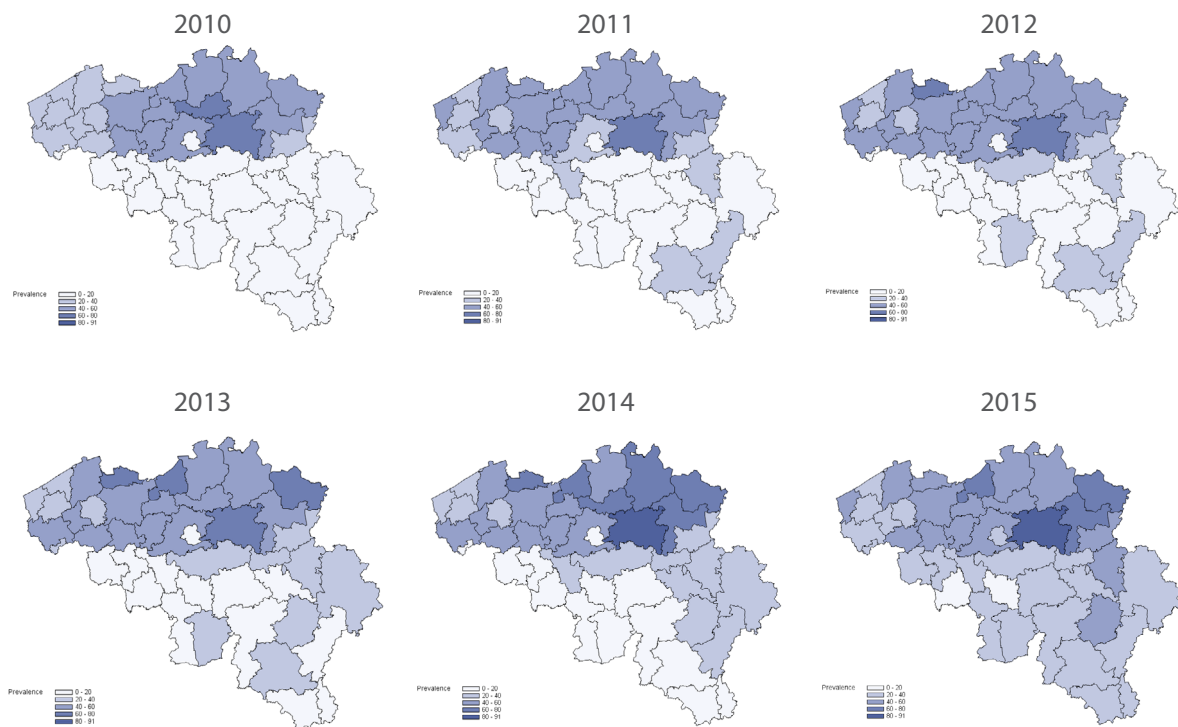
Figuur 4 | De door het BNMDR in 2015 geraamde prevalentie van de neuromusculaire aandoeningen per 100.000 inwoners en per arrondissement van woonst van de patiënt in België



Figuur 5 | Geografische locatie van de NMRC op de kaart die een raming geeft van de prevalentie van de neuromusculaire aandoeningen in België in 2015



Figuur 6 | De door het BNMDR tussen 2010 en 2015 evolutie van de geraamde prevalentie van de neuromusculaire aandoeningen in België



4. Diagnose

4.1. Algemeen

Er kunnen verschillende classificatiesystemen worden gebruikt om de neuromusculaire aandoeningen te beschrijven: de classificatie van het RIZIV (waarin de grote categorieën van neuromusculaire aandoeningen worden beschreven, zie **bijlage 1**), de classificatie van CRAMP (Belgische classificatie die is geïnspireerd op het Nederlandse model)⁽¹⁰⁾, ORPHANET⁽¹⁾, ICD-10⁽¹³⁾ en OMIM⁽¹⁴⁾. De eerste twee classificaties werden ontwikkeld in de context van het Belgische register van neuromusculaire aandoeningen, terwijl de laatste drie internationale classificaties zijn.

Momenteel worden in het register enkel de classificaties van het RIZIV en van CRAMP gebruikt. Het is de bedoeling om vanaf 2017 de drie bijkomende internationale classificaties op te nemen, die automatisch van gegevens zullen worden voorzien op basis van de classificatie van CRAMP.

De gegevensinzameling van 2015 bevat helaas een groot aantal ontbrekende gegevens voor de classificatie van CRAMP, die veel nauwkeuriger is dan de classificatie van het RIZIV. Er zullen maatregelen worden getroffen om de referentiecentra aan te moedigen om dit veld systematisch in te vullen bij de volgende gegevensinzamelingen.

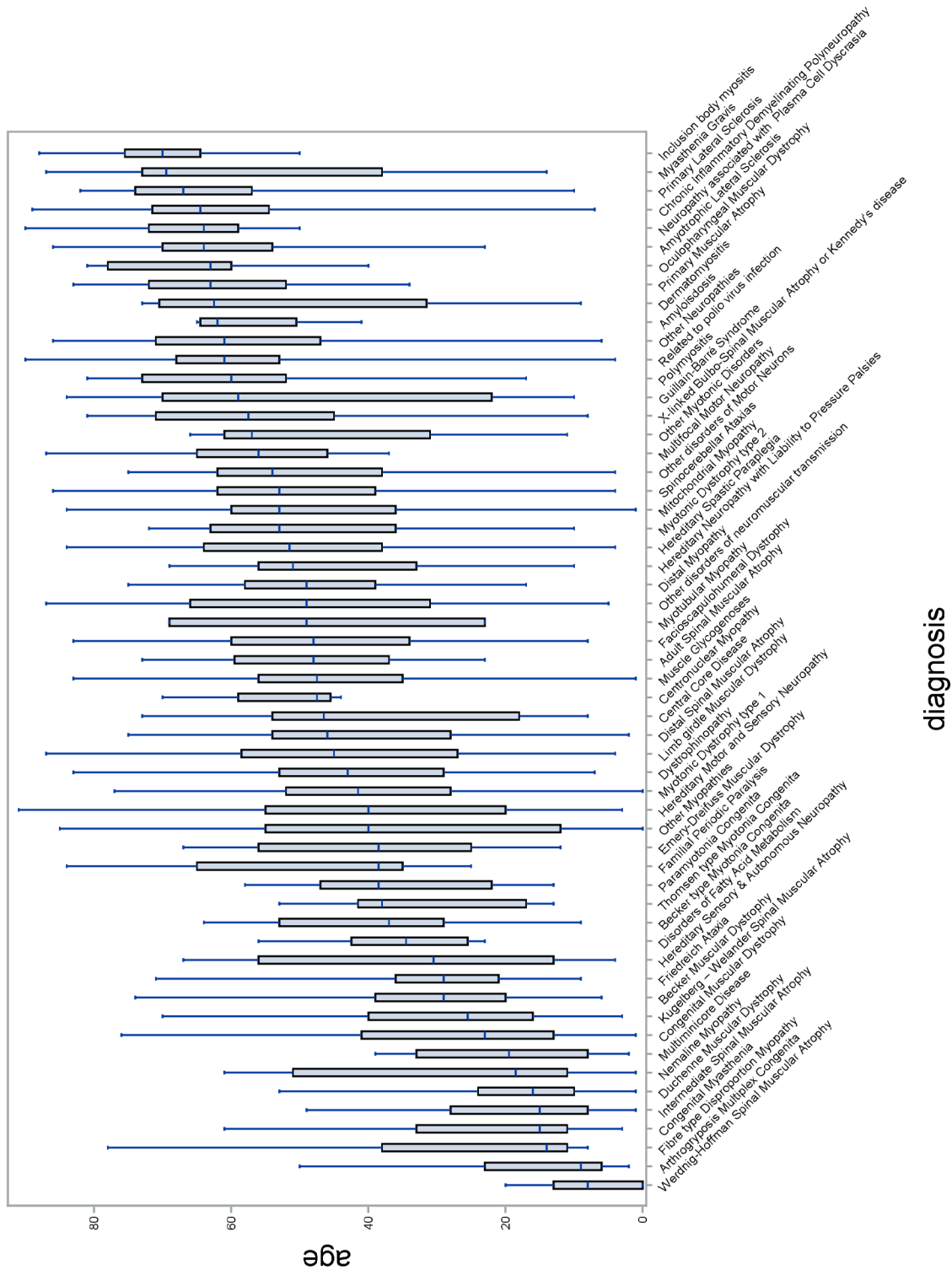
De verdeling van de patiënten in functie van de diagnose van het RIZIV wordt weergegeven in **tabel 2**. De mediane leeftijd van de patiënten in functie van de diagnose wordt geïllustreerd in **figuur 7**.

Tabel 2 | Lijst van het RIZIV met de neuromusculaire aandoeningen, in dalende volgorde van prevalentie in België voor 2015

Neuromuscular diseases (NIHDI classification)	Number of patients	% of BNMDR population	Number of missing CRAMP	% of missing CRAMP
Hereditary Motor and Sensory Neuropathy	624	13.4	326	52 %
Myotonic Dystrophy type 1	513	11	1	0 %
Amyotrophic Lateral Sclerosis	451	9.7	77	17 %
Duchenne Muscular Dystrophy	277	5.9	23	8 %
Hereditary Spastic Paraplegia	270	5.8	161	60 %
Limb girdle Muscular Dystrophy	213	4.6	155	73 %
Chronic Inflammatory Demyelinating Polyneuropathy	212	4.5	177	83 %
Other Neuropathies	191	4.1	115	60 %
Facioscapulohumeral Dystrophy	186	4	0	0 %
Other Myopathies	164	3.5	127	77 %
Spinocerebellar Ataxias	157	3.4	112	71 %
Postpolio Syndrome	113	2.4	19	17 %
Congenital Muscular Dystrophy	106	2.3	87	82 %
Mitochondrial Myopathy	91	1.9	85	93 %
Intermediate Spinal Muscular Atrophy	84	1.8	0	0 %
Other disorders of neuromuscular transmission	81	1.7	36	44 %
Kugelberg – Welander Spinal Muscular Atrophy	74	1.6	0	0 %
Muscle Glycogenoses	57	1.2	21	37 %
Becker Muscular Dystrophy	57	1.2	7	12 %
Friedreich Ataxia	57	1.2	0	0 %
Primary Lateral Sclerosis	53	1.1	0	0 %
Distal Spinal Muscular Atrophy	51	1.1	42	82 %
Dystrophinopathy	45	1	0	0 %
Other disorders of Motor Neurons	38	0.8	33	87 %
Inclusion body myositis	37	0.8	32	86 %

Neuromuscular diseases (NIHDI classification)	Number of patients	% of BNMDR population	Number of missing CRAMP	% of missing CRAMP
Multifocal Motor Neuropathy	33	0.7	0	0 %
Guillain-Barré Syndrome	31	0.7	19	61 %
Distal Myopathy	29	0.6	17	59 %
Hereditary Neuropathy with Liability to Pressure Palsies	27	0.6	0	0 %
Arthrogryposis Multiplex Congenita	24	0.5	0	0 %
Myasthenia Gravis	23	0.5	5	22 %
Central Core Disease	22	0.5	19	86 %
Neuropathy associated with Plasma Cell Dyscrasia	22	0.5	3	14 %
Myotonic Dystrophy type 2	21	0.4	0	0 %
Polymyositis	20	0.4	9	45 %
Becker type Myotonia Congenita	19	0.4	0	0 %
Congenital Myasthenia	17	0.4	13	76 %
Adult Spinal Muscular Atrophy	16	0.3	0	0 %
Primary Muscular Atrophy	15	0.3	0	0 %
Nemaline Myopathy	14	0.3	12	86 %
X-linked Bulbo-Spinal Muscular Atrophy or Kennedy's disease	14	0.3	0	0 %
Oculopharyngeal Muscular Dystrophy	14	0.3	0	0 %
Hereditary Sensory and Autonomous Neuropathy	12	0.3	9	75 %
Emery-Dreifuss Muscular Dystrophy	12	0.3	8	67 %
Paramyotonia Congenita	10	0.2	0	0 %
Familial Periodic Paralysis	10	0.2	6	60 %
Werdnig-Hoffman Spinal Muscular Atrophy	9	0.2	0	0 %
Thomsen type Myotonia Congenita	8	0.2	0	0 %
Disorders of Fatty Acid Metabolism	8	0.2	4	50 %
Dermatomyositis	8	0.2	7	88 %
Fibre type Disproportion Myopathy	7	0.1	7	100 %
Multiminicore Disease	6	0.1	5	83 %
Other Myotonic Disorders	5	0.1	0	0 %
Centronuclear Myopathy	4	0.1	2	50 %
Amyloidosis	4	0.1	0	0 %
Myotubular Myopathy	3	0.1	0	0 %
Unknown	1	0.0	1	100 %
Total	4670	100	1782	37 %

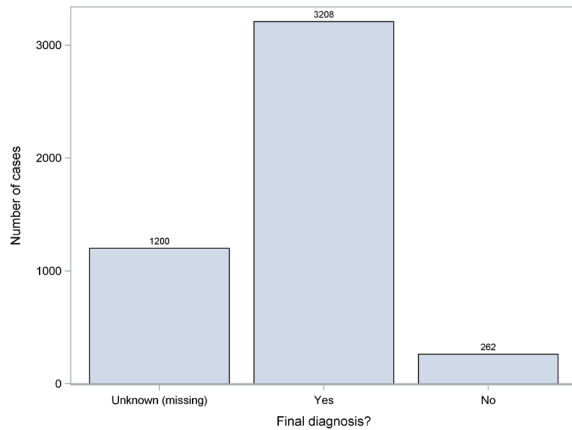
Figuur 7 | Mediane leeftijd van de patiënten in functie van de diagnose van het RIZIV (bron: BNMDR 2015)



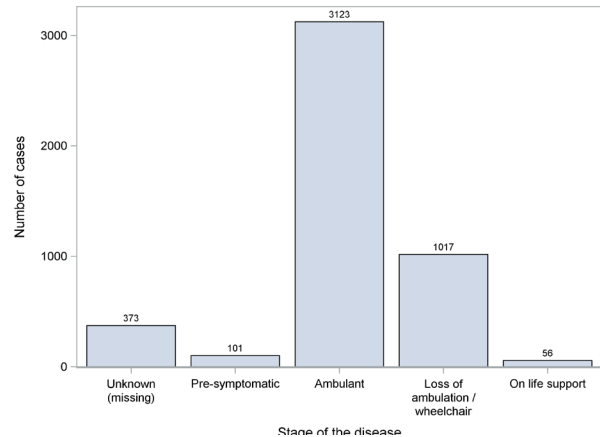
diagnosis

De status van de diagnose (definitief of niet) en het stadium van de ziekte worden geïllustreerd in **figuur 8** en **figuur 9**. Gezien de grote diversiteit van de in het register opgenomen aandoeningen is de interpretatie van deze algemene beschrijvende gegevens tamelijk beperkt. Het is echter interessant om het belang van de ontbrekende gegevens te kunnen beoordelen voor deze variabelen.

Figuur 8 | Status van de diagnose (bron : BNMDR 2015)



Figuur 9 | Stadium van de ziekte (bron : BNMDR 2015)



Het aantal overlijdens per diagnose en per NMRC wordt tot slot weergegeven in **tabel 3**. De meeste overlijdens komen voor bij patiënten met amyotrofe laterale sclerose (96/152, zijnde 63% overlijdens).

Tabel 3 | Overlijdens per diagnose (bron: BNMDR 2015)

NIHDI classification	N
Congenital Muscular Dystrophy	3
Myotonic Dystrophy type 1	16
Central Core Disease	1
Duchenne Muscular Dystrophy	8
Nemaline Myopathy	1
Muscle Glycogenoses	1
Mitochondrial Myopathy	2
Inclusion body myositis	1
Myasthenia Gravis	1
Other disorders of neuromuscular transmission	2
Amyotrophic Lateral Sclerosis	96
Primary Muscular Atrophy	1
Related to polio virus infection	2
Primary Lateral Sclerosis	2
Werdnig-Hoffman Spinal Muscular Atrophy	2
Intermediate Spinal Muscular Atrophy	1
Kugelberg – Welander Spinal Muscular Atrophy	1
Other disorders of Motor Neurons	1
Hereditary Motor and Sensory Neuropathy	1
Other Neuropathies	3
Limb girdle Muscular Dystrophy	2
Spinocerebellar Ataxias	3
Arthrogryposis Multiplex Congenita	1
Total	152

4.2. Analyse van de tien meest voorkomende aandoeningen in het register

Voor de tien meest voorkomende aandoeningen in het register worden, na een korte algemene beschrijving, de volgende analyses voorgesteld, aandoening per aandoening:

- Demografische gegevens
- De status van de diagnose (definitief of niet)
- De genetische bevestiging (indien van toepassing)
- Het stadium van de ziekte

Wat de kaarten betreft met een voorstelling van de prevalentiegegevens van elke ziekte voor België, dient bijzondere aandacht te worden besteed aan de schaal. De schaal van elke kaart werd immers zodanig gekozen om de prevalentiegegevens van een individuele ziekte zo goed mogelijk weer te geven. Elk arrondissement kan dus worden vergeleken met een ander voor eenzelfde aandoening (binnen dezelfde kaart), maar de kleurnuances van de verschillende kaarten kunnen niet onderling worden vergeleken aangezien de schalen verschillen.

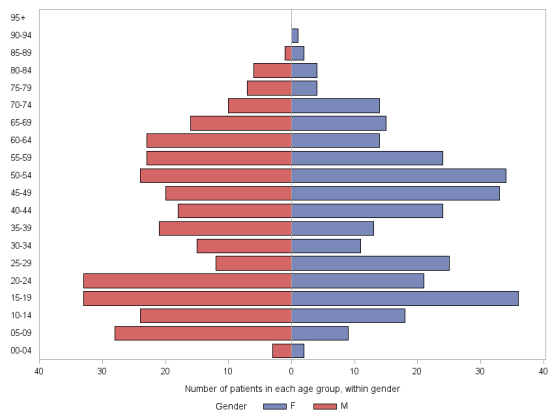
4.2.1. **Hereditaire motorische en sensorische neuropathie (hereditary motor and sensory neuropathy, HMSN)**

Deze erfelijke neuropathie, die ook wel ziekte van Charcot-Marie-Tooth (CMT) wordt genoemd, omvat verschillende subtypes die zijn ingedeeld op basis van de fysiopathologie (axonaal of demyeliniserend), de wijze van overerving (autosomaal dominant, autosomaal recessief of X-chromosomaal), de beginleeftijd (tijdens de kinderjaren of op volwassen leeftijd) en de genetische mutatie⁽¹⁵⁾.

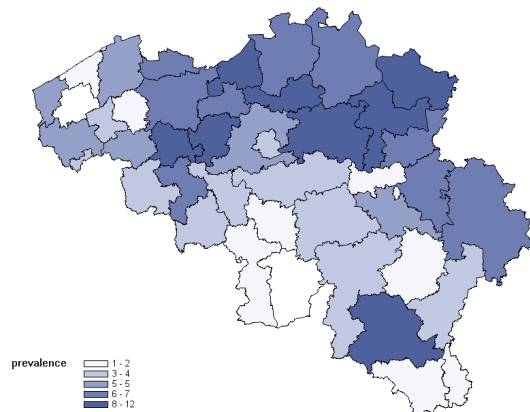
In het BNMDR wordt de prevalentie van de ziekte voor 2015 geraamd op 5,6/100.000 inwoners (7/100.000 inwoners in Vlaanderen, 3,05 in Brussel en 3,73 in Wallonië). Hoewel dit wellicht duidelijk is onderschat, situeert deze prevalentieraming zich binnen de waarden die kunnen worden teruggevonden in de internationale literatuur (van 3,1 tot 82,3/100.000 inwoners, met een mediaan van 10/100.000 inwoners)⁽¹⁶⁾. De waargenomen noord-zuidgradiënt houdt waarschijnlijk verband met een ondervertegenwoordiging van de patiënten uit het zuiden van het land in de NMRC.

De demografische gegevens betreffende de motorische en sensorische neuropathie worden weergegeven in **figuur 10** en **figuur 11**. De status van de diagnose (definitief of niet), de genetische bevestiging en het stadium van de ziekte worden respectievelijk geïllustreerd in **figuur 12**, **figuur 13** en **figuur 14**.

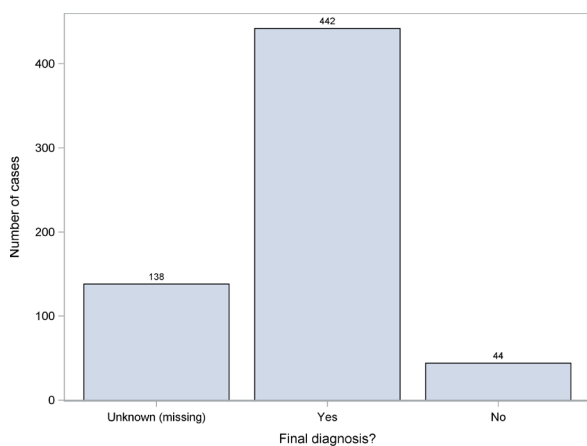
Figuur 10 | Motorische en sensorische neuropathie: spreiding van de leeftijd volgens geslacht (België, 2015)



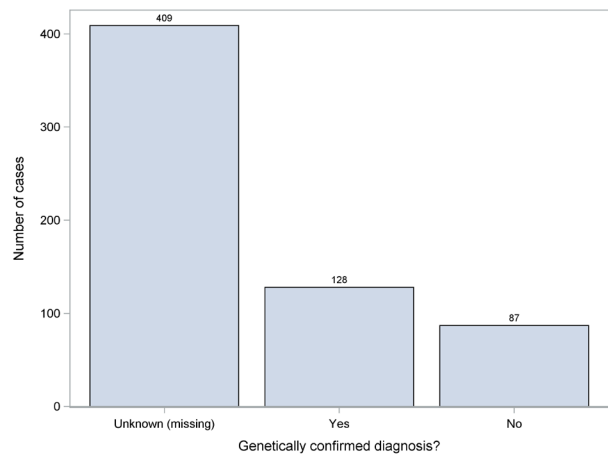
Figuur 11 | Motorische en sensorische neuropathie: prevalentie / 100.000 inwoners (België, 2015)



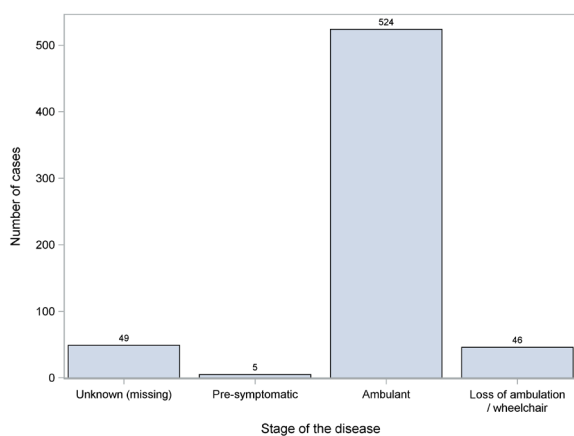
Figuur 12 | Motorische en sensorische neuropathie: status van de diagnose (België, 2015)



Figuur 13 | Motorische en sensorische neuropathie: genetische bevestiging (België, 2015)



Figuur 14 | Motorische en sensorische neuropathie: stadium van de ziekte (België 2015)



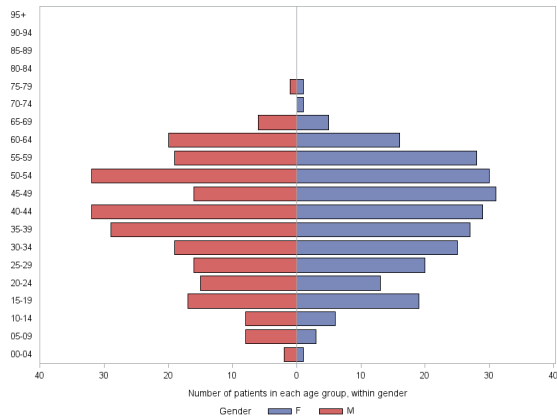
4.2.2. Myotone dystrofie type 1 (myotonic dystrophy type 1, MD)

Myotone dystrofie type 1 of ziekte van Steinert is een erfelijke aandoening die autosomaal dominant wordt overgedragen. Ze wordt gekenmerkt door een langzaam toenemende spierzwakte in de ledematen, die begint ter hoogte van de handen en voeten en zich geleidelijk kan uitbreiden naar de proximale spieren. Er kunnen zich ook geassocieerde systemische complicaties voordoen, die het maagdarmkanaal, de baarmoeder, de ademhalings- en hartspieren, de ooglenzen en het endocrien systeem aantasten. De ziekte kan zich op eender welke leeftijd manifesteren, zelf in de vroege kinderjaren⁽¹⁷⁾.

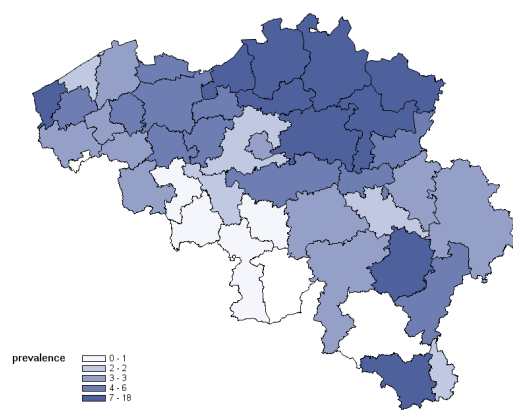
De door het BNMDR geraamde prevalentie voor België bedraagt 4,6/100.000 inwoners (5,9 in Vlaanderen, 2,9 in Brussel en 2,7 in Wallonië). Net als voor de meeste ziekten die in dit verslag worden beschreven, houdt de noord-zuidgradiënt wellicht verband met een ondervertegenwoordiging van de patiënten uit het zuiden van het land in de NMRC. In de internationale literatuur ligt de prevalentie voor Europa tussen 1,2 en 14,3/100.000 inwoners^(18;19). In andere delen van de wereld is de aandoening hetzij afwezig, zoals bij de Bantoebevolking van Zuid-Afrika, hetzij in veel grotere mate aanwezig, zoals in bepaalde regio's van Quebec, waar de prevalentie wordt geraamd op 189 gevallen/100.000 inwoners⁽¹⁹⁾.

De demografische gegevens betreffende myotone dystrofie type 1 worden weergegeven in **figuur 15** en **figuur 16**. De status van de diagnose (definitief of niet), de genetische bevestiging en het stadium van de ziekte worden respectievelijk geïllustreerd in **figuur 17**, **figuur 18** en **figuur 19**.

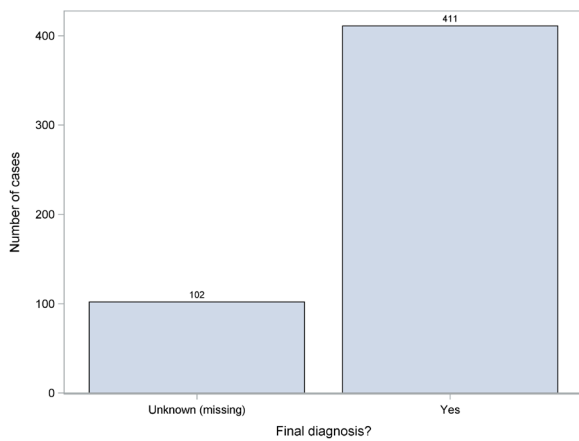
Figuur 15 | Myotone dystrofie type 1: spreiding van de leeftijd volgens geslacht (België, 2015)



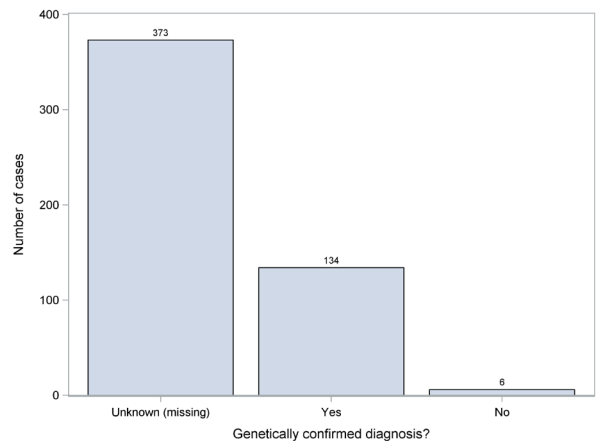
Figuur 16 | Myotone dystrofie type 1: prevalentie / 100.000 inwoners (België, 2015)



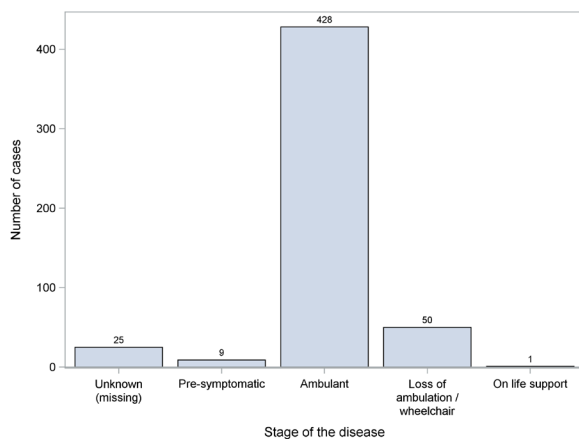
Figuur 17 | Myotone dystrofie type 1: status van de diagnose (België, 2015)



Figuur 18 | Myotone dystrofie type 1: genetische bevestiging (België, 2015)



Figuur 19 | Myotone dystrofie type 1: stadium van de ziekte (België, 2015)



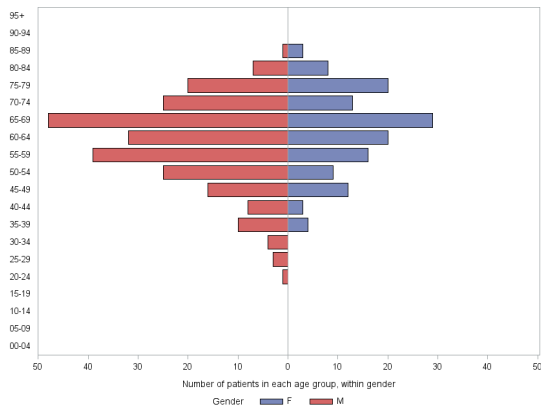
4.2.3. Amyotrofe laterale sclerose (amyotrophic lateral sclerosis, ALS)

Amyotrofe laterale sclerose, die soms ook de ziekte van Charcot wordt genoemd naar de eerste beschrijver en in de VS is gekend als de "Lou Gehrig disease", naar een bekende baseballspeler die eraan leed, is de bekendste van de motorneuronaandoeningen. Deze aandoening wordt gekenmerkt door een progressieve degeneratie van motorneuronen in de voorhoorn van het ruggenmerg, van de motorische kernen van bepaalde hersenzenuwen en van de corticospinale/bulbaire vezelbundels. Dit leidt tot een progressieve verlamming van alle skeletspieren van de ledematen, de romp en de slik-, kauw- en spraakspieren. Voor de meeste patiënten bedraagt de levensverwachting minder dan 5 jaar (vanaf het moment waarop de ziekte uitbreekt). Bij de overgrote meerderheid van de gevallen is de ziekte sporadisch. 5% tot 10% van de gevallen zijn echter familiaal, voornamelijk met een autosomaal dominante overerving, maar in zeldzame gevallen ook autosomaal recessief of X-chromosomaal⁽²⁰⁾.

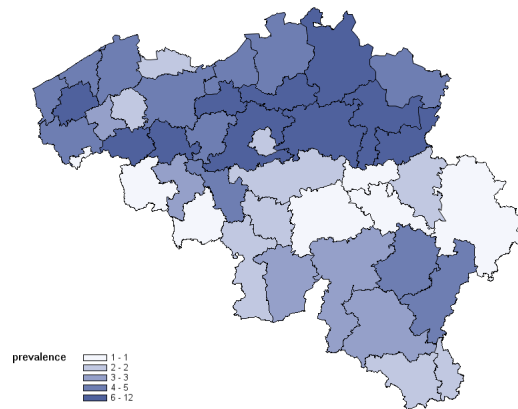
De door het BNMDR geraamde prevalentie voor België bedraagt 4/100.000 inwoners (5,5 in Vlaanderen, 2 in Brussel en 2 in Wallonië). Het verschil dat tussen het noorden en het zuiden van het land wordt waargenomen op het vlak van de prevalentie, houdt wellicht verband met een ondervertegenwoordiging van de patiënten uit het zuiden van het land in de NMRC. In de literatuur vinden wij een prevalentiemarge tussen 1,07 en 11,31/100.000 inwoners terug⁽¹⁶⁾.

De demografische gegevens betreffende amyotrofe laterale sclerose worden weergegeven in **figuur 20** en **figuur 21**. De status van de diagnose (definitief of niet), de genetische bevestiging en het stadium van de ziekte worden respectievelijk geïllustreerd in **figuur 22**, **figuur 23** en **figuur 24**.

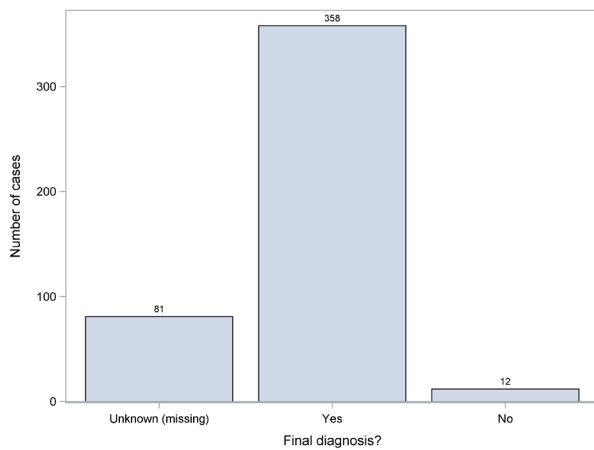
Figuur 20 | Amyotrofe laterale sclerose: spreiding van de leeftijd volgens geslacht (België, 2015)



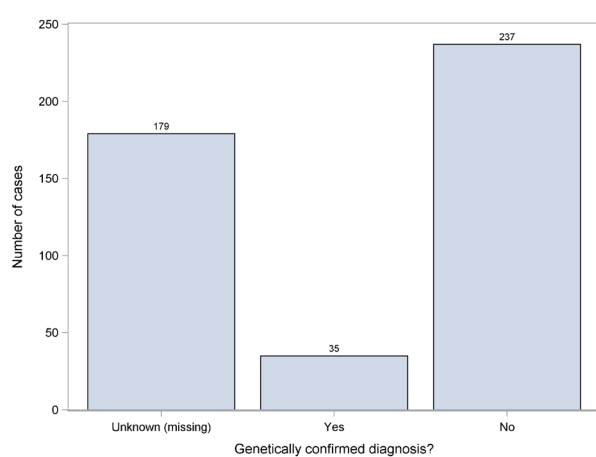
Figuur 21 | Amyotrofe laterale sclerose: prevalentie / 100.000 inwoners (België, 2015)



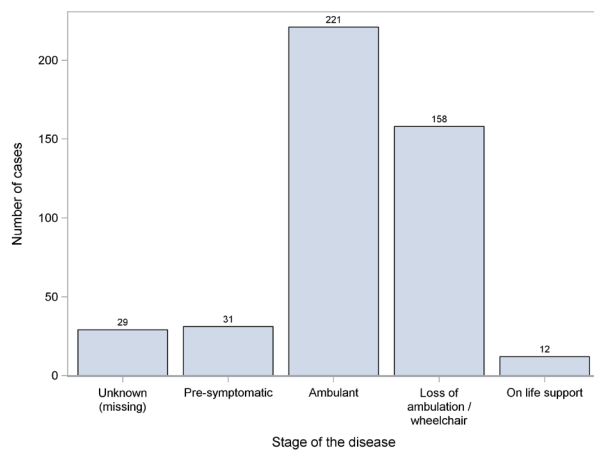
Figuur 22 | Amyotrofe laterale sclerose: status van de diagnose (België, 2015)



Figuur 23 | Amyotrofe laterale sclerose: genetische bevestiging (België, 2015)



Figuur 24 | Amyotrofe laterale sclerose: stadium van de ziekte (België, 2015)



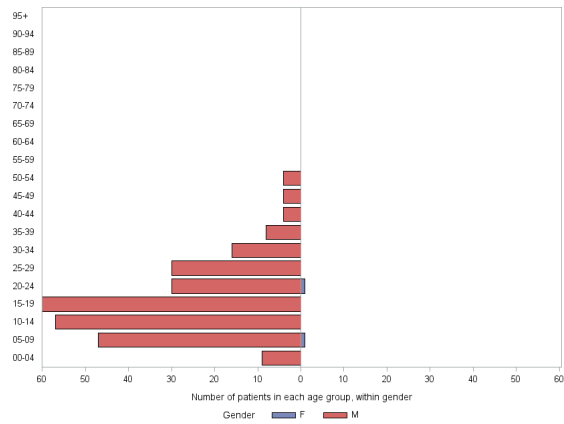
4.2.4. Spierdystrofie van Duchenne (duchenne muscular dystrophy, DMD)

Spierdystrofie van Duchenne is een genetische X-chromosoomgebonden spierziekte. Bij een derde van de gevallen is er echter sprake van een spontane mutatie. Het natuurlijke verloop van de ziekte wordt gekenmerkt door een progressieve spierzwakte ter hoogte van de onderste ledematen, waardoor de patiënten steeds vaker vallen tussen de leeftijd van 2 en 6 jaar. Tussen 6 en 12 jaar breidt de spierzwakte zich verder uit en neemt de spierkracht in de bovenste ledematen en de romp ook geleidelijk af. Het kind krijgt het moeilijk om te stappen en wordt tussen de leeftijd van 9,5 en 13 jaar afhankelijk van een rolstoel. De ademhalingsfunctie gaat achteruit door de aantasting van de ademhalingsspieren en de thoracale anatomie (kyfoscoliose). Er kan ook sprake zijn van een cardiomyopathie. De patiënt overlijdt doorgaans aan het einde van de adolescentie als gevolg van hartfalen en ademhalingsinsufficiëntie. De levensverwachting van de patiënten is vandaag toegenomen, omdat de behandelingen met corticoïden, de scolioseoperatie en de niet-invasieve beademing de natuurlijke evolutie van de ziekte hebben veranderd. Er bestaan ook nieuwe geneesmiddelen die zich specifiek richten op welbepaalde mutaties⁽²¹⁻²³⁾.

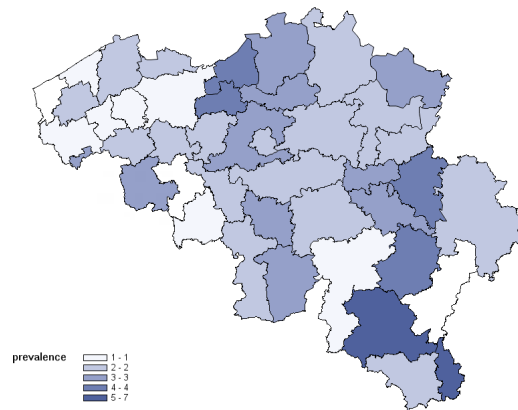
De door het BNMDR geraamde prevalentie voor België bedraagt 2,5/100.000 inwoners (2,6 in Vlaanderen, 2 in Brussel en 2,5 in Wallonië). Deze raming sluit aan bij degene uit de recente internationale literatuur, die de prevalentie van de ziekte tussen 0,7 en 4,7/100.000 inwoners schat^(16;24;25).

De demografische gegevens betreffende spierdystrofie van Duchenne worden weergegeven in **figuur 25** en **figuur 26**. De status van de diagnose (definitief of niet), de genetische bevestiging en het stadium van de ziekte worden respectievelijk geïllustreerd in **figuur 27**, **figuur 28** en **figuur 29**. De specifieke gegevens die in het kader van het internationale netwerk "TREAT-NMD" zijn ingezameld voor spierdystrofie van Duchenne en spinale musculaire atrofie komen later aan bod in een ander hoofdstuk.

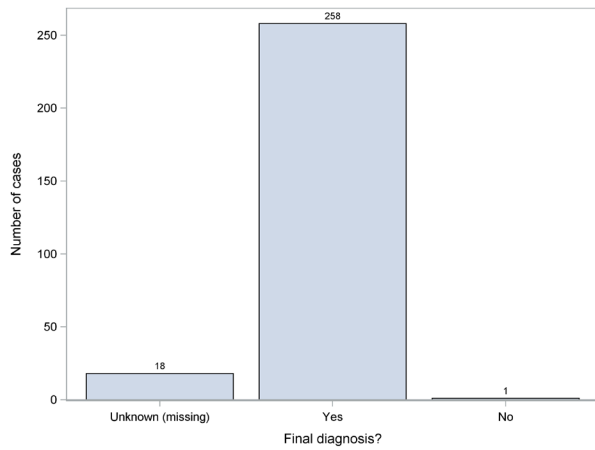
Figuur 25 | Spierdystrofie van Duchenne: spreiding van de leeftijd volgens geslacht (België, 2015)



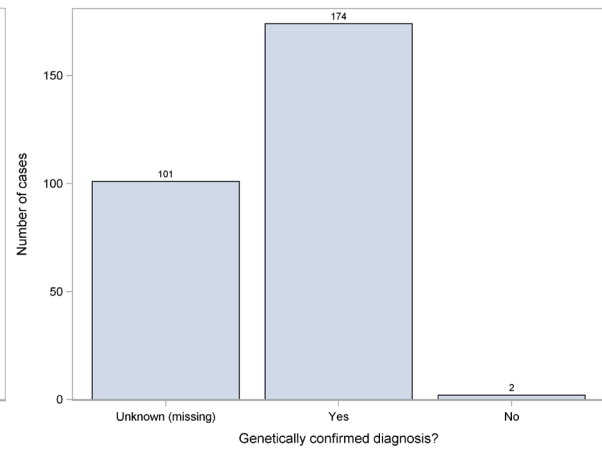
Figuur 26 | Spierdystrofie van Duchenne: prevalentie / 100.000 inwoners (België, 2015)



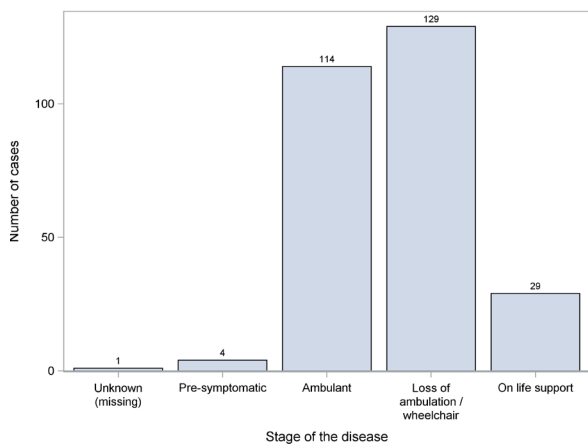
Figuur 27 | Spierdystrofie van Duchenne: status van de diagnose (België, 2015)



Figuur 28 | Spierdystrofie van Duchenne: genetische bevestiging (België, 2015)



Figuur 29 | Spierdystrofie van Duchenne: stadium van de ziekte (België, 2015)



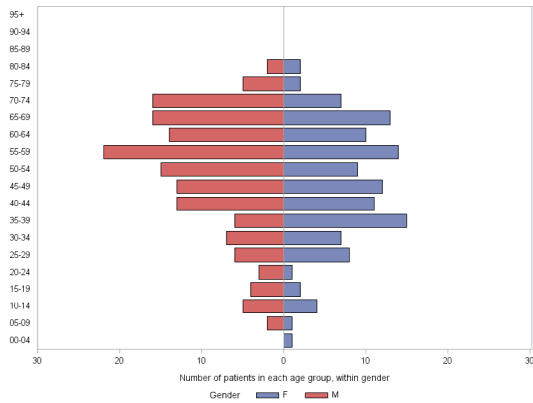
4.2.5. **Hereditaire spastische paraplegie (hereditary spastic paraplegia, HSP)**

Hereditaire spastische paraplegie (ziekte van Strumpell-Lorrain) is een retrograde en bilaterale neurodegeneratieve aandoening die vooral de gekruiste en directe corticospinale bundels aantast en wordt gekenmerkt door een traag progressieve symmetrische spastische paraparese. Het fenotype kan aanleiding geven tot verschillende mutaties (er zijn momenteel 18 genen en 50 loci geïdentificeerd). De overerving kan autosomaal dominant, autosomaal recessief of X-chromosomaal zijn. De eerste symptomen treden meestal op in het 2^e of 3^e decennium van het leven, maar kunnen zich ook vroeger (in het 1^e decennium) of veel later (tot het 7^e decennium) manifesteren⁽²⁶⁾.

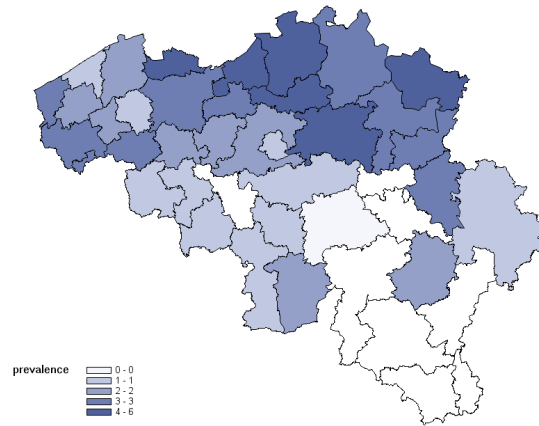
Volgens het BNMDR bedraagt de prevalentie van hereditaire spastische paraplegie in België naar schatting 2,4/100.000 inwoners (3,4 in Vlaanderen, 1,2 in Brussel en 1 in Wallonië). Het verschil dat tussen het noorden en het zuiden van het land wordt waargenomen, houdt wellicht verband met een ondervertegenwoordiging van de patiënten uit het zuiden van het land in het register. In de internationale literatuur wordt de prevalentie geraamd tussen 0,1 en 10/100.000 inwoners⁽²⁶⁻²⁸⁾.

De demografische gegevens betreffende hereditaire spastische paraplegie worden weergegeven in **figuur 30** en **figuur 31**. De status van de diagnose (definitief of niet), de genetische bevestiging en het stadium van de ziekte worden respectievelijk geïllustreerd in **figuur 32**, **figuur 33** en **figuur 34**.

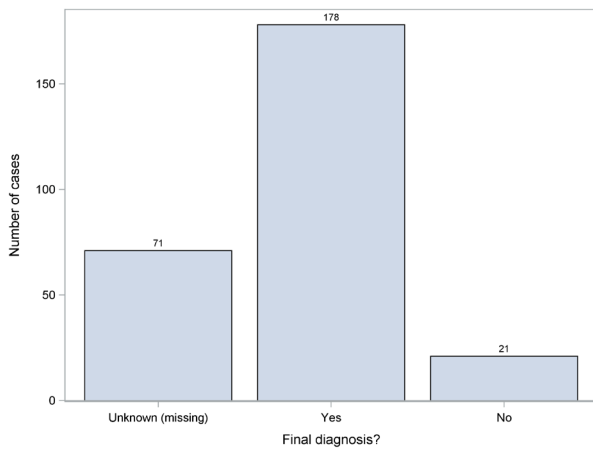
Figuur 30 | Hereditaire spastische paraplegie: spreiding van de leeftijd volgens geslacht (België, 2015)



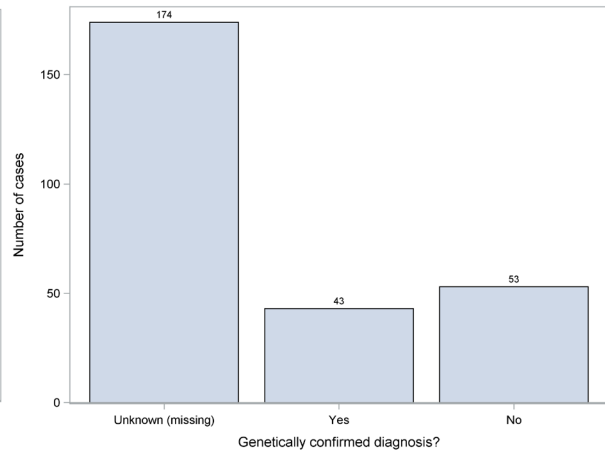
Figuur 31 | Hereditaire spastische paraplegie: prevalentie / 100.000 inwoners (België, 2015)



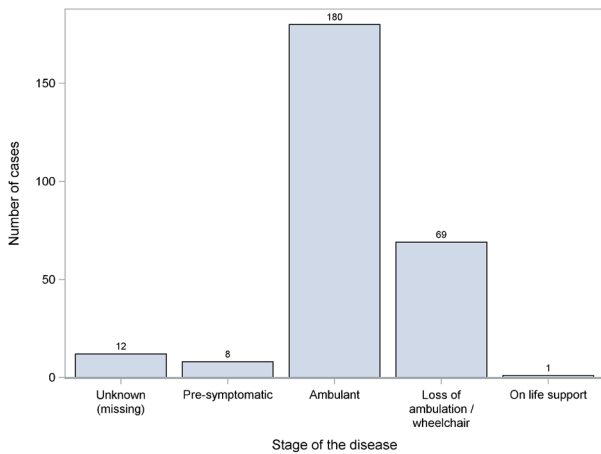
Figuur 32 | Hereditaire spastische paraplegie: status van de diagnose (België, 2015)



Figuur 33 | Hereditaire spastische paraplegie: genetische bevestiging (België, 2015)



Figuur 34 | Hereditaire spastische paraplegie: stadium van de ziekte (België, 2015)



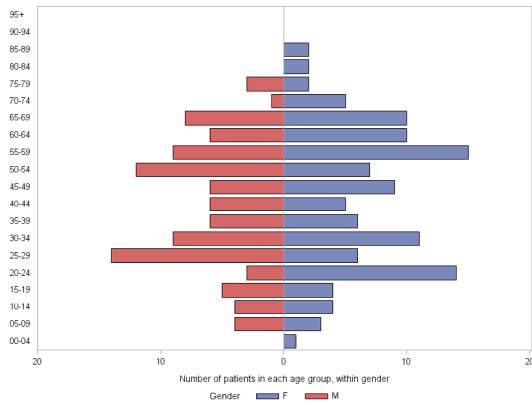
4.2.6. Bekkengordeldystrofie (limb girdle muscular dystrophy, LGMD)

De spierdystrofieën van de gordels zijn een heterogene groep van erfelijke aandoeningen met een autosomaal dominante (type 1) of recessieve overerving (type 2). Klinisch gezien lijken deze aandoeningen op spierdystrofie van Duchenne of Becker, met uitzondering van het feit dat de ziekte in dezelfde verhouding voorkomt bij mannen en vrouwen⁽²⁹⁾.

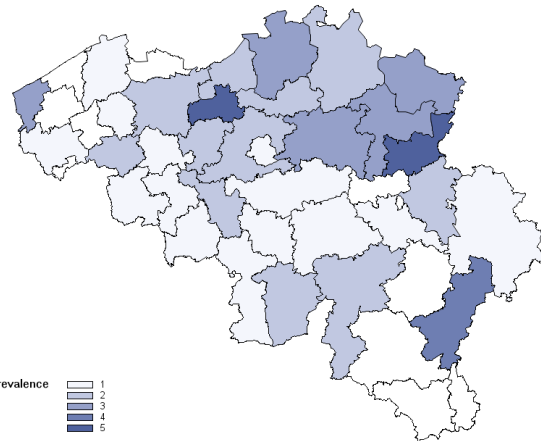
Volgens het BNMDR bedraagt de prevalentie van bekkengordeldystrofie in België naar schatting 1,9/100.000 inwoners (2,4 in Vlaanderen, 0,7 in Brussel en 1,3 in Wallonië). Het verschil dat tussen het noorden en het zuiden van het land wordt waargenomen op het vlak van de prevalentie, valt te verklaren door een ondervertegenwoordiging van de patiënten uit het zuiden van het land in de NMRC. In de internationale literatuur wordt de prevalentie geraamd tussen 0,81 en 6,9/100.000 inwoners^(16;24).

De demografische gegevens betreffende bekkengordeldystrofie worden weergegeven in **figuur 35** en **figuur 36**. De status van de diagnose (definitief of niet), de genetische bevestiging en het stadium van de ziekte worden respectievelijk geïllustreerd in **figuur 37**, **figuur 38** en **figuur 39**.

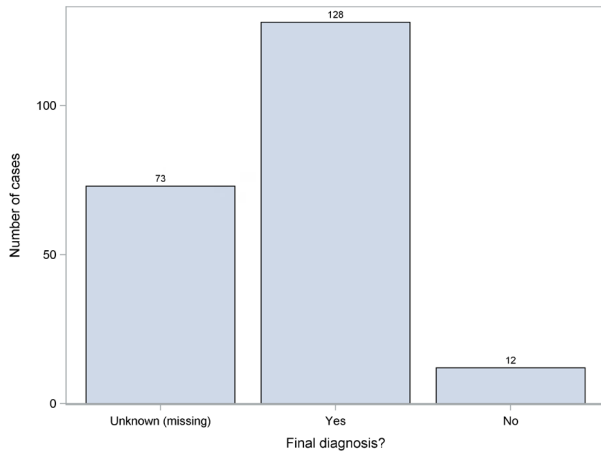
Figuur 35 | Bekkengordeldystrofie: spreiding van de leeftijd volgens geslacht (België, 2015)



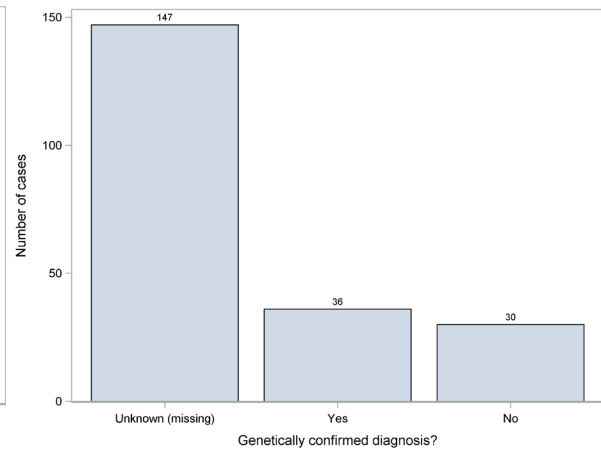
Figuur 36 | Bekkengordeldystrofie: prevalentie / 100.000 inwoners (België, 2015)



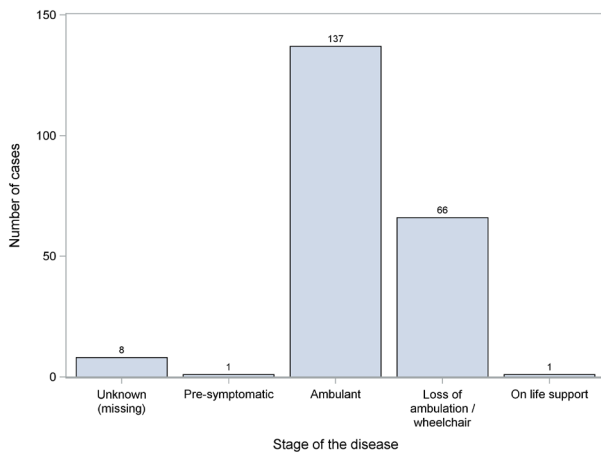
Figuur 37 | Bekkengordeldystrofie: status van de diagnose (België, 2015)



Figuur 38 | Bekkengordeldystrofie: genetische bevestiging (België, 2015)



Figuur 39 | Bekkengordeldystrofie: stadium van de ziekte (België, 2015)



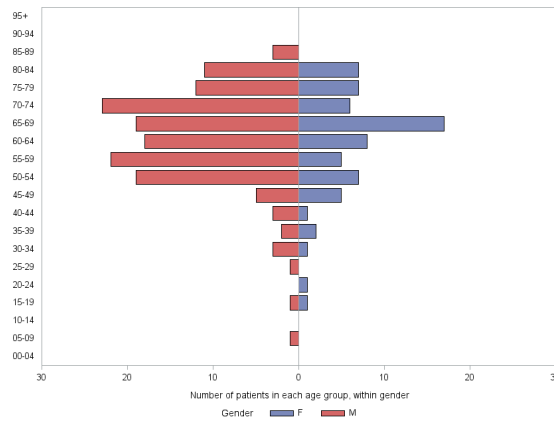
4.2.7. Chronische inflammatoire demyeliniserende polyneuropathie (chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy, CIDP)

Chronische inflammatoire demyeliniserende polyneuropathie is een motorische-sensorische, chronische en progressieve aandoening van de perifere zenuwen. Op klinisch vlak wordt ze gekenmerkt door een algemene en symmetrische spierzwakte, areflexie en gevoelsstoornissen. De etiologie is onbekend, maar de ziekte kan ontstaan als gevolg van een infectie, een inenting, een operatie, een trauma of een zwangerschap. De ziekte treedt doorgaans op bij volwassenen tussen 30 en 60 jaar, maar kan op elke leeftijd uitbreken, zelfs bij jonge kinderen⁽³⁰⁾.

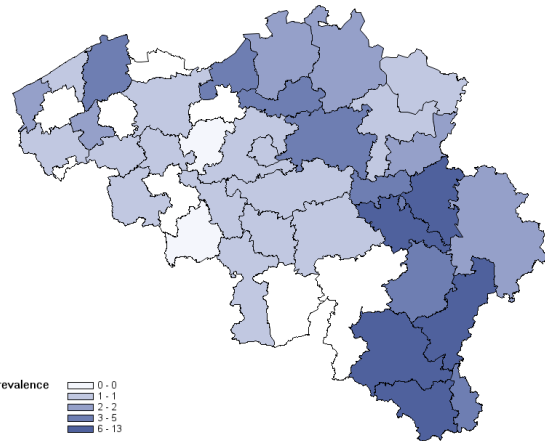
De door het BNMDR geraamde prevalentie voor België bedraagt 1,9/100.000 inwoners (1,6 in Vlaanderen, 0,9 in Brussel en 2,8 in Wallonië). Deze cijfers liggen in de lijn van de ramingen die kunnen worden teruggevonden in de internationale literatuur, zijnde 0,67 tot 8,9/100.000 inwoners⁽¹⁶⁾.

De demografische gegevens betreffende chronische inflammatoire demyeliniserende polyneuropathie worden weergegeven in **figuur 40** en **figuur 41**. De status van de diagnose (definitief of niet) en het stadium van de ziekte worden geïllustreerd in **figuur 42** en **figuur 43**.

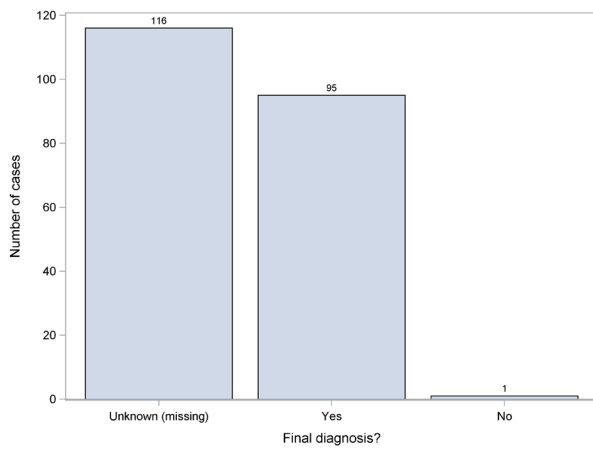
Figuur 40 | CIDP: spreiding van de leeftijd volgens geslacht (België, 2015)



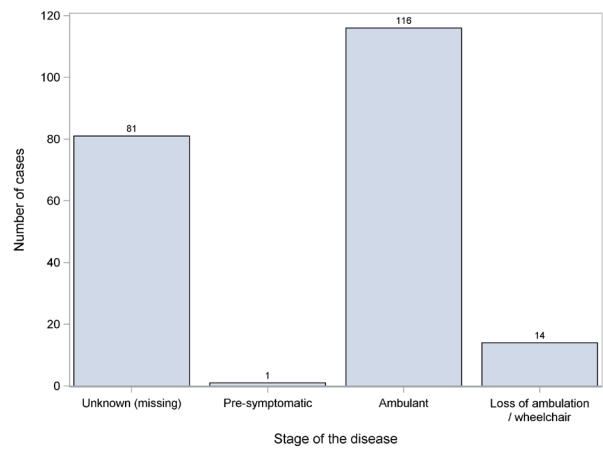
Figuur 41 | CIDP: prevalentie / 100.000 inwoners (België, 2015)



Figuur 42 | CIDP: status van de diagnose (België, 2015)



Figuur 43 | CIDP: stadium van de ziekte (België, 2015)



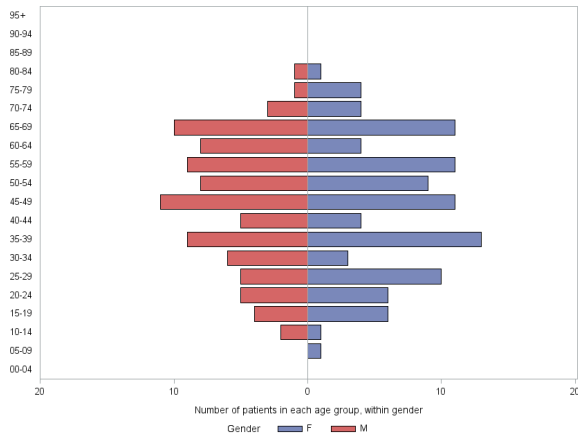
4.2.8. Facioscapulohumerale dystrofie (facioscapulohumeral dystrophy, FSHD)

Facioscapulohumerale dystrofie is een erfelijke aandoening die autosomaal dominant wordt overgedragen. Ze wordt in het begin gekenmerkt door een afname van de spierkracht ter hoogte van het gezicht en de schouders. Na verloop van tijd kan de spierzwakte zich ook uitbreiden naar de onderste en bovenste ledematen en de buikspieren. De eerste symptomen treden doorgaans op tussen de leeftijd van 3 en 44 jaar, maar in de literatuur⁽³¹⁾ werd ook melding gemaakt van een latere beginleeftijd.

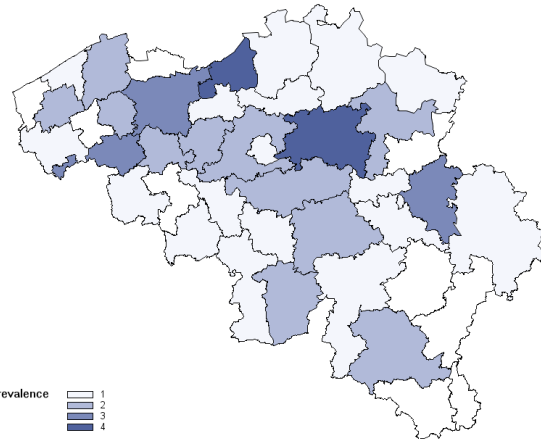
Volgens het BNMDR bedraagt de prevalentie van facioscapulohumerale dystrofie in België naar schatting 1,7/100.000 inwoners (1,8 in Vlaanderen, 1,4 in Brussel en 1,5 in Wallonië). In de internationale literatuur wordt de prevalentie geraamd tussen 0,5 en 6,8/100.000 inwoners^(16;32).

De demografische gegevens betreffende facioscapulohumerale dystrofie worden weergegeven in **figuur 44** en **figuur 45**. De status van de diagnose (definitief of niet), de genetische bevestiging en het stadium van de ziekte worden respectievelijk geïllustreerd in **figuur 46**, **figuur 47** en **figuur 48**.

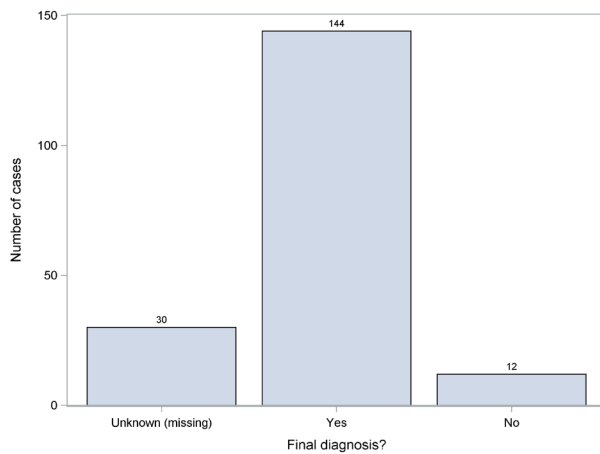
Figuur 44 | Facioscapulohumerale dystrofie: spreiding van de leeftijd volgens geslacht (België, 2015)



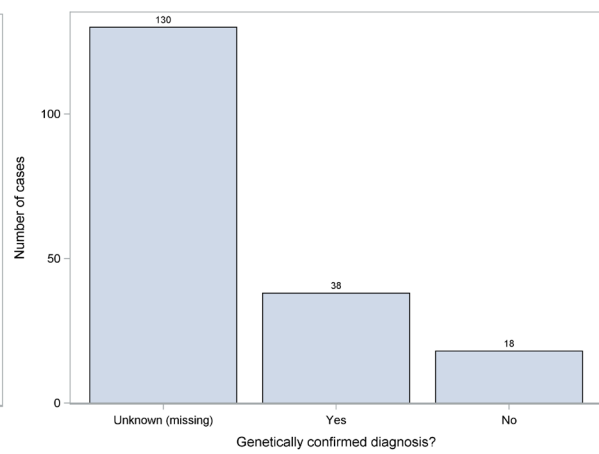
Figuur 45 | Facioscapulohumerale dystrofie: prevalentie / 100 000 inwoners (België, 2015)



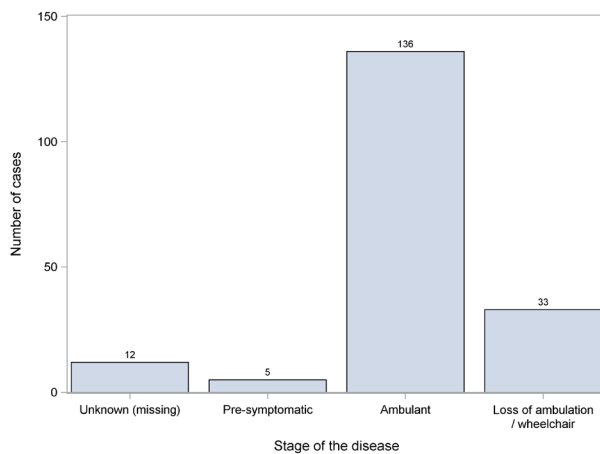
Figuur 46 | Facioscapulohumerale dystrofie: status van de diagnose (België, 2015)



Figuur 47 | Facioscapulohumerale dystrofie: genetische bevestiging (België, 2015)



Figuur 48 | Facioscapulohumerale dystrofie: stadium van de ziekte (België, 2015)



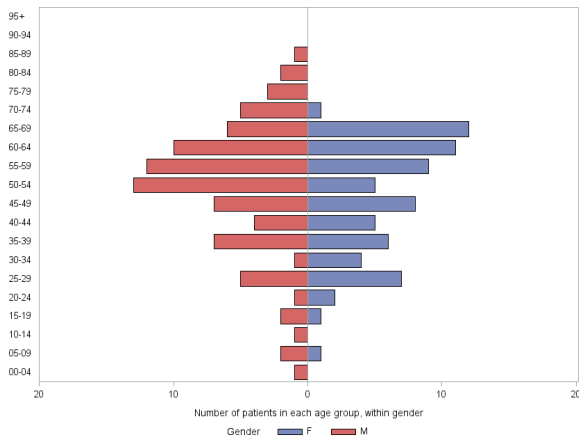
4.2.9. Spinocerebellaire ataxie (spinocerebellar ataxias, SCA)

De spinocerebellaire ataxieën zijn een groep van heterogene erfelijke aandoeningen, die een progressieve ataxie als gemeenschappelijk fenotype hebben. In het verleden werden verschillende classificatiepogingen ondernomen om deze aandoeningen fysiopathologisch of klinisch in te delen. Sinds de komst van de moleculaire genetische methoden wordt de genetische classificatie het meest gebruikt. De overerving kan autosomaal dominant, autosomaal recessief, X-chromosomaal of mitochondriaal zijn^(27;33).

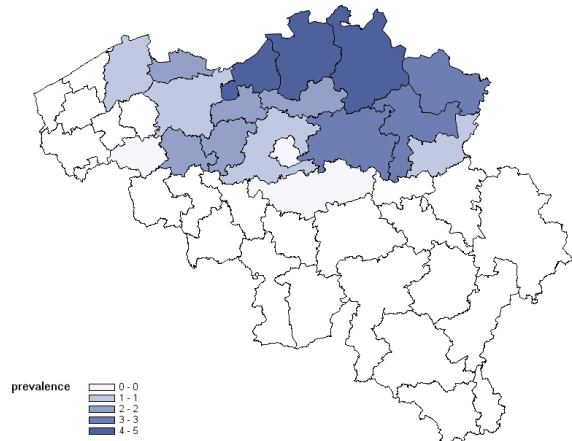
Volgens het BNMDR bedraagt de prevalentie van deze aandoening in België naar schatting 1,4/100.000 inwoners (2,4 in Vlaanderen, 0,2 in Brussel en 0 in Wallonië). Het verschil dat tussen het noorden en het zuiden van het land wordt waargenomen op het vlak van de prevalentie, houdt wellicht verband met een ondervertegenwoordiging van de patiënten uit het zuiden van het land in de NMRC. In de internationale literatuur wordt de prevalentie geraamd tussen 1,1 en 11,2/100.000 inwoners⁽²⁷⁾.

De demografische gegevens betreffende de spinocerebellaire ataxieën worden weergegeven in **figuur 49** en **figuur 50**. De status van de diagnose (definitief of niet), de genetische bevestiging en het stadium van de ziekte worden respectievelijk geïllustreerd in **figuur 51**, **figuur 52** en **figuur 53**.

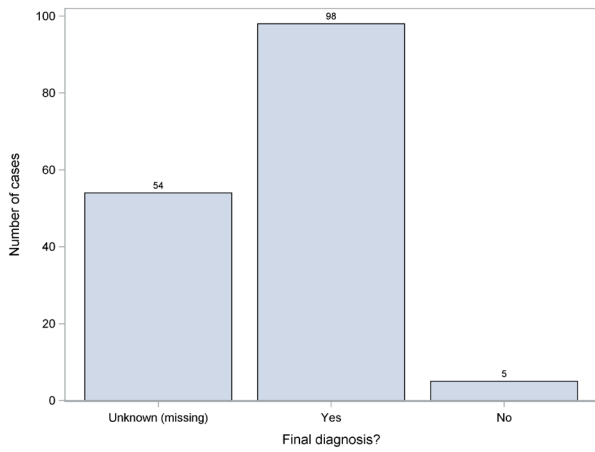
Figuur 49 | Spinocerebellaire ataxie: spreiding van de leeftijd volgens geslacht (België, 2015)



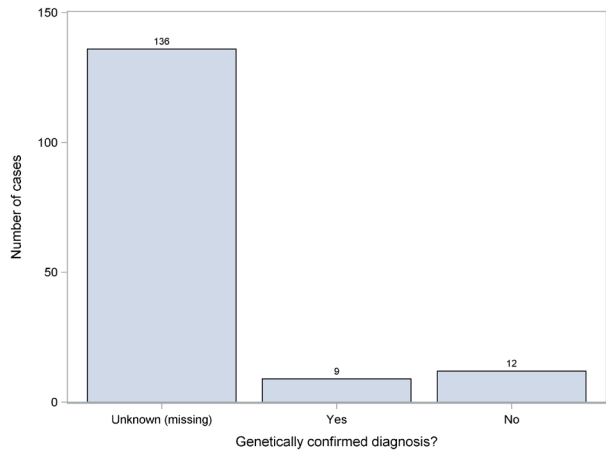
Figuur 50 | Spinocerebellaire ataxie: prevalentie / 100.000 inwoners (België, 2015)



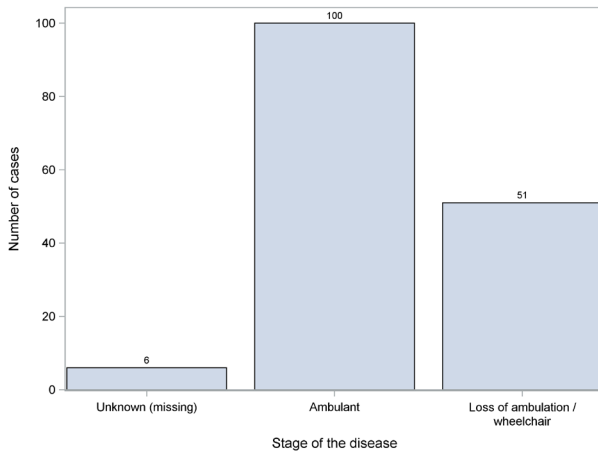
Figuur 51 | Spinocerebellaire ataxie: status van de diagnose (België, 2015)



Figuur 52 | Spinocerebellaire ataxie: genetische bevestiging (België, 2015)



Figuur 53 | Spinocerebellaire ataxie: stadium van de ziekte (België, 2015)



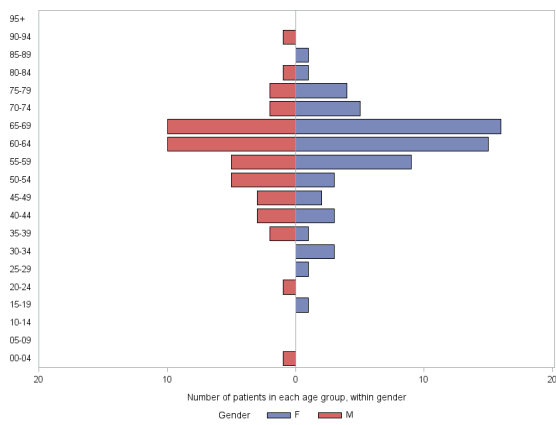
4.2.10. Postpoliosyndroom (postpoliomyelitis syndrome, PPS)

Het postpoliosyndroom wordt omschreven als het optreden van nieuwe neuromusculaire symptomen (progressieve spierzwakte, vermoeidheid, gewrichtspijn, spierpijn) vele jaren na het doormaken van acute poliomyelitis. Vandaag is de diagnose in de medische literatuur nog steeds controversieel, omdat sommige symptomen niet duidelijk kunnen worden verklaard op basis van wat er bekend is over de fysiopathologie van de ziekte. Tussen 22% en 85% van de personen met sequelen van poliomyelitis ontwikkelen echter een postpoliosyndroom. De latentietijd tussen de acute aandoening en het ontstaan van het postpoliosyndroom kan volgens de literatuur variëren van 8 tot 71 jaar^(27;34).

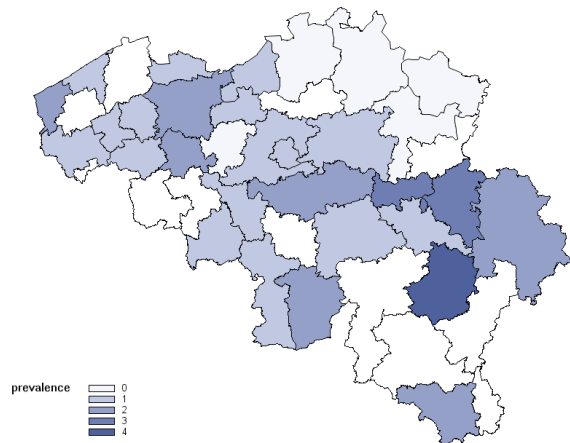
Volgens het BNMDR bedraagt de prevalentie van deze aandoening in België naar schatting 1/100.000 inwoners (0,8 in Vlaanderen, 1,1 in Brussel en 1,3 in Wallonië). Deze raming verschilt erg veel van de cijfers die zijn terug te vinden in de internationale literatuur, die de prevalentie van het postpoliosyndroom op 18/100.000 inwoners in Japan en op 92/100.000 inwoners in Zweden raamt^(16;35;36).

De demografische gegevens betreffende het postpoliosyndroom worden weergegeven in **figuur 54** en **figuur 55**. De status van de diagnose (definitief of niet) en het stadium van de ziekte worden geïllustreerd in **figuur 56** en **figuur 57**.

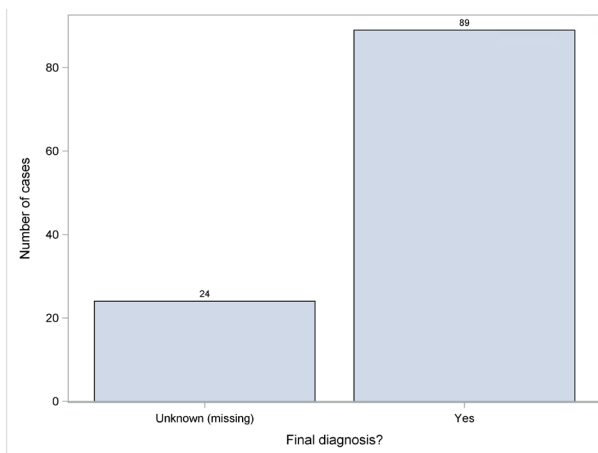
Figuur 54 | Postpoliosyndroom: spreiding van de leeftijd volgens geslacht (België, 2015)



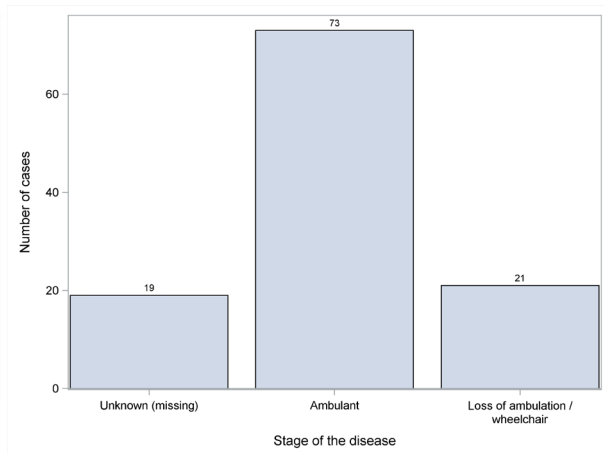
Figuur 55 | Postpoliosyndroom: prevalentie / 100.000 inwoners (België, 2015)



Figuur 56 | Postpoliosyndroom: status van de diagnose (België, 2015)



Figuur 57 | Postpoliosyndroom: stadium van de ziekte (België, 2015)



5. TREAT-NMD

5.1. Spierdystrofie van Duchenne en van Becker (Duchenne & Becker muscular dystrophies)

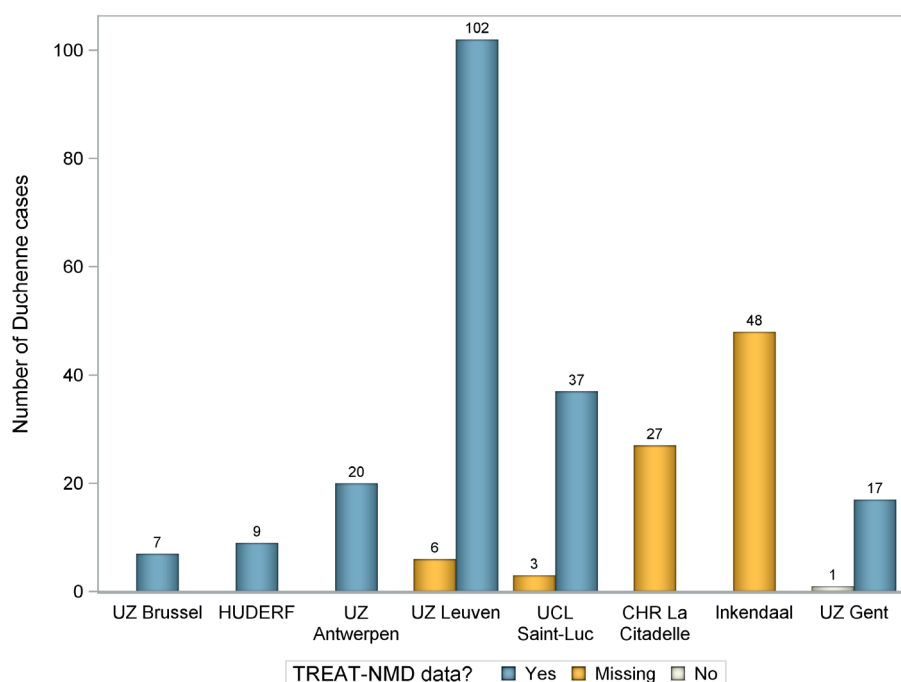
De spierdystrofieën van Duchenne en Becker worden beide veroorzaakt door mutaties in het DMD-gen, dat codeert voor het eiwit dystrofine. Het DMD-gen is het grootste gen in het menselijk genoom en bevat 79 exons. De ernst van het klinische fenotype hangt af van het verdwijnen of het behoud van leesramen ("reading frames"). Wanneer er helemaal geen dystrofine aanwezig is of dit eiwit slechts in erg beperkte mate wordt aangemaakt (door een deletie die de leesramen verwijdert), heeft de patiënt een spierdystrofie van Duchenne. Wanneer de patiënt een mutatie heeft die de leesramen in stand houdt, maakt dit de aanmaak van dystrofine met een abnormaal laag moleculair gewicht mogelijk, wat leidt tot een minder agressief fenotype van de ziekte (spierdystrofie van Becker)⁽³⁷⁾.

5.1.1. Algemene resultaten van de gegevensinzameling

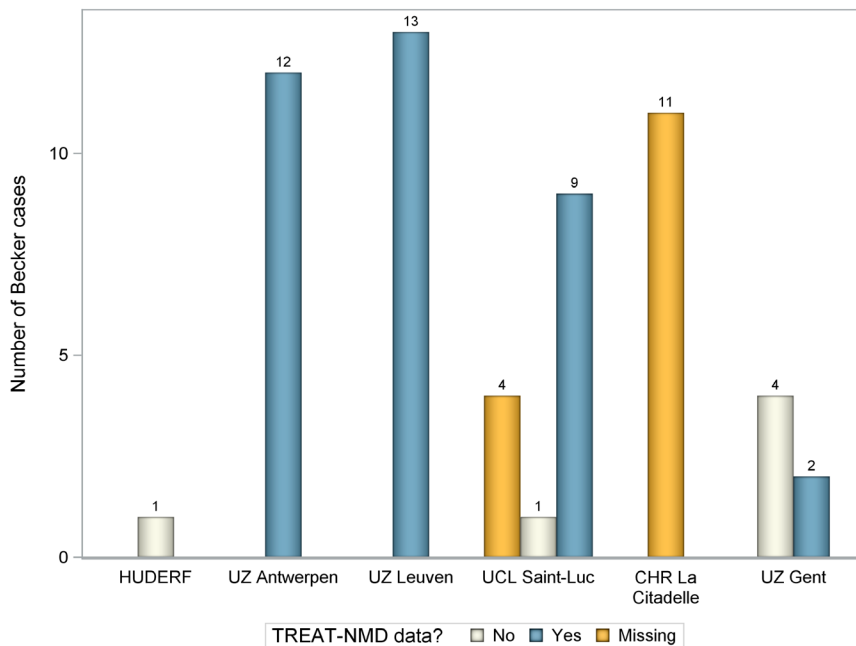
De resultaten van de gegevensinzameling van 2015 in functie van de referentiecentra worden voor de spierdystrofie van Duchenne (n = 277) weergegeven in **figuur 58** en voor de spierdystrofie van Becker (n = 57) in **figuur 59**.

In het register zijn er een aantal patiënten van wie de TREAT-NMD-gegevens helemaal niet zijn aangevuld ("TREAT-NMD data - Missing" in de figuren). De patiënten van wie de TREAT-NMD-gegevens helemaal niet beschikbaar zijn in het NMRC, worden in de figuren aangeduid met een "No" (wit). De patiënten van wie de gegevens werden ingevuld, worden aangeduid met een "Yes" (blauw). Bij patiënten van wie de TREAT-NMD-gegevens aanwezig zijn, zijn er echter steeds een welbepaald aantal ontbrekende velden, zoals naar voor komt in bijvoorbeeld de punten "Genetische gegevens in 2015" en "Evolutie van de ademhalingsfunctie bij patiënten met Duchenne: natuurlijk verloop in België". De omvang van het aantal ontbrekende gegevens zorgt ervoor dat het gebruik van deze gegevens beperkt is en ze moeilijk kunnen worden geïnterpreteerd.

Figuur 58 | TREAT-NMD-gegevens voor spierdystrofie van Duchenne per NMRC (België, 2015)



Figuur 59 | TREAT-NMD-gegevens voor spierdystrofie van Becker per NMRC (België, 2015)



5.1.2. Genetische gegevens in 2015

In het kader van een eventuele terugbetaling van Ataluren is de vraag over het aantal patiënten met een “nonsense” mutatie gerezen.

Voor spierdystrofie van Duchenne (N = 277) :

De genetische gegevens zijn beschikbaar voor 185 patiënten en ontbreken bij 92 patiënten.

In het BNMDR heeft de “nonsense” mutatie betrekking op 18 patiënten op 185.

Voor spierdystrofie van Becker (N = 57) :

De genetische gegevens zijn beschikbaar voor 35 patiënten en ontbreken bij 23 patiënten.

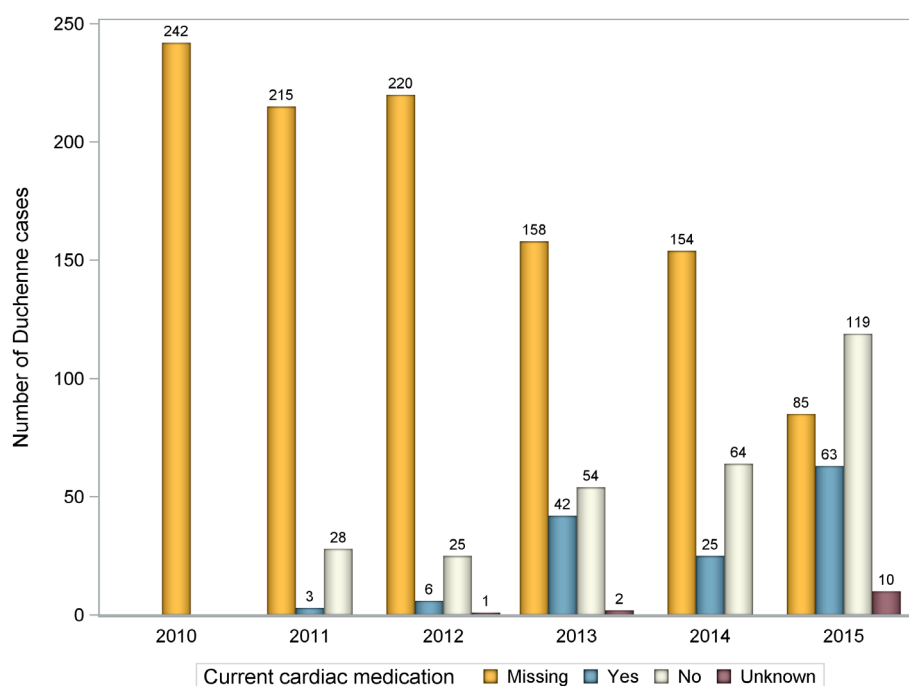
In het BNMDR heeft de “nonsense” mutatie betrekking op 4 patiënten op 35.

5.1.3. Hartmedicatie bij patiënten met Duchenne in België

Zonder medische ingreep overlijden de patiënten met Duchenne als gevolg van hartfalen en ademhalingsinsufficiëntie aan het einde van de adolescentie. Behandelingen met corticoïden en niet-invasieve beademing verlengen het leven van de patiënten, met een mogelijke levensverwachting tot 40 jaar. De verbetering van de ademhalingszorg heeft de aandacht gevestigd op de aanzienlijke morbiditeit en mortaliteit die worden veroorzaakt door de onderliggende cardiomyopathie. Door afwijkingen op het vlak van de aanmaak van dystrofine leidt een fibreuze degeneratie van de cardiomyocyten tot een gedilateerde cardiomyopathie, met hartfalen en aritmie tot gevolg⁽²²⁾.

De gegevens betreffende de behandeling met hartmedicatie bij patiënten met Duchenne worden weergegeven in **figuur 60** en in **tabel 4**.

Figuur 60 | Hartmedicatie bij patiënten met Duchenne in België: evolutie tussen 2010 en 2015



Tabel 4 | De voorgeschreven behandelingen voor de 63 patiënten die geneesmiddelen krijgen toegediend, 2015

Voorgeschreven behandeling	Aantal betrokken patiënten	Voorgeschreven behandeling	Aantal betrokken patiënten
Atacand, Isoten minor	1	Zestril	4
Bisoprolol, Lisinopril	1	Amlor	1
Burinex	1	Bisoprolol, Spironolactone, Burinex	1
Coversyl	2	Carvedilol	1
Cozaar	1	Coversyl, Bisoprolol	1
Emconcor	1	Enalapril, Aldactone, Carvedilol	1
Enalapril	4	Enalapril, Amlodipine	1
Enalapril, Lasix	1	Enalapril, Carvedilol	1
Inderal	1	Enalapril, Digoxine, Carvedilol	1
Lisinopril, Carvedilol, Lanoxin	1	Lisinopril, Spironolactone	1
Lisinopril	29	Lisinopril, Spironolactone, Bisoprolol	1
Lisinopril, Kredex	1	Tritace, Emconcor	1
Lisinopril, Carvedilol	4	Totaal	63

Er bestaat momenteel geen consensus over de behandeling van cardiomyopathie bij patiënten met Duchenne. In een recent systematisch literatuuronderzoek⁽²²⁾ beschrijven El-Aloul et col. het belang van behandelingen met inhibitoren van het angiotensine-conversie-enzym, met antagonist van angiotensine, met bètablokkers en met antagonist van aldosteron. In de literatuur zijn er echter geen gegevens terug te vinden over de beste voor te stellen behandeling, noch over de ideale beginleeftijd.

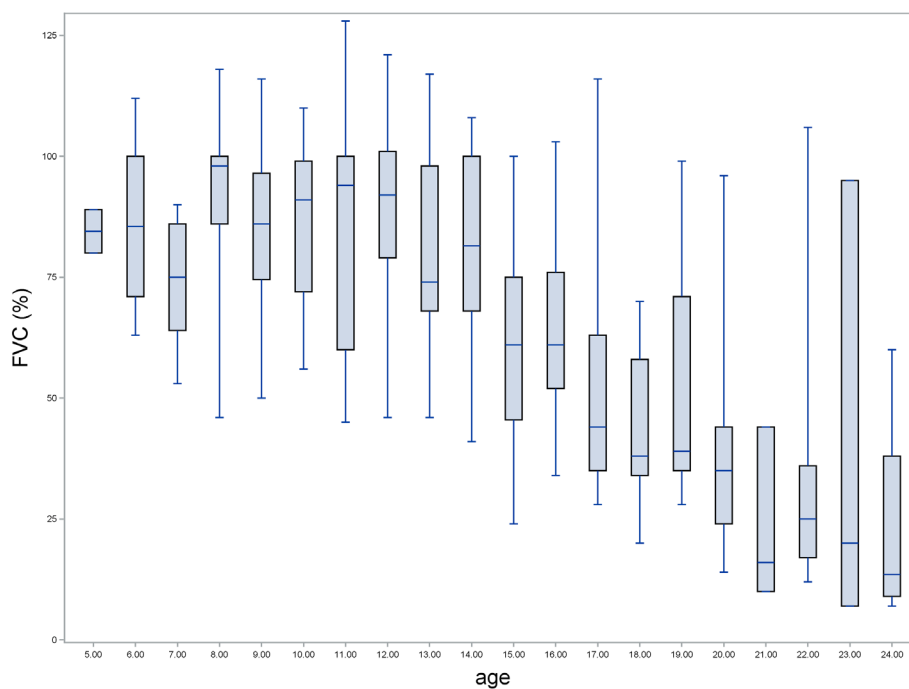
5.1.4. Evolutie van de ademhalingsfunctie bij patiënten met Duchenne

5.1.4.1. Natuurlijk verloop in België

Bij patiënten met Duchenne gaat de ademhalingsfunctie erop achteruit door de aantasting van de ademhalingsspieren en de thoracale anatomie (kyfoscoliose). In het natuurlijke verloop van de ziekte overlijdt de patiënt doorgaans aan het einde van de adolescentie als gevolg van hartfalen en ademhalingsinsufficiëntie. De levensverwachting van de patiënten is vandaag toegenomen, omdat de behandelingen met corticoiden, de scolioseoperatie en de niet-invasieve beademing de natuurlijke evolutie van de ziekte hebben veranderd^(21, 23, 38).

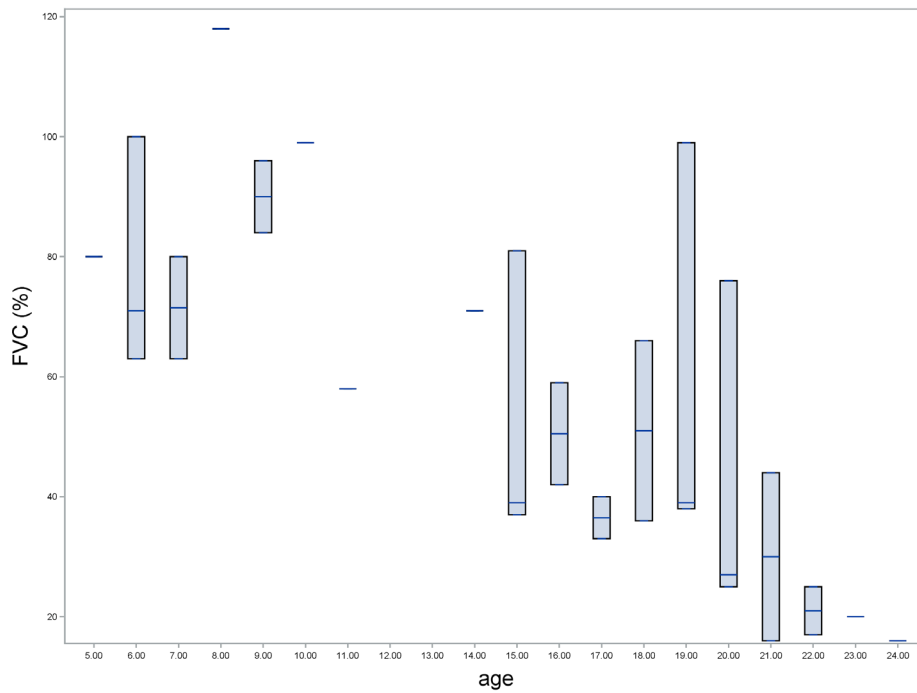
Figuren 61, 62, 63 en 64 bevatten alle patiënten met Duchenne tussen 2010 en 2015. De mediaan FVC (forced vital capacity, de geforceerde expiratoire vitale capaciteit) wordt weergegeven (in procent) in functie van de leeftijd van de patiënten. Door het erg hoge aantal ontbrekende gegevens is het erg moeilijk om de resultaten te interpreteren. Er kan echter een algemene graduele dalende tendens van de FVC worden waargenomen tijdens de adolescentie, die over het algemeen aansluit bij de gegevens uit de internationale literatuur^(38, 39).

Figuur 61 | Mediaan FVC in functie van de leeftijd, voor alle patiënten met Duchenne (2010 -2015) - n = 196, ontbrekend = 849



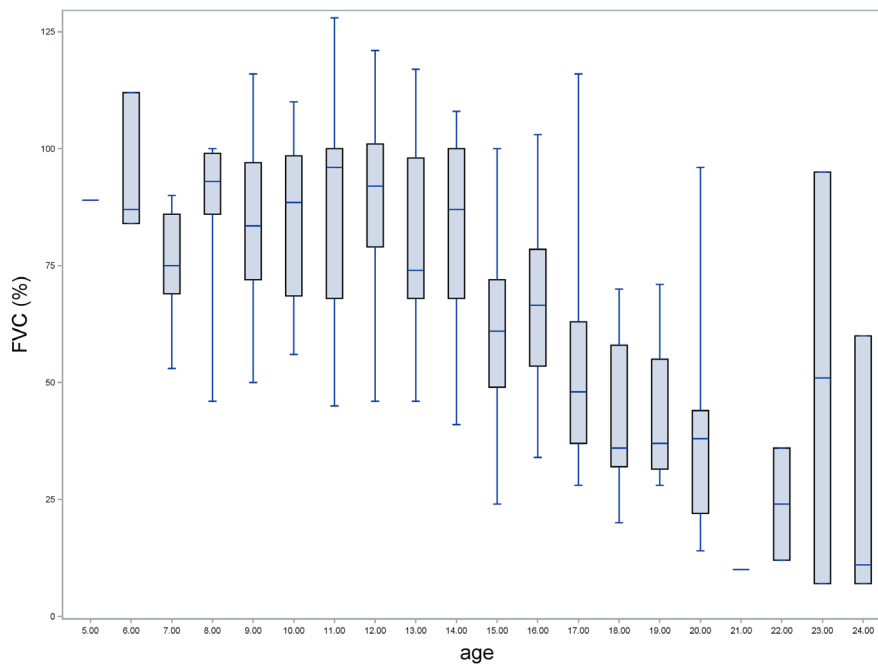
Boxplot (doosdiagram): de horizontale streep geeft de mediaanwaarde weer, de lengte van de doos (box) de interkwartielafstand (de afstand tussen het 25^e en 75^e percentiel), en de verticale lijnen (de zogenaamde "snorharen") vertegenwoordigen de minimale en maximale waarde.

Figuur 62 | Mediaan FVC in functie van de leeftijd, voor de patiënten met Duchenne die niet worden behandeld met corticoiden en niet deelnemen aan een klinische trial (2010 - 2015) - n = 33, ontbrekend = 714



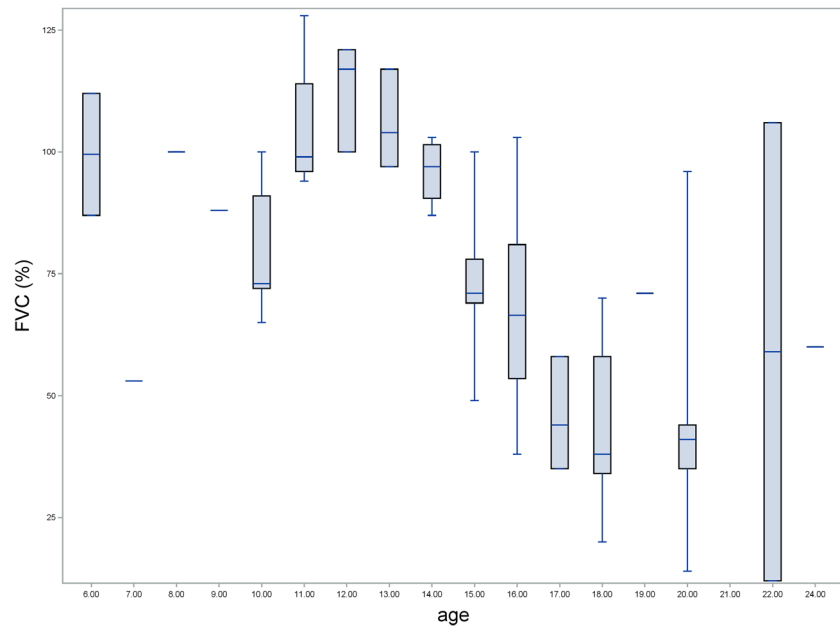
Boxplot: de horizontale streep geeft de mediaanwaarde weer, de lengte van de doos de interkwartielafstand (de afstand tussen het 25^e en 75^e percentiel).

Figuur 63 | Mediaan FVC in functie van de leeftijd, voor alle patiënten met Duchenne die worden behandeld met corticoiden (2010 - 2015) - n = 161, ontbrekend = 131



Boxplot: de horizontale streep geeft de mediaanwaarde weer, de lengte van de doos de interkwartielafstand (de afstand tussen het 25^e en 75^e percentiel) en de verticale lijnen (de zogenaamde "snorharen") vertegenwoordigen de minimale en maximale waarde.

Figuur 64 | Mediaan FVC in functie van de leeftijd, voor de patiënten die deelnemen aan een klinische trial (2010 - 2015) - n = 59, ontbrekend = 57

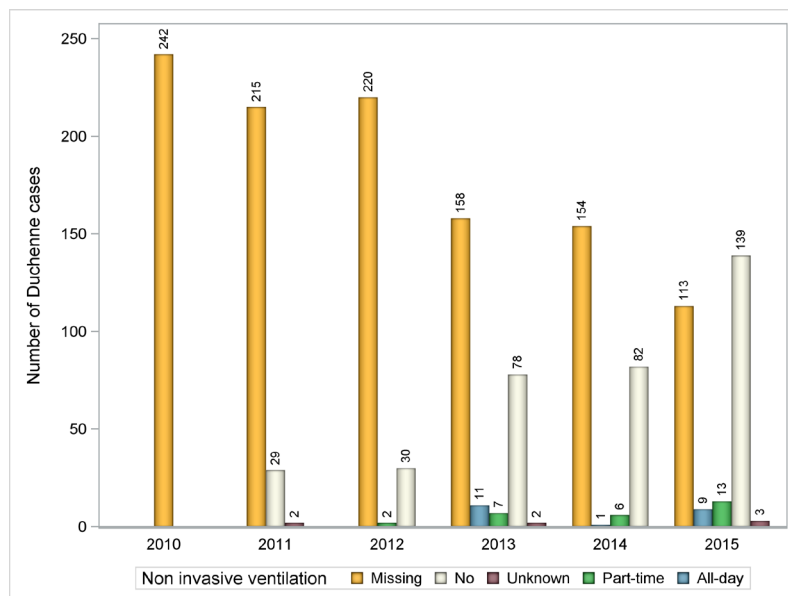


Boxplot: de horizontale streep geeft de mediaanwaarde weer, de lengte van de doos de interkwartielafstand (de afstand tussen het 25^e en 75^e percentiel) en de verticale lijnen (de zogenaamde "snorharen") vertegenwoordigen de minimale en maximale waarde.

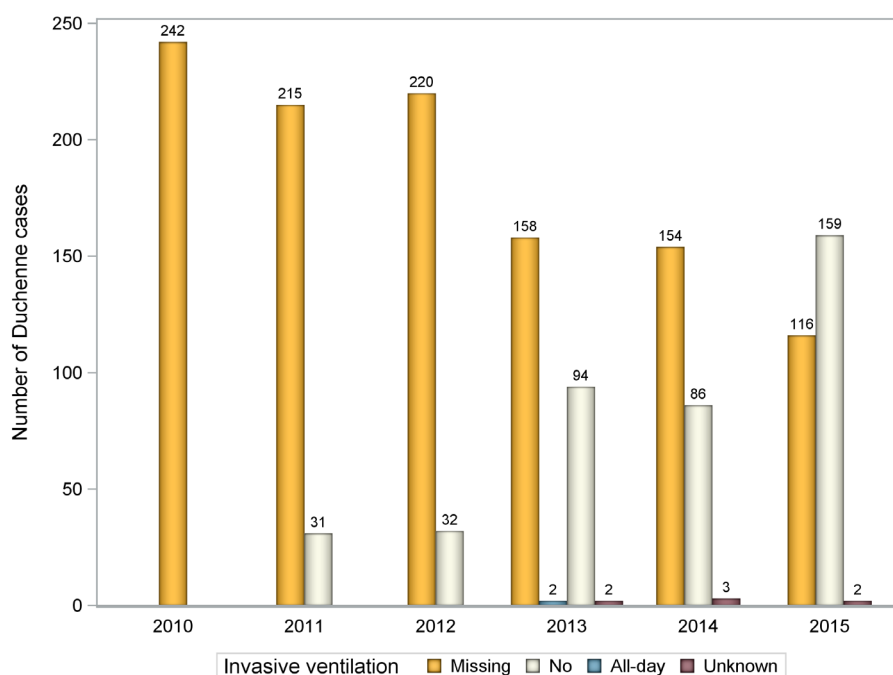
5.1.4.2. Longitudinale opvolging van het aantal beademde patiënten

De gegevens die sinds 2010 aanwezig zijn in het BNMDR, worden voor de niet-invasieve beademing weergegeven in **figuur 65** en voor de invasieve beademing in **figuur 66**. De geleidelijke afname van het aantal ontbrekende gegevens doorheen de jaren zou het op termijn mogelijk moeten maken om dit type van gegevens te gebruiken in het kader van algemene beschrijvende statistieken en ze te vergelijken met de internationale literatuur.

Figuur 65 | Patiënten met Duchenne die niet-invasief worden beademd, gegevens tussen 2010 en 2015 voor België



Figuur 66 | Patiënten met Duchenne die invasief worden beademd, gegevens tussen 2010 en 2015 voor België

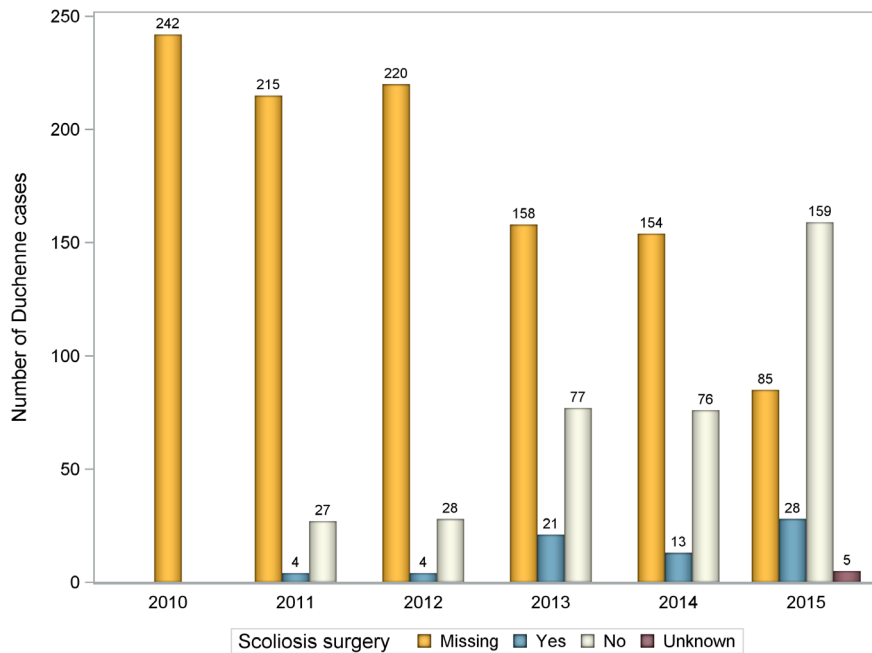


5.1.5. Patiënten met Duchenne die een scolioseoperatie hebben ondergaan in België

Vandaag heeft men nog steeds weinig inzicht in de redenen waarom patiënten met Duchenne een scoliose ontwikkelen. Er wordt doorgaans vanuit gegaan dat de afgenomen kracht van de rompsspieren in combinatie met een beperkte mobiliteit uiteindelijk leiden tot het ontstaan van een snel evoluerende scoliose (toename van de kromming tussen 16° en 24° per jaar, die zich meestal voordoet op het moment van de groeipeak in de puberteit). De beslissing om een chirurgische ingreep te laten uitvoeren, is complex omdat alle patiënten niet op hetzelfde moment een scoliose ontwikkelen en niet hetzelfde groeitempo hebben. Een vroegtijdige operatie wordt aanbevolen bij patiënten van wie de scoliose snel groeit of van wie de evolutie van de cardiorespiratoire functie een vervroegde operatie noodzakelijk maakt. Daarnaast zijn er bepaalde patiënten die geen operatie dienen te ondergaan. Dit is het geval wanneer de scoliose is gestabiliseerd aan het einde van de groeiperiode⁽²³⁾.

De gegevens betreffende de scolioseoperatie die sinds 2010 zijn opgenomen in het BNMDR, worden weergegeven in **figuur 67**. De geleidelijke afname van het aantal ontbrekende gegevens doorheen de jaren zou het op termijn mogelijk moeten maken om dit type van gegevens te gebruiken in het kader van algemene beschrijvende statistieken en ze te vergelijken met de internationale literatuur.

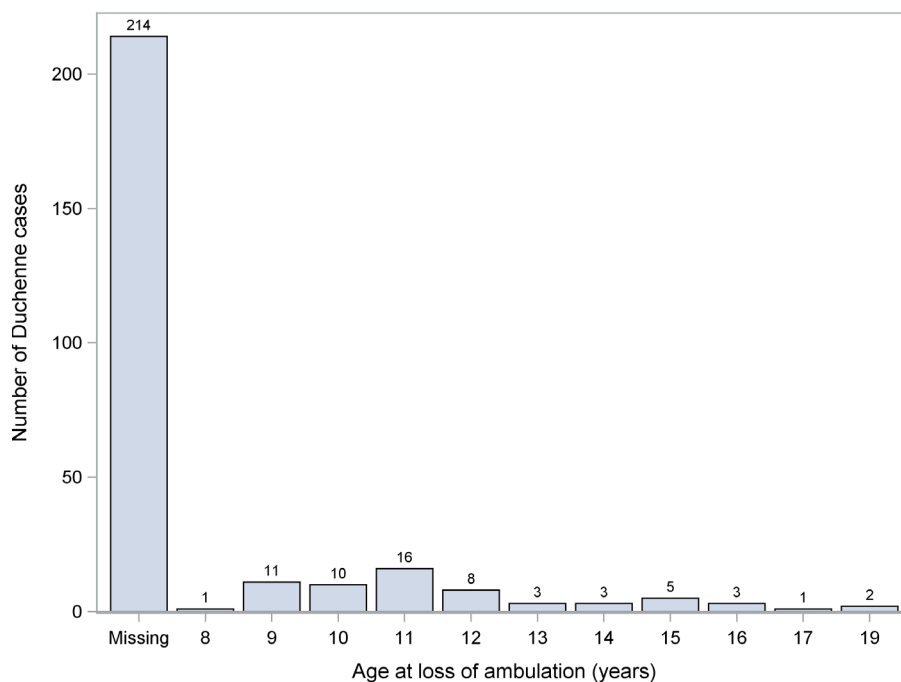
Figuur 67 | Patiënten met Duchenne die een scolioseoperatie hebben ondergaan, gegevens tussen 2010 en 2015 voor België



5.1.6. Leeftijd waarop de patiënten met Duchenne hun vermogen om te stappen verliezen

In het natuurlijke verloop van de ziekte verliezen de patiënten hun vermogen om te stappen gemiddeld rond de leeftijd van 9,5 tot 13 jaar⁽²¹⁻²³⁾. **Figuur 68** geeft de gegevens weer die in dat verband in het BNMDR zijn opgenomen voor 2015. Door het erg hoge aantal ontbrekende gegevens kunnen deze gegevens slechts in beperkte mate worden geïnterpreteerd. De 63 patiënten van wie de gegevens ons werden bezorgd, konden gemiddeld rond de leeftijd van $11,7 \pm 2,5$ jaar niet meer stappen.

Figuur 68 | Leeftijd waarop de patiënten met Duchenne hun vermogen om te stappen verliezen (jaar 2015)



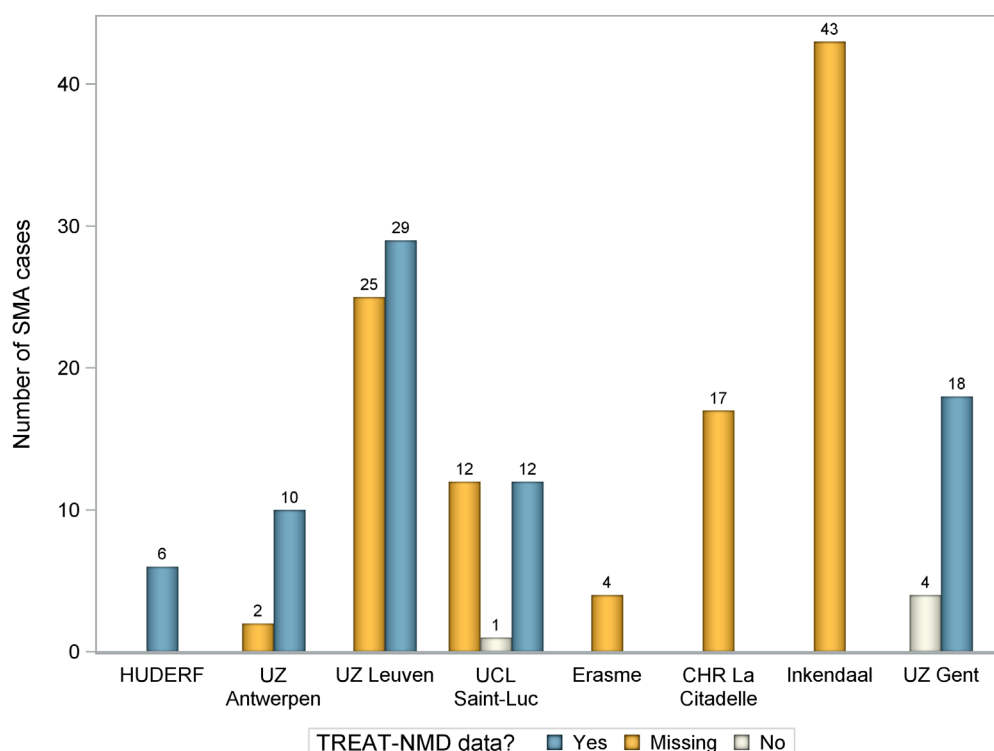
5.2. Spinale musculaire atrofie (spinal muscular atrophy, SMA)

Spinale musculaire atrofie is een genetische ziekte die autosomaal recessief wordt overgedragen en wordt gekenmerkt door een degeneratie van de alfamotorneuronen in het beenmerg. De aandoening treedt op in de vorm van een verlies van spierkracht en gaat gepaard met een progressieve verlamming, met inbegrip ter hoogte van de ademhalingspiers. De klinische fenotypes werden in 4 verschillende vormen ingedeeld volgens de ernst van de ziekte en de beginleeftijd. De meest ernstige vorm, spinale musculaire atrofie type 1 of “ziekte van Werdnig-Hoffman” (SMA 1) treedt op tijdens de eerste 6 maanden na de geboorte. Zonder ademhalingsondersteuning overlijdt een kind met SMA 1 doorgaans tijdens de 2 eerste levensjaren. Spinale musculaire atrofie type 2 of de “intermediaire” vorm (SMA 2) manifesteert zich iets later dan type 1, tussen de 6 en 18 maanden, en wordt gekenmerkt door een lagere levensverwachting dan de algemene bevolking. Bij type III of “ziekte van Kugelberg-Welander” (SMA 3) ontwikkelen de symptomen zich na de leeftijd van 18 maanden. De levensverwachting van patiënten met SMA 3 is doorgaans dezelfde als die van de algemene bevolking. Type IV, ook “volwassen vorm” (SMA 4) genoemd, treedt op tijdens het 2e of 3e decennium van het leven. De patiënten behouden hun vermogen om te stappen tot de volwassen leeftijd^(40, 41).

5.2.1. Algemene resultaten van de gegevensinzameling

De resultaten van de gegevensinzameling van 2015 in functie van de referentiecentra worden weergegeven in **figuur 69**. Net als voor de patiënten met Duchenne ontbreken er een groot aantal gegevens, waardoor de interpretatie van de “TREAT-MND”-gegevens wordt beperkt.

Figuur 69 | Spinale musculaire atrofie: resultaten van de gegevensinzameling van 2015 in functie van de referentiecentra (n = 183)

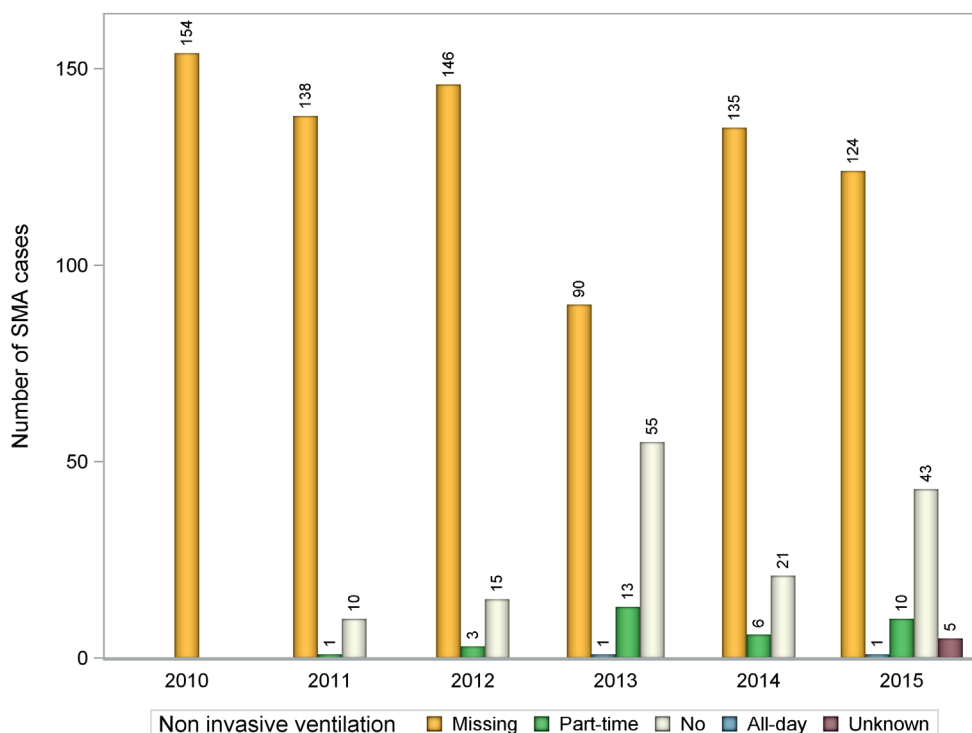


5.2.2. Ademhalingsfunctie van patiënten met spinale musculaire atrofie

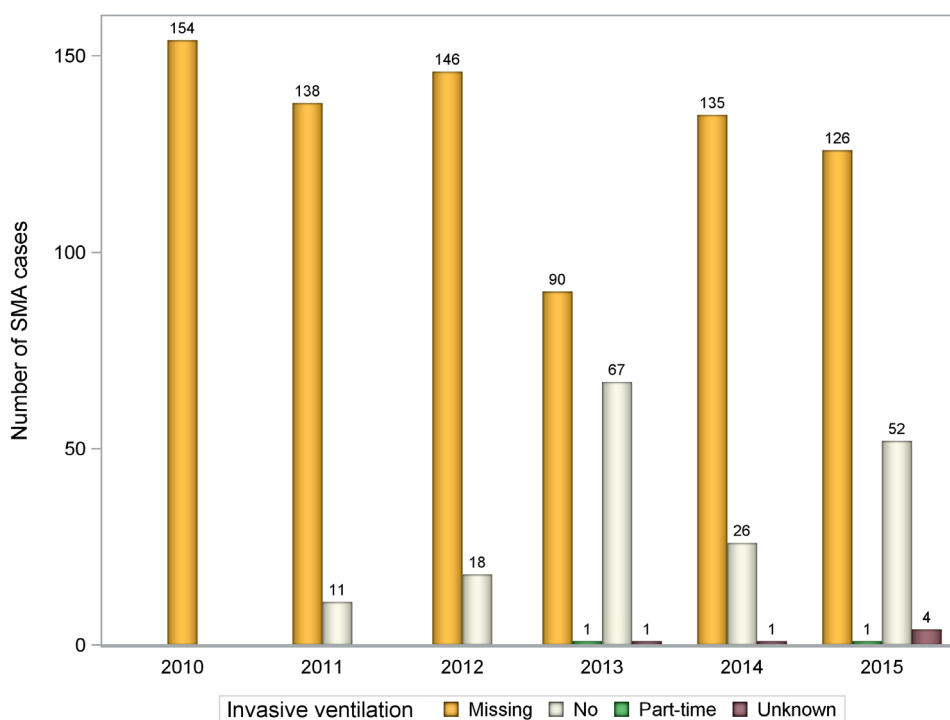
De ademhalingsproblemen waarmee patiënten met een spinale musculaire atrofie krijgen af te rekenen, zijn te wijten aan de afgenomen kracht van de ademhalingspijpen, een niet-productieve hoest en een nachtelijke hypoventilatie of een slaapapneusyndroom. Bij patiënten met SMA 1 gaat het anticiperend beheer van de ademhalingsproblemen door middel van geassisteerd hoesten en invasieve of niet-invasieve beademing gepaard met een langere levensverwachting. Voor patiënten met SMA 2 zou er's nachts een niet-invasieve beademing moeten worden toegepast indien er sprake is van nachtelijke hypoventilatie of slaapapneu. Er zouden geassisteerde hoesttechnieken moeten worden gebruikt in het geval van een niet-productieve hoest. Voor patiënten met SMA 3 hangt de aanpak af van de subgroepindeling. Als de patiënt deel uitmaakt van de subgroep IIIa, zou hij moeten worden beoordeeld en behandeld als een patiënt met SMA2. De patiënten die behoren tot de subgroep IIIb en de patiënten met SMA 4 hebben een normale ademhalingsfunctie in rust⁽⁴²⁾.

De gegevens die sinds 2010 aanwezig zijn in het BNMDR, worden voor de niet-invasieve beademing weergegeven in **figuur 70** en voor de invasieve beademing in **figuur 71**. De geleidelijke afname van het aantal ontbrekende gegevens doorheen de jaren (dankzij een betere interactie met de NMRC) zou het op termijn mogelijk moeten maken om dit type van gegevens te gebruiken in het kader van algemene beschrijvende statistieken en ze te vergelijken met de internationale literatuur.

Figuur 70 | Patiënten met SMA die niet-invasief worden beademd, longitudinale opvolging tussen 2010 en 2015 voor België



Figuur 71 | Patiënten met SMA die invasief worden beademd, longitudinale opvolging tussen 2010 en 2015 voor België

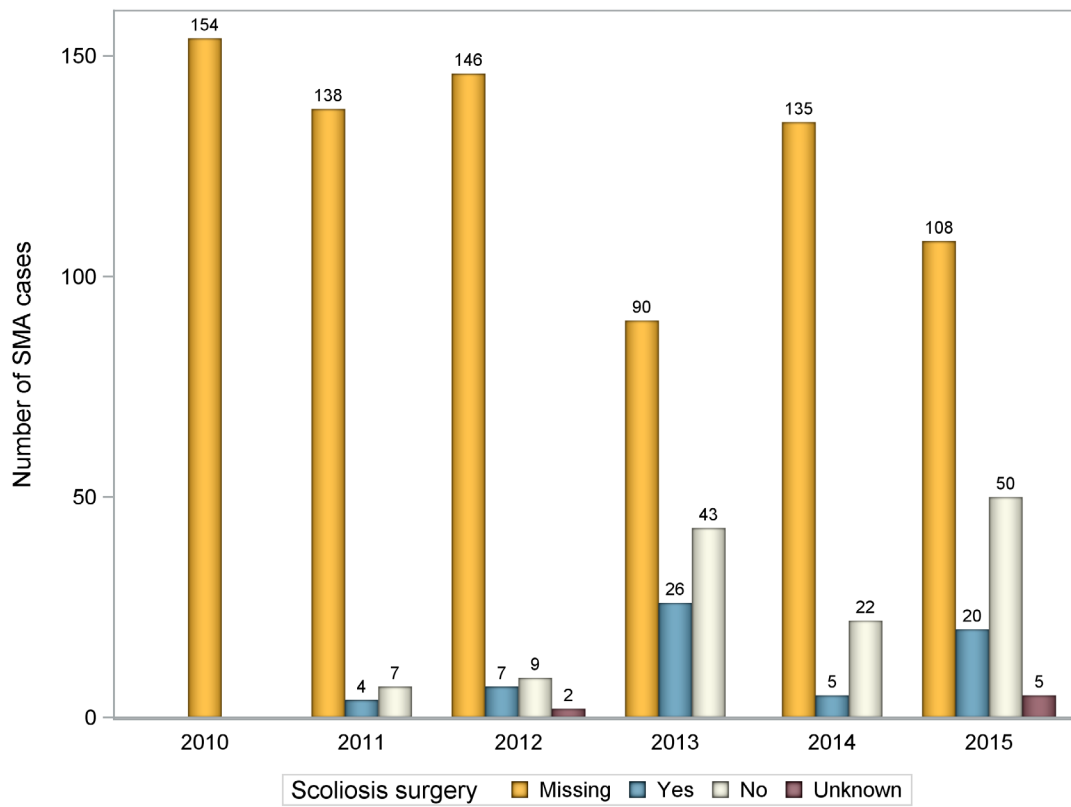


5.2.3. Scolioseoperatie bij patiënten met spinale musculaire atrofie

Bijna alle patiënten met SMA van type II en IIIa hebben een scoliose, die vaak gepaard gaat met vervormingen van de borstkast en ademhalingsproblemen. Een scoliose kan ontstaan in een vroeg stadium van het leven (soms vóór de leeftijd van 4 jaar). Bij niet-ambulante patiënten is een chirurgische correctie de voorkeursbehandeling voor een scoliose en is aangewezen wanneer de hoek van Cobb groter is dan 20°. De beste leeftijd om tussen te komen is rond 10-12 jaar omdat de patiënten op die leeftijd 80% van hun groeipotentieel hebben overschreden⁽⁴³⁾.

De gegevens betreffende de scolioseoperatie die sinds 2010 zijn opgenomen in het BNMDR, worden weergegeven in **figuur 72**. De geleidelijke afname van het aantal ontbrekende gegevens doorheen de jaren zou het op termijn mogelijk moeten maken om dit type van gegevens te gebruiken in het kader van algemene beschrijvende statistieken en ze te vergelijken met de internationale literatuur.

Figuur 72 | Patiënten met SMA die een scolioseoperatie hebben ondergaan, gegevens tussen 2010 en 2015 voor België



6. ACTIVLIM

ACTIVLIM is een vragenlijst die het mogelijk maakt de lichamelijke beperkingen bij de uitoefening van de dagelijkse activiteiten bij kinderen en volwassenen met neuromusculaire aandoeningen te meten^(44, 45). Deze schaal omvat 22 items, waaronder 4 specifieke items voor volwassenen, 4 specifieke items voor kinderen en 14 gemeenschappelijke items voor volwassenen en kinderen. Voor elk item is het antwoord gebaseerd op een schaal met 3 niveaus: "gemakkelijk", "moeilijk" of "onmogelijk". De vragenlijst werd ontwikkeld op basis van het model van Rash, dat het mogelijk maakt om ordinale scores om te zetten in lineaire metingen op een ééndimensionale schaal. De lijst van de verschillende gebruikte items en een online analysemodule zijn beschikbaar op de website: www.rehab-scales.org⁽¹¹⁾.

Het BNMDR zamelt ACTIVLIM-gegevens in op jaarbasis voor alle patiënten die lijden aan een neuromusculaire aandoening. De gegevens van 2011 en 2012 hebben het voorwerp uitgemaakt van een recente publicatie⁽⁴⁶⁾, die de validiteit van de schaal heeft aangetoond, evenals de onveranderlijkheid van de hiërarchie van de items in de loop van de tijd volgens de leeftijd, het geslacht, de taal, de duur van de symptomen en het stadium van de ziekte. Er werden variaties waargenomen afhankelijk van de diagnosegroepen, vooral in functie van de evolutiesnelheid van de ziekte. De meeste neuromusculaire aandoeningen evolueren langzaam in de tijd. Uit analyses die tijdens deze studie werden uitgevoerd, is echter gebleken dat de ziekte veel sneller evolueert bij patiënten met amyotrofe laterale sclerose.

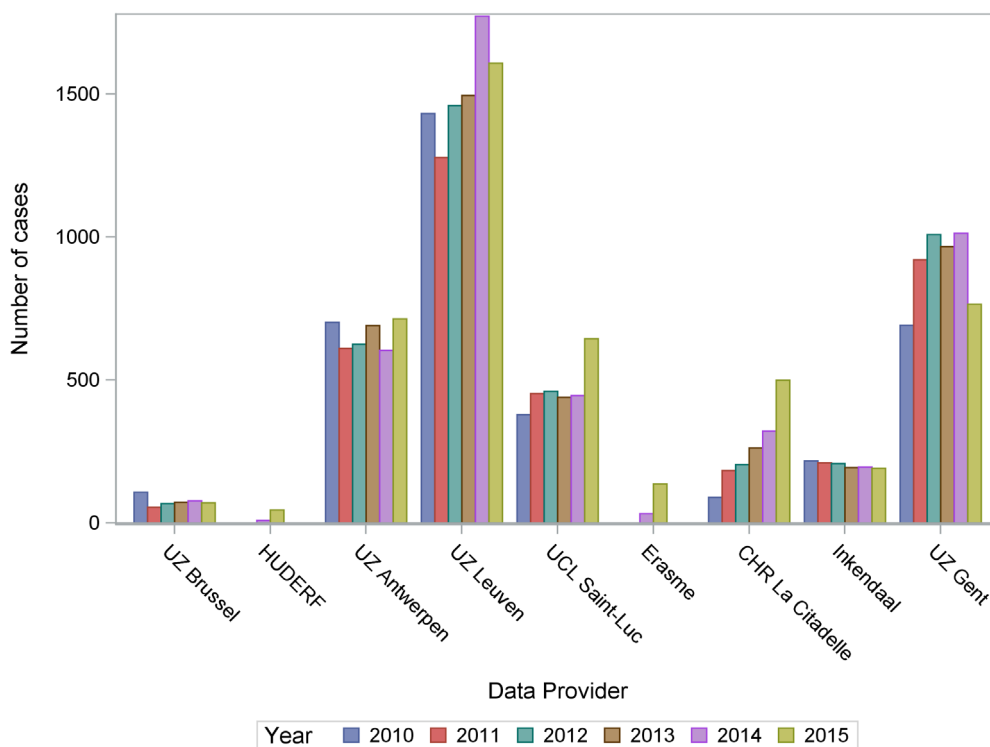
In de loop van 2017 zullen de gegevens van het BNMDR van 2015 worden bestudeerd met een evolutieve opvolging vanaf 2011, om zodoende de globale evolutie van de cohorte van patiënten te kunnen beoordelen over een langere tijdsperiode. Deze studie zal afzonderlijk van dit verslag worden gepubliceerd.

7. Referentiecentra & Overeenkomst Neuromusculaire Aandoeningen

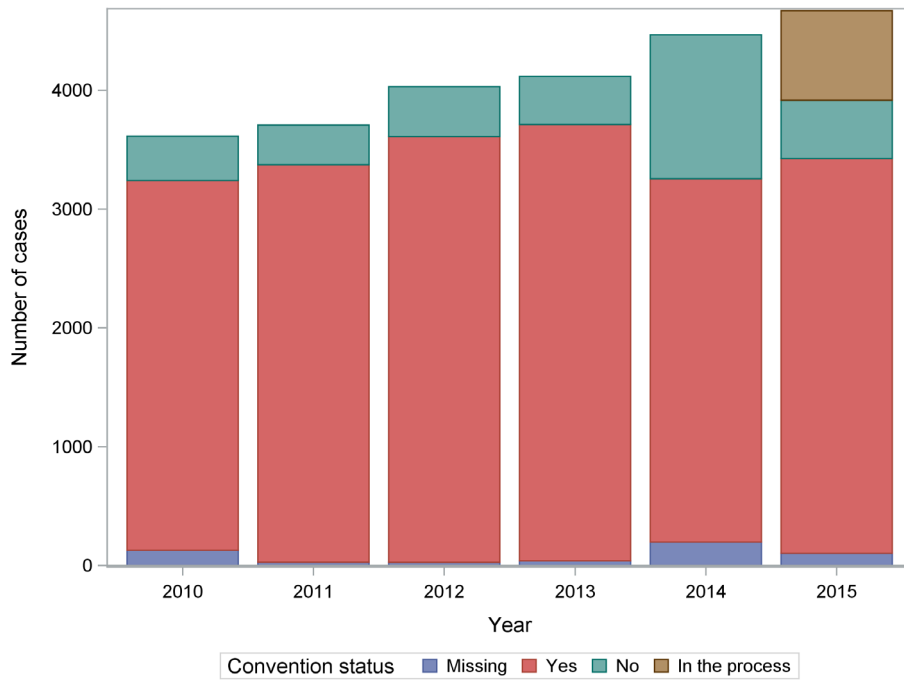
Het aantal gevallen dat sinds 2010 door elk NMRC in het register werd opgenomen, wordt weergegeven in **figuur 73**. **Figuur 74** geeft het aandeel van geconventioneerde patiënten weer tussen 2010 en 2015, terwijl **figuur 75** deze verhouding per NMRC voor 2015 illustreert. In dat verband dient de aandacht te worden gevestigd op twee belangrijke opmerkingen:

- 1) Aangezien het doel van het register erin bestaat om alle patiënten met een neuromusculaire aandoening die naar de NMRC in België gaan op te nemen, spreekt het voor zich dat de door een NMRC opgegeven proportie van geconventioneerde patiënten niet kan worden gebruikt als een kwaliteitscriterium om de activiteit van dit NMRC te beoordelen. Het is interessant om vast te stellen dat een aantal NMRC inspanningen leveren om een zo groot mogelijk aantal niet-geconventioneerde patiënten op te nemen in het register.
- 2) 2015 werd gekenmerkt door een aanzienlijk aantal lopende dossiers (status "in process"). Dit houdt verband met de wijziging die werd aangebracht in de overeenkomst neuromusculaire aandoeningen, die het voortaan mogelijk maakt om in de loop van het afgelopen jaar met terugwerkende kracht een overeenkomstaanvraag voor een patiënt in te dienen.

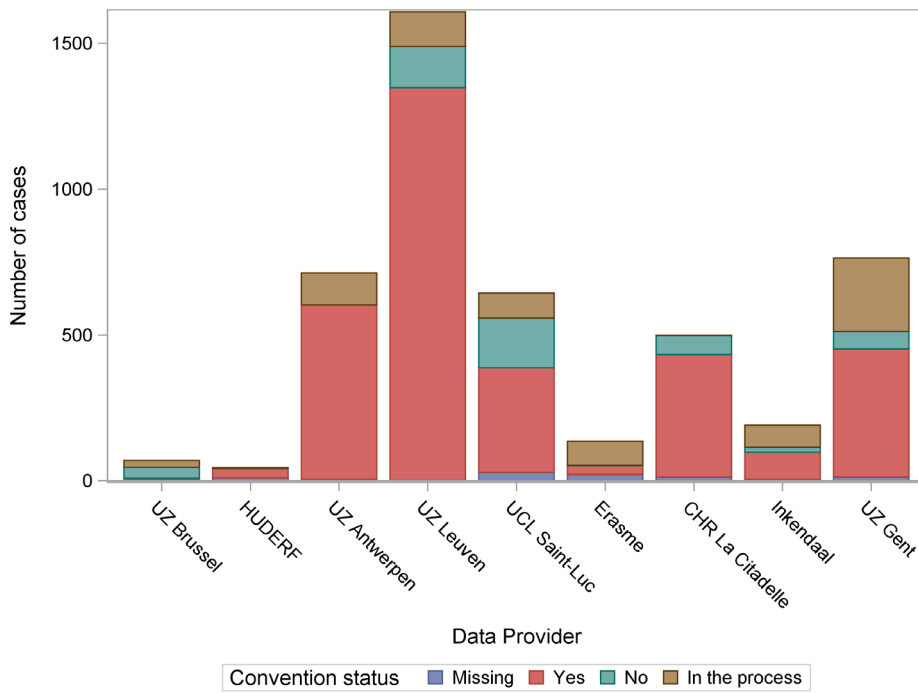
Figuur 73 | Aantal gerapporteerde gevallen per jaar en per NMRC tussen 2010 en 2015 in het BNMDR



Figuur 74 | Status van de overeenkomst van patiënten tussen 2010 en 2015 in het BNMDR



Figuur 75 | Status van de overeenkomst van patiënten per NMRC in 2015 in het BNMDR



8. Kwaliteit van de gegevens

8.1. Invoer

Om de invoerkwaliteit van de gegevens te beoordelen, werd 5% van de in elk NMRC geregistreerde dossiers onderworpen aan een controle. De resultaten van deze controle worden weergegeven in **tabel 5**. Deze tabel omvat de resultaten van 10 NMRC, enerzijds omdat elke site apart werd bezocht (dus 9 verschillende sites) en anderzijds omdat de dossiers van de volwassenen en die van de kinderen van het UZ Leuven apart werden onderzocht aangezien ze door 2 totaal verschillende teams werden ingevoerd. De gegevens worden hier anoniem weergegeven. Er werd naar elk NMRC een individuele feedback gestuurd.

Concreet konden twee types van fouten worden vastgesteld: enerzijds ontbrekende gegevens door nalatigheden bij de invoer en anderzijds "echte" fouten, zoals foute diagnoses, fouten bij de keuze van een ingevuld item voor een schaal, fout in een geboortedatum. In **tabel 5** werden enkel de "echte" fouten in aanmerking genomen. De ontbrekende velden werden niet meegerekend.

Tabel 5 | % invoerfouten bij de NMRC in 2015

NMRC number	% « real » mistakes
1	10%
2	9%
3	28%
4	0%
5	0%
6	7%
7	0%
8	0%
9	16%
10	3%
Total	10%

8.2. Dubbele registraties

Voor 2015 komen 88 patiënten meer dan één keer voor in de databank (86 patiënten 2 keer aanwezig en 2 patiënten 3 keer).

35 van deze patiënten werden twee keer geregistreerd in hetzelfde NMRC, zoals geïllustreerd in **tabel 6**. De 53 resterende patiënten werden twee keer geregistreerd in verschillende NMRC, wat de circulatie van de patiënten tussen de NMRC aantoont. Dit verschijnsel wordt weergegeven in **tabel 7**.

Tabel 6 | Aantal dubbele registraties in eenzelfde NMRC voor 2015

CRNM	N
UZ Leuven	4
UCL St Luc	11
CHR La Citadelle	10
HUDERF	4
Erasme	2
UZ Gent	1
UZ Antwerpen	2
Inkendaal	1
UZ Brussel	0
Total	35

Tabel 7 | Aantal dubbele registraties tussen de NMRC voor 2015

CRNM	CHR La Citadelle	Erasme	HUDERF	Inkendaal	UCL St Luc	UZ Antwerpen	UZ Brussel	UZ Gent	UZ Leuven	Totaal/ NMRC
CHR La Citadelle				2					1	3
Erasme					3					3
HUDERF					3				1	4
Inkendaal	2				5		5		5	17
UCL St Luc		3	3	5					1	12
UZ Antwerpen							1	2	14	17
UZ Brussel				5		1				6
UZ Gent						2			10	12
UZ Leuven	1		1	5	1	14		10		32
Totaal/NMRC	3	3	4	17	12	17	6	12	32	

9. Bespreking en Conclusie

De evaluatie van deze gegevensinzameling 2015 in de context van het Belgische register van neuromusculaire aandoeningen kan worden opgedeeld volgens verschillende aspecten:

- De positieve punten waarop dient te worden gewezen, zijn de geleidelijke toename van de door het register ingezamelde gevallen en een betere nationale dekking (in vergelijking met de vorige jaren werden er vooral een groter aantal patiënten gerekruteerd in het zuiden van het land).
- Tijdens deze inzameling hebben zowel het WIV-ISP als de NMRC melding gemaakt van talrijke technische uitdagingen als gevolg van de nieuwe implementatie van Healthdata.be. Een groot aantal onvoorziene moeilijkheden in verband met deze implementatie hebben geleid tot aanzienlijke vertragingen en een werkoverlast.
- Om de kwaliteit van de gegevens te verbeteren, is het belangrijk om de aandacht te vestigen op enkele punten die in dit verslag zijn aangehaald.
 - o De werving van de patiënten blijft momenteel ongelijk verdeeld tussen het noorden en het zuiden van het land en zou opnieuw moeten worden beoordeeld voor de inzameling van 2017, wanneer het NMRC van de ULB (Erasmus en UKZKF) een maximum aantal in de overeenkomst neuromusculaire aandoeningen opgenomen patiënten zal hebben bereikt.
 - o In sommige NMRC is het percentage van fouten bij de invoer tamelijk hoog. Er zal een nieuwe evaluatie van 5% van de dossiers worden overwogen in de loop van 2018, die betrekking zal hebben op de invoer van 2017.
 - o Het aantal niet ingevulde velden beperkt de interpretatie van bepaalde gegevens aanzienlijk, in het bijzonder de "TREAT-NMD"-gegevens. Er werden bij de NMRC maatregelen genomen om de invulgraad van de verschillende variabelen te verbeteren.

Om de invoer te verbeteren en de werklast van de NMRC in dat verband te verlichten, overwegen wij op middellange termijn om de ACTIVLIM-schaal rechtstreeks door de patiënt te laten invoeren in HD4DP via een tablet. Als deze formule werkt, zou in tweede instantie een schaal voor het meten van levenskwaliteit aan deze gegevensinzameling kunnen worden toegevoegd.

10. Bijlagen

10.1. Bijlage 1: Lijst van het RIZIV met de neuromusculaire aandoeningen

MUSCULAR DYSTROPHIES

1. Congenital Muscular Dystrophy
2. Duchenne Muscular Dystrophy
3. Becker Muscular Dystrophy
4. Dystrophinopathy
5. Facioscapulohumeral Dystrophy
6. Limb girdle Muscular Dystrophy
7. Emery-Dreifuss Muscular Dystrophy
8. Distal Myopathy
9. Oculopharyngeal Muscular Dystrophy
10. Myotonic Dystrophy type 1
11. Myotonic Dystrophy type 2
12. Other Muscular Dystrophies

MYOTONIC AND RELAXATION DISORDERS

13. Thomsen type Myotonia Congenita
14. Becker type Myotonia Congenita
15. Paramyotonia Congenita
16. Familial Periodic Paralysis
17. Other Myotonic Disorders

MYOPATHIES

Congenital Myopathies

18. Central Core Disease
19. Multiminicore Disease
20. Nemaline Myopathy
21. Myotubular Myopathy
22. Centronuclear Myopathy
23. Fibre type Disproportion Myopathy

Metabolic Myopathies

24. Muscle Glycogenoses
25. Disorders of Fatty Acid Metabolism
26. Mitochondrial Myopathy

Inflammatory Myopathies

27. Polymyositis
28. Dermatomyositis
29. Inclusion body myositis

Other myopathies

30. Other Myopathies

DISORDER OF THE NEUROMUSCULAR TRANSMISSION

31. Myasthenia Gravis
32. Congenital Myasthenia
33. Lambert-Eaton Syndrome
34. Other disorders of neuromuscular transmission

DISORDER OF THE MOTOR NEURONS

35. Amyotrophic Lateral Sclerosis
36. Primary Muscular Atrophy
37. Postpolio Syndrome
38. Primary Lateral Sclerosis
39. Werdnig-Hoffman Spinal Muscular Atrophy
40. Intermediate Spinal Muscular Atrophy
41. Kugelberg – Welander Spinal Muscular Atrophy
42. Adult Spinal Muscular Atrophy
43. X-linked Bulbo-Spinal Muscular Atrophy or Kennedy's disease
44. Distal Spinal Muscular Atrophy
45. Hereditary Spastic Paraplegia
46. Other disorders of Motor Neurons

NEUROPATHIES

Hereditary

47. Hereditary Motor and Sensory Neuropathy
48. Hereditary Neuropathy with Liability to Pressure Palsies
49. Hereditary Sensory & Autonomous Neuropathy

Inflammatory

50. Guillain-Barré Syndrome
51. Chronic Inflammatory Demyelinating Polyneuropathy
52. Multifocal Motor Neuropathy
53. Vasculitis
54. Neuropathy associated with Paraproteinemia
55. Neuropathy associated with Plasma Cell Dyscrasia
56. Amyloidosis
57. Neuropathy in Systemic Disease
58. Other Neuropathies

HEREDITARY ATAXIAS

59. Friedreich Ataxia
60. Spinocerebellar Ataxias
61. Other Hereditary Ataxias

VARIOUS

62. Arthrogryposis Multiplex Congenita

10.2. Bijlage 2: Variabelen specifiek voor het netwerk “TREAT-NMD” (DMD / SMA)

DMD-specific variables	Common variables	SMA-specific variables
DMD & SMA		
Date of last follow-up		
<ul style="list-style-type: none"> • mutation name in gene (Human Genome Variation Society (HGVS) rules) • deletion: all exons tested (yes / no / unknown) • duplication: all exons tested (yes / no / unknown) • deletion/duplication: boundaries known (yes / no / unknown) • point mutation: all exons sequenced (yes / no / unknown) • targeted mutation testing in this patient but testing of all exons in an affected male relative (index patient) (yes / no / unknown) 	Molecular data	<ul style="list-style-type: none"> • mutation name in gene (HGVS rules) • number of SNM2 copies
<ul style="list-style-type: none"> • DMD / BMD / IMD / female carrier / unknown 	Diagnosis	<ul style="list-style-type: none"> • diagnosis SMA (SMA / other / unknown) • SMA classification (SMA1 / SMA2 / SMA3 / asymptotic / unknown)
<ul style="list-style-type: none"> • currently able to walk (yes / no) • currently able to sit without support (yes / no) 	Motor function	<ul style="list-style-type: none"> • currently able to walk (yes / no) • currently able to sit without support (yes / no) • best motor function achieved (walking / sitting / neither) • age at which best motor function is achieved
Current steroids therapy (Currently / Previously / Never / Unknown)		
Scoliosis surgery (Yes / No / Unknown)		
Feeding: gastric/nasal tube (Yes / No / Unknown)		
Heart:		
<ul style="list-style-type: none"> • current cardiac medication (yes / no / unknown; if yes, please list medication) • heart failure/cardiomyopathy (yes / no / unknown) • last LVEF & date • last fractional shortening & date • was this measured by scintigraphy? (yes / no / unknown) 		
Is the patient included in a clinical trial? (Currently / Previously / Never / Unknown)		
Specify the name of the involved drug		
Respiratory function:		
<ul style="list-style-type: none"> • non-invasive ventilation (All-day / Part-time / No / Unknown) • invasive ventilation (All-day / Part-time / No / Unknown) <ul style="list-style-type: none"> • last FVC in % , last FVC in ml, date of last FVC 		
Previous muscle biopsy (yes / no / unknown)		
Other registries (Yes / No; if yes : specify)		
Family history: other affected family members (Yes / No; if yes : specify)		

11. Referentielijst

- (1) Orphanet website <http://www.orpha.net>. 17-1-2017.
- (2) INAMI website <http://www.inami.fgov.be/fr/themes/cout-remboursement/maladies/handicaps-locomoteurs/Pages/maladies-neuromusculaires-intervention-frais-traitement-centre-specialise.aspx#.WCRgW032bX4>. 17-1-2017.
- (3) Convention maladies neuromusculaires http://www.inami.fgov.be/SiteCollectionDocuments/convention_maladies_neuromusculaires.pdf. 17-1-2017.
- (4) RIZIV website <http://www.inami.fgov.be/nl/themas/kost-terugbetaling/ziekten/locomotorische-handicaps/Paginas/neuromusculaire-ziekten-tegemoetkoming-kosten-behandeling-gespecialiseerde-centra.aspx#.WCRgG032bX5>. 17-1-2017.
- (5) Overeenkomst neuromusculaire ziekten http://www.inami.fgov.be/SiteCollectionDocuments/overeenkomst_neuromusculaire_ziekten.pdf. 17-1-2017.
- (6) TREAT-NMD website <http://www.treat-nmd.eu/>. 17-1-2017.
- (7) TREAT-NMD DMD core dataset http://www.treat-nmd.eu/downloads/file/registries_toolkit/DMD_core_dataset_May2013.pdf. 17-1-2017.
- (8) TREAT-NMD SMA core dataset http://www.treat-nmd.eu/downloads/file/registries_toolkit/SMA_core_dataset_March2014.pdf. 17-1-2017.
- (9) RD-connect website <http://rd-connect.eu/>. 17-1-2017.
- (10) van Engelen BG, van Veenendaal H, van Doorn PA, Faber CG, van der Hoeven JH, Janssen NG, et al. The Dutch neuromuscular database CRAMP (Computer Registry of All Myopathies and Polyneuropathies): development and preliminary data. *Neuromuscul Disord* 2007 Jan;17(1):33-7.
- (11) Activlim: a measure of activity limitations <http://www.rehab-scales.org/activlim.html>. 17-1-2017.
- (12) Healthdata portal: BNMDR data collection <https://www.healthdata.be/dcd/#/collection/BNMDR#top>. 17-1-2017.
- (13) ICD-10 website <http://apps.who.int/classifications/icd10/browse/2016/en>. 17-1-2017.
- (14) OMIM website <https://www.omim.org/>. 17-1-2017.
- (15) Amato A.A., Russel J.A. Charcot-Marie-Tooth Disease and Related Disorders. In: Fried A.K., Pancotti R., editors. *Neuromuscular Disorders*. China: McGraw-Hill Education; 2016. p. 264-6.
- (16) Deenen J.C., Horlings C.G., Verschuuren J.J., Verbeek A.L., van Engelen B.G. The Epidemiology of Neuromuscular Disorders: A Comprehensive Overview of the Literature. *Journal of Neuromuscular Diseases* 2015;2:73-85.
- (17) Amato A.A., Russel J.A. Myotonic Dystrophies. In: Fried A.K., Pancotti R., editors. *Neuromuscular Disorders*. China: McGraw-Hill Education; 2016. p. 797-9.
- (18) Hermans MC, Faber CG, De Baets MH, de Die-Smulders CE, Merkies IS. Rasch-built myotonic dystrophy type 1 activity and participation scale (DM1-Activ). *Neuromuscul Disord* 2010 May;20(5):310-8.
- (19) Mladenovic J, Pekmezovic T, Todorovic S, Rakocevic-Stojanovic V, Savic D, Romac S, et al. Epidemiology of myotonic dystrophy type 1 (Steinert disease) in Belgrade (Serbia). *Clin Neurol Neurosurg* 2006 Dec;108(8):757-60.
- (20) Amato A.A., Russel J.A. Amyotrophic Lateral Sclerosis. In: Fried A.K., Pancotti R., editors. *Neuromuscular Disorders*. China: McGraw-Hill Education; 2016. p. 174-82.
- (21) Amato A.A., Russel J.A. Muscular Dystrophies. In: Fried A.K., Pancotti R., editors. *Neuromuscular Disorders*. China: McGraw-Hill Education; 2016. p. 662-3.
- (22) El-Aloul B, Altamirano-Diaz L, Zapata-Aldana E, Rodrigues R, Malvankar-Mehta MS, Nguyen CT, et al. Pharmacological therapy for the prevention and management of cardiomyopathy in Duchenne muscular dystrophy: A systematic review. *Neuromuscul Disord* 2016 Oct 11.

- (23) Archer JE, Gardner AC, Roper HP, Chikermane AA, Tatman AJ. Duchenne muscular dystrophy: the management of scoliosis. *J Spine Surg* 2016 Sep;2(3):185-94.
- (24) Lefter S, Hardiman O, Ryan AM. A population-based epidemiologic study of adult neuromuscular disease in the Republic of Ireland. *Neurology* 2016 Dec 7.
- (25) Theadom A, Rodrigues M, Roxburgh R, Balalla S, Higgins C, Bhattacharjee R, et al. Prevalence of muscular dystrophies: a systematic literature review. *Neuroepidemiology* 2014;43(3-4):259-68.
- (26) Amato A.A., Russel J.A. Hereditary Spastic Paraparesis. In: Fried A.K., Pancotti R., editors. *Neuromuscular Disorders*. China: McGraw-Hill Education; 2016. p. 199-202.
- (27) Ruano L, Melo C, Silva MC, Coutinho P. The global epidemiology of hereditary ataxia and spastic paraplegia: a systematic review of prevalence studies. *Neuroepidemiology* 2014;42(3):174-83.
- (28) Salinas S, Proukakis C, Crosby A, Warner TT. Hereditary spastic paraplegia: clinical features and pathogenetic mechanisms. *Lancet Neurol* 2008 Dec;7(12):1127-38.
- (29) Amato A.A., Russel J.A. Muscular Dystrophies. In: Fried A.K., Pancotti R., editors. *Neuromuscular Disorders*. China: McGraw-Hill Education; 2016. p. 668.
- (30) Amato A.A., Russel J.A. Chronic Inflammatory Demyelinating Polyradiculoneuropathy and Related Neuropathies. In: Fried A.K., Pancotti R., editors. *Neuromuscular Disorders*. China: McGraw-Hill Education; 2016. p. 340-3.
- (31) Amato A.A., Russel J.A. Muscular Dystrophies. In: Fried A.K., Pancotti R., editors. *Neuromuscular Disorders*. China: McGraw-Hill Education; 2016. p. 685-8.
- (32) Johnson NE, Quinn C, Eastwood E, Tawil R, Heatwole CR. Patient-identified disease burden in facioscapulohumeral muscular dystrophy. *Muscle Nerve* 2012 Dec;46(6):951-3.
- (33) Kim JS, Cho JW. Hereditary Cerebellar Ataxias: A Korean Perspective. *J Mov Disord* 2015 May;8(2):67-75.
- (34) Amato A.A., Russel J.A. Other Motor Neuron Disorders. In: Fried A.K., Pancotti R., editors. *Neuromuscular Disorders*. China: McGraw-Hill Education; 2016. p. 229-31.
- (35) Ahlstrom G, Gunnarsson LG, Leissner P, Sjoden PO. Epidemiology of neuromuscular diseases, including the postpolio sequelae, in a Swedish county. *Neuroepidemiology* 1993;12(5):262-9.
- (36) Takemura J, Saeki S, Hachisuka K, Aritome K. Prevalence of post-polio syndrome based on a cross-sectional survey in Kitakyushu, Japan. *J Rehabil Med* 2004 Jan;36(1):1-3.
- (37) Vengalil S, Preethish-Kumar V, Polavarapu K, Mahadevappa M, Sekar D, Purushottam M, et al. Duchenne Muscular Dystrophy and Becker Muscular Dystrophy Confirmed by Multiplex Ligation-Dependent Probe Amplification: Genotype-Phenotype Correlation in a Large Cohort. *J Clin Neurol* 2017 Jan;13(1):91-7.
- (38) Mayer OH, Finkel RS, Rummey C, Benton MJ, Glanzman AM, Flickinger J, et al. Characterization of pulmonary function in Duchenne Muscular Dystrophy. *Pediatr Pulmonol* 2015 May;50(5):487-94.
- (39) Roberto R, Fritz A, Hagar Y, Boice B, Skalsky A, Hwang H, et al. The natural history of cardiac and pulmonary function decline in patients with duchenne muscular dystrophy. *Spine (Phila Pa 1976)* 2011 Jul 1;36(15):E1009-E1017.
- (40) LoMauro A, Aliverti A, Mastella C, Arnoldi MT, Banfi P, Baranello G. Spontaneous Breathing Pattern as Respiratory Functional Outcome in Children with Spinal Muscular Atrophy (SMA). *PLoS One* 2016;11(11):e0165818.
- (41) Lovgren M, Sejersen T, Kreicbergs U. Information and treatment decisions in severe spinal muscular atrophy: A parental follow-up. *Eur J Paediatr Neurol* 2016 Nov;20(6):830-8.
- (42) Sansone VA, Racca F, Ottonello G, Vianello A, Berardinelli A, Crescimanno G, et al. 1st Italian SMA Family Association Consensus Meeting: Management and recommendations for respiratory involvement in spinal muscular atrophy (SMA) types I-III, Rome, Italy, 30-31 January 2015. *Neuromuscul Disord* 2015 Dec;25(12):979-89.

- (43) Haaker G, Fajak A. Proximal spinal muscular atrophy: current orthopedic perspective. *Appl Clin Genet* 2013 Nov 14;6(11):113-20.
- (44) Vandervelde L, Van den Bergh PY, Goemans N, Thonnard JL. ACTIVLIM: a Rasch-built measure of activity limitations in children and adults with neuromuscular disorders. *Neuromuscul Disord* 2007 Jun;17(6):459-69.
- (45) Vandervelde L, Van den Bergh PY, Goemans N, Thonnard JL. Activity limitations in patients with neuromuscular disorders: a responsiveness study of the ACTIVLIM questionnaire. *Neuromuscul Disord* 2009 Feb;19(2):99-103.
- (46) Batcho CS, Van den Bergh PY, Van DP, Roy AJ, Thonnard JL, Penta M. How robust is ACTIVLIM for the follow-up of activity limitations in patients with neuromuscular diseases? *Neuromuscul Disord* 2016 Mar;26(3):211-20.

Het Wetenschappelijk Instituut Volksgezondheid (WIV) is de wetenschappelijke referentie voor de volksgezondheid.

Wij ondersteunen het gezondheidsbeleid door innovatief onderzoek, analyses, surveillance en expertadvies.

*Zo dragen wij bij tot **een langer gezond leven voor iedereen.***

© Wetenschappelijk Instituut Volksgezondheid
OPERATIONELE DIRECTIE
VOLKSGEZONDHEID EN SURVEILLANCE
Juliette Wytsmanstraat 14
1050 Brussel | België
www.wiv-isp.be