

BELGIAN NEUROMUSCULAR DISEASE REGISTRY (BNMDR)

RESULTATEN VAN 2013 EN TRENDS SINDS 2010

AUTEURS

Mevr. Anna Roy

Dr. Viviane Van Casteren

Dienst Gezondheidszorgonderzoek | **November 2014** | **Brussel, België**

Verantwoordelijk uitgever : Dr Johan Peeters, algemeen Directeur | J. Wytsmanstraat 14 | 1050 Brussel

Intern referentienummer : Epi Report : 41

Depotnummer : D/2014/2505/63

DANKBETUIGINGEN

Wetenschappelijke adviseurs

Prof. Dr P. Van den Bergh, Cliniques Universitaires Saint-Luc, Brussel

Prof. Dr P. Van Damme, Universitair Ziekenhuis Leuven, Leuven

Bijdragers, leden van de Wetenschappelijke Raad van het BNMDR

Mr J. Boydens, INAMI, Brussel

Dr. J. Baets, Universitair Ziekenhuis Antwerpen, Antwerpen

Dr. J. De Bleecker Universitair Ziekenhuis Gent, Gent

Prof. Dr. B. Ceulemans, Universitair Ziekenhuis Antwerpen, Antwerpen

Dr. F. Christiaens, Cliniques Universitaires Saint-Luc, Brussel

Prof. Dr. P. De Jonghe, Universitair Ziekenhuis Antwerpen, Antwerpen

Prof. Dr. L. De Meirleir, Universitair Ziekenhuis Brussel, Brussel

Prof. Dr. L. De Waele, Universitair Ziekenhuis Leuven, Leuven

Dr. J. Haan, Universitair Ziekenhuis Brussel – site Inkendaal, Brussel

Prof. Dr. N. Goemans, Universitair Ziekenhuis Leuven, Leuven

Dr. A. Maertens De Noordhout, CHR de la Citadelle, Luik

Dr. G. Remiche, ULB Hôpital Erasme, Brussel

Dr. L. Servais, CHR de la Citadelle, Luik

Dr. K. Smets, Universitair Ziekenhuis Antwerpen, Antwerpen

Prof. Dr. Y. Sznajder, Cliniques Universitaires Saint-Luc, Brussel

Prof. Dr. R. Van Coster, Universitair Ziekenhuis Gent, Gent

Dr. V. Van Parijs, Cliniques Universitaires Saint-Luc, Brussel

Codeerder vóór BNMDR

Mevr. M-C Bardèche, Cliniques Universitaires Saint-Luc, Brussel

Mevr. S. Baré, Universitair Ziekenhuis Brussel, Brussel

Mevr. T. Defloor, Universitair Ziekenhuis Gent, Gent

Mevr. V. Jousten, CHR de la Citadelle, Luik

Mevr. F. Moreau, Universitair Ziekenhuis Brussel – site Inkendaal, Brussel

Mevr. I. Smouts, Universitair Ziekenhuis Antwerpen, Antwerpen

Mevr. M. Verbeek, Universitair Ziekenhuis Leuven, Leuven

Mevr. C. Wierinckx, Universitair Ziekenhuis Leuven, Leuven

Dank voor de hulp bij de analyse van de gegevens, het aanmaken van kaarten voor het BNMDR en het nalezen van de tekst

Mathias Leroy, Wetenschappelijk Instituut Volksgezondheid, Brussel

Simeon Wanyama, Wetenschappelijk Instituut Volksgezondheid, Brussel

INHOUDSTAFEL

Dankbetuigingen.....	3
Lijst van de afkortingen.....	7
Lijst van de tabellen en figuren.....	9
Lijst van de neuromusculaire referentiecentra	11
Samenvatting	13
Inleiding	15
Voorgeschiedenis	17
Methodologie.....	19
Gegevensverwerking.....	21
Onderzoeksresultaten	23
Geconventioneerde patiënten	23
Algemene populatie	24
Geslacht	24
Leeftijd	24
Diagnose en stadium van de ziekte	26
Sterfgevallen.....	28
Geografische spreiding van de patiënten.....	28
Hereditaire motorisch-sensibele neuropathie.....	34
Myotone dystrofie type 1	35
Amyotrofe laterale sclerose	36
Spierdystrofie van Duchenne	37
Hereditaire spastische paraplegie	38
Bekkengordeldystrofie	39
Spinocerebellaire ataxie	40
Faciocapulohumerale dystrofie	41
Chronische inflammatoire demyeliniserende polyneuropathie.....	43
Bespreking van de resultaten	45
De kwaliteit van de gegevens.....	45
Representativiteit van de studiepopulatie.....	46
De volledigheid van het register	46
De evolutie van het register.....	47
Conclusie	49
Bibliografie.....	51

LIJST VAN DE AFKORTINGEN

- **ABMM** : Association Belge contre les Maladies neuro-Musculaires
- **ACTIVLIM** : Schaal van lichamelijke beperkingen
- **ALS** : Amyotrofe laterale sclerose
- **BNMDR** : Belgian NeuroMuscular Disease Registry
- **CIDP** : Chronische inflammatoire demyeliniserende polyneuropathie
- **CRAMP** : Computer Registry of All Myopathies and Polyneuropathies
- **DMD** : Spierdystrofie van Duchenne
- **FSH** : Facioscapulohumerale dystrofie
- **HMSN** : Hereditaire motorisch-sensibele neuropathie of ziekte van Charcot-Marie-Tooth
- **HSP** : Hereditaire spastische paraplegie
- **INSZ** : Identificatienummer van de sociale zekerheid
- **LGMD** : Bekkengordeldystrofie
- **MD1** : Myotone dystrofie type 1
- **NMA** : Neuromusculaire aandoening
- **NEMA**: Vlaamse vereniging neuromusculaire aandoeningen
- **NMRC** : Neuromusculair referentiecentrum
- **RIZIV** : Rijksinstituut voor Ziekte- en Invaliditeitsverzekering
- **SCA** : Spinocerebellaire ataxie
- **TREAT-NMD** : Translational Research in Europe – Assessment and Treatment of Neuromuscular Diseases. Legt zich toe op twee ziekten: spierdystrofie van Duchenne en spinale amyotrofie
- **WIV-ISP** : Wetenschappelijk Instituut Volksgezondheid

LIJST VAN DE TABELLEN EN FIGUREN

- Figuur 1** Totale populatie van patiënten ingeschreven in het BNMDR per jaar (BNMDR, 2003-2013)
- Figuur 2** Frequentie van de populatie per centrum in functie van de tijd (BNMDR, 2003-2013)
- Figuur 3** Totaal aantal patiënten en aantal geconventioneerde patiënten (BNMDR, 2010-2013)
- Figuur 4** Globale mediane leeftijd, mediane leeftijd op het moment van de eerste symptomen en mediane leeftijd op het moment van de diagnose (BNMDR, 2010-2013)
- Figuur 5** Leeftijdscategorie (BNMDR, 2010-2013)
- Figuur 6** Categorieën van de ziekten van de overleden patiënten (BNMDR, 2013)
- Figuur 7** Geschatte prevalentie van de neuromusculaire ziekten per arrondissement en per 100.000 inwoners (n=4066) (BNMDR, 2013)
- Figuur 8** Geschatte prevalentie van de neuromusculaire ziekten per arrondissement en per 100.000 inwoners doorheen de jaren (n=4066) (BNMDR, 2010-2013)
- Figuur 9** Geschatte prevalentie van HMSN per 100.000 inwoners (BNMDR, 2010-2013)
- Figuur 10** Geschatte prevalentie van MD1 per 100.000 inwoners (BNMDR, 2010-2013)
- Figuur 11** Geschatte prevalentie van ALS per 100.000 inwoners (BNMDR, 2010-2013)
- Figuur 12** Geschatte prevalentie van DMD per 100.000 inwoners (BNMDR, 2010-2013)
- Figuur 13** Geschatte prevalentie van HSP per 100.000 inwoners (BNMDR, 2010-2013)
- Figuur 14** Geschatte prevalentie van LGMD per 100.000 inwoners (BNMDR, 2010-2013)
- Figuur 15** Geschatte prevalentie van SCA per 100.000 inwoners (BNMDR, 2010-2013)
- Figuur 16** Geschatte prevalentie van FSH per 100.000 inwoners (BNMDR, 2010-2013)
- Figuur 17** Geschatte prevalentie van CIDP per 100.000 inwoners (BNMDR, 2010-2013)
-
- Tabel 1 :** Het percentage per variabele verband houdend met de leeftijd in functie van de tijd (BNMDR, 2010-2013)
- Tabel 2 :** Huidige mediane leeftijd, leeftijd op het moment van de eerste symptomen en van de diagnose (BNMDR, 2010-2013)
- Tabel 3 :** Stadium van de ziekte voor de 9 meest voorkomende neuromusculaire ziekten voorgesteld in dalende volgorde van ernst (BNMDR, 2013)
- Tabel 4 :** Vergelijking van het stadium van de diagnose (BNMDR, 2010-2013)
- Tabel 5** Vergelijking van geslacht, leeftijd en stadium van de ziekte per gewest (n=2504) (BNMDR, 2013)
- Tabel 6 :** Lijst, afkomstig van het RIZIV, van neuromusculaire ziekten, ingedeeld volgens frequentie (n=4066) (BNMDR, 2013)
- Tabel 7 :** Frequentie, geslacht, leeftijd, leeftijd bij het optreden van de eerste symptomen, aandeel van de definitieve diagnoses en leeftijd bij de definitieve diagnose voor de 9 frequentste neuromusculaire ziekten (BNMDR, 2013)

LIJST VAN DE NEUROMUSCULAIRE REFERENTIECENTRA

Cliniques Universitaires Saint-Luc

Av. Hippocrate 10,
1200 Bruxelles

CHR de la Citadelle

Boulevard du 12ème de Ligne 1,
4000 Liège

UZ Antwerpen

Wilrijkstraat 10,
2650 Edegem

UZ Brussel – Site Brussel

Laarbeeklaan 101,
1090 Brussel

UZ Brussel – Site Inkendaal

Inkendaalstraat 1,
1602 Vlezenbeek

UZ Gent

De Pintelaan 185,
9000 Gent

UZ Leuven

Herestraat 49,
3000 Leuven

SAMENVATTING

Het Belgian NeuroMuscular Disease Registry (BNMDR) is in het leven geroepen op initiatief van het RIZIV en ligt in de lijn van de revalidatie-overeenkomst met betrekking tot de behandeling van patiënten lijdend aan een neuromusculaire ziekte (NMZ). Sinds 1 januari 2008 zijn het WIV-ISP en de neuromusculaire referentiecentra (NMRC) samen belast met de realisatie van een nationaal register voor neuromusculaire ziekten met als doel het (klinisch, epidemiologisch, etiologisch) onderzoek op het gebied van neuromusculaire ziekten te bevorderen.

Dit rapport biedt een overzicht van de verzamelde gegevens voor 2013 alsook van de trends van de gegevens in de afgelopen 4 jaar, meer bepaald van 2010 tot 2013. De invoering in de webapplicatie gebeurt door de experts van de 6 neuromusculaire referentiecentra. De verzamelde gegevens zijn descriptief en ingedeeld in twee secties: een sociaal-demografische en een pathologie-gerelateerde sectie.

In 2013 telde het BNMDR 4066 patiënten. De verdeling van de patiënten over de 62 groepen van neuromusculaire ziekten is vergelijkbaar met de voorgaande jaren. De verdeling van de patiënten per postcode is nog altijd onevenwichtig met een ondervetegenwoordiging in het zuiden van het land en met gewestelijke verschillen voor andere karakteristieken van de patiënten.

We kunnen hieruit besluiten dat deze studie een eerste beeld van de neuromusculaire ziekten via de referentiecentra in België geeft. De analyses wijzen op een vertekening in de geografische spreiding en in andere karakteristieken van de patiënten waardoor extrapolaties naar de doelpopulatie van de patiënten getroffen door NMZ in België beperkt zijn. Er is nog een groot verschil tussen de bestudeerde populatie en de doelpopulatie. Sinds zijn oprichting verbetert het BNMDR niettemin elk jaar opnieuw de kwaliteit van de gegevens alsook de volledigheid van het register en het biedt de gelegenheid om de evolutie van de NMZ met de jaren op te volgen.

INLEIDING

Orphanet is een internationaal referentieportaal voor zeldzame ziekten en weesgeneesmiddelen [1]. Volgens het portaal, voor iedereen bestemd, wordt een ziekte als zeldzaam beschouwd wanneer zij een beperkt aantal personen in verhouding tot de algemene populatie treft. In Europa is de drempel 1/2000 personen [2]. In 2009 leden naar schatting 246.000 Europeanen aan een neuromusculaire ziekte [39].

Dit generieke begrip wijst op ziekten met een impact op het neuromusculaire stelsel van de motorische neuronen, andere regio's van het beenmerg, de perifere zenuwen, de neuromusculaire verbindingen en de spieren. Deze ziekten zijn in het algemeen erfelijk, progressief van aard en kunnen niet worden behandeld. Bepaalde groepen zijn van oorsprong auto-immuun en behandelbaar. De eerste symptomen duiken op tussen de kindertijd en de volwassen leeftijd en kunnen de vorm aannemen van motorische of sensibele problemen, licht of ernstig, soms met een impact op het hart of op de luchtwegen en waarvoor ondersteuning nodig is of leidend tot het vroegtijdig overlijden van de patiënt. Hoewel neuromusculaire ziekten (NMZ) niet frequent zijn, hebben zij toch een heel grote impact op het leven van de patiënt en zijn gezin omdat de meeste NMZ tot een chronische invaliditeit van lange duur leiden. De precisie en de snelheid van de diagnose zijn belangrijk voor de mogelijkheden wat de behandeling betreft, om de patiënten een zo goed mogelijke levenskwaliteit en een zo lang mogelijk leven te bieden.

De jongste decennia is veel onderzoek gedaan naar genetische afwijkingen die aan de basis liggen van diverse NMZ alsook naar hun erfelijke overdracht met als doel nieuwe therapeutische strategieën te ontwikkelen. Door de grote diversiteit van genetische alteraties, zowel binnen één ziekte als onder alle NMZ, worden talloze verschillende en soms heel specifieke therapieën op punt gesteld. Een van de doelen van het register bestaat erin de patiënten de kans te bieden om in aanmerking te komen voor klinische studies in het kader van potentiële behandelingen.

VOORGESCHIEDENIS

Het BNMDR is in het leven geroepen op initiatief van het RIZIV en ligt in de lijn van de revalidatie-overeenkomst met betrekking tot de behandeling van patiënten lijdend aan een neuromusculaire ziekte. Sinds 1 januari 2008 zijn het WIV-ISP en de NMRC samen belast met de realisatie van een nationaal register voor neuromusculaire ziekten met als doel het (klinisch, epidemiologisch, etiologisch) onderzoek op het gebied van neuromusculaire ziekten te bevorderen [4;5]. Het maakt het mogelijk om de kwaliteit van de zorg in de NMRC te verbeteren, aan het RIZIV de nodige gegevens te verschaffen voor het beheer van de overeenkomst alsook voor de planning van de zorg en om patiënten te overhalen deel te nemen aan klinische studies om behandelingen te vinden.

Het aanhangsel van de overeenkomst stipuleert dat een gegevensbank moet worden aangelegd die het onder meer mogelijk maakt om de kennis, onder meer op epidemiologisch vlak, te systematiseren, te verspreiden en te verbeteren [4]. Het is ook belangrijk om het derde artikel van het aanhangsel aan te stippen waarin wordt gezegd dat de gegevens moeten worden ingevoerd met inachtneming van het privéleven van de begunstigen [4]. Dit heeft betrekking op alle patiënten bij wie een neuromusculaire ziekte is gediagnosticeerd en op alle patiënten die nog geen symptomen vertonen maar worden opgevolgd in een ziekenhuis waarvan het referentiecentrum deel uitmaakt [4].

Op dit moment zijn er in vijf jaren gegevens verzameld, meer bepaald in 2008, 2010, 2011, 2012 en 2013.

2008

De verzameling van 2008 werd uitgevoerd vertrekkende van een applicatie op basis van de software ACCESS die lokaal in de centra werd geïnstalleerd. Het voordeel bestond erin de gegevens van alle centra voor het eerst globaal te informatiseren, geïnspireerd op het Nederlandse model CRAMP (Computer Registry of All Myopathies and Polyneuropathies). CRAMP is de classificatie van het register van neuromusculaire ziekten en polyneuropathieën in Nederland en is sinds 2004 operationeel [6]. De anonimiteit van de gegevens van de patiënten is echter niet optimaal omdat het identificatienummer van de sociale zekerheid (INSZ) zichtbaar is. Bovendien kunnen de patiënten die zich in meerdere centra laten verzorgen en dus meer dan één keer in het register zijn opgenomen niet worden geïdentificeerd.

2010

Voor deze tweede verzameling werd een webapplicatie voor de centralisatie van de gegevens aangemaakt. Elke patiënt kreeg een uniek nummer, BNMDR-id, voor de longitudinale opvolging op basis van de nieuwe codering van zijn INSZ-nummer met de diensten van het platform eHealth. Op die manier was het mogelijk om de patiënten die zich in verschillende centra lieten behandelen te identificeren en maar één keer mee te rekenen. Er werd een herziening van de classificatie van de NMZ uitgevoerd om deze nationaal aan te passen en te actualiseren. Hierdoor werd de vergelijking van de gegevens tussen 2008 en 2010 onmogelijk gemaakt.

2011

Aanpassingen van de webapplicatie (V2) met drie bijkomende modulen. De eerste, waarbij het gebruik van de diensten van het platform eHealth werd uitgebreid, kreeg de naam ConsultRN. Deze module voegt automatisch bepaalde gegevens toe die rechtstreeks uit het Rijksregister komen, wat de betrouwbaarheid van de sociaal-demografische gegevens bevordert. De tweede module is een schaal volgens het model van RASCH die de naam ACTIVLIM kreeg en de evaluatie van de neuromusculaire ziekten doorheen de jaren mogelijk maakt. De schaal meet de bekwaamheid van een persoon om verschillende lichamelijke activiteiten uit te oefenen via een zelfinvulvragenlijst die 22 gesloten vragen telt. De derde module kreeg de naam TREAT-NMD en verzamelt informatie over de spierdystrofie van Duchenne en over spinale atrofieën. De gegevens verzameld voor TREAT-NMD worden op Europees niveau verstuurd en maken het mogelijk patiënten te overhalen om deel te nemen aan klinische studies.

2012

Deze verzameling van gegevens vond op hetzelfde moment plaats als die van 2011 en behelst dezelfde onderwerpen.

2013

De verzameling gebeurde met dezelfde toepassing die lichtjes verbeterd werd om de invoer door de NMRC te vergemakkelijken.

Dit rapport beschrijft de vijfde verzameling van gegevens van patiënten getroffen door een neuromusculaire ziekte in België die door het WIV-ISP is uitgevoerd. Dit rapport, waarvan het RIZIV de opdrachtgever is, heeft als doel om een overzicht van de NMZ te bieden aan de hand waarvan een globaal beeld kan worden gegeven van de frequentie waarmee patiënten worden getroffen door deze pathologieën en hun evolutie in de afgelopen jaren, ten minste voor de patiënten die een NMRC hebben geraadpleegd. Bovendien geeft dit rapport de gedetailleerde resultaten van de gegevensverzameling in 2013 en een beschrijving van de evolutie van de resultaten in de afgelopen vier jaar, van 2010 tot 2013. Dit rapport bevat noch resultaten van de analyse van ACTIVLIM, noch resultaten van de gegevens van TREAT-NMD.

METHODOLOGIE

Elke jaarlijkse gegevensverzameling is transversaal. De verzameling van gegevens van 2013 werd uitgevoerd met versie V2 van de aangepaste webinterface-applicatie die drie modules telt: ConsultRN, ACTIVLIM en TREAT-NMD. De module ConsultRN biedt de gelegenheid om sociaal-demografische gegevens op te halen vanuit het Rijksregister en zo de validiteit van de gegevens te verbeteren. Er worden sociaal-demografische gegevens (geboortedatum, geslacht, enz.) en gegevens met betrekking tot de eigenlijke ziekte (classificatie, datum van de eerste symptomen, stadium van de ziekte, enz.) verzameld.

De gegevens worden schoongemaakt (cleaning) vooraleer zij worden geanalyseerd. Bij deze schoonmaak worden de gegevens gecontroleerd met als doel dubbele registraties op te sporen (bv. patiënten die zich in 2 verschillende NMRC hebben aangemeld) en, in de mate van het mogelijke, fouten in de gegevens te corrigeren. De eerste fase bestaat erin de patiënten in leven te selecteren of zij die in de loop van het jaar zijn overleden om aldus de patiënten in leven op 1 januari 2013 te selecteren.

Op basis van de verzamelde gegevens werd de prevalentie van de NMZ geschat. De berekening voor België per arrondissement (postcode van de woonplaats van de patiënt) is gebaseerd op de totale bevolking op 1 januari 2013 (11.099.554) [7]. Voor de berekening van X-chromosomale spierdystrofie van Duchenne wordt de noemer berekend volgens het aantal mannen op 1 januari 2013 (5.447.488) [7]. Op 1 januari 2013 bedroeg de totale populatie in Vlaanderen 6.381.859 [7] en het aantal mannen 3.151.466 [7].

De registratie van de gegevens voor het kalenderjaar 2013, door alle referentiecentra, vond plaats tussen 23 oktober 2013 en 15 mei 2014. Dit rapport beschrijft de situatie van de patiënten in leven op 1 januari 2013 en de trends in vergelijking met de voorgaande verzamelingen.

Het BNMDR bestaat uit 62 verschillende klassen van neuromusculaire ziekten die divers zijn wat betreft hun symptomen, diagnose en evolutie. Niettemin kan de groepering van de verschillende ziekten in hetzelfde globale register voor heel het land het onderzoek verbeteren en vereenvoudigen, deels door de centralisering van de expertise. Een dergelijk register is innovierend in de neuromusculaire wereld omdat er slechts 5 landen zijn die alle neuromusculaire ziekten in een dergelijk register verzamelen.

GEGEVENSVERWERKING

Tijdens de gegevensverzameling worden de gegevens met betrekking tot de patiënten continu en gecodeerd naar het WIV-ISP gestuurd. Hiervoor wordt gebruikgemaakt van een webapplicatie. Na het schoonmaken van de gegevens worden de statistische analyses door middel van Stata 10 uitgevoerd.

Na de analyse van de gegevens wordt naar alle centra een verslag (feedback) gestuurd met als doel elk centrum een idee te geven van de kwaliteit van zijn gegevens. In het verslag wordt een anonieme vergelijking gemaakt tussen de centra. Het gaat om een systeem van benchmarking.

Aangezien de continue variabelen zoals leeftijd niet op een normale manier in de populatie van het BNMDR zijn verdeeld, wordt in dit rapport geen enkele gemiddelde waarde gegeven. Er wordt wel gebruikgemaakt van een mediaan, ook percentiel 50 (P50) genoemd. De verdeling wordt meegedeeld met een betrouwbaarheidsinterval van 95% (BI 95%).

Aangezien de continue variabelen zoals leeftijd niet op een normale manier in de populatie van het BNMDR zijn verdeeld, wordt in dit rapport geen enkele gemiddelde waarde gegeven. Er wordt wel gebruikgemaakt van een mediaan, ook percentiel 50 (P50) genoemd. De verdeling wordt meegedeeld met een betrouwbaarheidsinterval van 95% (BI 95%).

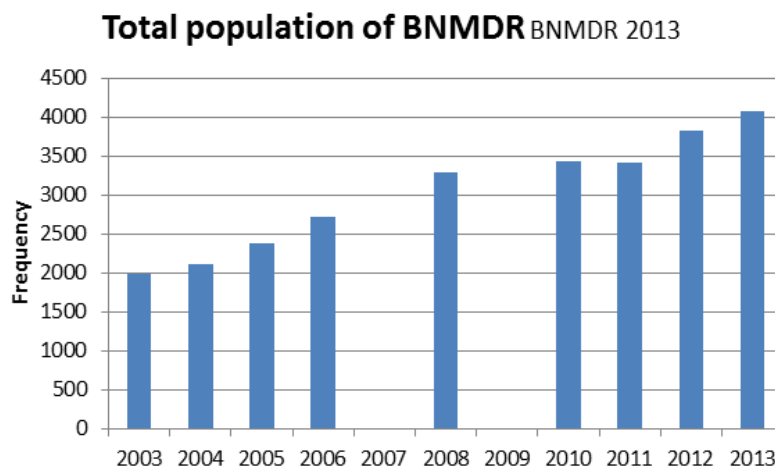
De prevalentie wordt beschouwd als een indicator die de inschatting van de volledigheid van het register mogelijk maakt. Zij wordt berekend op basis van de verhouding tussen het aantal gevallen in het register en de totale bevolking in dezelfde periode en wordt uitgedrukt in percentages. Bij de berekening van het betrouwbaarheidsinterval (BI) van 95% wordt rekening gehouden met het feit dat de gegevens de Poissonverdeling volgen.

ONDERZOEKSRESULTATEN

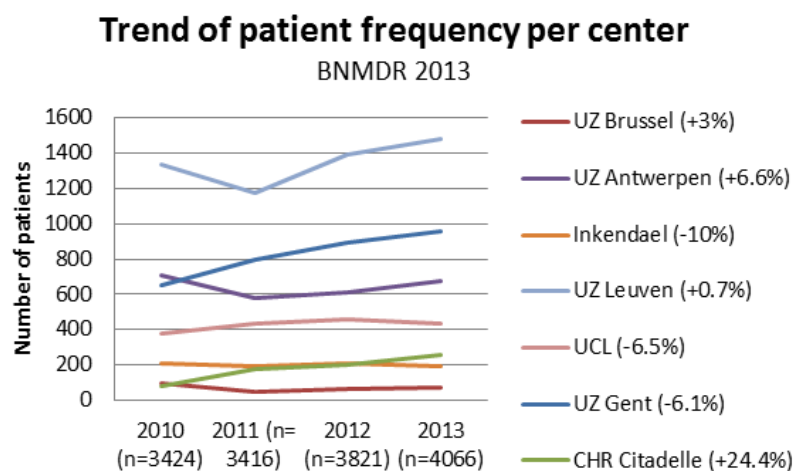
GECONVENTIONEERDE PATIËNTEN

In 2013 werden 4066 patiënten met een neuromusculaire ziekte geregistreerd, dit is een toename van 6,4% patiënten sinds de verzameling van 2012 (18,7% sinds die van 2010). Het aantal patiënten varieert tussen 255 in het kleinste centrum en 1482 in het grootste centrum. Dankzij het unieke identificatienummer van het register zijn er 2252 patiënten geïdentificeerd als patiënten die gedurende 4 opeenvolgende jaren van 2010 tot 2013 in een centrum zijn opgevolgd. In 2013 werden er 539 nieuwe patiënten voor het eerst gezien. In 2013 hebben 47 patiënten in één jaar twee centra geraadpleegd, in 2010 ging het om 39 patiënten, in 2011 om 35 patiënten en in 2012 om 45 patiënten.

Figuur 1 | Totale populatie van patiënten ingeschreven in het BNMDR per jaar (BNMDR 2003-2013)

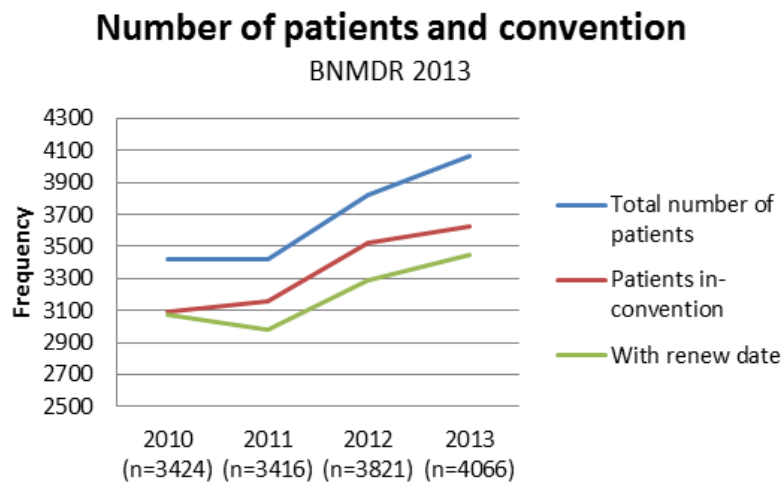


Figuur 2 | Frequentie van de populatie per centrum in functie van de tijd (BNMDR, 2010-2013)



In 2013 werden 3625 geconventioneerde en 406 niet-geconventioneerde patiënten geteld. Deze informatie ontbreekt voor 35 patiënten. Voor 85,0% van de geconventioneerde patiënten is de datum in 2013 verlengd.

Figuur 3 | Totaal aantal patiënten en aantal geconventioneerde patiënten (BNMDR, 2010-2013)



Het aantal geconventioneerde patiënten stijgt met 16,0% tussen 2010 (n=3090) en 2013 (n=3625) evenals het aantal patiënten met een verlengde conventie. De groene lijn (grafiek 3) stemt overeen met de invoering van de datum waarop de conventie tussen de patiënt en het NMRC werd verlengd.

ALGEMENE POPULATIE

GESLACHT

In 2013

De populatie bestaat uit 55,7% mannen en 44,3% vrouwen.

Vergelijking tussen 2010 en 2013

Er is geen grote evolutie tussen 2010 en 2013.

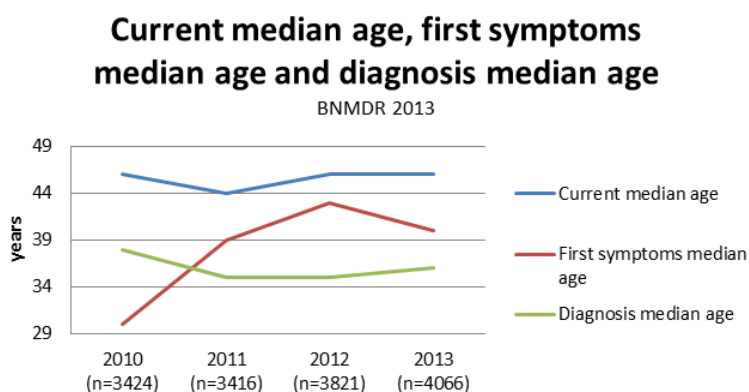
LEEFTIJD

In 2013

De mediane leeftijd in het registratiejaar is 46 jaar (BI 95%: 45,0-47,0 jaar). De leeftijd waarop de eerste symptomen zijn opgetreden, is slechts bekend (of geregistreerd) voor 1056 patiënten (26,0%) en blijkt 40,0 jaar te zijn (BI 95%: 37-42,3 jaar). Voor 50,4% van de patiënten kennen we de mediane leeftijd waarop de diagnose is gesteld: 36,0 jaar (BI 95%: 35,0-37,0 jaar). Voor de 621 patiënten van wie de leeftijd bij de eerste symptomen en de leeftijd bij de diagnose zijn geregistreerd, bedraagt de mediaan van het verschil 1,0 jaar (BI 95%: 0,8-1,0 jaar).

Vergelijking tussen 2010 en 2013

Figuur 4 | Globale mediane leeftijd, mediane leeftijd op het moment van de eerste symptomen en mediane leeftijd op het moment van de diagnose (BNMDR, 2010-2013)



Wanneer we de evolutie van de karakteristieken van de patiënten tussen 2010 en 2013 bekijken, stellen we vast dat de globale leeftijd vergelijkbaar blijft. De leeftijd bij het optreden van de eerste symptomen stijgt van 30,0 jaar in 2010 tot 40,0 jaar in 2013 en dus met 33,3%. De leeftijd waarop de diagnose wordt gesteld, daalt met 5,3%.

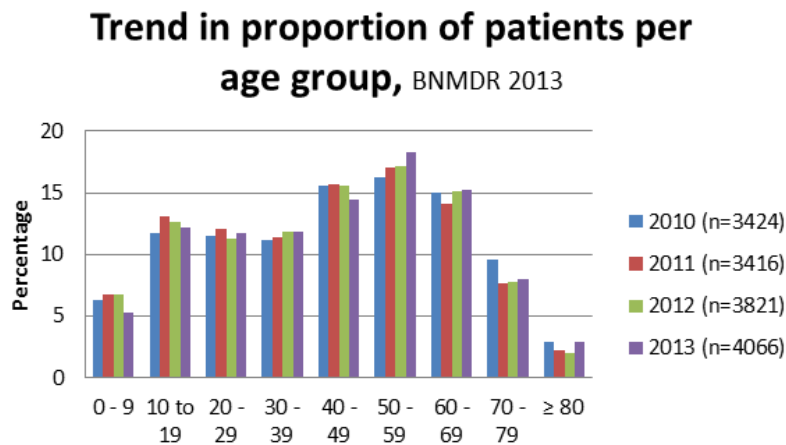
Tabel 1 | Het percentage per variabele verband houdend met de leeftijd in functie van de tijd (BNMDR, 2010 - 2013)

Variables	2010 (n=3424)	2011 (n=3416)	2012 (n=3821)	2013 (n=4066)
Age onset symptoms	28.8	17.8	21.3	26
Age diagnosis	51.8	48.8	47.8	50.4
Diff age symptoms age diagnosis	18.2	10.3	12.7	15.3
Stage disease	6	6.5	7.3	6.1

Tabel 2 | Huidige mediane leeftijd, leeftijd op het moment van de eerste symptomen en van de diagnose (BNMDR, 2010-2013)

Median ages	2010 (n=3424)	2011 (n=3416)	2012 (n=3821)	2013 (n=4066)
Current mean age	46 (n=3424)	44 (n=3414)	46 (n=3821)	46 (n=4066)
First symptoms mean age	30 (n=987)	39 (n=601)	43 (n=812)	40 (n=1056)
Diagnosis mean age	38 (n=1774)	35 (n=1667)	35 (n=1826)	36 (n=2048)

Figuur 5 | Leeftijdscategorie (BNMDR, 2010 - 2013)



We stellen tussen 2010 en 2013 een lichte daling van het aantal patiënten in de jongste leeftijdsgroepen en een toename in de leeftijdsgroepen ouder dan 50 jaar vast. De toename is het duidelijkst in de leeftijdsgroep van 50 tot 59 jaar.

DIAGNOSE EN STADIUM VAN DE ZIEKTE

In 2013

In 2013 wordt de diagnose als definitief beschouwd voor 88,6% van de patiënten. Het stadium van de ziekte is niet genoteerd voor 11,4% van de patiënten. Van de 3603 patiënten van wie het stadium van de ziekte is geregistreerd, bevindt 3,7% zich in het stadium van de diagnose, 69,5% vertoont ambulante symptomen, 24,5% is rolstoelafhankelijk en 2,3% bevindt zich in een levensverlengend stadium.

Tabel 3 | Stadium van de ziekte voor de 9 meest voorkomende neuromusculaire ziekten voorgesteld in dalende volgorde van ernst (BNMDR, 2013)

Disease	N	Life support	Wheel chair dependent	Symtomatic	Diagnosis - asymptomatic
Duchenne Muscular Dystrophy	253	13.8%	49.6%	36.7%	0.4%
Amyotrophic Lateral Sclerosis	377	4.4%	30.9%	59.8%	5.0%
Spinocerebellar Ataxia	166	0.7%	34.4%	61.6%	3.3%
Limb-Girdle Muscular Dystrophy	188	1.2%	42.4%	54.1%	2.4%
Facioscapulohumeral Dystrophy	147	0.0%	18.7%	79.9%	1.5%
Hereditary Motor and Sensory Neuropathies	580	0.2%	8.4%	88.4%	3.0%
Myotonic Dystrophy Type 1	485	0.5%	11.9%	86.5%	1.1%
Familial Spastic Paraplegia	195	0.0%	27.0%	67.7%	5.2%
Chronic Inflammatory Demyelinating Polyneuropathy	113	0.0%	9.9%	90.1%	0.0%

Vergelijking tussen 2010 en 2013

Aangezien neuromusculaire aandoeningen degeneratief zijn en er geen behandeling voorhanden is, wordt er zelden een verbetering van het stadium van de ziekte vastgesteld. Wanneer we de evolutie van het stadium observeren bij patiënten die tussen 2010 en 2013 zijn opgevolgd (n=2252) (tabel 4), merken we een verbetering op voor 2,0% van de patiënten (39/1919). Zo daalt ook de verbetering van het stadium van de ziekte met de tijd, namelijk tot 0,7% (14/1871) tussen 2011 en 2013 en tot 0,6% (11/1879) tussen 2012 en 2013. Tussen 2010 en 2013 is het stadium van de ziekte van 5 personen verbeterd tot het stadium van de 'asymptomatische diagnose'. Het ging om 4 personen in het symptomatische stadium en 1 persoon in het rolstoelafhankelijke stadium. Zeventwintig rolstoelafhankelijke personen zijn overgegaan tot het symptomatische stadium en 1 persoon tot het levensverlengende stadium. Zes personen in het levensverlengende stadium zijn overgegaan tot het stadium van de rolstoelafhankelijkheid. Tussen 2012 en 2013 zijn slechts 10 rolstoelafhankelijke personen tot het symptomatische stadium geëvolueerd en 1 van het levensverlengende stadium tot het stadium van de rolstoelafhankelijkheid.

Tabel 4 | Vergelijking van het stadium van de diagnose (BNMDR, 2010-2013)

	Diagnosis - asymptomatic	Symptomatic	Wheel chair dependent	Life support	Total	Total improved disease stage	Overall percentage of improved disease diagnosis
2010/2013							
Diagnosis - asymptomatic	5	39	2	0	46	39	2.00%
Symtomatic	4	1170	136	1	1,311		
Wheel chair dependent	1	27	468	24	520		
Life support	0	1	6	35	42		
2011/2013							
Diagnosis - asymptomatic	9	22	2	0	33	14	0.70%
Symtomatic	0	1170	102	0	1,272		
Wheel chair dependent	0	13	494	15	522		
Life support	0	1	0	43	44		
2012/2013							
Diagnosis - asymptomatic	11	11	0	0	22	11	0.60%
Symtomatic	0	1,188	62	0	1,250		
Wheel chair dependent	0	10	535	14	559		
Life support	0	0	1	47	48		

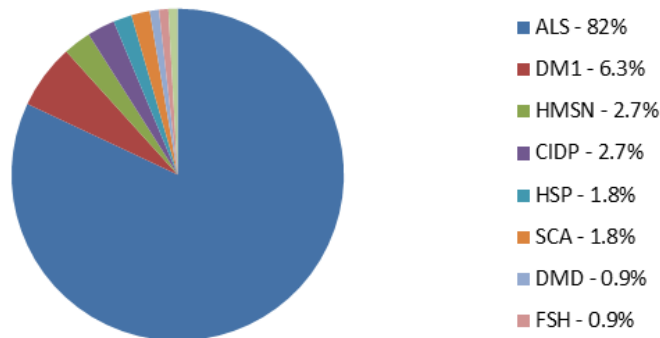
STERFGEVALLEN

In 2013

In 2013 zijn 137 (van de 4066) personen overleden, onder wie 91 patiënten getroffen door amyotrofe laterale sclerose en 7 door myotone dystrofie type 1. Honderdenelf van deze patiënten zijn overleden ten gevolge van de 9 frequentste pathologieën.

Figuur 6 | Categorieën van de ziekten van de overleden patiënten (BNMDR, 2013)

Diseases of deceased patients for 9 most prevalent diseases BNMDR 2013



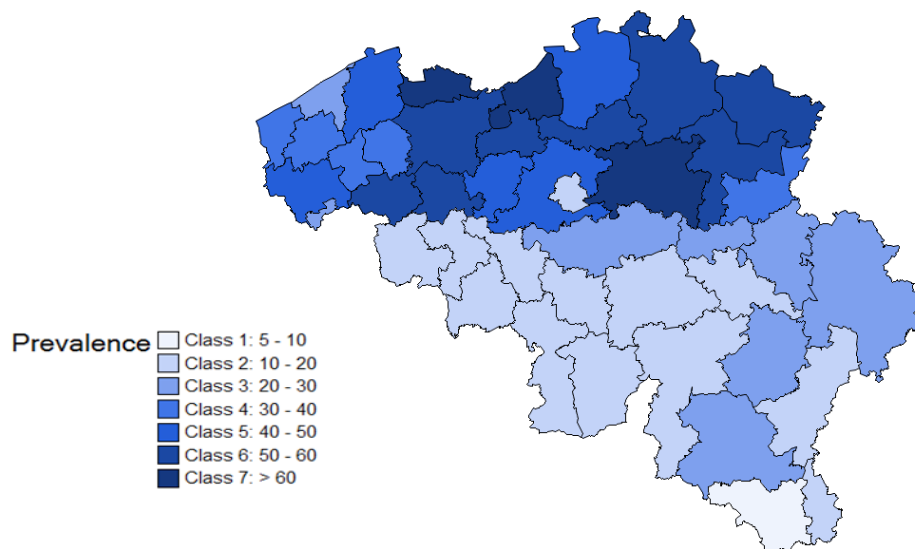
Vergelijking tussen 2010 en 2013

Amyotrofe laterale sclerose leidt het frequentst tot de dood.

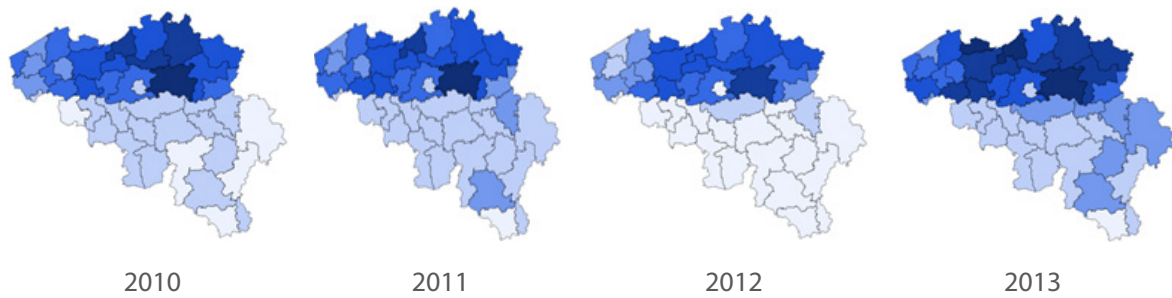
GEOGRAFISCHE SPREIDING VAN DE PATIËNTEN

De geschatte prevalentie van personen met een neuromusculaire ziekte per arrondissement en per 100.000 inwoners ligt hoger in het noorden van België. Brussel heeft een geschatte prevalentie van 10 tot 20 gevallen per 100.000 en het arrondissement met de hoogst geschatte prevalentie is Leuven.

Figuur 7 | Geschatte prevalentie van de neuromusculaire ziekten per arrondissement en per 100.000 inwoners (n=4066) (BNMDR, 2013)



Figuur 8 | Geschatte prevalentie van de neuromusculaire ziekten per arrondissement en per 100.000 inwoners doorheen de jaren (n=4066) (BNMDR, 2010-2013)



In 2013

In 2013 merken we nog altijd grote verschillen op tussen de geschatte prevalentie in het noorden en het zuiden van het land.

Vergelijking tussen 2010 en 2013

Figuur 8 toont de evolutie van de prevalentie doorheen de jaren. We merken op dat tussen 2010 en 2013 het aantal gevallen in het noorden en het zuiden van het land aanzienlijk toeneemt.

Ten gevolge van deze vaststelling hebben we ook het mogelijke verschil bestudeerd tussen andere karakteristieken van de patiënten, zoals de verdeling van de volgende 4 variabelen, maar uitsluitend voor de patiënten met één van de 9 meest voorkomende pathologieën (n=2504): geslacht, leeftijd, stadium van de ziekte en frequentie van de ziekte in de drie gewesten van het land. Op die manier komen we te weten of de bestudeerde groep van patiënten in de verschillende gewesten van het land gelijkaardig is. Dit kan een aanwijzing zijn voor de representativiteit van de groep patiënten die tot op heden in het register is opgenomen.

Tabel 5 | Vergelijking van geslacht, leeftijd en stadium van de ziekte per gewest (n=2504) (BNMDR, 2013)

		Belgium	Brussels	Flanders	Wallonia
Gender (% males)	2012	56.3	64.4	56.5	65.2
	2013	55.7	56.3	56.4	62.9
Age median (CI95%)	2012	46 (45 - 47)	40 (32 - 51)	47 (46 - 48)	31 (26 - 36)
	2013	46 (45 - 47)	36 (32 - 45.9)	48 (47 - 49)	31 (27 - 36)
Diagnosis - asymptomatic	2012	4.9	3.2	3.9	2.5
	2013	3.7	2.2	2.9	0.7
Symptomatic	2012	69.0	67.7	72.3	64.0
	2013	69.5	77.5	71.7	69.5
Wheel chair dependent	2012	23.8	36.6	21.4	29.0
	2013	24.5	18.0	23.1	26.3
Life support	2012	2.3	1.4	2.4	4.5
	2013	2.3	2.2	2.2	3.5

We stellen vast dat de gegevens van Vlaanderen globaal beschouwd vergelijkbaar zijn met de gegevens van het voorgaande jaar. Het percentage mannen in Brussel benadert de waarden voor België en Vlaanderen.

Tabel 6 | Lijst, afkomstig van het RIZIV, van neuromusculaire ziekten, ingedeeld volgens frequentie (n=4066) (BNMMDR, 2013)

Neuromusculaire ziekten	Aantal patiënten
Hereditaire motorische en sensibele neuropathie	580
Myotone dystrofie type 1	485
Amyotrofe laterale sclerose	377
Spierdystrofie van Duchenne	253
Hereditaire spastische paraparese	195
Bekkengordeldystrofie	188
Spinocerebellaire ataxie	166
Facioscapulohumerale dystrofie	147
Andere neuropathieën	143
Chronische Inflammatoire Demyeliniserende Polyneuropathie	113
Postpoliosyndroom	103
Spierdystrofie van Becker	98
Andere myopathieën	93
Congenitale spierdystrofie	87
Mitochondriale myopathie	87
Myasthenia Gravis	85
Spinale musculaire atrofie, intermediair type	75
Spinale musculaire atrofie, Kugelberg – Welandertype	65
Ataxie van Friedreich	61
Glycogenosen	48
Andere aandoeningen van de motorneuronen	42
Primaire laterale sclerose	36
Distale spinale musculaire atrofie	36
Guillain-Barrésyndroom	33
Inclusion Body Myositis	28
Multifocale motorische neuropathie	28
Arthogryposis Multiplex Congenita	26
Distale myopathie	24
Andere erfelijke ataxieën	22
Andere spierdystrofie	21
Neuropathie in systemische ziekten	21

Polymyositis	20
Central Core Disease	17
Neuropathie geassocieerd met paraproteïnemie	17
Progressieve spieratrofie	16
Myotone dystrofie type 2	15
Congenitale myotonie van Becker	13
Spinale musculaire atrofie, Werdnig-Hoffmantype	12
Bulbaire spinale musculaire atrofie (ziekte van Kennedy)	12
Hereditary Neuropathy with Liability to Pressure Palsies	12
Hereditaire sensorische en autonome neuropathieën	12
Nemaline myopathie	11
Congenitale myasthenie	11
Oculofaryngeale dystrofie	9
Congenitale myotonie van Thomsen	8
Stoornissen van het vetzuurmetabolisme	8
Dystrofinopathie	7
Emery-Dreifuss spierdystrofie	7
Periodieke paralyse	7
Myotubulaire myopathie	7
Congenital Myopathy with Fibre type disproportion Myopathy	6
Dermatomyositis	6
Paramyotonia Congenita	5
Andere myotone stoornissen	5
Multi-minicore myopathie	5
Spinale musculaire atrofie, volwassen type	5
Lambert-Eatonsyndroom	3
Neuropathie geassocieerd met plasmaceldyscrasie	3
Centronucleaire myopathie	2
Andere aandoeningen van de neuromusculaire transmissie	1
Vasculitis	1
Amyloidose	0
Mensen zonder classificatie	37
Totaal	4,066

Tabel 6 toont dat 99,1% (4029/4066) van de patiënten zijn ingedeeld volgens hun frequentie in de lijst van de neuromusculaire ziekten afkomstig van het BNMDR-RIZIV. De 9 frequentste ziekten, sinds 2010 dezelfde gebleven (vetgedrukt in de tabel), worden verder in detail besproken. Tabel 7 geeft informatie over elke variabele per pathologie, inclusief het betrouwbaarheidsinterval.

Tabel 7 |

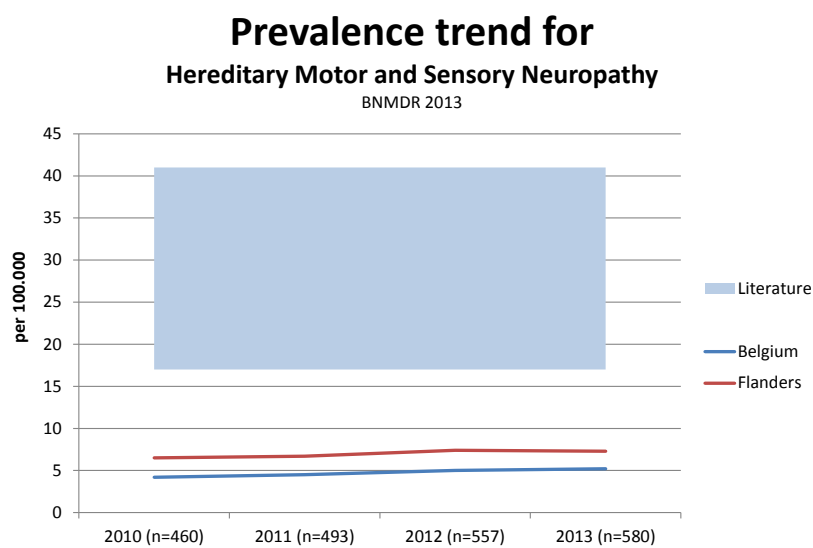
Frequentie, geslacht, leeftijd, leeftijd bij het optreden van de eerste symptomen, aandeel van de definitieve diagnoses en leeftijd bij de definitieve diagnose voor de 9 frequentste neuromusculaire ziekten (BNMMDR, 2013)

	Number of patients / Increase over 2010		Age in 2013 (years)			Age at onset of the symptoms (years)		Age at establishment of the final diagnosis (years)	
	Incidence	%	Men	Mean	CI 95%	Mean	CI 95%	Mean	CI 95%
Motor and Sensory Hereditary Neuropathy	580	26,1	51,2%	40,0 (N=580)	38,0 – 44,0	18,0 (N=103)	13,6 – 27,6	33,0 (N=295)	29,0 – 37,0
Myotonic Dystrophy Type 1	485	19,5	47,6%	41,0 (N=485)	39,0 – 43,0	29,5 (N=84)	23,5 – 33,5	30,0 (N=249)	28,0 – 33,0
Amyotrophic Lateral Sclerosis	377	6,8	62,6%	63,0 (N=377)	61,0 – 65,0	61,0 (N=213)	58,0 – 62,3	61,0 (N=244)	58,2 – 63,0
Duchenne Muscular Dystrophy	253	9,5	97,6%	16,0 (N=253)	15,0 – 18,0	3,0 (N=65)	2,0 – 3,5	7,0 (N=163)	5,0 – 8,2
Familial Spastic Paraplegia	195	39,3	54,9%	53,0 (N=195)	49,0 – 55,0	41,0 (N=63)	35,0 – 43,8	43,5 (N=106)	37,4 – 47,0
Limb-Girdle Muscular Dystrophy	188	14,6	46,8%	46,0 (N=188)	40,1 – 49,0	28,5 (N=36)	19,1 – 41,4	29,0 (N=83)	23,0 – 34,0
Spinocerebellar Ataxia	166	23,0	50,6%	53,0 (N=166)	50,0 – 56,1	47,5 (N= 24)	42,0 – 54,0	47,0 (N=96)	38,0 – 55,0
Facioscapulohumeral Dystrophy	147	41,3	46,2%	46 (N=147)	42,0 – 51,0	24,0 (N= 23)	17,7 – 41,9	40,0 (N=82)	34,6 – 44,8
Chronic Inflammatory Demyelinating Polyneuropathy	113	-5,0	67,2%	60,0 (N=113)	56,0 – 65,0	47,0 (N=26)	44,5 – 54,1	54,0 (N=62)	49,8 – 59,0

HEREDITAIRE MOTORISCH-SENSIBELE NEUROPATHIE

Hereditaire motorisch-sensibele neuropathie (HMSN) is de frequentste hereditaire motorisch-sensibele neurologische ziekte [8] met een globale prevalentie geschat tussen 17,0 en 41,0 per 100.000 [9;10]. In 2013 bedraagt de geschatte prevalentie van HMSN in België 5,2 per 100.000 (Poisson 95%: 4,8-5,7 per 100.000) en in Vlaanderen 7,3 per 100.000 (Poisson 95%: 6,7-8,0 per 100.000). Er bestaan 5 verschillende vormen van de ziekte. De vorm die de helft van de gevallen treft is CMT1, autosomaal dominant demyeliniserend. De op één na frequentste treft 30% van de gevallen en is CMT2, autosomaal dominant axonaal. De drie andere vormen zijn CMTX, X-chromosomaal, de autosomaal recessieve neuropathieën CMT4 en de intermediaire types DI-CMT, autosomaal dominant demyeliniserend en axonaal [8]. De leeftijd waarop de ziekte verschijnt, varieert sterk. Zij begint met een bilaterale uitholling van de voeten, die gevoeliger en minder stabiel worden [8]. De evolutie verloopt langzaam en de ernst van de handicap kan variëren van geringe hinder tot rolstoelafhankelijkheid, in 10% van de gevallen [8].

Figuur 9 | Geschatte prevalentie van HMSN per 100.000 inwoners (BNMDR, 2010-2013)

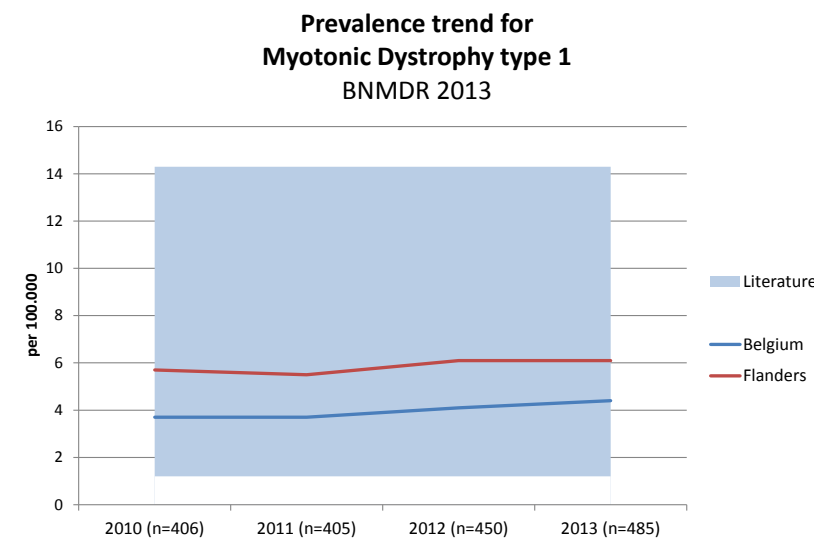


HMSN is de meest voorkomende ziekte in de bestudeerde populatie (14,3% van de steekproef). In 2013 treft zij 51,2% van de patiënten van het mannelijke geslacht terwijl de mediane leeftijd 40 jaar is (BI 95%: 38,0-44,0). De eerste symptomen treden op rond de leeftijd van 18 jaar (mediaan) terwijl de mediane leeftijd op het moment van de definitieve diagnose 33 jaar is. De leeftijd bij het optreden van de eerste symptomen en de leeftijd waarop de definitieve diagnose is gesteld, blijken geregistreerd te zijn voor slechts 49 van de 580 patiënten van wie de diagnose definitief is. De mediane tijdspanne tussen beide leeftijden van deze patiënten bedraagt 1,2 jaar (BI 95%: 0,3-4,6). Voor drie vierde van de patiënten (75,9%) is de diagnose definitief. 88,4% van hen vertoont ambulante symptomen en 8,4% is rolstoelafhankelijk.

MYOTONE DYSTROFIE TYPE 1

Myotone dystrofie type 1 (MD1) is een dominante erfelijke genetische ziekte. Ze is de voornaamste oorzaak van spierdystrofie bij volwassenen. Deze aandoening is 'multisysteemisch' en tast in wisselende mate de spieren, de ogen (staar), het centraal zenuwstelsel, het cardiorespiratoire stelsel, de spijsvertering en de endocriene klieren aan [8;11]. Er bestaan twee vormen van MD. De eerste, MD1, is veruit de frequentste in België en wordt veroorzaakt door ontregelde CTG-triplets, waarvan het aantal verlengt van generatie op generatie zodat de uitingen van de ziekte ook verergeren in opeenvolgende generaties. De ziekte manifesteert zich vanaf de kindertijd tot jongvolwassen leeftijd en is dus zeer variabel qua ernst en presentatie. Hoe jonger, hoe ernstiger de vorm. De gemiddelde prevalentie van deze ziekte bedraagt volgens de literatuur 1,2-14,3 per 100.000 [3]. Volgens deze studie ligt de geschatte prevalentie in België op 4,4 per 100.000 (Poisson 95%: 4,0-4,8 per 100.000) en voor Vlaanderen op 6,1 per 100.000 (Poisson 95%: 5,5-6,7 per 100.000). De laatste jaren is er een belangrijke ontdekking gedaan in het ontstaansmechanisme van de ziekte. Men heeft vastgesteld dat er een fout is in het verknippen van RNA, waardoor eiwitvormen die in een embryonaal stadium van de mens voorkomen en nadien moeten worden vervangen door andere vormen van de eiwitten, blijven bestaan na de geboorte, wat leidt tot disfuncties van verschillende organen. Deze ontdekking heeft hoop op een meer gerichte therapie doen ontstaan.

Figuur 10 | Geschatte prevalentie van MD1 per 100.000 inwoners (BNMDR, 2010-2013)

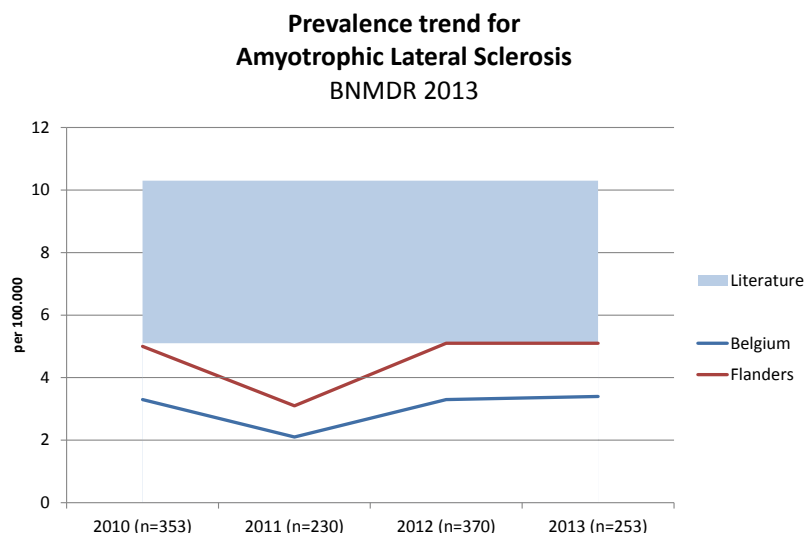


In de bestudeerde populatie blijkt 11,9% van de patiënten aan MD1 te lijden. In 2013 treft zij 47,6% van de patiënten van het mannelijke geslacht. Deze patiënten hebben een mediane leeftijd van 41,0 jaar (BI 95%: 39,0-43,0 jaar). De mediane leeftijd van de patiënten van wie de leeftijd bij het optreden van de eerste symptomen is geregistreerd (17,3%) blijkt 29,5 jaar te zijn. De diagnose is definitief voor 456 patiënten (97,6%). Voor 51,3% van de patiënten is de mediane leeftijd 30 jaar (BI 95%: 28,0-33,0). Voor 68 patiënten zijn de datum van de eerste symptomen en de datum van de definitieve diagnose geregistreerd waarbij de mediane duur tussen beide datums oploopt tot 0,4 jaar. De meeste patiënten getroffen door MD1 (86,5%) vertonen ambulante symptomen.

AMYOTROFE LATERALE SCLEROSE

Amyotrofe laterale sclerose (ALS) is een progressieve neurodegeneratieve aandoening die in hoofdzaak het motorisch systeem treft [12;13]. ALS komt iets vaker voor bij mannen dan bij vrouwen [14], de prevalentie ligt tussen 5,2 per 100.000 [15] en 10,3 per 100.000 [3]. Ze wordt in deze studie geschat op 3,4 per 100.000 (Poisson 95%: 3,1-3,8 per 100.000) in België en op 4,9 per 100.000 (Poisson 95%: 4,2-5,8 per 100.000) in Vlaanderen. Door degeneratie van hogere motorneuronen in de motorische cortex en lagere motorneuronen in de hersenstam en het ruggenmerg treedt er progressief spierzwakte en spieratrofie op. Hierdoor worden ALS-patiënten in toenemende mate hulpafhankelijk. Doorgaans overlijden de patiënten 3 tot 5 jaar na het opduiken van de eerste symptomen als gevolg van verzwakte respiratoire spieren [14]. De eerste symptomen kunnen zich op verschillende manieren uiten: ter hoogte van de ledematen of als gevolg van een bulbaire paralyse die zich uit in spraak-, kauw- en slikstoornissen. ALS is een erfelijke ziekte voor 10% van de patiënten. De frequentste erfelijke oorzaken zijn mutaties in de genen C9ORF72, SOD1, TARDBP en FUS. Voor de meerderheid van de patiënten blijft de oorzaak onopgehelderd. Riluzole is het enige geneesmiddel met een effect op het ziekteverloop. Een multidisciplinaire opvolging met ondersteunende therapie blijft de hoeksteen van de behandeling.

Figuur 11 | Geschatte prevalentie van ALS per 100.000 inwoners (BNMDR, 2010-2013)

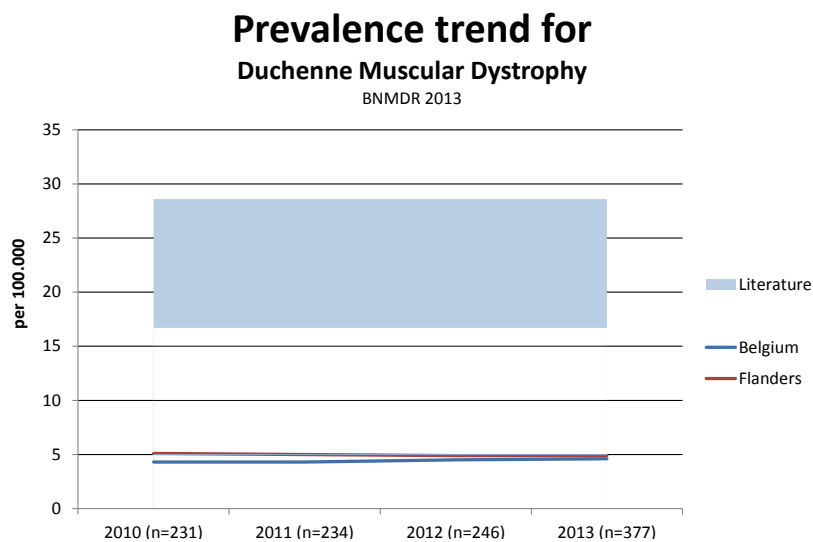


De populatie van het BNMDR telt 377 geregistreerde patiënten met deze ziekte; zij vertegenwoordigen 9,3% van de populatie van het register. In overeenstemming met de literatuur telt de populatie van het BNMDR ook meer mannen dan vrouwen met ALS (63,0% mannen). De mediaan van de leeftijd van de patiënten met ALS is 63 jaar. Voor de 213 (56,5%) patiënten van wie de leeftijd bij het optreden van de eerste symptomen bekend en geregistreerd is, loopt de mediaan op tot 61 jaar. De mediaan van de leeftijd op het moment dat de diagnose is gesteld, blijkt 61,0 jaar te zijn voor de 244 (64,7%) patiënten voor wie deze informatie is geregistreerd. De leeftijd bij het optreden van de eerste symptomen en de leeftijd waarop de definitieve diagnose is gesteld, zijn voor 192 patiënten geregistreerd. De mediaan tussen deze leeftijdsverschillen bedraagt 0,9 jaar (BI 95%: 0,75-1,0 jaar). Van de 322 (93,1%) patiënten van wie het stadium van de ziekte is geregistreerd, vertoont 59,8% ambulante symptomen en is 30,9% rolstoelafhankelijk terwijl slechts 5,0% zich in het stadium van de diagnose bevindt en 4,4% in het levensverlengende stadium.

SPIERDYSTROFIE VAN DUCHENNE

Spiery dystrofie van Duchenne (DMD) is een progressieve X-chromosoomgebonden spierziekte die 16,7-28,6 per 100.000 mannen treft [3], wat een geschatte prevalentie inhoudt van 4,6 per 100.000 voor België (Poisson 95%: 4,1-5,2 per 100.000) en 5,1 per 100.000 voor Vlaanderen (Poisson 95%: 4,5-5,6 per 100.000). De ziekte wordt gekenmerkt door progressieve motorische problemen en loopstoornissen merkbaar vanaf de kleutertijd. Doorgaans zijn patiënten met DMD aangewezen op een rolstoel vanaf de leeftijd van 10 en 12 jaar. Ook de spierkracht en de functiecapaciteit van de bovenste ledematen nemen progressief af tot het volledige verlies van de functiecapaciteit en de totale afhankelijkheid van derden voor alle activiteiten in het dagelijkse leven. Uiteindelijk zal de progressieve aantasting van de ademhalingspijpen en de hartspier de levensverwachting van jongens met DMD beperken. Indien onbehandeld, overlijden ze gemiddeld op de leeftijd van 19 jaar [12;16]. Op dit moment zijn er geen causale therapieën maar het gebruik van corticosteroiden heeft een bewezen positief effect op het verloop van de ziekte. De behandeling gaat echter gepaard met belangrijke neveneffecten. Nieuwe therapieën die zich richten op translatie en transcriptie van het DMD-gen of op bepaalde stappen in de pathofysiologische cascade zijn het voorwerp van onderzoek.

Figuur 12 | Geschatte prevalentie van DMD per 100.000 inwoners (BNMDR, 2010-2013)

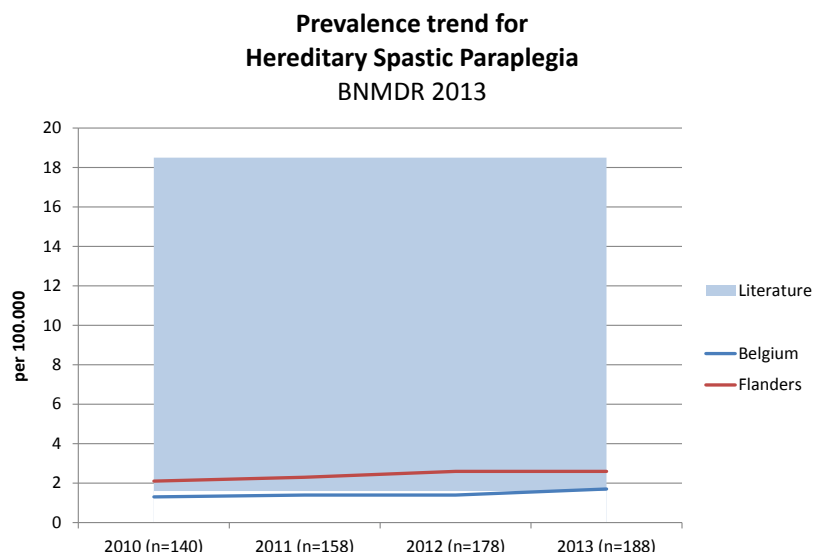


In 2013 zijn 253 patiënten getroffen door DMD; zij vertegenwoordigen 6,2% van de populatie van het BNMDR. De meerderheid van de patiënten is van het mannelijke geslacht (97,6%) en de mediane leeftijd is 16,0 jaar (BI 95%: 15-18 jaar). Het optreden van de eerste symptomen is geregistreerd voor 25,7% van de patiënten en de mediane leeftijd is 3 jaar (BI 95%: 2,0-3,5 jaar). De mediane leeftijd bij de definitieve diagnose, geregistreerd voor 64,4% van de patiënten, is 7,0 jaar (BI 95%: 5,0-8,2 jaar) en het verschil tussen de leeftijd bij de eerste symptomen en bij de definitieve diagnose bedraagt 0,5 jaar (BI 95%: 0,1-1,0 jaar) voor 23,30% van de patiënten. De definitieve diagnose is geregistreerd voor 94,7% van de patiënten, van wie meer dan de helft rolstoelafhankelijk is (49,6%) en 13,8% zich in het levensverlengende stadium bevindt.

HEREDITAIRE SPASTISCHE PARAPLEGIE

Hereditaire spastische paraplegie (HSP) is een heterogene genetische ziekte die stijfheid en toenemende spasticiteit ter hoogte van de onderste ledematen veroorzaakt door een retrograde degeneratie van de zenuwbundels, afkomstig van het ruggenmerg, die de spieren van de armen en de benen besturen [17]. Volgens de mutatie aan de basis van de ziekte kan HSP autosomaal dominant, autosomaal recessief of X-chromosomaal worden overgedragen [17]. In Europa varieert de prevalentie tussen 1,6-18,5 per 100.000 [17]. De eerste verschijnselen van HSP kunnen zowel bij jonge kinderen als bij personen op leeftijd optreden. De ernst en de evolutie van de ziekte zijn afhankelijk van de vorm van de ziekte en dus van de verantwoordelijke mutatie en de leeftijd waarop de eerste symptomen optreden [17]. Onze studie toont een prevalentie geschat op 1,8 per 100.000 in België (Poisson 95%: 1,5-2,0 per 100.000) en op 2,1 per 100.000 (Poisson 95%: 1,8-2,5 per 100.000) in Vlaanderen.

Figuur 13 | Geschatte prevalentie van HSP per 100.000 inwoners (BNMDR, 2010-2013)

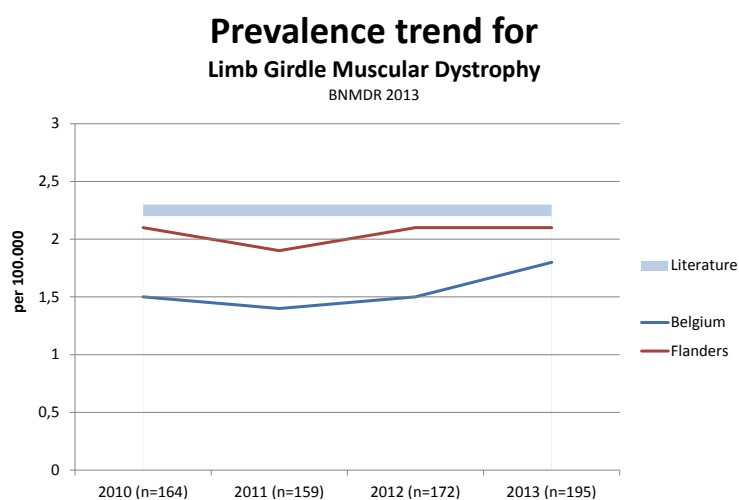


In de populatie van het BNMDR blijken 195 patiënten (54,8% mannen) getroffen door HSP en de mediane leeftijd is 53 jaar. De mediane leeftijd op het moment van de vaststelling van de eerste symptomen is 41 jaar (geregistreerd voor 63 patiënten). De diagnose is definitief voor 65,6% van de patiënten terwijl de mediane leeftijd op het moment van de diagnose oploopt tot 43,5 jaar (geregistreerd voor 106 van de 183 patiënten voor wie de diagnose definitief is). De leeftijd waarop de eerste symptomen optreden en de leeftijd bij het stellen van de definitieve diagnose zijn voor 18 patiënten geregistreerd. De mediaan van het verschil tussen beide leeftijden bedraagt 8,0 jaar (BI 95%: 3,3-10,7 jaar). De meerderheid van de patiënten getroffen door HSP bevindt zich in het stadium van de ambulante symptomen (67,7%) en 27,0% van de patiënten is rolstoelafhankelijk.

BEKKENGORDELDYSTROFIE

Bekken gordeldystrofie (LGMD) omvat een groep spierdystrofieën die hoofdzakelijk verminderde spierkracht veroorzaken in de schouder- en bekkengordelspijeren. In de meeste gevallen wordt LGMD autosomaal recessief doorgegeven maar gewoonlijk autosomaal dominant of recessief [18]. De aanvangsleeftijd en de snelheid van het ziekteverloop kunnen variëren. In bepaalde vormen gebeurt de aanvang voortijdig en verloopt de evolutie redelijk snel waardoor er loopstoornissen optreden rond 12-15 jaar. Indien de ademhalingsspijeren aangetast zijn, is overlijden op jong volwassen leeftijd mogelijk. Bij de meeste patiënten zijn het hart en de bulbaire spieren niet aangetast. De prevalentie van deze groep aandoeningen varieert naargelang de geografische oorsprong maar wordt geschat op 2,3 per 100.000 [3; 19-21]. In deze studie wordt zij geraamd op 1,7 per 100.000 (Poisson 95%: 1,5-1,9 per 100.000) voor België en op 2,6 per 100.000 (Poisson 95%: 2,2-3,0 per 100.000) voor Vlaanderen.

Figuur 14 | Geschatte prevalentie van LGMD per 100.000 inwoners (BNMDR, 2010-2013)

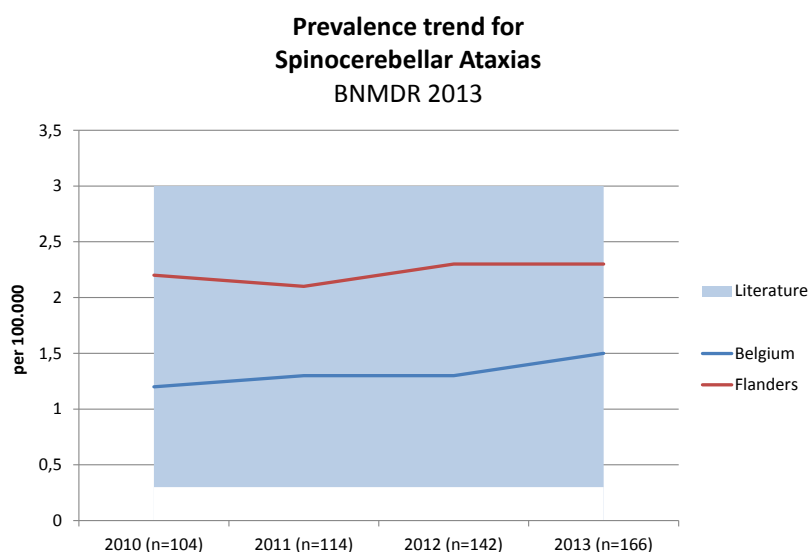


In 2013 is 4,6% van de patiënten (n=188) in het register van het BNMDR getroffen door LGMD. De mediaan van de leeftijd van deze patiënten is 46,0 jaar (BI 95%: 40,1–49,0 jaar). De leeftijd bij het optreden van de eerste symptomen (geregistreerd voor 36 patiënten) is 28,5 jaar en de diagnose is definitief voor 60,3% van de patiënten. De mediaan van de leeftijd bij het stellen van de definitieve diagnose (geregistreerd voor 83 patiënten) is 29,0 jaar. Voor 9 patiënten zijn de leeftijd bij het optreden van de eerste symptomen en de leeftijd bij het stellen van de definitieve diagnose geregistreerd; de mediaan van het verschil tussen beide leeftijden bedraagt 1,7 jaar (BI 95%: 1,0-6,1 jaar). Van de 170 patiënten (90,4% van de patiënten) van wie het stadium van de ziekte is geregistreerd, vertoont 54,1% ambulante symptomen, is 42,4% rolstoelafhankelijk en bevindt 1,2% zich in het levensverlengende stadium.

SPINOCEREBELLAIRE ATAXIE

Dankzij omvangrijke collaboratieve internationale studies heeft het klinisch onderzoek naar hereditaire ataxieën, waaronder spinocerebellaire ataxie (SCA) met dominante en recessieve overdracht waarvan de meest voorkomende de Friedreich-ataxie is, de kennis verhoogd over het natuurlijke verloop van deze ziekten. Bovendien heeft het onderzoek de kans geboden om klinische evaluatiemiddelen en biomarkers te ontwikkelen en te valideren die kunnen worden gebruikt in het kader van de uitwerking van robuuste klinische studies. In het geval van SCA wordt algemeen aangenomen dat het neurodegeneratieve fenomeen een potentieel regressief progressief multifactorieel proces is, in ieder geval in de vroegtijdige stadia van de ziekte. Specifieker beschouwd, zijn op fysiopathologisch vlak talloze mechanismen betrokken zoals een disfunctie met betrekking tot de configuratie van de proteïnen, de transcriptie, de energetische regulering van de cel, de homeostase van calcium en de potentiële celdood door apoptose. Al deze processen vormen potentiële therapeutische doelen. Tot op heden heeft echter geen enkele therapeutische klinische studie positieve resultaten aangetoond. Doordat de Friedreich-ataxie beter wordt begrepen, konden nieuwe therapeutische strategieën worden ontwikkeld, bijvoorbeeld om het frataxinegehalte te verhogen (de ziekte wordt in geval van deficiëntie aan deze proteïne veroorzaakt). Er zijn ook andere behandelingen ontwikkeld met betrekking tot, onder meer, de mitochondriale disfunctie, de aantasting van het ijzermetabolisme en de oxidatieve schade. Ondanks een negatieve eerste gerandomiseerde gecontroleerde studie worden nieuwe veelbelovende behandelingen bestudeerd en sommigen hebben bemoedigende voorlopige klinische resultaten opgeleverd [22]. De prevalentie varieert tussen 0,3 en 3,0 per 100.000 inwoners [23] en wordt in deze studie geschat op 1,5 per 100.000 voor België (Poisson 95%: 1,3-1,7 per 100.000) en op 2,3 per 100.000 voor Vlaanderen (Poisson 95%: 1,9-2,7 per 100.000).

Figuur 15 | Geschatte prevalentie van SCA per 100.000 inwoners (BNMDR, 2010-2013)

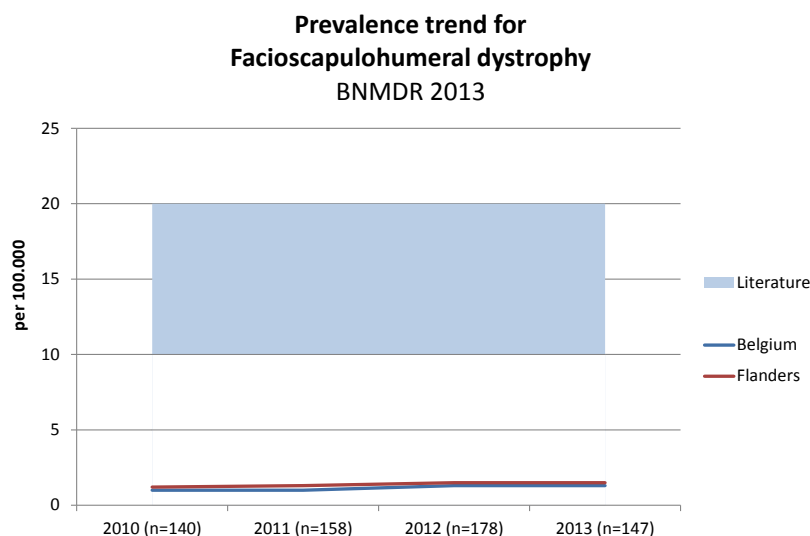


166 patiënten (4,1% van de totale populatie) zijn getroffen door SCA, onder wie 50,1% mannen. De mediane leeftijd van de patiënten is 53 jaar en de mediane leeftijd bij het optreden van de eerste symptomen blijkt 47,5 jaar te zijn (geregistreerd voor 24 patiënten). Voor 65,6% van de patiënten is de diagnose definitief. De mediane leeftijd waarop de diagnose is gesteld, is 47,0 jaar (geregistreerd voor 96 van de 163 patiënten voor wie de diagnose definitief is). De datum waarop de eerste symptomen optreden en de datum van de definitieve diagnose zijn voor 10 patiënten geregistreerd. Voor deze patiënten bedraagt de mediaan van het verschil tussen beide leeftijden 6,8 jaar (BI 95%: 3,3–9,6 jaar). 61,6% van de patiënten bevindt zich in het stadium van de ambulante symptomen en 34,4% is rolstoelafhankelijk.

FACIOSCAPULOHUMERALE DYSTROFIE

Facioscapulohumerale dystrofie (FSH) is een van de meest voorkomende erfelijke myopathieën [24]. Zij wordt gekarakteriseerd door een progressief musculair verlies dat begint bij de spieren van het gezicht, vervolgens een spierzwakte die zich uitbreidt naar de hefspieren van de voet en naar de schoudergordel, waardoor de patiënt zijn armen niet meer kan optillen [24]. Na verloop van tijd breidt de spierzwakte uit naar de buikspieren, wat een overdreven buiging naar de binnenkant van de ruggenwervel en een uitpuilend abdomen veroorzaakt. In het laatste stadium breidt de spierzwakte verder uit naar de spieren van het bekken, waardoor het voor de patiënt moeilijk wordt om te stappen. De evolutie en de ernst van de ziekte kunnen fel variëren, gaande van asymptomatisch tot snelle rolstoelafhankelijkheid [24]. FSH wordt overgedragen op een autosomaal dominante manier [12]. De ziekte evolueert langzaam waardoor het mogelijk wordt om de levenswijze relatief ongewijzigd voort te zetten [12]. In 2010 is een klinisch vergelijkbare vorm met de oorspronkelijke vorm van facioscapulohumerale dystrofie (type 1 of FSHD1) beschreven: FSHD2 [25]. Deze zeldzame vorm van FSHD (5%) wordt gekarakteriseerd door de afwezigheid van contractie in de regio D4Z4 in 4q35, wat hem onderscheidt van FSHD1. In 2013 is het gen verantwoordelijk voor deze nieuwe vorm van FSHD geïdentificeerd: SMCHD1 [26;27]. Dit gen zou tevens een invloed hebben op de wijziging van de ernst van het fenotype van FSHD1 [28]. Er is recent ook herinnerd aan de rol van de ontsteking in de fysiopathologie van de ziekte, onder meer dankzij studies door middel van MRI (Magnetic Resonance Imaging) [29;30]. Wat de behandelingen betreft, zijn er meerdere studies gepubliceerd, onder andere Wallace, Brotolanza en hun teams hebben een verbetering van de spiermassa aangetoond, alsook van de kracht en de histomorfologie bij een model van muizen ten gevolge van de inactivering van FRG1 gebruikmakend van de gevectoriseerde micro-RNA [31-33]. Recenter heeft een Amerikaans team, eveneens op een muizenmodel, een techniek voorgesteld voor de inhibitie van de Paired-like homeodomain transcription factor 1 (PITX1) betrokken bij de pathofysiologie van FSHD door middel van morfolino's. Hier zijn interessante fenotypische resultaten uit voortgevloeid [34]. De behandeling door een combinatie van de toediening van creatine en oefeningen heeft bij de FRG1-muis een vermindering aangetoond van de atrofie en de spierdisfunctie geassocieerd met de overexpressie van FRG1 [35]. Bij de mens heeft een studie gepubliceerd in 2013 het belang aangetoond van een specifieke fysiotherapeutische aanpak, waarbij de aandacht uitgaat naar de wijzigingen in de houding en in de manier van stappen alsook naar de compensatiefenomenen die de patiënten ontwikkelen [36]. In Europa bedraagt de prevalentie 10,0–20,0 per 100.000 [3]. Deze is zeker onderschat omdat de minder ernstige gevallen niet worden gediagnosticeerd [9]. De geschatte prevalentie vertrekkende van deze studie bedraagt voor België 1,3 per 100.000 (Poisson 95%: 1,1-1,6 per 100.000) en voor Vlaanderen 1,5 per 100.000 (Poisson 95%: 1,2-1,9 per 100.000).

Figuur 16 | Geschatte prevalentie van FSH per 100.000 inwoners (BNMDR, 2010-2013)

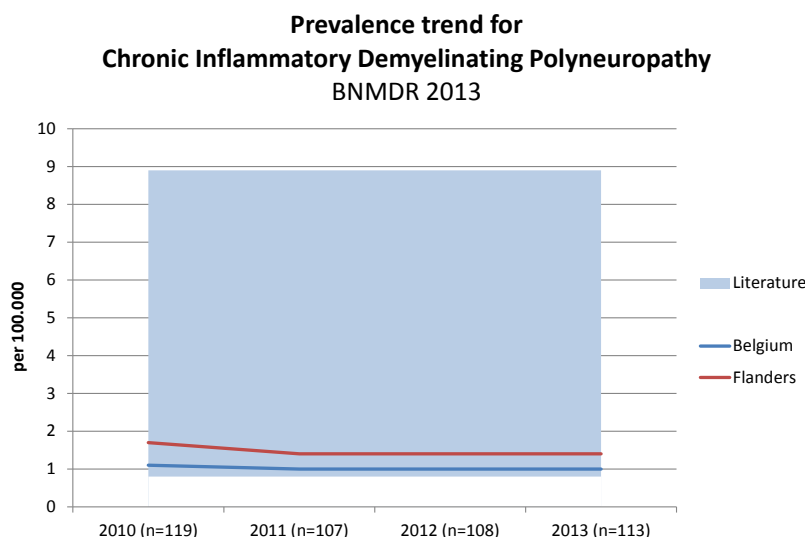


In de totale populatie van het BNMDR lijden 147 patiënten (46,2% mannen) aan FSH. Dit stemt overeen met 3,6% van de studiepopulatie. De mediane leeftijd is 46,0 jaar. De mediane leeftijd bij het optreden van de eerste symptomen is geregistreerd voor 23 patiënten (15,6% van de studiepopulatie) en blijkt 24,0 jaar te zijn. De diagnose is definitief voor 90,2% van de patiënten getroffen door FSH en de mediane leeftijd van de 82 patiënten voor wie dit gegeven is geregistreerd, loopt op tot 40 jaar. Voor 16 (10,9%) van de patiënten is ook de leeftijd geregistreerd waarop de eerste symptomen optreden. De mediaan van het verschil tussen de leeftijd op het moment van de vaststelling van de eerste symptomen en de leeftijd bij het opstellen van de definitieve diagnose bedraagt 4,3 jaar (BI 95%: 0,3-16,0 jaar). De meeste patiënten (79,9%) bevinden zich in het stadium van de ambulante symptomen, 18,7% is rolstoelafhankelijk en 1,5% bevindt zich in het stadium van de diagnose.

CHRONISCHE INFLAMMATOIRE DEMYELINISERENDE POLYNEUROPATHIE

Chronische inflammatoire demyeliniserende polyradiculoneuropatie (CIDP) is een motorische en sensorische perifere zenuwaandoening die zich progressief of in fasen uit. CIDP is een auto-immuunziekte die wordt veroorzaakt door een multifocale inflammatoire reactie waarbij het myeline-omhulsel rond de zenuwvezels wordt aangetast. De ziekte kent vaak een traag verloop maar kan soms acuut optreden. De typische vorm van de ziekte uit zich in progressieve spierzwakte en gevoelsstoornissen, zowel proximaal als distaal, in de 4 ledematen [37]. Toch bestaan er atypische CIDP die asymmetrisch, distaal, zuiver motorisch, zuiver sensorisch zijn en soms is er aantasting van het centraal zenuwstelsel. Aangezien de diagnose moeilijk te stellen is, is de prevalentie moeilijk in te schatten. Zij bedraagt 0,8-8,9 per 100.000 [3;20;21;38] in Europa en onze studie toont een prevalentie geschat op 1,0 per 100.000 in België (Poisson 95%: 0,8-1,2 per 100.000) en 1,4 per 100.000 in Vlaanderen (Poisson 95%: 1,1-1,7 per 100.000). In het algemeen reageren patiënten goed op immunomodulerende behandelingen (intraveneuze immunoglobulines, corticosteroiden, plasmawisselingen) met een grote kans op verbetering [12].

Figuur 17 | Geschatte prevalentie van CIDP per 100.000 inwoners (BNMDR, 2010-2013)



In de studiepopulatie lijdt 2,8% (113 patiënten) aan CIDP, onder wie 67,2% mannen. De mediane leeftijd van deze patiënten is 60,0 jaar en de mediane leeftijd op het moment van het optreden van de eerste symptomen is 47,0 jaar (geregistreerd voor 26 patiënten). Voor de meeste patiënten is de diagnose definitief en gesteld op een mediane leeftijd van 54,0 jaar. Deze twee parameters zijn voor slechts 19 patiënten (16,8% van de patiënten) geregistreerd. De mediaan van het verschil tussen beide leeftijden bedraagt 0,9 jaar (BI 95%: 0,3-3,3 jaar). De meerderheid van de patiënten (90,1%) bevindt zich in het stadium van de ambulante symptomen en 9,9% is rolstoelafhankelijk.

BESPREKING VAN DE RESULTATEN

Deze analyse biedt een antwoord op de vraag van het RIZIV om een globaal beeld te geven van de frequentie waarmee personen in België aan een neuromusculaire ziekte lijden. Dit rapport beschrijft de situatie voor 2013 evenals de trends van de resultaten in de afgelopen vier jaar, van 2010 tot 2013.

De epidemiologische analyse van de gegevens bestudeert net zoals in het vorige rapport drie hoofdlijnen: de kwaliteit van de gegevens alsook de representativiteit en de volledigheid van de bestudeerde populatie in verhouding tot de doelpopulatie. Ter herinnering, de kwaliteit van een variabele kan worden beschreven als een variabele die precies en niet ontbrekend is. De representativiteit houdt in dat de steekproef van het register representatief is voor de doelpopulatie. De volledigheid houdt in dat de steekproef elke persoon van de doelpopulatie bevat en dus dat alle getroffen patiënten in het register staan.

DE KWALITEIT VAN DE GEGEVENS

Na elke gegevensverzameling ontvangen de centra een rapport met feedback waarin de gegevens van elk centrum anoniem worden gegroepeerd (feedback report) om hen te helpen op het gebied van de kwaliteit van de gegevens die zij naar het WIV-ISP sturen. Dit soort rapport informeert het centrum over de precisie van zijn gegevensverzameling. Het wijst onder meer op het antwoordpercentage per variabele. Hoe hoger, des te beter de kwaliteit van de gegevensverzameling. Globaal beschouwd, stellen we tussen 2010 en de twee verzamelingen van 2011 en 2012 een daling vast van de kwaliteit van de gegevens. Deze daling is in 2013 nagenoeg verdwenen. Sommige variabelen, zoals 'de leeftijd waarop de eerste symptomen verschijnen' zijn genoteerd voor 29% van de patiënten in 2010, is fel gedaald tot 17,8% in 2011 en nam progressief toe tot 25,9% in 2013. Het percentage patiënten met een 'datum van de eerste symptomen' en een 'datum voor de diagnose' is eveneens toegenomen van 18,2% van de patiënten in 2010 tot 10,3% in 2011 en tot 15,3% in 2013. Dit was ook opvallend voor de variabele 'stadium van de ziekte', dalend van 94% van de patiënten in 2010 tot 88,6% in 2013.

Een andere kwaliteitsindicator van de gegevens is de waarneming in de tijd van de variabele 'stadium van de ziekte'. Aangezien de ziekten opgenomen in het register degeneratief en zonder behandeling zijn, zou het stadium van de patiënt normaal niet verbeteren. Als het stadium van de ziekte verbeterd is, dan impliceert dit een fout in de gegevensinvoer. Tussen 2010 en 2012 heeft 2,4% van de patiënten het stadium van de ziekte zien verbeteren terwijl deze verbetering tussen 2010 en 2013 lichtjes was gedaald tot 2,0%. Deze daling wijst op een lichte verbetering (niet significant) van de kwaliteit van de gegevens.

Sinds 2010 beschikt elke patiënt van het register over een identificatienummer of BNMDR-id. Met dit nummer kan de evolutie van de patiënt in de loop van de jaren worden opgevolgd en de interne validiteit van de gegevens worden vergeleken (de gegevens worden met elkaar vergeleken). Het BNMDR-id dient ook voor de identificatie van de patiënten die in meer dan één NMRC een neuroloog raadplegen. Bij de vergelijking van de gegevens in de afgelopen drie jaar, van 2010 tot 2013, merken we op dat de globale trend voor elke variabele gelijkaardig blijft, wat wijst op een interne samenhang van de gegevens en het bewijs van kwalitatieve gegevens kracht bijzet. Globaal beschouwd blijft het aantal patiënten per ziekte-categorie gelijkaardig. Gezien voor bepaalde variabelen de steekproeven gering zijn, lijkt een lichte afwijking aanleiding te geven tot een groot verschil met het volgende jaar. Een voorbeeld: de variabele 'leeftijd waarop de eerste symptomen optreden' is geëvolueerd van 30 jaar in 2010 (n=987) tot 40 jaar in 2013 (n=1056)

REPRESENTATIVITEIT VAN DE STUDIEPOPULATIE

De tweede hoofdlijn die moet worden onderzocht, heeft te maken met de representativiteit van de populatie opgenomen in het register in verhouding tot de doelpopulatie.

We hebben de karakteristieken van de patiënten volgens gewest onderzocht in de veronderstelling dat zij veeleer gelijkaardig zouden zijn in de verschillende gewesten en indien niet, dat dit zou kunnen wijzen op een probleem van representativiteit van de bestudeerde populatie. Wanneer we de vier variabelen opgenomen in tabel 5 vergelijken, namelijk geslacht, mediane leeftijd, stadium van de ziekte en frequentie, stellen we grote verschillen in de gewesten vast. De verzameling van 2013 toont echter een progressieve convergentie voor bepaalde variabelen, wat kan wijzen op een lichte verbetering van de representativiteit van het register. Dit is het geval voor het geslacht van de patiënten waarvoor drie regio's gelijkaardige waarden hebben (België: 55,7; Brussel: 56,3; Vlaanderen: 56,4). Wat de frequentie van de ziekten per gewest en in verhouding tot de globale lijst van het register betreft, stellen we verschillen vast. Deze verschillen zouden kunnen worden toegeschreven aan het kleine aantal patiënten in Brussel en Wallonië in vergelijking met Vlaanderen, wat variaties in de resultaten en dus vertekeningen kan teweegbrengen. Ten gevolge van deze toelichting, zullen de gegevens van Vlaanderen worden gebruikt om België te vertegenwoordigen.

Dit gebrek aan vergelijkbaarheid doet een gebrek aan representativiteit van de bestudeerde steekproef vermoeden en kan ook worden vastgesteld in de spreiding van de patiënten in functie van de postcode van hun woonplaats (figuren 1 en 2). Ter herinnering, er zijn 3 NMRC in het noorden, 2 in Brussel en 1 in het zuiden. De spreiding van 2010 vertoonde uiteenlopende cijfers tussen het noorden en het zuiden van het land. Dit verschil in prevalentie is aanzienlijk gebleven voor de verzameling van 2011 en 2012 terwijl het aantal patiënten progressief toenam. In 2013 is de gradiënt tussen het noorden en het zuiden aanwezig gebleven maar de globale trend lijkt minder uitgesproken. Het aantal patiënten is toegenomen in het zuiden maar ook in het noorden van het land.

Deze twee punten doen vermoeden dat we evolueren naar een betere representativiteit van de steekproef. Met als doel meer patiënten kennis te laten maken met het project en de kwaliteit van het register te verbeteren, is er in 2013 contact opgenomen met twee patiëntenverenigingen [de Association Belge contre les Maladies Neuromusculaires (ABMM) en de Vlaamse vereniging neuromusculaire aandoeningen (NEMA)] en met één patiëntenvereniging in 2014 (ALS-LIGA). De flyer is naar de leden van de verenigingen gestuurd en in de respectievelijke nieuwsbrieven voorgesteld. Ondertussen is ook een website voor het project aangemaakt.

DE VOLLEDIGHEID VAN HET REGISTER

De laatste hoofdlijn is de volledigheid van het register. Het is de bedoeling dat het register op lange termijn alle patiënten met een NMZ in België bevat. Globaal beschouwd, stellen we een toename van het aantal patiënten ingeschreven in het register vast. Los van de globale toename van het aantal patiënten in het register, hebben drie centra minder patiënten ingevoerd dan het jaar voordien. De populatie van het register is in 10 jaar bijna verdubbeld, van 1993 patiënten in 2003 tot 4066 in 2013.

Zoals hierboven uitgelegd, heeft het register zijn einddoel, volledig zijn, nog niet bereikt. Er is voor elke ziektecategorie een verschil tussen de prevalentie gevonden in de literatuur en die waargenomen in het register. Dit verschil kan worden toegeschreven aan de diverse methoden om gegevens te verzamelen, vaak door middel van een interview aan huis. De meerderheid van deze studies zijn gericht op heel kleine deelpopulaties en zelden op een heel land. Er moet ook worden opgemerkt dat een groot deel van de gepubliceerde prevalentiecijfers is gebaseerd op heel oude studies en op ramingen van experts op het terrein. Dit leidt tot vertekeningen in de theoretische prevalentie van de neuromusculaire ziekten waarop men zich moeilijk kan baseren omdat er geen 'golden standard' voor NMZ bestaat.

DE EVOLUTIE VAN HET REGISTER

Sinds meerdere jaren is het accent gelegd op de aspecten kwaliteit, representativiteit en volledigheid van de gegevens om de epidemiologische waarde van het register te vergroten. Er zijn verschillende inspanningen geleverd die ook in die richting moeten blijven gaan.

Er is een zekere vooruitgang merkbaar wat de kwaliteit van de gegevens betreft. De vorige jaren waren de verandering van de toepassing van de gegevensverzameling en de verschillende actualiseringen vaak de reden voor een dalende kwaliteit. Dit kan worden toegeschreven aan de overvloed van klinisch werk voor de experts in combinatie met de voortdurende aanpassing van de gegevensinvoer ten gevolge van de evolutie van de actualiseringen. Voor de verzameling van 2013 is de software dezelfde gebleven. Nu hebben de experts en zij die de gegevens invoeren een beetje meer ervaring met het gebruik ervan en worden er minder fouten gemaakt door de toepassing. De functionaliteit van e-health, ConsultRN, zorgen voor de automatische actualisering van de demografische gegevens, wat eveneens tot een hogere kwaliteit leidt.

Met als doel de representativiteit en de volledigheid van het register te bevorderen, zijn de drie verenigingen gecontacteerd en op de vergaderingen van het project uitgenodigd. Op 1 januari 2014 is in Brussel een nieuw NMRC opgericht. De gegevens van dit centrum zouden het gebrek aan informatie over patiënten in Brussel of Wallonië moeten verbeteren. In 2014 is er ook een website (www.bnmdr.be) aangemaakt met de bedoeling om potentiële patiënten die niet op de hoogte zijn van het bestaan van het project evenals de internationale gemeenschap erover te informeren. Al deze acties hebben tot doel om de steekproef te verbeteren opdat deze zo representatief mogelijk zou zijn voor de populatie van patiënten lijdend aan een neuromusculaire ziekte in België.

CONCLUSIE

Het BNMDR bestaat sinds 2008 en streeft er altijd naar om de best mogelijke gegevens op het gebied van de neuromusculaire aandoeningen in België te verzamelen.

In dit rapport zijn meerdere mogelijkheden afgetast om het register naar gegevens met een grotere epidemiologische waarde te leiden. Het register is al jarenlang niet representatief voor de doelpopulatie en heeft zijn einddoel, volledig zijn, nog niet bereikt. De constructieve contacten met de patiëntenverenigingen en de toevoeging van een nieuw NMRC voor de verzameling van 2014 kunnen een gunstige invloed hebben op de representativiteit en de volledigheid van het register.

We kunnen concluderen dat deze studie een eerste overzicht van de neuromusculaire ziekten in België biedt dat met de volgende gegevensverzamelingen progressief zou moeten verbeteren.

BIBLIOGRAFIE

- [1] Orphanet, «Orphanet Portal,» 2013.
- [2] Orphanet, «Prevalentie van zeldzame ziekten: Bibliografische gegevens. Klassement van de ziekten in alfabetische volgorde,» Orphanetverslagen, Nov.2008.
- [3] A. Gustavsson, M. Svensson, F. Jacobi, C. Allgulander, J. Alonso, E. Beghi, R. Dodel, M. Ekman, C. Faravelli, L. Fratiglioni, B. Gannon, D. H. Jones, P. Jennum, A. Jordanova, L. Jonsson, K. Karampampa, M. Knapp, G. Kobelt, T. Kurth, R. Lieb, M. Linde, C. Ljungcrantz, A. Maercker, B. Melin, M. Moscarelli, A. Musayev, F. Norwood, M. Preisig, M. Pugliatti, J. Rehm, L. Salvador-Carulla, B. Schlehofer, R. Simon, H. C. Steinhausen, L. J. Stovner, J. M. Vallat, P. V. den Bergh, O. J. van, P. Vos, W. Xu, H. U. Wittchen, B. Jonsson, and J. Olesen, «Cost of disorders of the brain in Europe 2010,» *Eur. Neuropsychopharmacol.*, vol. 21, no. 10, pp. 718-779, Oct.2011.
- [4] Rijksinstituut voor ziekte- en invaliditeitsuitkering, «Wijzigingsclausule bij de revalidatieovereenkomst inzake tenlasteneming door referentiecentra voor patiënten lijdend aan neuromusculaire ziekten,» 2008.
- [5] Rijksinstituut voor ziekte- en invaliditeitsuitkering, «Samenwerkingsovereenkomst voor het «Belgian Neuromuscular Disease Registry (BNMDR)»,» 2009.
- [6] B. G. van Engelen, H. van Veenendaal, P. A. van Doorn, C. G. Faber, J. H. van der Hoeven, N. G. Janssen, N. C. Notermans, I. N. van Schaik, L. H. Visser, and J. J. Verschuuren, «The Dutch neuromuscular database CRAMP (Computer Registry of All Myopathies and Polyneuropathies): development and preliminary data,» *Neuromuscul. Disord.*, vol. 17, no. 1, pp. 33-37, Jan.2007.
- [7] Belgian Federal Government, «Structuur van de bevolking volgens leeftijd en geslacht: België,» 2009.
- [8] Association Francaise contre les myopathies, «Principales maladies neuromusculaires,» 2011, pp. 1-32.
- [9] A. E. H. Emery, «Population frequencies of inherited neuromuscular diseases--A world survey,» *Neuromuscular Disorders*, vol. 1, no. 1, pp. 19-29, 1991.
- [10] C. N. Martyn and R. A. Hughes, «Epidemiology of peripheral neuropathy,» *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*, vol. 62, no. 4, pp. 310-318, Apr.1997.
- [11] J. E. Lee and T. A. Cooper, «Pathogenic mechanisms of myotonic dystrophy,» *Biochem. Soc. Trans.*, vol. 37, no. Pt 6, pp. 1281-1286, Dec.2009.
- [12] E. G. W. R. J. Z. U. Feldman, *Atlas of Neuromuscular Diseases: A Practical Guideline* 2005.
- [13] A. Radunovic, H. Mitsumoto, and P. N. Leigh, «Clinical care of patients with amyotrophic lateral sclerosis,» *Lancet Neurol.*, vol. 6, no. 10, pp. 913-925, Oct.2007.
- [14] P. A. McCombe and R. D. Henderson, «Effects of gender in amyotrophic lateral sclerosis,» *Gend. Med.*, vol. 7, no. 6, pp. 557-570, Dec.2010.
- [15] L. C. Wijesekera and P. N. Leigh, «Amyotrophic lateral sclerosis,» *Orphanet. J. Rare. Dis.*, vol. 4, p. 3, 2009.
- [16] K. Bushby, J. Bourke, R. Bullock, M. Eagle, M. Gibson, and J. Quinby, «The multidisciplinary management of Duchenne muscular dystrophy,» *Current Paediatrics*, vol. 15, no. 4, pp. 292-300, Aug.2005.
- [17] S. Salinas, C. Proukakis, A. Crosby, and T. T. Warner, «Hereditary spastic paraplegia: clinical features and pathogenetic mechanisms,» *Lancet Neurol.*, vol. 7, no. 12, pp. 1127-1138, Dec.2008.

- [18] S.Mitsuhashi and .Kang, "Update on the Genetics of Limb Girdle Muscular Dystrophy," *Semin Pediatr Neurol*, vol. 19, no. 4, pp. 211-218, 2013.
- [19] M. Guglieri, F. Magri, M. G. D'Angelo, A. Prella, L. Morandi, C. Rodolico, R. Cagliani, M. Mora, F. Fortunato, A. Bordoni, B. R. Del, S. Ghezzi, S. Pagliarani, S. Lucchiari, S. Salani, C. Zecca, C. Lamperti, D. Ronchi, M. Aguenouz, P. Ciscato, B. C. Di, A. Ruggieri, I. Moroni, A. Turconi, A. Toscano, M. Moggio, N. Bresolin, and G. P. Comi, "Clinical, molecular, and protein correlations in a large sample of genetically diagnosed Italian limb girdle muscular dystrophy patients," *Hum. Mutat.*, vol. 29, no. 2, pp. 258-266, Feb.2008.
- [20] F. L. Norwood, C. Harling, P. F. Chinnery, M. Eagle, K. Bushby, and V. Straub, "Prevalence of genetic muscle disease in Northern England: in-depth analysis of a muscle clinic population," *Brain*, vol. 132, no. Pt 11, pp. 3175-3186, Nov.2009.
- [21] M. L. Sveen, M. Schwartz, and J. Vissing, "High prevalence and phenotype-genotype correlations of limb girdle muscular dystrophy type 2I in Denmark," *Ann. Neurol.*, vol. 59, no. 5, pp. 808-815, May2006.
- [22] M.Pandolfo, "Communication Pr M Pandolfo (CHU Erasme, Bruxelles)," 2014.
- [23] B. W. Soong, "Hereditary spinocerebellar ataxias: number, prevalence, and treatment prospects," *Hong. Kong. Med. J.*, vol. 10, no. 4, pp. 229-230, Aug.2004.
- [24] R. Tupler and D. Gabellini, "Molecular basis of facioscapulohumeral muscular dystrophy," *Cell Mol. Life Sci.*, vol. 61, no. 5, pp. 557-566, Mar.2004.
- [25] J. C. de Greef, R. J. Lemmers, P. Camano, J. W. Day, S. Sacconi, M. Dunand, B. G. van Engelen, S. Kiuru-Enari, G. W. Padberg, A. L. Rosa, C. Desnuelle, S. Spuler, M. Tarnopolsky, S. L. Venance, R. R. Frants, S. M. van der Maarel, and R. Tawil, "Clinical features of facioscapulohumeral muscular dystrophy 2," *Neurology*, vol. 75, no. 17, pp. 1548-1554, Oct.2010.
- [26] R. J. Lemmers, P. J. van der Vliet, R. Klooster, S. Sacconi, P. Camano, J. G. Dauwerse, L. Snider, K. R. Straasheijm, G. J. Van Ommen, G. W. Padberg, D. G. Miller, S. J. Tapscott, R. Tawil, R. R. Frants, and S. M. van der Maarel, "A unifying genetic model for facioscapulohumeral muscular dystrophy," *Science*, vol. 329, no. 5999, pp. 1650-1653, Sept.2010.
- [27] S. Mitsuhashi, S. E. Boyden, E. A. Estrella, T. I. Jones, F. Rahimov, T. W. Yu, B. T. Darras, A. A. Amato, R. D. Folkerth, P. L. Jones, L. M. Kunkel, and P. B. Kang, "Exome sequencing identifies a novel SMCHD1 mutation in facioscapulohumeral muscular dystrophy 2," *Neuromuscul. Disord.*, vol. 23, no. 12, pp. 975-980, Dec.2013.
- [28] S. Sacconi, R. J. Lemmers, J. Balog, P. J. van der Vliet, P. Lahaut, M. P. van Nieuwenhuizen, K. R. Straasheijm, R. D. Debipersad, M. Vos-Versteeg, L. Salviati, A. Casarin, E. Pegoraro, R. Tawil, E. Bakker, S. J. Tapscott, C. Desnuelle, and S. M. van der Maarel, "The FSHD2 gene SMCHD1 is a modifier of disease severity in families affected by FSHD1," *Am. J. Hum. Genet.*, vol. 93, no. 4, pp. 744-751, Oct.2013.
- [29] S. D. Friedman, S. L. Poliachik, G. T. Carter, C. B. Budech, T. D. Bird, and D. W. Shaw, "The magnetic resonance imaging spectrum of facioscapulohumeral muscular dystrophy," *Muscle Nerve*, vol. 45, no. 4, pp. 500-506, Apr.2013.
- [30] G. Tasca, M. Pescatori, M. Monforte, M. Mirabella, E. Iannaccone, R. Frusciante, T. Cubeddu, F. Laschena, P. Ottaviani, and E. Ricci, "Different molecular signatures in magnetic resonance imaging-staged facioscapulohumeral muscular dystrophy muscles," *PLoS. One.*, vol. 7, no. 6, p. e38779, 2013.
- [31] L. M. Wallace, S. E. Garwick-Coppens, R. Tupler, and S. Q. Harper, "RNA interference improves myopathic phenotypes in mice over-expressing FSHD region gene 1 (FRG1)," *Mol. Ther.*, vol. 19, no. 11, pp. 2048-2054, Nov.2011.

- [32] L. M. Wallace, J. Liu, J. S. Domire, S. E. Garwick-Coppens, S. M. Guckes, J. R. Mendell, K. M. Flanigan, and S. Q. Harper, "RNA interference inhibits DUX4-induced muscle toxicity in vivo: implications for a targeted FSHD therapy," *Mol. Ther.*, vol. 20, no. 7, pp. 1417-1423, July 2013.
- [33] S. Bortolanza, A. Nonis, F. Sanvito, S. Maciotta, G. Sitia, J. Wei, Y. Torrente, S. C. Di, J. R. Chamberlain, and D. Gabellini, "AAV6-mediated systemic shRNA delivery reverses disease in a mouse model of facioscapulohumeral muscular dystrophy," *Mol. Ther.*, vol. 19, no. 11, pp. 2055-2064, Nov. 2011.
- [34] S. N. Pandey, Y. C. Lee, T. Yokota, and Y. W. Chen, "Morpholino Treatment Improves Muscle Function and Pathology of Pitx1 Transgenic Mice," *Mol. Ther.*, Nov. 2013.
- [35] D. I. Ogborn, K. J. Smith, J. D. Crane, A. Safdar, B. P. Hettinga, R. Tupler, and M. A. Tarnopolsky, "Effects of creatine and exercise on skeletal muscle of FRG1-transgenic mice," *Can. J. Neurol. Sci.*, vol. 39, no. 2, pp. 225-231, Mar. 2013.
- [36] I. Aprile, L. Padua, M. Iosa, A. Gilardi, C. Bordieri, R. Frusciante, G. Russo, C. Erra, S. F. De, and E. Ricci, "Balance and walking in facioscapulohumeral muscular dystrophy: multiperspective assessment," *Eur. J. Phys. Rehabil. Med.*, vol. 48, no. 3, pp. 393-402, Sept. 2013.
- [37] P. Y. Van den Bergh, R. D. Hadden, P. Bouche, D. R. Cornblath, A. Hahn, I. Illa, C. L. Koski, J. M. Leger, E. Nobile-Orazio, J. Pollard, C. Sommer, P. A. van Doorn, and I. N. van Schaik, "European Federation of Neurological Societies/Peripheral Nerve Society guideline on management of chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy: report of a joint task force of the European Federation of Neurological Societies and the Peripheral Nerve Society - first revision," *Eur. J. Neurol.*, vol. 17, no. 3, pp. 356-363, Mar. 2010.
- [38] P. Y. Van den Bergh and Y. A. Rajabally, "Chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy," *Presse Med.*, vol. 42, no. 6 Pt 2, p. e203-e215, June 2013.
- [39] European commission - DG Health and Consumers, "Rare diseases - policy," http://ec.europa.eu/health/rare_diseases/policy/index_en.htm, Accessed 1st Sept 2014.

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

Verantwoordelijk uitgever : Dr Johan Peeters

Depotnummer : D/2014/2505/63