

Belgisch Mucoviscidoseregister



Feiten en cijfers



Doelstellingen

De doelstellingen van het mucoregister zijn:
1) bestuderen van epidemiologische aspecten van mucoviscidose in België, 2) het aanbieden van een evaluatieinstrument voor de beoordeling van de kwaliteit van de behandeling van die mensen met muco, 3) het aanbieden van een database voor wetenschappelijk onderzoek en 4) deelnemen aan internationale studies en projecten.

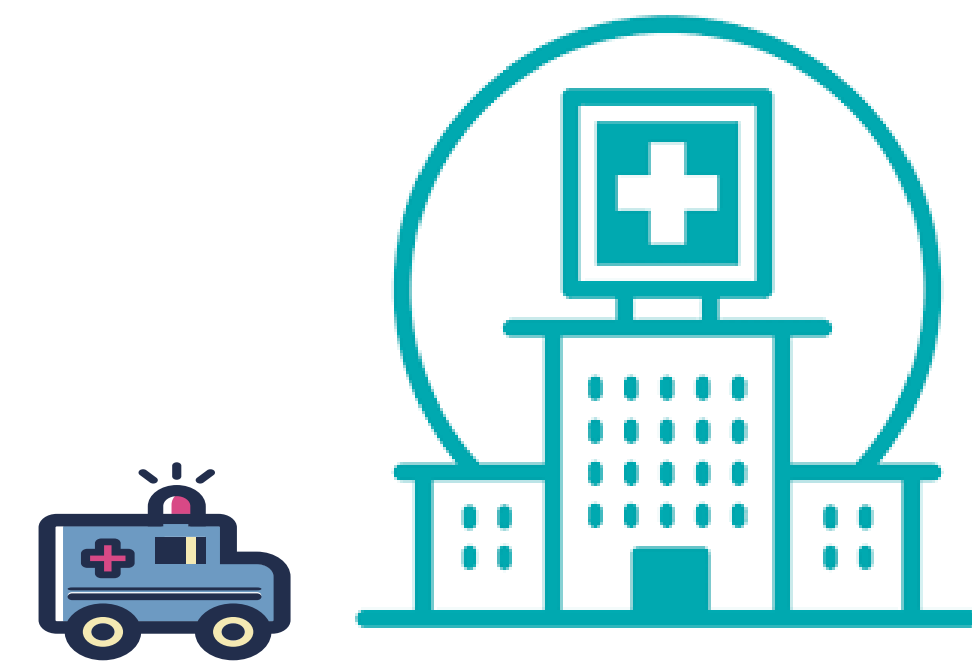
Demografie

In 2021 waren er 1379 mensen met mucoviscidose geregistreerd in het register.



52,6% van die mensen zijn mannen, en 47,4% vrouwen.

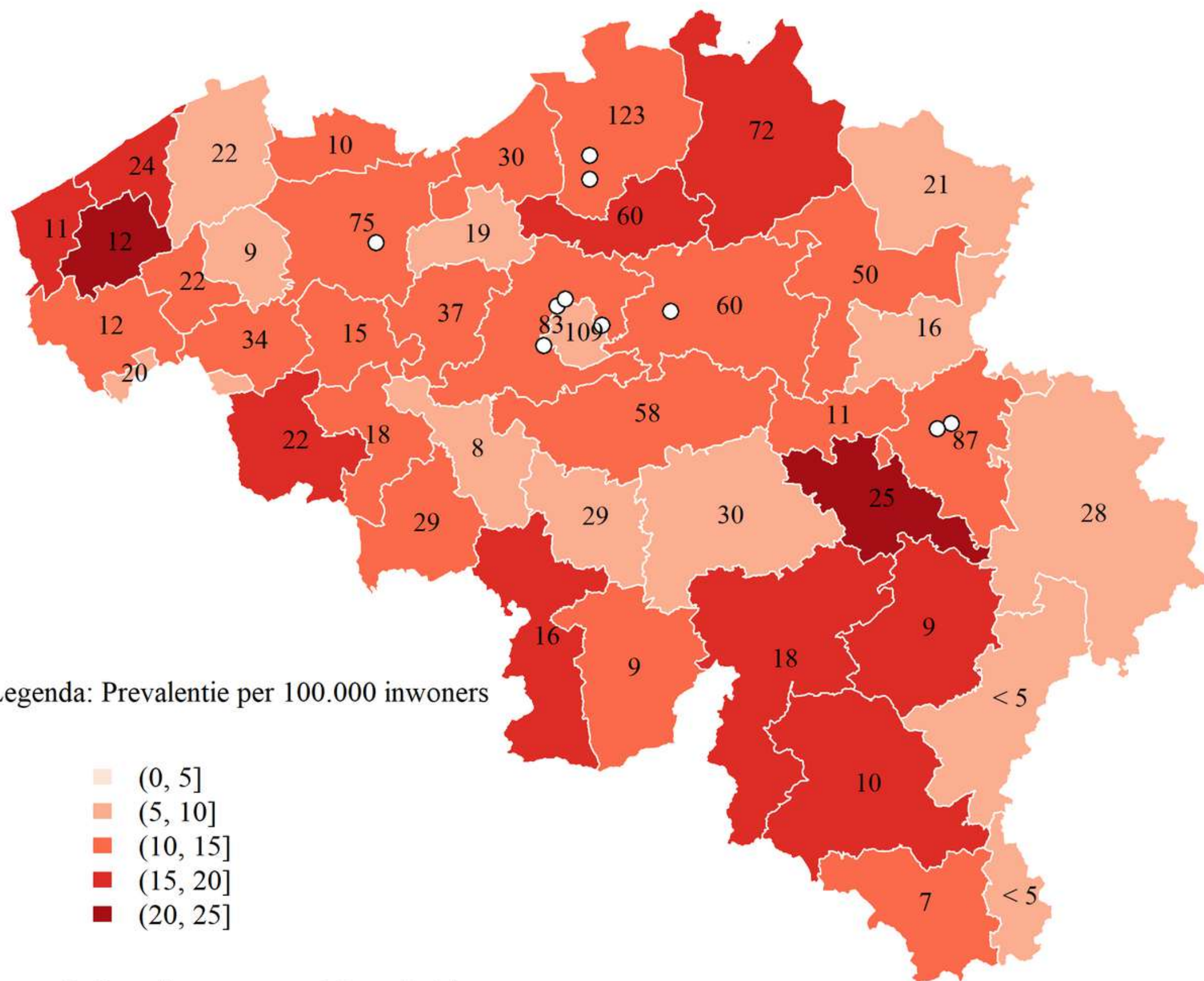
Verspreid over het land zijn er 7 erkende referentiecentra in 10 ziekenhuizen, meestal universitaire ziekenhuizen.



- Mucoviscidose referentiecentrum UZ Brussel
- Muco-Referentiecentrum Antwerpen (St Vincentiusziekenhuis & UZ Antwerpen)
- Referentiecentrum voor Mucoviscidose UZ Gent
- Muco-Referentiecentrum Gasthuisberg Leuven
- Centre de référence de la Mucoviscidose UCL
- Centre Liégeois de rééducation fonctionnelle pour la Mucoviscidose (CHR La Citadelle & C MontLegia)
- Institut de Mucoviscidose HUB (Hôpital Universitaire des Enfants Reine Fabiola & Hôpital Erasme)

Elk referentiecentrum heeft een afdeling voor kinderen en volwassenen.

90 à 95% van de Belgische mensen met muco, zijn gekend bij het register.



Legenda: Prevalentie per 100.000 inwoners

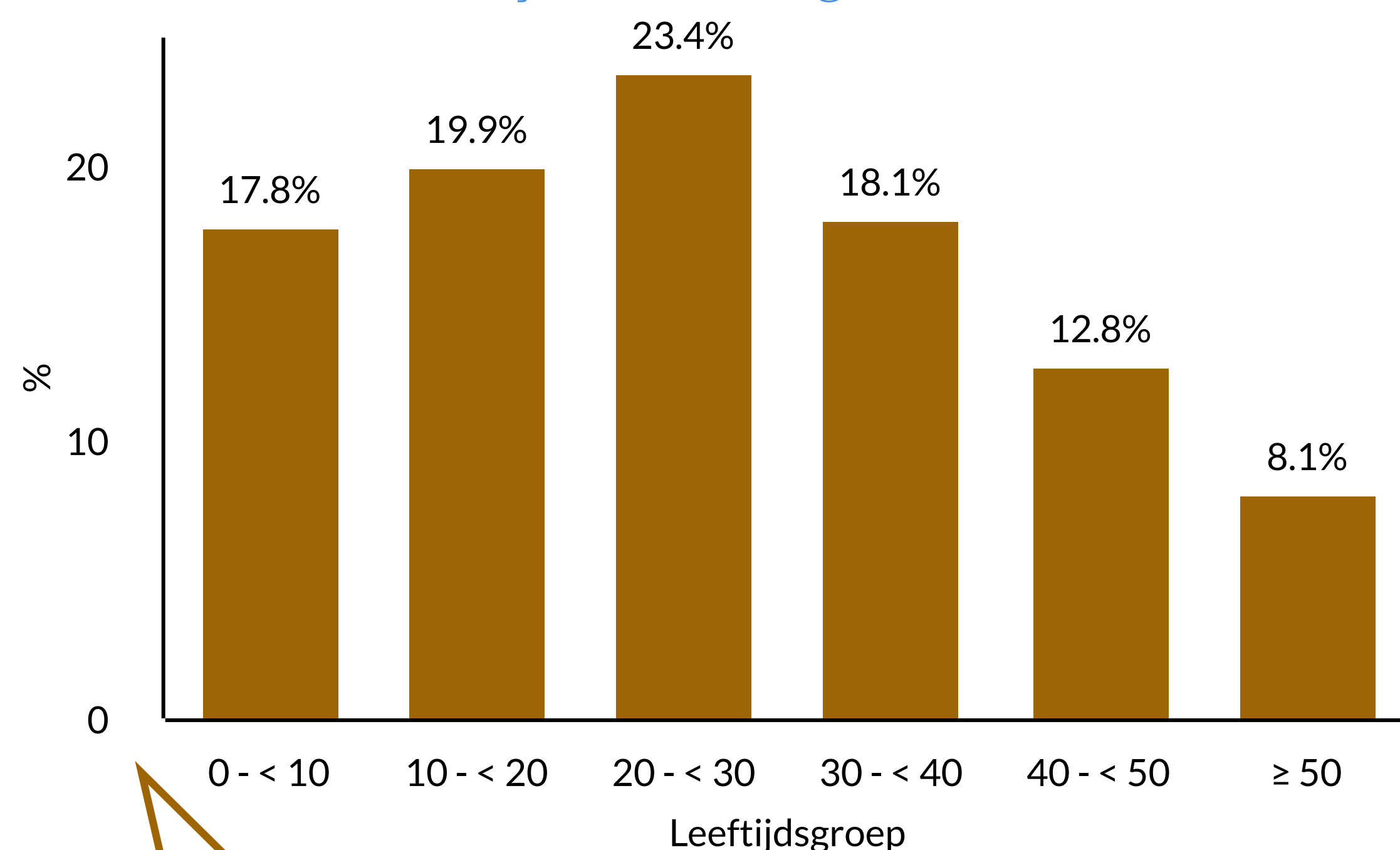
- (0, 5]
- (5, 10]
- (10, 15]
- (15, 20]
- (20, 25]

o Referentiecentra voor Mucoviscidose

Op de kaart wordt in de tekst het aantal mensen met muco weergegeven, terwijl de kleur de prevalentie per district weergeeft. Vergeleken met het aantal mensen dat in deze districten woont, zijn er in Diksmuide en Hoei het meeste mensen met muco (donkerrood). Twaalf patiënten woonden in het buitenland in 2021

2/3de van de mensen met muco zijn volwassen, en dit percentage nam stelselmatig toe van 38.4% in 2000 tot 65.8% in 2021.

Leeftijdsverdeling in 2021

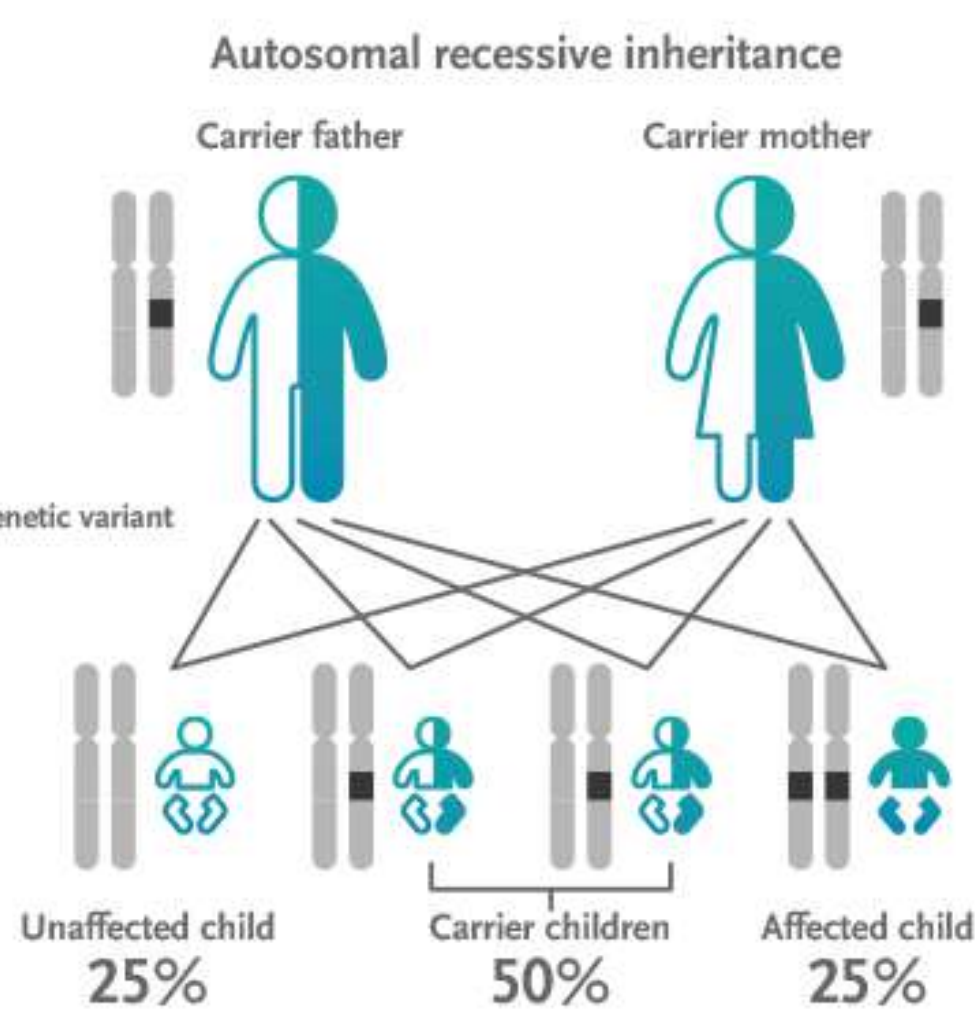


De mediane leeftijd van patiënten is 24,5 jaar (24,1 voor mannen en 25,4 jaar voor vrouwen).

Informatie over diagnose

Een persoon wordt geboren met mucoviscidose als ze van elke ouder één defecte kopie van het CFTR-gen (Cystic Fibrosis Transmembrane conductance Regulator - gen) erven.

De mediane leeftijd bij diagnose is 4,3 maanden bij jongens en 4,5 maanden bij meisjes. In 2021 waren er 33 nieuwe diagnoses gerapporteerd. Vier van waren 18 jaar of ouder. Op 5-jarige leeftijd was 80,9% van die mensen met muco gediagnosticeerd.

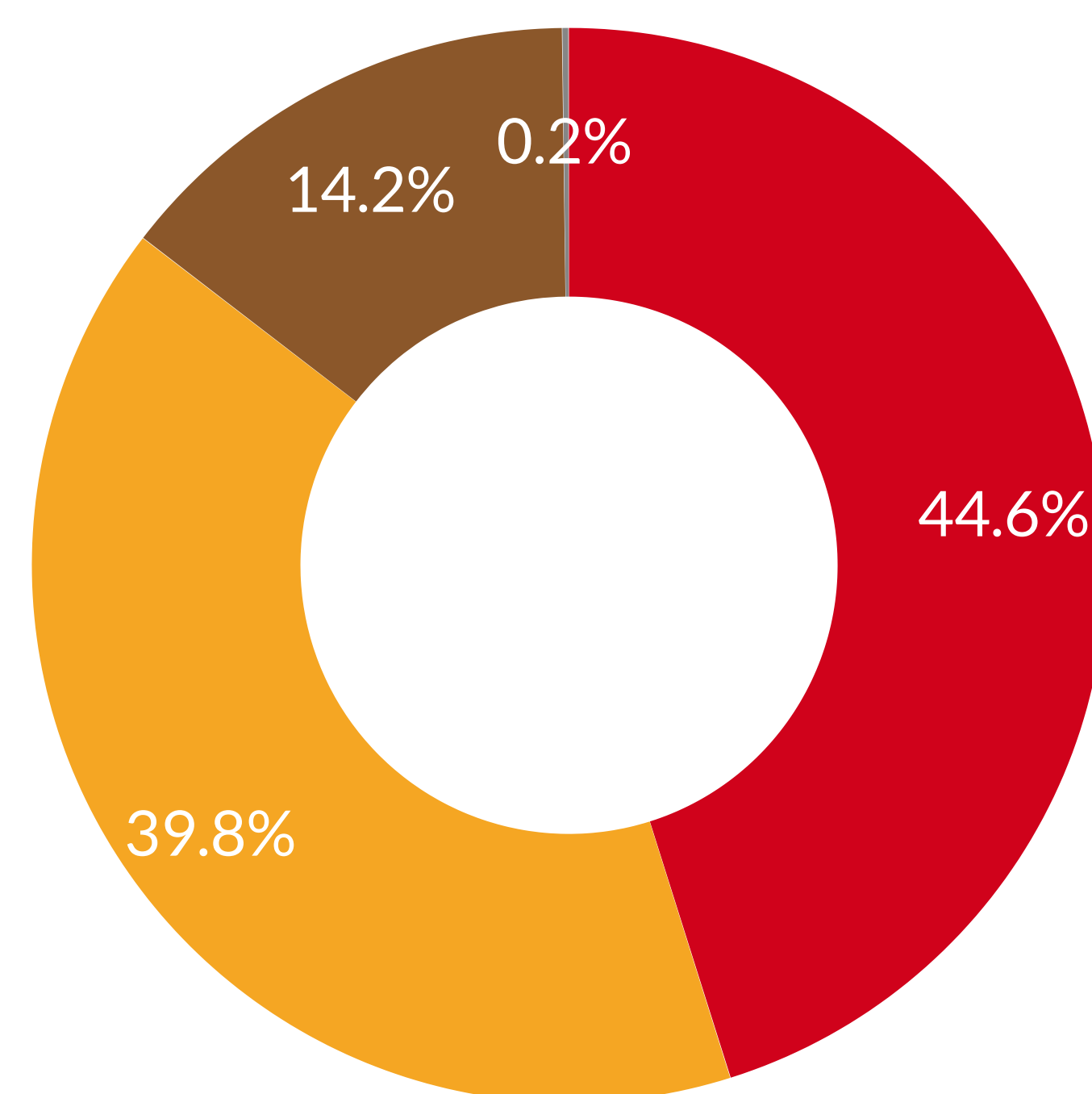


<https://www.invitae.com/en/patients/reproductive-health/>

Meer dan 2000 mutaties in het CFTR gen zijn tot op heden beschreven. Een meerderheid hiervan is uiterst zeldzaam. Niet alle CFTR mutaties leiden tot muco en slechts 719 zijn bevestigd als ziekteveroorzakend. Voor ongeveer 88,0% van de patiënten die in 2021 werden gezien, zijn beide mutaties opgenomen in deze recente lijst.

<https://www.cftrscience.com/cftr-mutations> <https://www.cftr2.org/> CFTR2_29April2023

Aandeel per mutatie



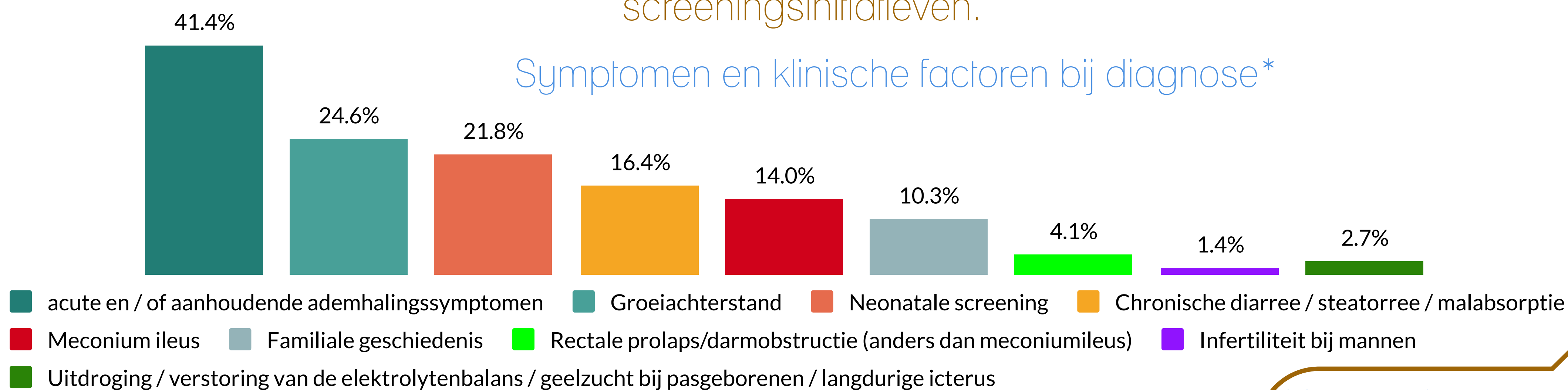
Bijna de helft (44,6%) van de Belgische mensen met muco is F508del homozygoot, 39,8% heterozygoot, 14,2% heeft andere mutaties en voor 0,2% zijn de mutaties niet geïdentificeerd

Homozygoot - heeft twee identieke kopieën van een gen
Heterozygoot - heeft twee verschillende vormen (allelen) van een gen

mediane leeftijd bij diagnose
4,4 Maanden

De meest voorkomende mutaties zijn F508del (86,4%), G542X (4,8%), N1303K (4,8%), 3272-26A-> G (4,2%) en S1251N (2,8%).

Bij die meeste mensen met muco (41,4%) wordt de diagnose gesteld na acute en/of aanhoudende ademhalings symptomen. Een regionaal gecoördineerd neonataal screeningsprogramma werd in 2019 in Vlaanderen en in 2020 in Wallonië ingevoerd. Daarnaast werden de afgelopen jaren enkele mensen gediagnosticeerd na lokale neonatale screeningsinitiatieven.



Voor eenzelfde persoon kunnen meerdere redenen gerapporteerd worden. Sinds de opstart van screeningsprogramma's voor pasgeborenen over heel België worden bijna 80,0% van de nieuwe mucodiagnoses gesteld na neonatale screening.

Neonatale screening bij nieuwe gevallen
78,8%

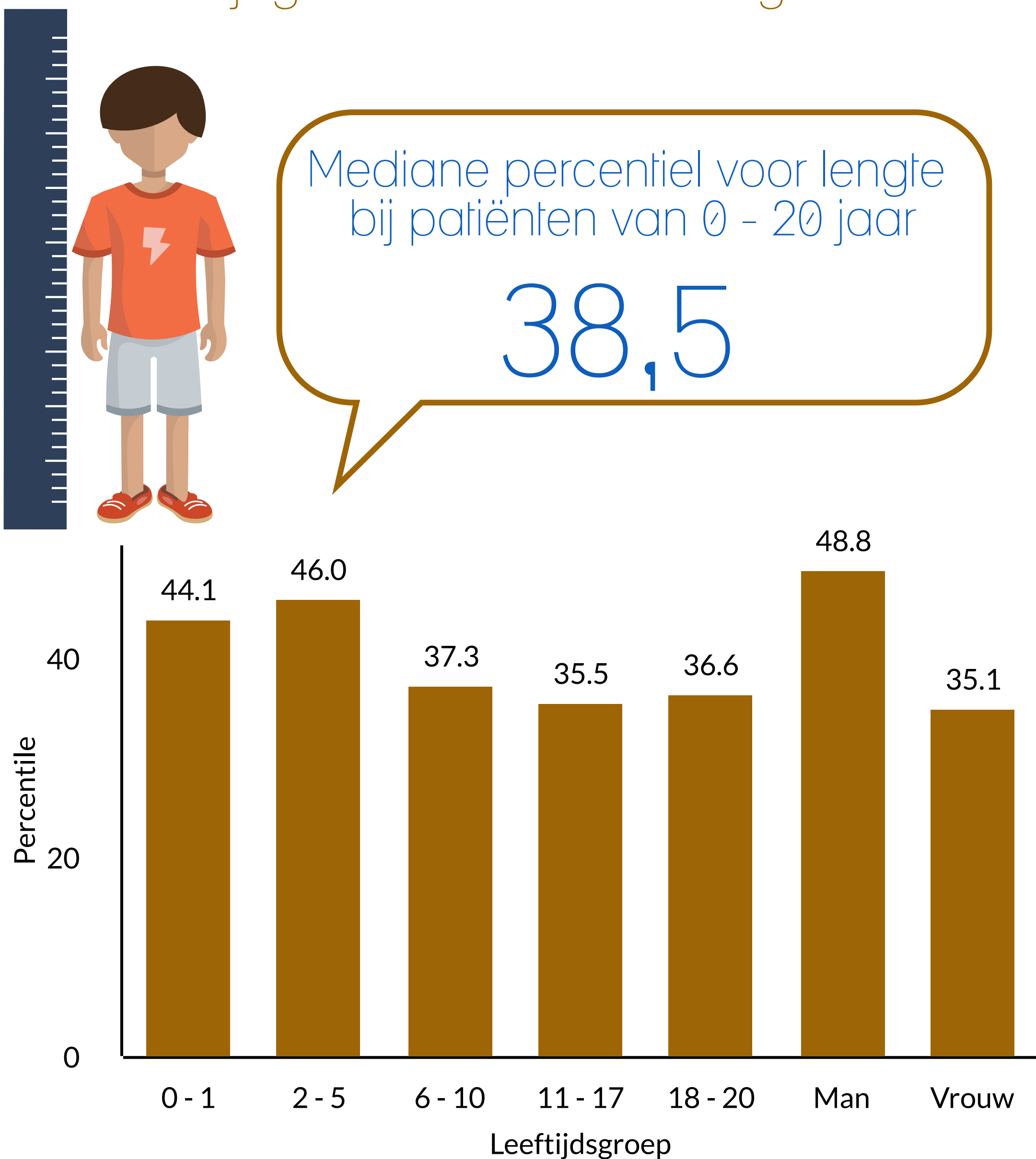
Definitie : • Het CFTR-eiwit (Cystic Fibrosis Transmembrane Regulator) is een ionenkanaal in de celwand dat het transport van water en chloride-ionen in en uit de cellen reguleert. Wanneer het CFTR-eiwit correct functioneert, gaan de ionen de cellen vrij binnen en buiten. Wanneer het CFTR-eiwit niet goed functioneert of defect is, kunnen deze ionen niet vrij door het celmembraan stromen. Dit is het geval bij mucoviscidose en daardoor zijn slijmen taai en plakkerig.

- Een **mutatie** is een permanente wijziging van het DNA waardoor een gen een foutje zal vertonen..
- Een **drager** is in dit geval een persoon die één defecte kopie van het CFTR-gen en één gezond kopie heeft geërfd. Draggers hebben geen mucoviscidose maar ze kunnen het doorgeven aan hun kinderen als hun partner ook drager is.

Groei en voeding

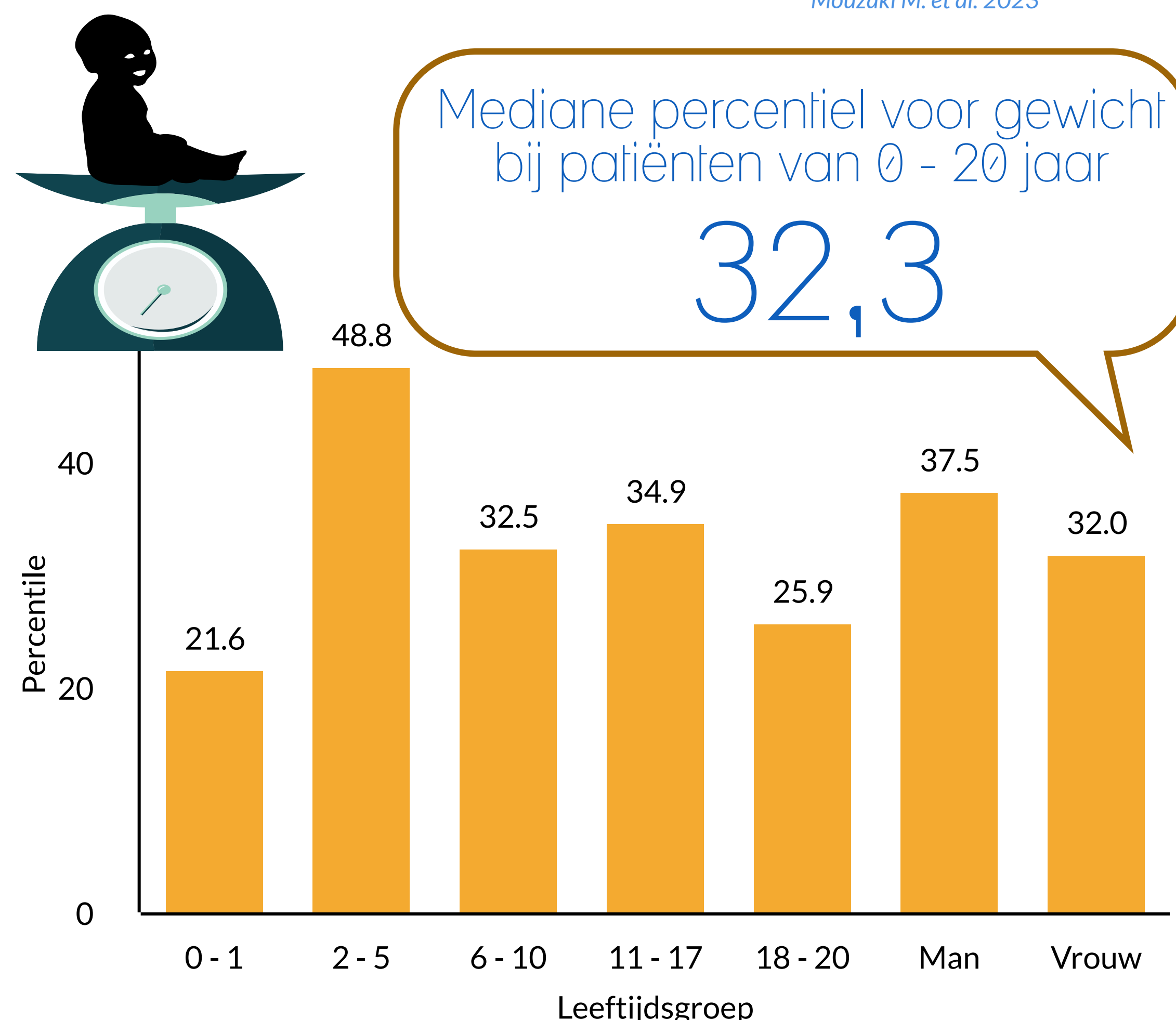
De voedingsstatus (BMI) van mensen met muco in België is de afgelopen 2 decennia verbeterd, vooral bij adolescenten en jongvolwassenen. Het doel van een goede voedingsstatus is om een mediaan percentiel van 50 of hoger te behalen voor BMI, lengte en gewicht.

Kinderen met muco kunnen een groeiachterstand hebben waardoor ze niet zo snel groeien als leeftijdgenoten van hetzelfde geslacht.



Gewichtstoename is een uitdaging bij muco. Een goed uitgebalanceerd dieet met veel calorieën, een hoog eiwit- en vetgehalte en de inname van pancreasenzymen is cruciaal voor het bereiken van een goede voedingsstatus. Er is echter aangetoond dat CFTR modulatortherapie een positief effect heeft op de gewichtstoename op lange termijn.

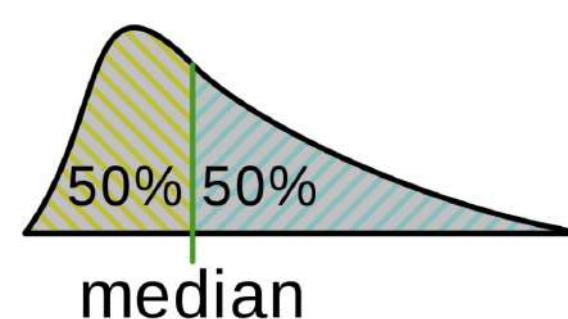
Mouzaki M. et al. 2023



Dieetbegeleiding is van groot belang voor mensen met mucoviscidose. Vanwege het dik slijm kan de pancreas geen spijsverteringsenzymen aanmaken en / of naar de darmen voeren. Dit leidt tot een slechte opname van eiwitten, vetten en vetoplosbare vitaminen, wat resulteert in een slechte gewichtstoename en groei. Het handhaven of bereiken van een betere voedingsstatus kan een positieve invloed hebben op de longfunctie.

Volwassen mensen met een gezond BMI (tussen 18 en 25)

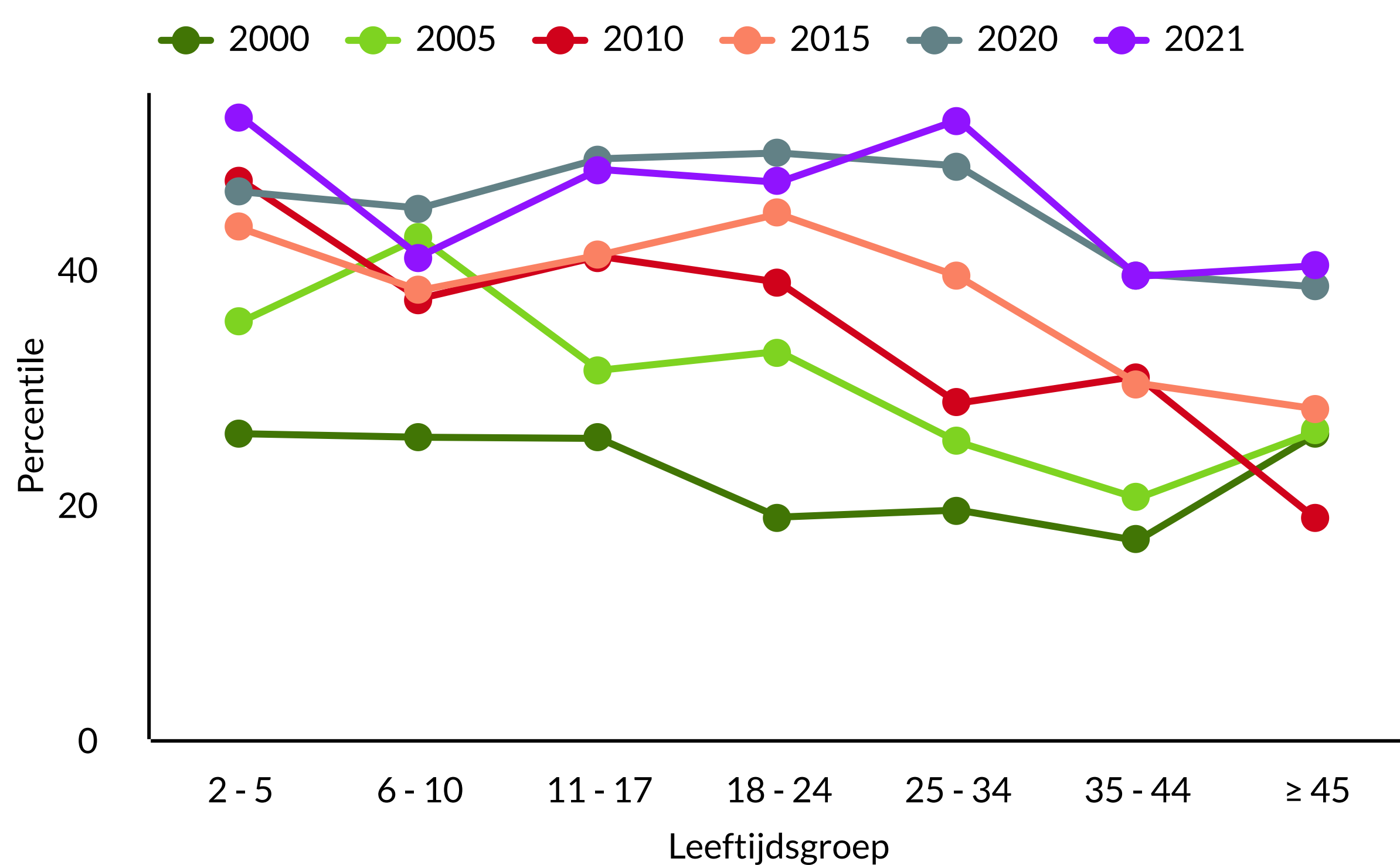
70,5%



Mediane BMI-percentiel bij patiënten van 2 - 20 jaar

40,5

Mediane BMI-percentiel



Definitie: • De **mediaan** is het **middelste getal** van een gegevensverzameling als je die getallen op **volgorde** zet. De **mediane leeftijd** betekent dat de helft van de mensen jonger is dan deze leeftijd en de andere helft ouder is.

• Een **percentiel** is elk van de 100 gelijke delen waarin een groep kan worden ingedeeld volgens de verdeling van deze waarden. De **mediaan** is ook het **50ste percentiel (P50)** en betekent dat 50% van de kinderen een hogere en 50% van de kinderen een lagere waarde hebben. Het **gemiddelde** is de som van alle elementen in een groep die vervolgens wordt gedeeld door het aantal elementen waaruit deze groep bestaat.

• De **Body Mass Index (BMI)** is de verhouding tussen het lichaamsgewicht (in kg) en de lichaamslengte (in meters) in het kwadraat (m²).

Longfunctie

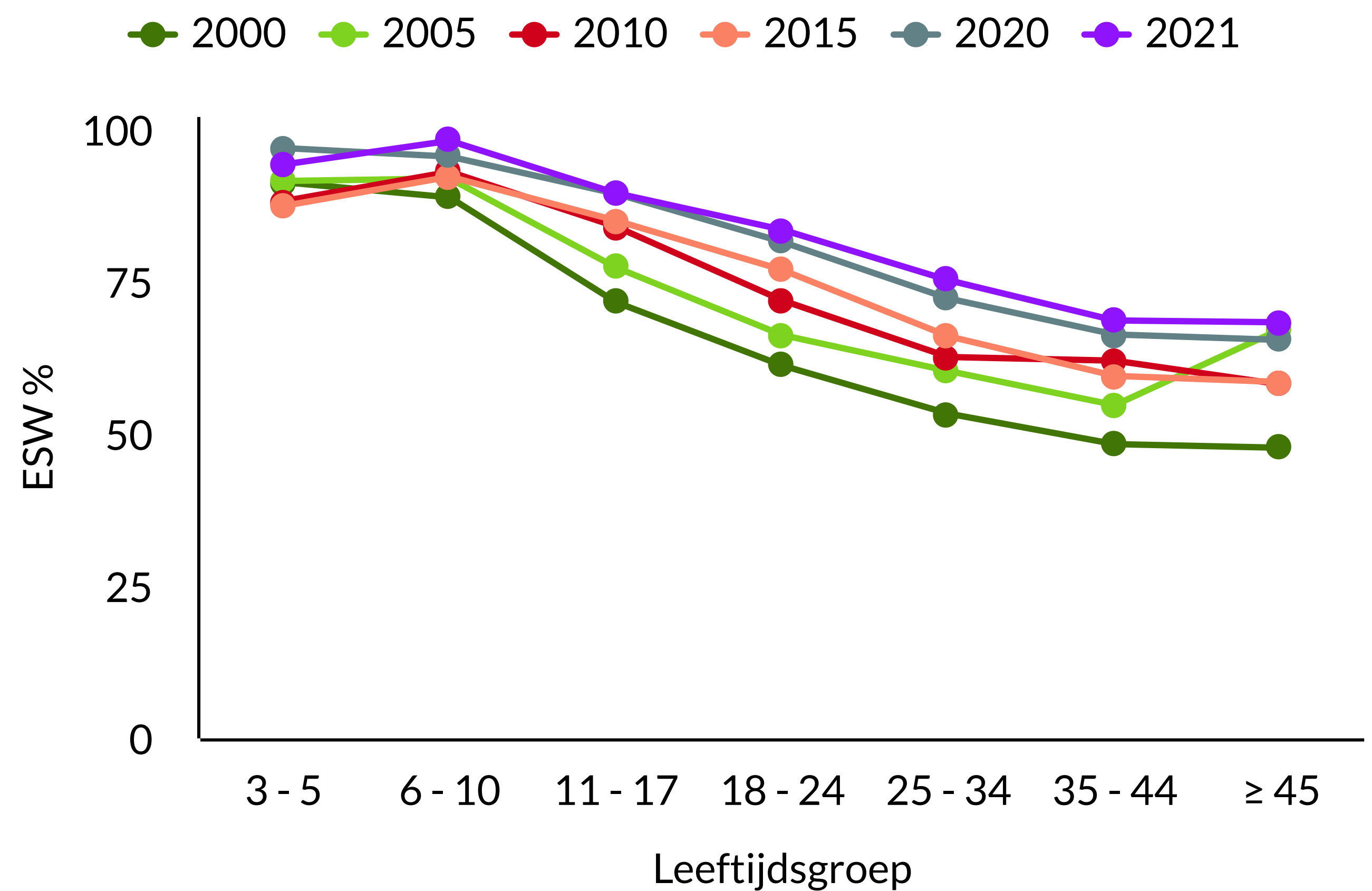
In de afgelopen 2 decennia zijn er vorderingen gemaakt op het gebied van mucozorg en therapie, waaronder de zeer effectieve CFTR-modulatoren. Hierdoor blijven we verbeteringen zien in de longfunctie in de meeste leeftijdsgroepen.

Het percentage van de voorspelde éénsecondewaarde (ESW%) is een klinische parameter die wordt gebruikt om de graad van longaantasting te meten en op te volgen. Omdat de meeste mensen met mucoviscidose progressieve longaantasting ontwikkelen, worden longfunctiemetingen, in het bijzonder ESW%, gebruikt om de longziekte op te volgen.

De ESW% bepaalt gedeeltelijk de prognose. Er bestaat echter een aanzienlijke heterogeniteit in de prognose en ernst van de ziekte, zelfs bij mensen met dezelfde mutaties.

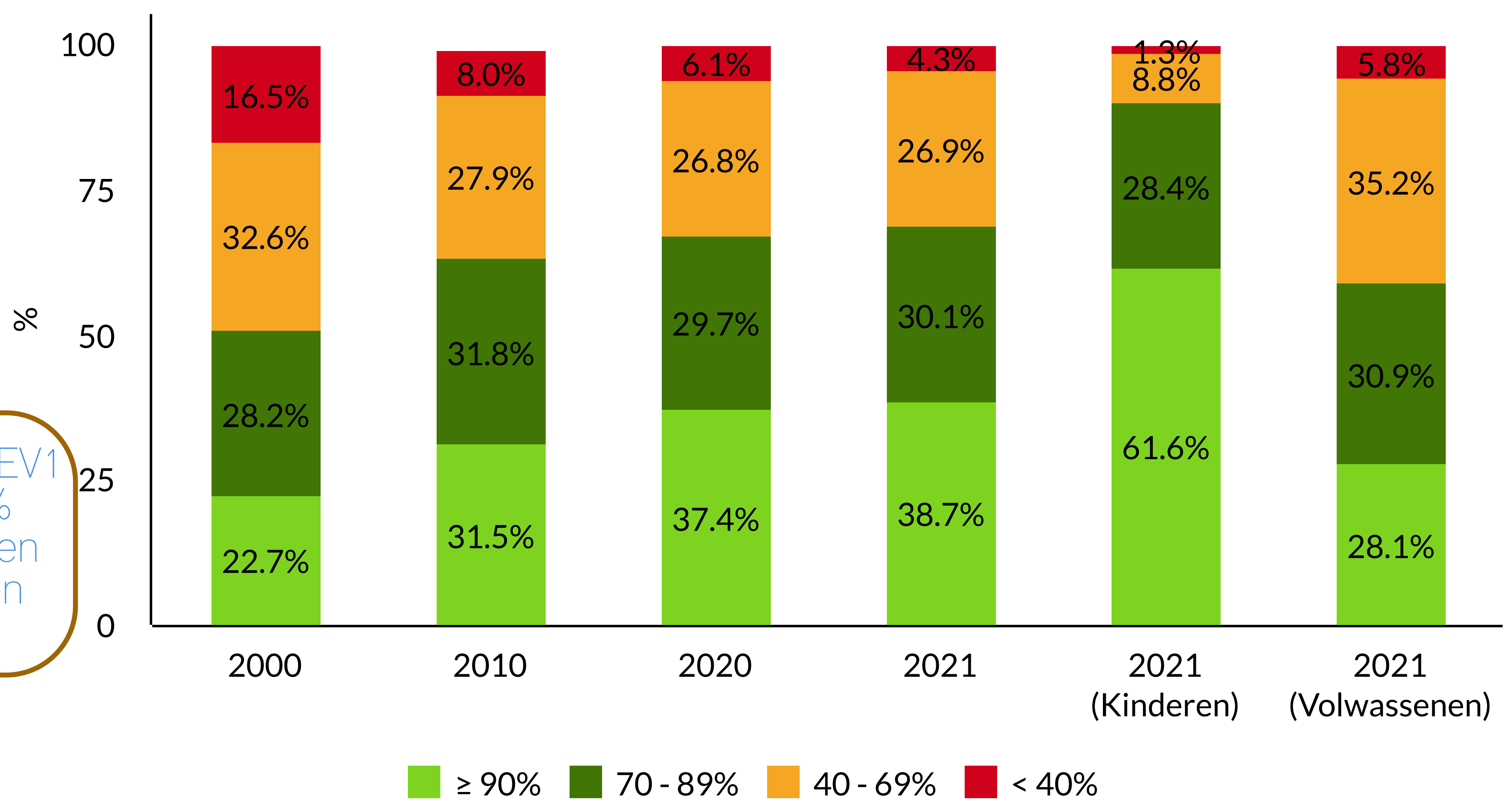
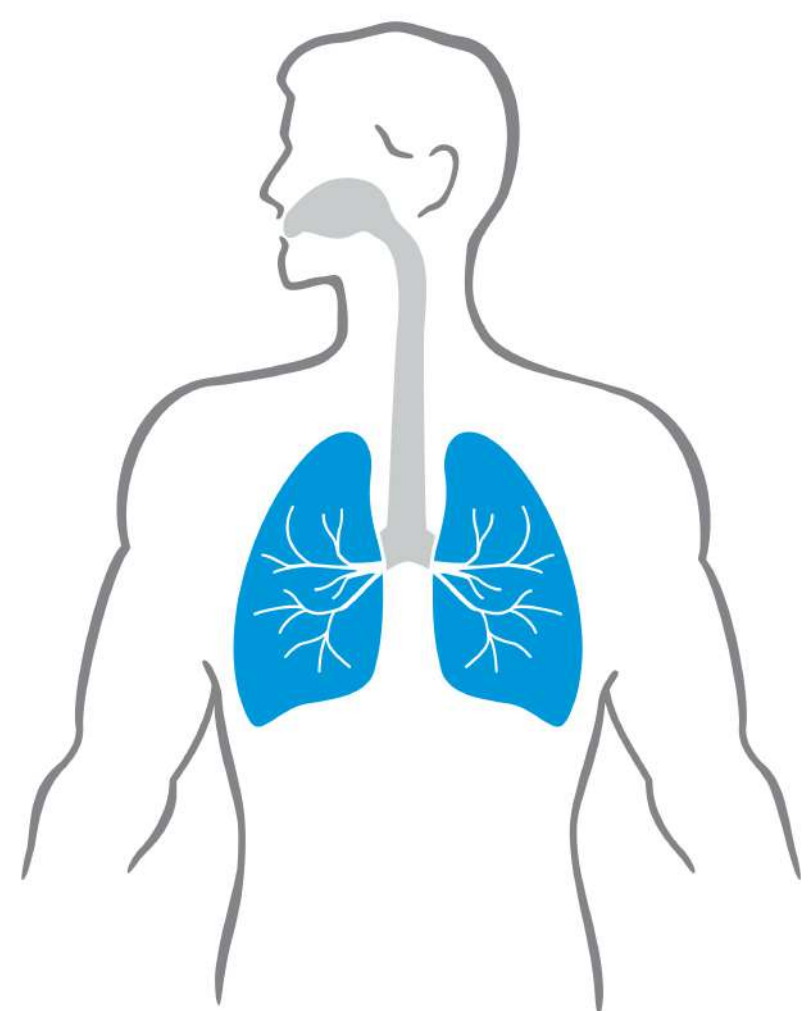
Schluchter MD, 2006, McKone E, 2003

Gemiddelde ESW% per leeftijdsgroep



De ESW% voorspelde waarden kunnen opgedeeld worden in vier klassen van ziekte-ernst: bijna normaal ($\geq 90\%$), mild verstoord (70-89%), matig verstoord (40-69%) en ernstige verstoord ($<40\%$).

Ernst van longfunctieaantasting bij niet-getransplanteerde mensen



De gemiddelde ppFEV₁ in 2021 was 81,3% (93,3% bij kinderen en 75,2% bij volwassen patiënten)

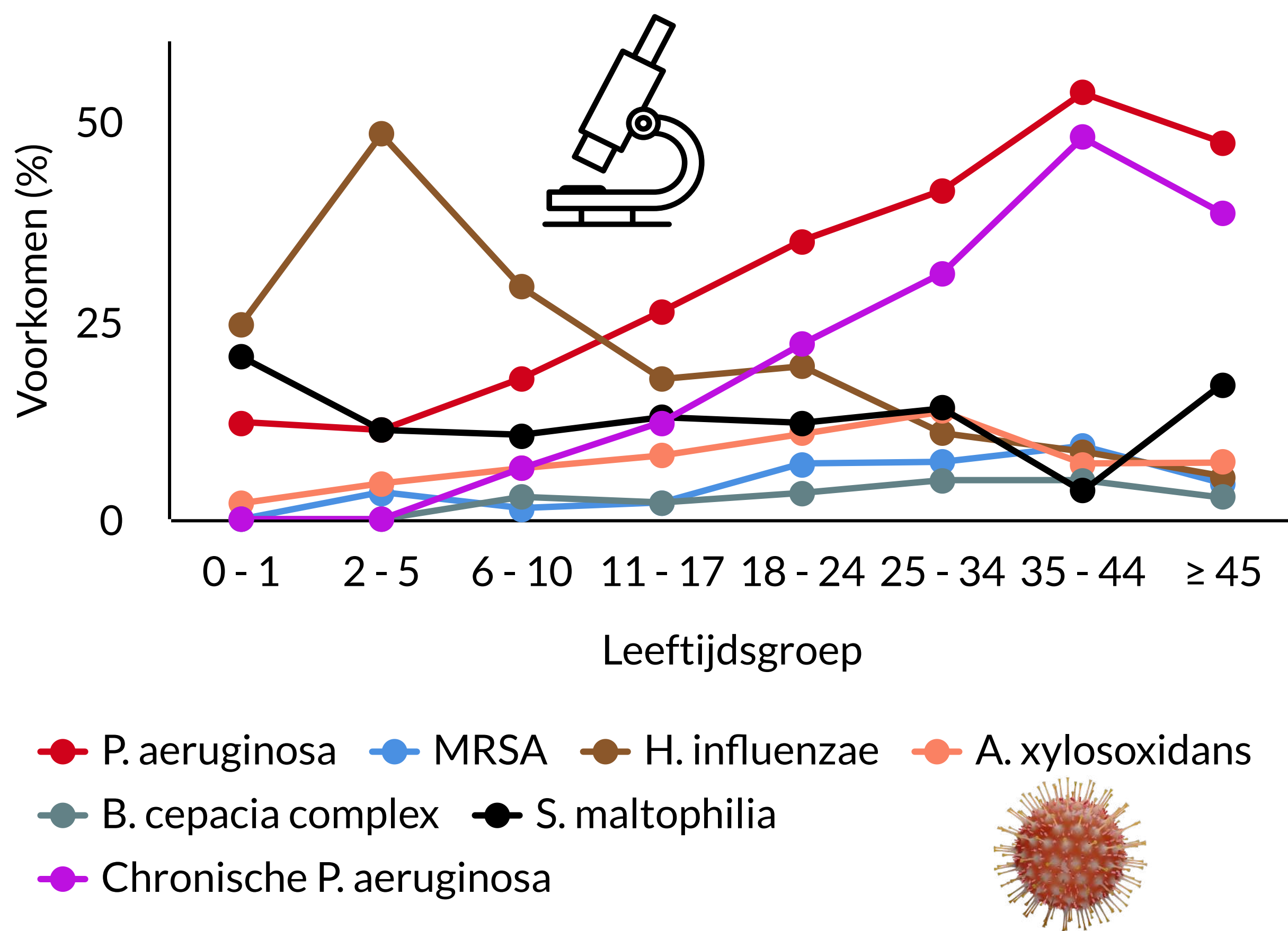
Definitie : • De éénsecondewaarde (ESW) is de hoeveelheid lucht die een persoon geforceerd kan uitademen in één seconde, na een diepe inademing. Deze wordt uitgedrukt als een percentage van de voorspelde waarde voor een referentiepopulatie van dezelfde leeftijd, geslacht, lengte en etnische afkomst.

- Het voorkomen is het aandeel van de bevolking dat wordt getroffen door een aandoening op een bepaald moment.
- Chronische infectie met *Pseudomonas aeruginosa* wordt gedefinieerd als het hebben van meer dan 50% positieve sputumstalen verzameld over een periode van 12 maanden met ten minste 4 stalen genomen gedurende deze periode.

Microbiologie

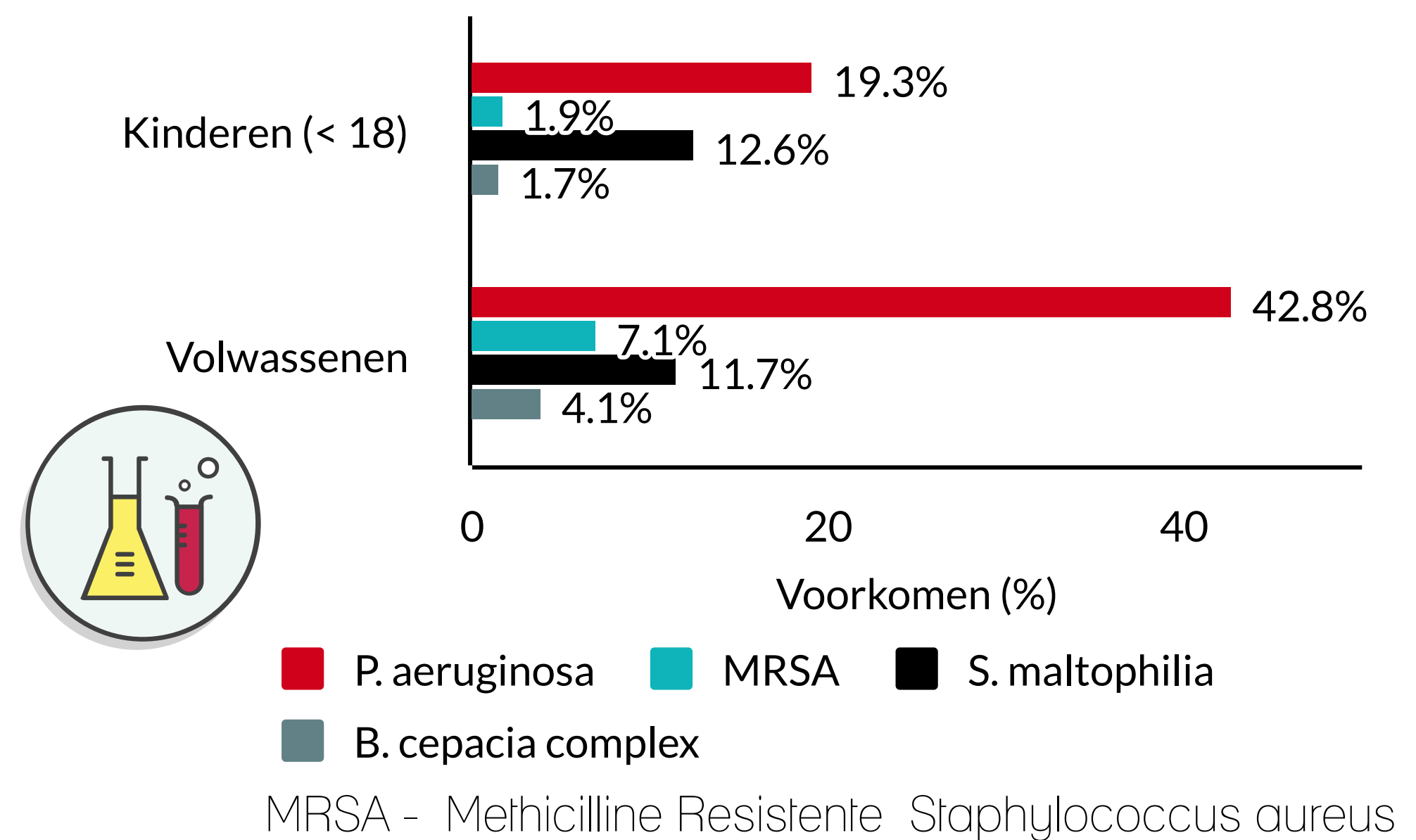
Een van de hoofddoelen van de behandeling is het voorkomen of uitstellen van infecties en het risico op chronische infectie verminderen om verdere longaantasting te voorkomen en therapielast te beperken. Culturen van sputumstalen, keelwissers en/of bronchoalveolaire lavage worden gebruikt om de aanwezigheid van bacteriën op te volgen.

Leeftijdsgerelateerd voorkomen van infecties in 2021



De figuur (boven links) toont dat H. influenzae zeer vaak voorkomt op zeer jonge leeftijd, waarbij de afname met leeftijd wordt vervangen door de geleidelijke toename van andere bacteriën, met name Pseudomonas.

Voorkomen van infecties in 2021



Een bacteriële infectie kan al op heel jonge leeftijd voorkomen. Bij kinderen komen de bacteriën Staphylococcus aureus en Haemophilus influenzae het meest in de longen voor.

Infectie door Pseudomonas aeruginosa, Burkholderia cepacia-complex en andere gramnegatieve pathogenen treden meestal op latere leeftijd op. De luchtwegen van mensen met mucoviscidose kunnen ook chronisch geïnfecteerd zijn door schimmels zoals aspergillus fumigatus.

Hart CA 2002, de Vrankrijker AM, 2011

Complicaties

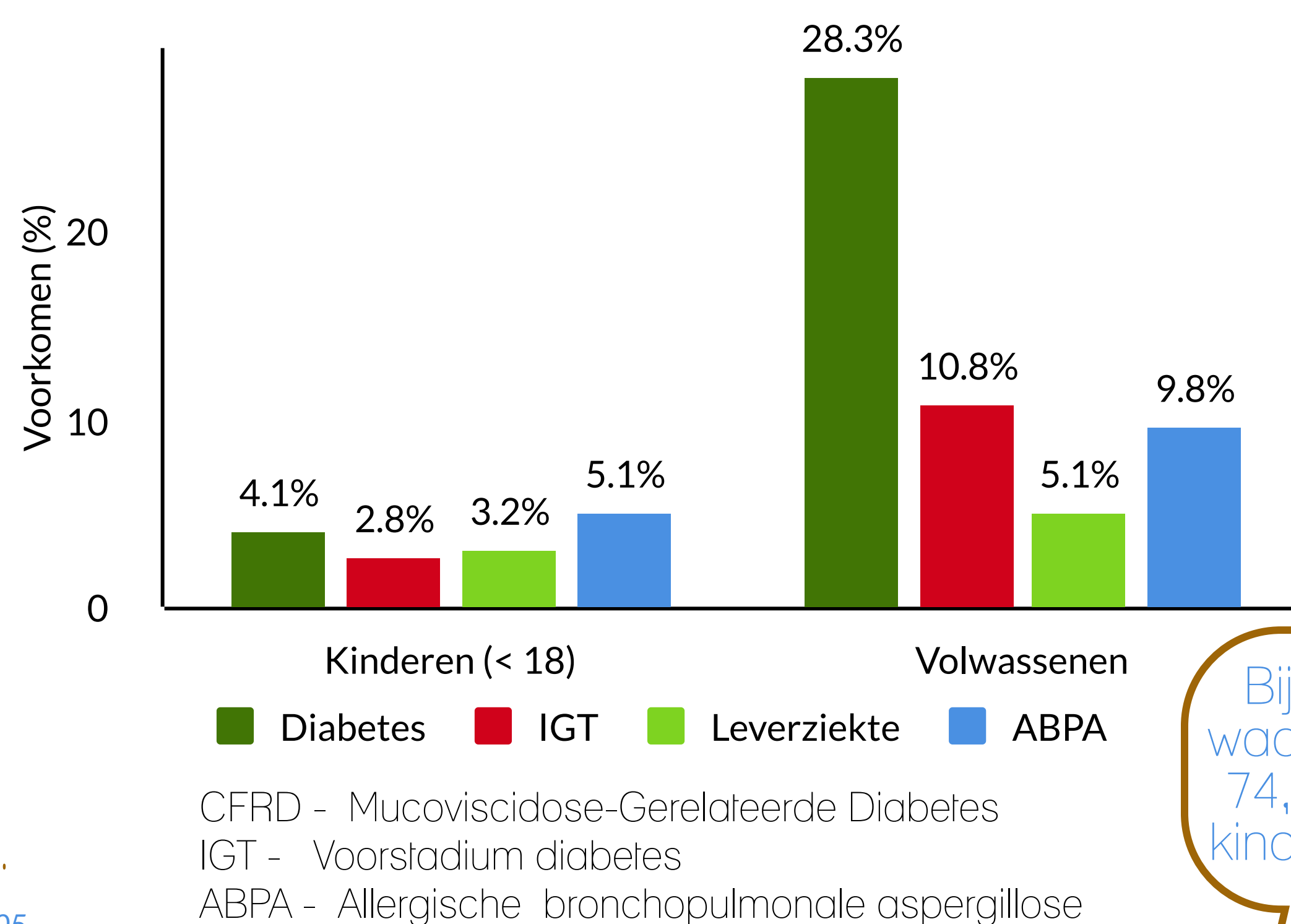
Mucoviscidose tast de luchtwegen, spijsvertering en voortplantingsstelsel aan met variabele ernst. De meeste mensen met muco (85,9% van de kinderen en 77,4% van de volwassenen) hebben een verstoorde werking van de pancreas (pancreasinsufficiëntie).

Het defecte chloridekanaal bij mucoviscidose veroorzaakt een reeks problemen in het menselijk lichaam: het transport door de celwand van chloride, water en andere ionen is verstoord.

Complicaties bij muco zijn voornamelijk te vinden in organen waar een slijmlaagje nodig is voor een goede werking (luchtwegen, darmen) en in klieren die vloeistof nodig hebben om hun stoffen uit te scheiden (pancreas, testikels enz.).

Flume PA 2009, Sinaasappel M 2002, Goodin B 2005, McCallum TJ 2000, Lyon A 2002

Voorkomen van complicaties in 2021



Het minder vaak voorkomen van pancreasinsufficiëntie bij volwassenen is te wijten aan een hoger aantal mensen met een mildere muco bij de volwassenen. De belangrijkste andere complicatie is diabetes, vooral bij volwassenen.

Bij de niet-gestransplanteerde waarbij in 2021 een CT-scan had 74,9% bronchiëctasieën (49,1% kinderen en 88,9% volwassenen).

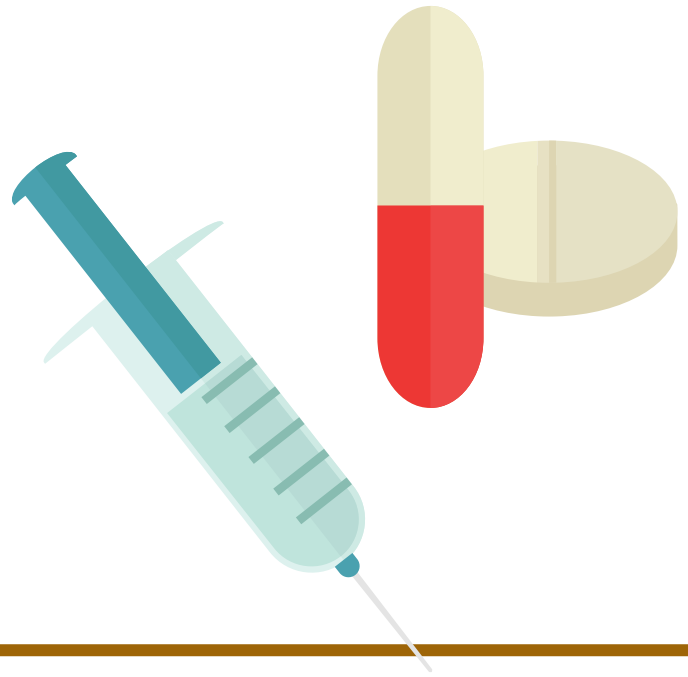
CFRD - Mucoviscidose-gerelateerde Diabetes
IGT - Voorstadium diabetes
ABPA - Allergische bronchopulmonale aspergillose

Definitie :

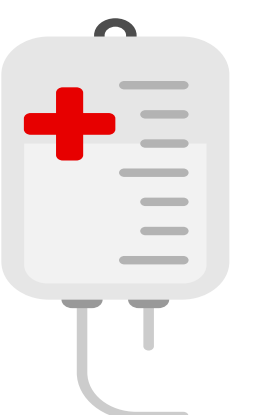
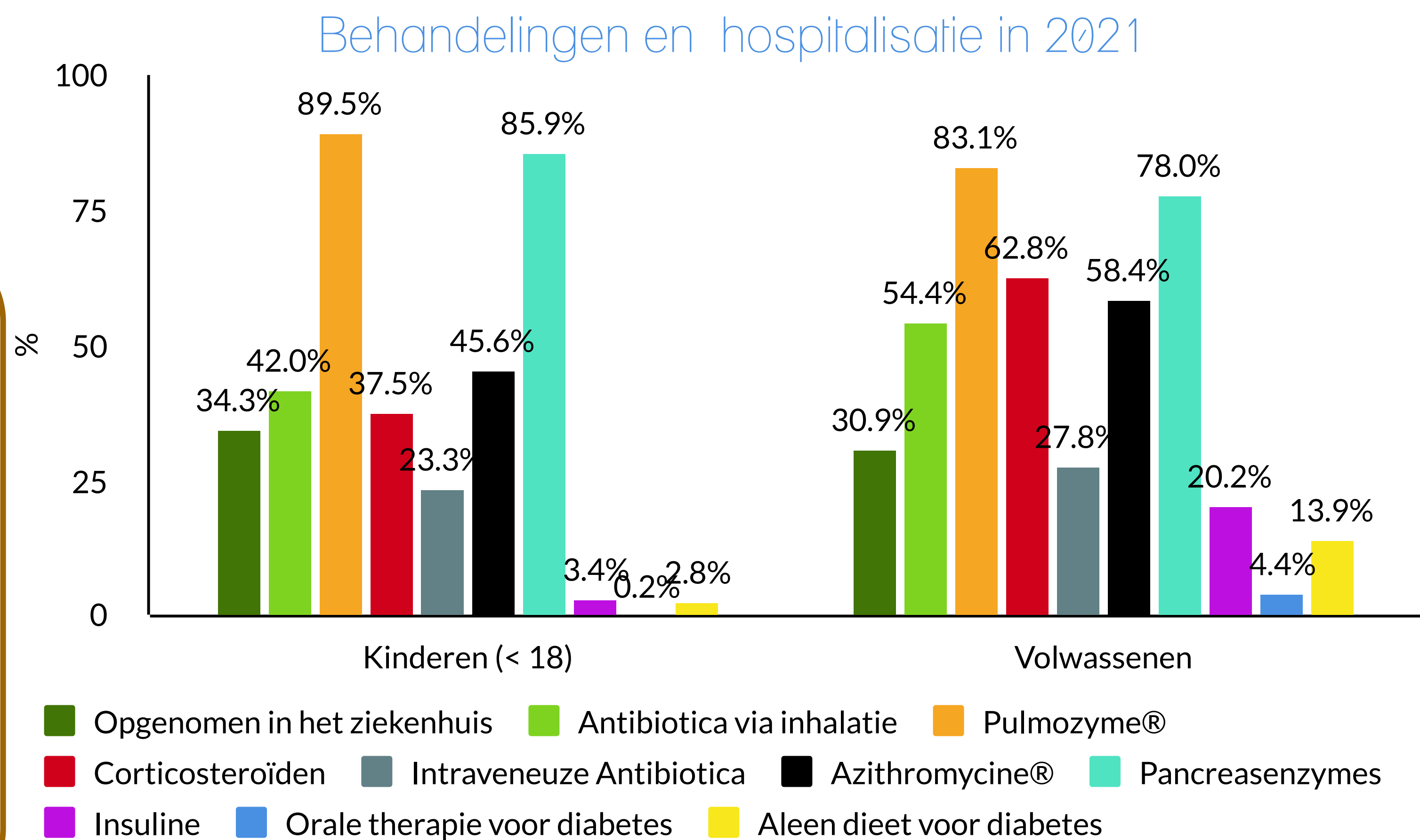
- Pancreasinsufficiëntie** is de onmogelijkheid voor de alveesklier (of pancreas) om voldoende enzymen te produceren en uit te scheiden om vet en eiwitten te verteren. Dit leidt tot onvoldoende opname van vet met steatorree (vettige stoelgang), ondervoeding en een tekort aan vetoplosbare vitaminen (A, D, E en K) tot gevolg.
- Bronchiëctasieën** zijn chronische, abnormale verwijdingen van de wand van de luchtwegen, de bronchiën. Uit deze verwijde luchtwegen kan slijm niet goed afgevoerd worden, zodat de luchtwegen geïnfecteerd kunnen raken.

Behandelingslast

Tot op heden bestaat er nog geen definitieve genezende behandeling voor muco. De behandeling van mucoviscidose is gebaseerd op het vermijden of verminderen van symptomen om complicaties te voorkomen of te stabiliseren. De introductie van modulatortherapie heeft de behandeling van mucoviscidose drastisch veranderd.



De meeste mensen met muco deden ademhalingskiné (99,9%). De meest gebruikte therapieën waren slijmverdunners (rhDNase, 85,7%, hypertone zoutoplossing 67,4%) en bronchusverwijders (75,3%). In 2021 bezocht minstens 90,1% van de mensen met muco minimum 4 maal het mucocentrum, zoals aanbeloven.

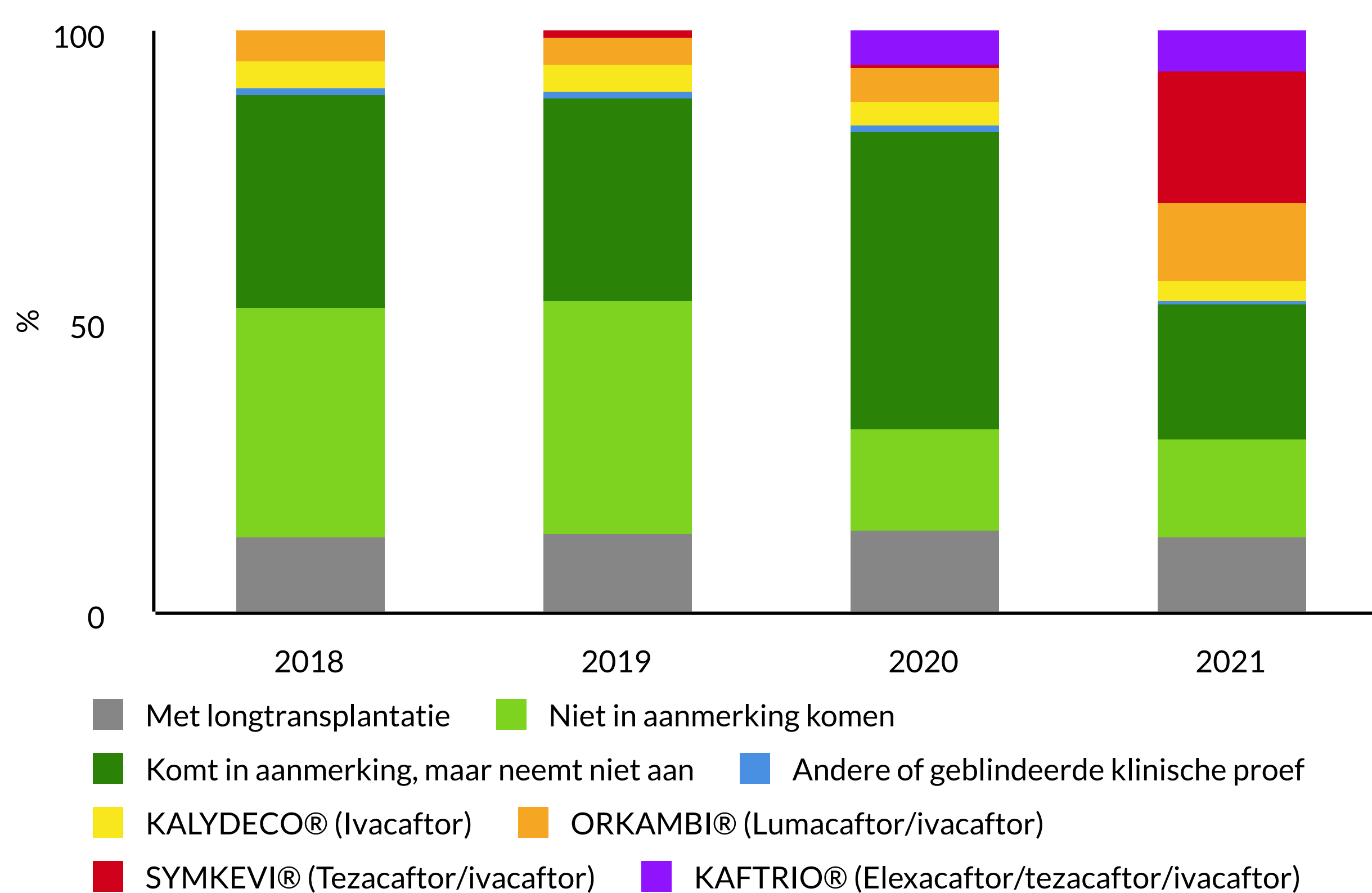


CFTR-modulatortherapie

CFTR-modulatoren zijn een klasse geneesmiddelen die de aanmaak verwerking en/of functie van het defecte CFTR-eiwit verbeteren. Deze medicijnen zijn een buitengewone vooruitgang in de behandeling van muco, omdat ze het basisprobleem aanpakken. Alle andere behandelingen voor muco proberen enkel de symptomen te bestrijden en verlichten.

CFTR-modulatoren tussen 2018 en 2021

Steeds meer mensen met muco in België krijgen toegang tot CFTR-modulatoren, enerzijds door terugbetalingsovereenkomsten, anderzijds omdat de modulatoren voor steeds jongere kinderen en voor steeds meer mutaties worden goedgekeurd



Deze grafiek toont het gebruik van de verschillende beschikbare modulatoren door de Belgische mensen met muco. In 2021 gebruikte ongeveer 46,2% van de mensen met muco (41,8% kinderen en 48,4% volwassenen) één van de beschikbare modulatoren.

Definitie: • ABPA is een allergische reactie op Aspergillus fumigatus, een schimmel die langdurig in de luchtwegen van sommige mensen met mucoviscidose kan teruggevonden worden.

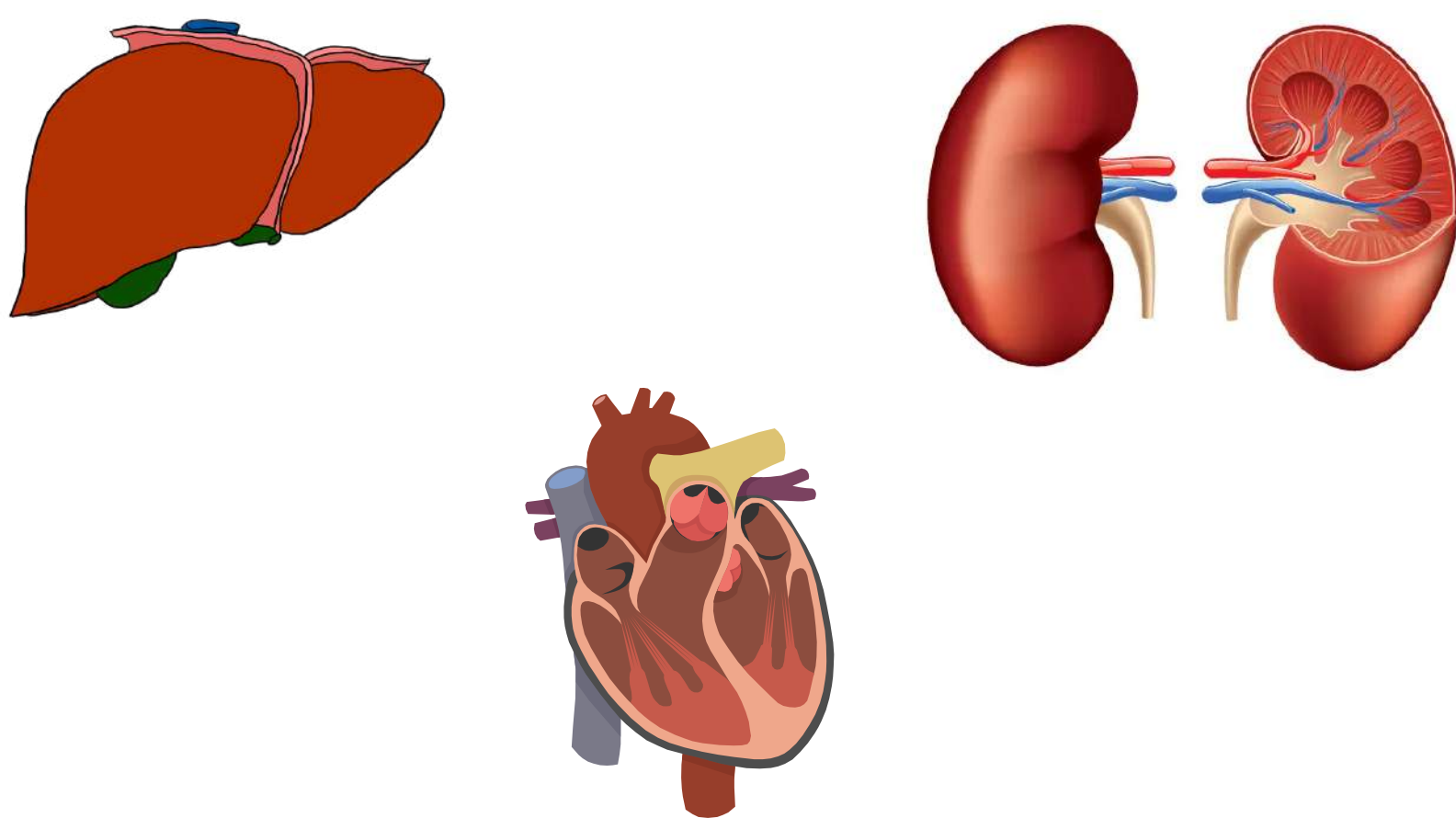
- CFRD / IGT - Een verstoorde werking van de pancreas kan er ook voor zorgen dat er niet (voldoende) insuline geproduceerd wordt. Dit leidt tot diabetes, en kan voorafgegaan worden een voorstadium.
- Leverziekte - Als gevolg van een defect CFTR-eiwit hebben sommige mensen met muco problemen met de galwegen, waardoor de gal dik en kleverig is en moeite heeft de lever te verlaten, met irritatie en ontsteking van de galwegen als gevolg wat tot leverfibrose en cirrose kan leiden.

Transplantatie en mucoviscidose

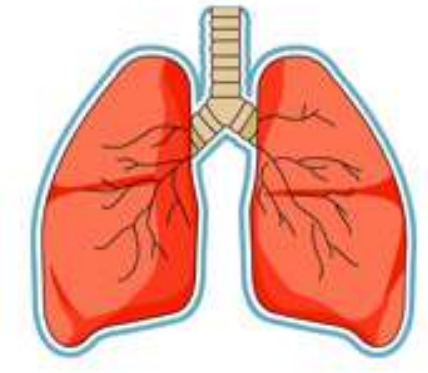
Wanneer een persoon met mucoviscidose ernstige en progressieve longaantasting heeft, kan longtransplantatie een optie zijn. Een longtransplantatie is alleen aanbevolen voor mensen met een ernstige ziekte, bij wie alle andere vormen van conventionele medische behandeling geen soelaas meer biedt en die een reële kans hebben om op korte termijn te overlijden.

De meest voorkomende orgaantransplantatie bij mensen met mucoviscidose in België is een longtransplantatie.

Een paar mensen hebben andere orgaantransplantaties nodig, zoals een lever, een nier, een alvleesklier of hart of een combinatie.



Type transplantatie	n
Long	275
Nier	22
Lever	21
Long-hart	15
Long-lever	11
Long-nier	3
Lever-nier	2
Hart	1
Long-lever-nier	1

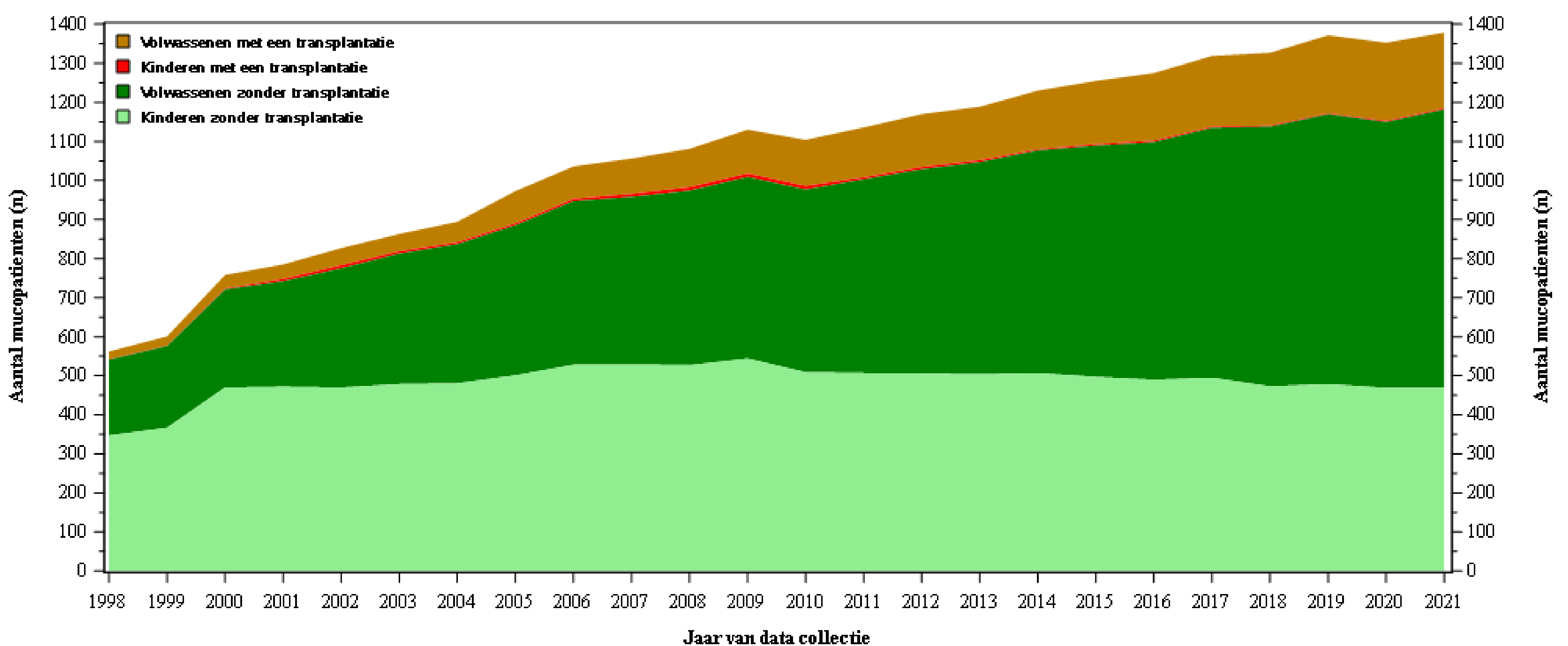


In 2021 waren er 216 nog levende mensen met muco (102 mannen, 114 vrouwen) die ooit een transplantatie hadden ondergaan.

De mediane leeftijd (spreiding) bij de laatste consultatie was 39,4 (2,6 - 69,1) jaar. 97,7% van de mensen bij wie een transplantatie werd uitgevoerd, was volwassen.

Sinds de start van het mucoregister in 1999, hebben 307 mensen met muco (146 mannen en 161 vrouwen) een transplantatie hebben ondergaan. Bij sommige mensen werd meer dan één orgaan getransplanteerd. De overgrote meerderheid van mensen die werd getransplanteerd, waren volwassenen, maar ook 31 kinderen kregen een nieuw orgaan.

Aantal mensen met muco en transplantatiestatus



©BCFR 08/11/2023

In 2021 was ten minste één op de vijf volwassenen met muco (20,5%) getransplanteerd

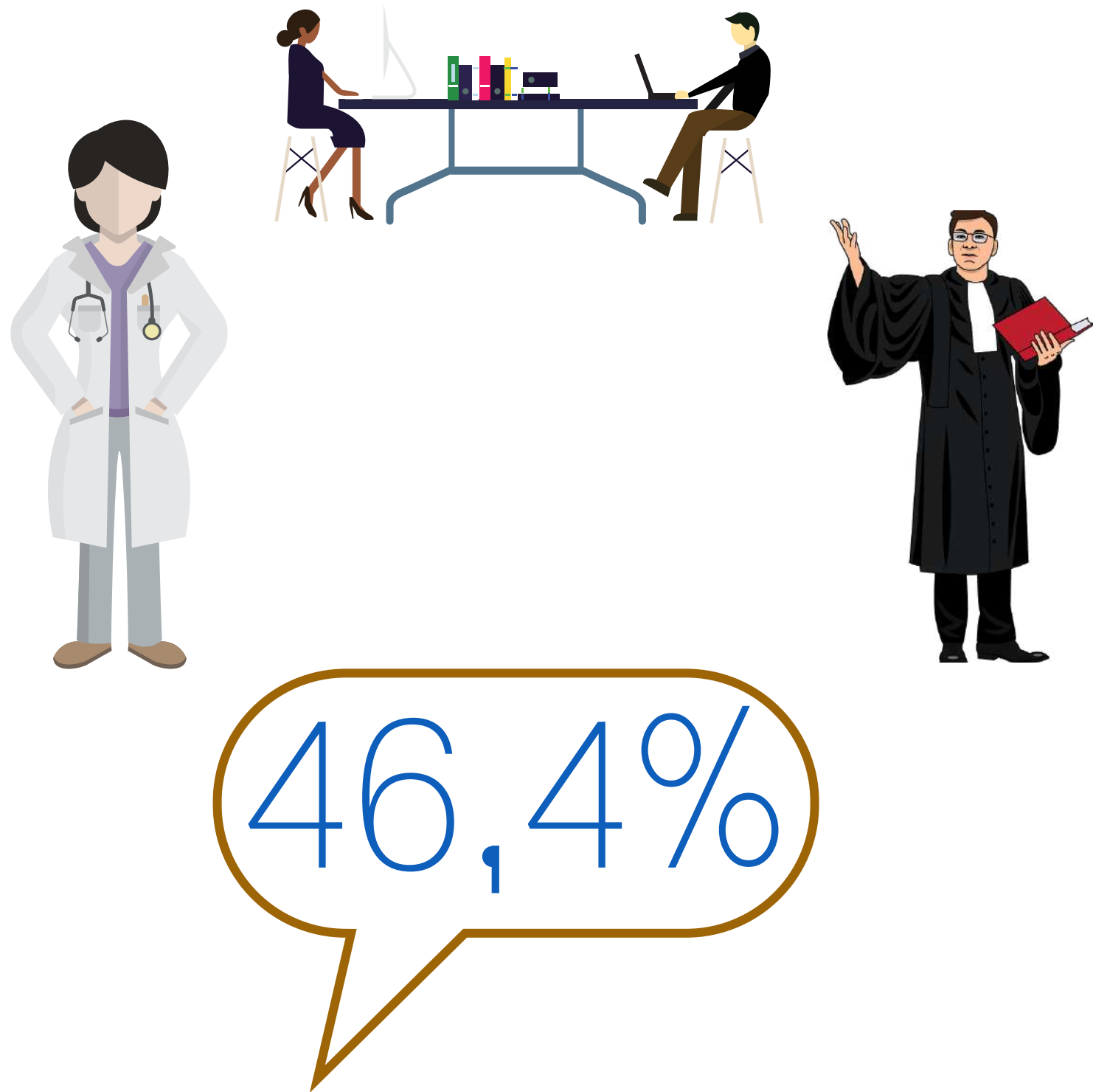


Werk en levensverwachting

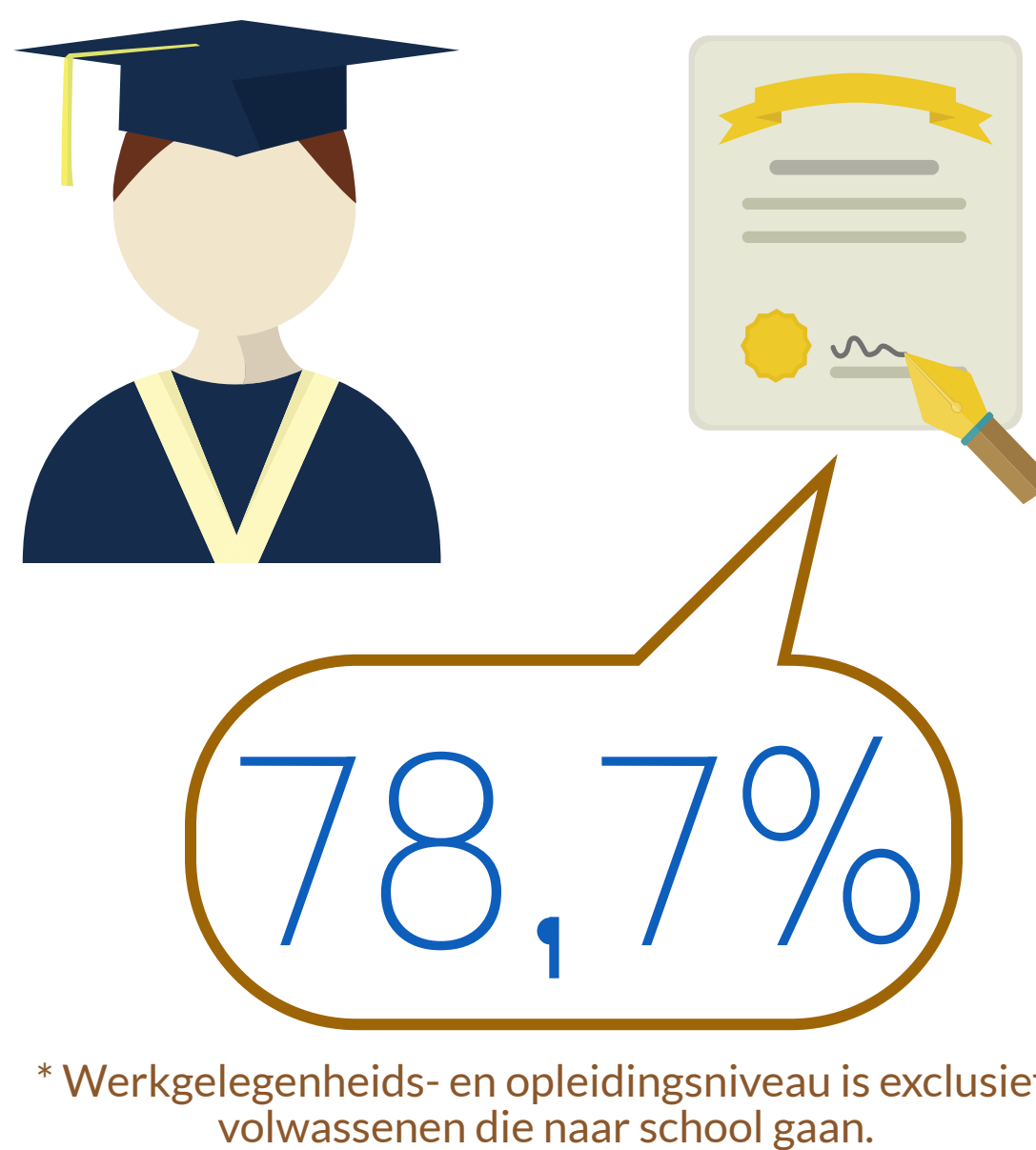


Mensen met mucoviscidose leven tegenwoordig alsmäär langer. En met de nieuwe levensveranderende modulatortherapieën en verminderde therapielast creëert dit nieuwe uitdagingen en verwachtingen. Het aandeel mensen dat afstudeert en een carrière uitbouwt, deeltijds of voltijds, zijn belangrijke indicatoren van maatschappelijke integratie.

In 2021 had bijna de helft van de volwassen mensen met muco een voltijdse of deeltijdse job.

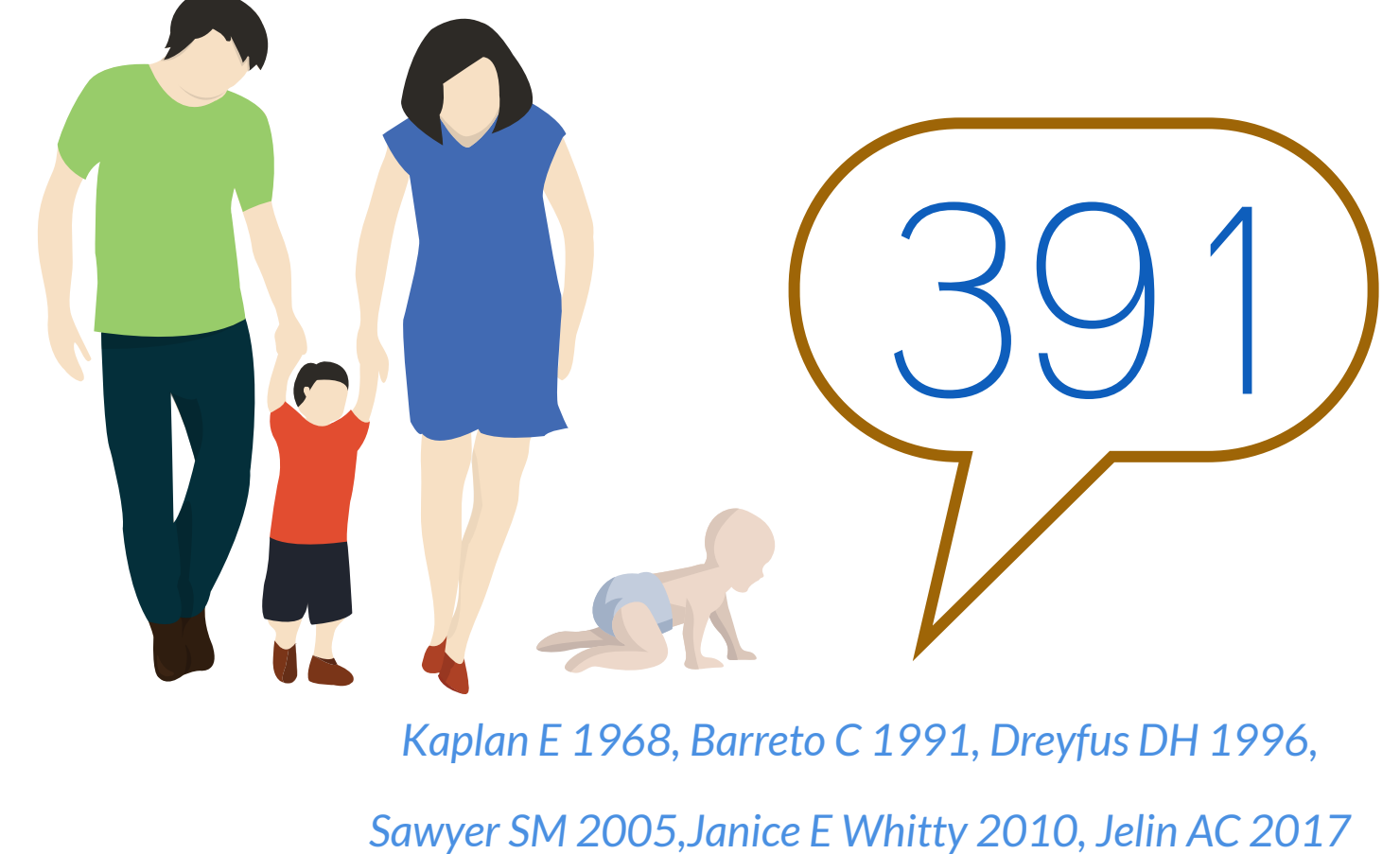


Meer dan driekwart van de volwassenen had een middelbaar en/of hoger diploma.



Er werden tenminste 391 kinderen (biologische of geadopteerde) van 239 mensen met muco gerapporteerd vanaf het begin van het register.

In 2021 werden 18 kinderen gerapporteerd (waaronder negen zwangerschappen) van een muco-ouder.



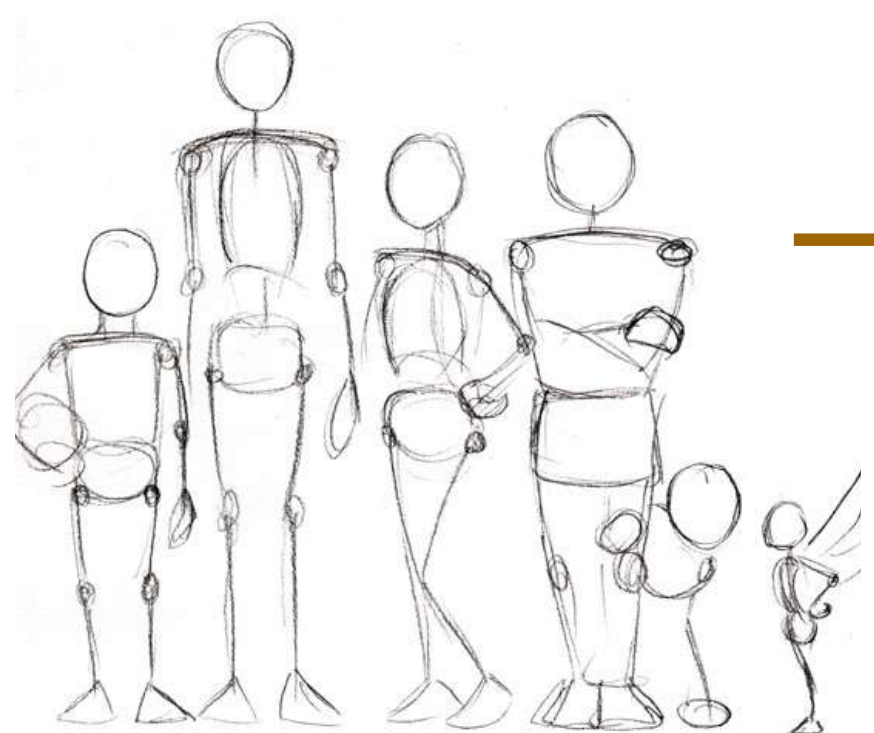
Dankzij de vooruitgang in zorg en nieuwe behandelingen, inclusief de de zeer effectieve CFTR-modulatoren, kunnen patiënten met mucoviscidose een betere overlevingskans en levensverwachting met een betere levenskwaliteit.

Sedert de start van het register werden er ongeveer 1867 geregistreerde patiënten en 220 sterfgevallen gemeld. Ongeveer 9,1% van de sterfgevallen waren mensen jonger dan 18 jaar.

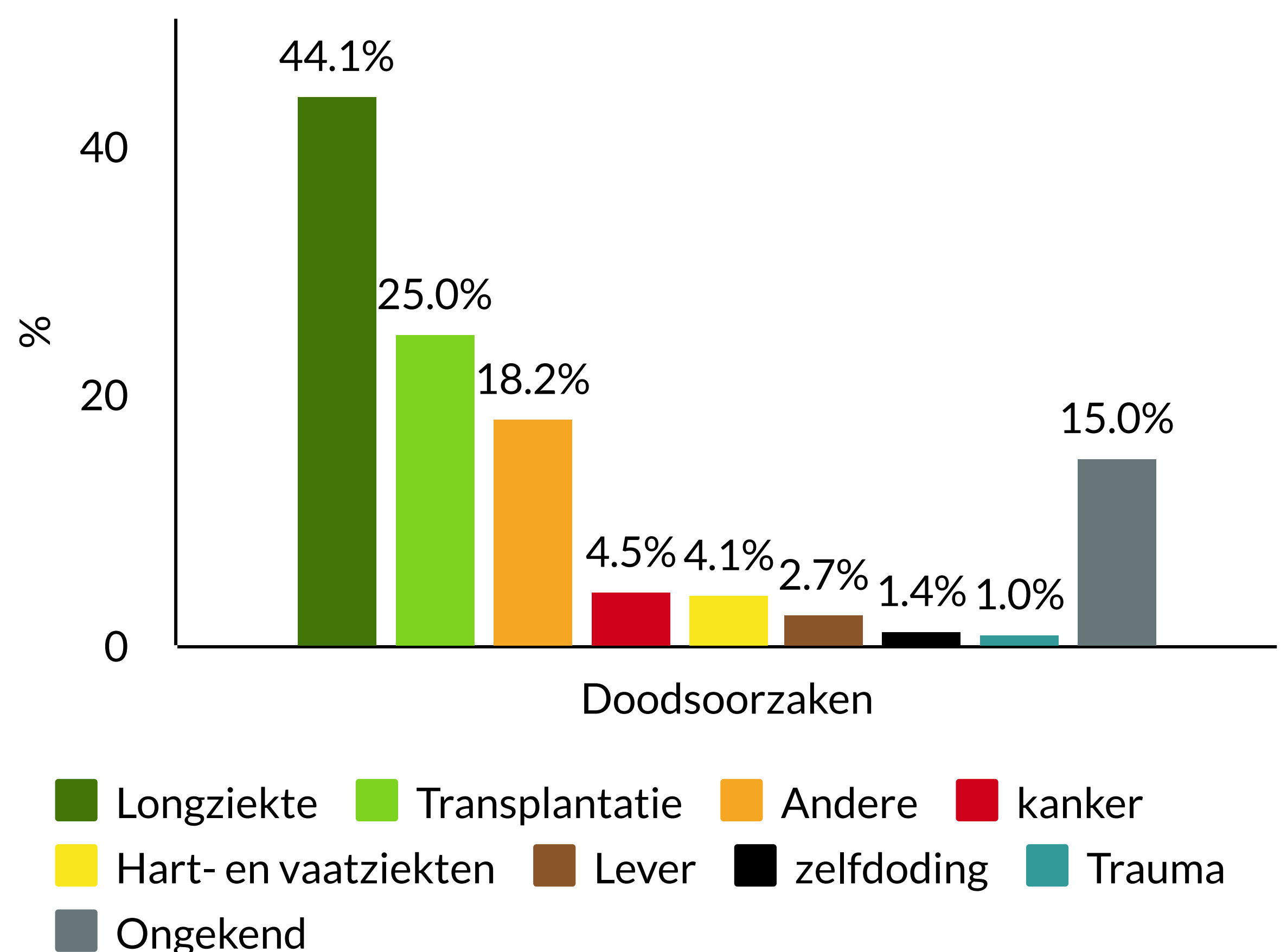
Hoewel overlevingsschattingen voor mensen met mucoviscidose in België momenteel niet beschikbaar zijn, is de voorspelde mediane overleving voor kinderen geboren met mucoviscidose tussen 2017 en 2021 volgens de Amerikaanse CFF foundation ongeveer 53,1 jaar.

Dit betekent dat, naar verwachting ten minste de helft van de kinderen geboren met mucoviscidose tussen 2017 en 2021 53,1 jaar of ouder zullen worden.

Cystic Fibrosis Foundation 2021



Belangrijkste doodsoorzaken*



Voorgestelde referentie: *The Belgian Cystic Fibrosis Registry highlights 2021, Brussels, Belgium. ©2023 Sciensano*
 Source : *Annual report Belgian Cystic Fibrosis Registry (BCFR) 2021*