



BEVOLKINGS  
ONDERZOEK  
AANGEBOREN  
AANDOENINGEN

Draaiboek

# BEVOLKINGSONDERZOEK AANGEBOREN AANDOENINGEN - MUCOVISCIDOSE BIJ PASGEBORENEN

[www.aangeborenaandoeningen.be](http://www.aangeborenaandoeningen.be)

01.04.2024

AGENTSCHAP  
ZORG &  
GEZONDHEID



**Vlaanderen**  
is zorgzaam en  
gezond samenleven

# Over dit draaiboek

Het draaiboek 'mucoviscidose bij pasgeborenen' beschrijft specifiek het ziektebeeld, de diagnostiek, behandeling en de gehanteerde opsporingstest van mucoviscidose binnen het bevolkingsonderzoek aangeboren aandoeningen.

Een beschrijving van de verschillende stappen van het volledige bevolkingsonderzoek, met inbegrip van specifieke principes en afspraken voor de betrokken actoren, wordt gegeven in het algemene draaiboek 'Bevolkingsonderzoek Aangeboren aandoeningen' op de website [www.aangeborenaandoeningen.be](http://www.aangeborenaandoeningen.be).

## Inhoudsopgave

1	Korte beschrijving ziektebeeld en behandeling mucoviscidose .....	3
1.1	Voorkomen in onze populatie .....	3
1.2	Verloop van de ziekte .....	3
1.3	Opsporing en diagnostiek.....	4
1.4	Behandeling en opvolging .....	4
1.5	Argumenten voor bevolkingsonderzoek .....	5
1.6	Genetica .....	5
2	Opsporingstest en controle-onderzoek na afwijkend resultaat .....	6
2.1	Methode: .....	6
2.1.1	Screeningsalgoritme .....	6
2.1.2	Uitvoeren van de IRT-analyse en interpretatie .....	7
2.1.3	Transport van de gedroogde bloedspots naar het genetisch centrum.....	7
2.1.4	DNA-analyse .....	8
2.1.5	Fail-safe .....	10
2.1.6	Interpretatie .....	10
2.2	Validatie .....	10
2.3	Controle-onderzoek na afwijkend resultaat .....	11
2.3.1	Mededeling resultaat.....	11
2.3.2	Diagnose: zweetttest.....	13
2.3.3	Verdere opvolging .....	13
3	Feedback over diagnose en behandeling aan screeningscentrum.....	15
4	Bijlagen .....	16
4.1	Standaardbrieven resultaatsmededeling na afwijkend resultaat voor mucoviscidose.....	16
4.2	Referentiecentra mucoviscidose in België.....	23

////////////////////////////////////

# 1 Korte beschrijving ziektebeeld en behandeling mucoviscidose

## 1.1 Voorkomen in onze populatie

De prevalentie van mucoviscidose is ongeveer 2,8:10.000 pasgeborenen in Vlaanderen of ongeveer 19 opgespoorde pasgeborenen met mucoviscidose/jaar.

## 1.2 Verloop van de ziekte

De ziekte wordt gekenmerkt door een breed spectrum van klachten, die optreden in verschillende organen. In de luchtwegen treedt er ernstige chronische infectie en inflammatie op van zowel de bovenste als onderste luchtwegen. Dit geeft aanleiding tot hoesten, sputumproductie en kortademigheid met uiteindelijke evolutie naar respiratoir falen door progressieve en onherroepelijke longschade, waarvoor enkel longtransplantatie hulp kan bieden. Chronische sinusinfecties en neuspoliepen zijn vaak al op jonge leeftijd aanwezig.

Sommige kinderen presenteren zich bij de geboorte met ernstige gastro-intestinale klachten onder de vorm van darmobstructie (Meconium Ileus). Klassiek treden er verteerproblemen (pancreasinsufficiëntie) op, met het achterblijven van een goede gewichtsevolutie en groei, vitaminetekort (A,D,E,K) en de kans op darmobstructie op gelijk welke leeftijd, naast het ontwikkelen van levercirrose bij sommige patiënten, waarvoor levertransplantatie het enige redmiddel is.

Het ontwikkelen van suikerintolerantie (mucoviscidose-gerelateerde diabetes) door een progressieve aantasting van de alveesklier wordt vaak vanaf de adolescentie gezien.

Een verhoogd zoutverlies via het zweet verhoogt voor deze patiënten de kans op uitdroging (hyponatremische/hypochloremische dehydratie) en ligt vaak aan de basis van de slechte groei, ondanks de nodige supplementen.

Infertiliteit bij mannen kan eveneens een gevolg zijn van het genetisch defect bij patiënten met mucoviscidose.

De combinatie van al deze factoren maakt dat de ziekte leidt tot vermoeidheid, een verminderde levenskwaliteit en een verlaagde levensverwachting. Daarnaast hebben jongvolwassenen een sterk verhoogd risico op het ontwikkelen van kankers (o.a. darmkanker).

Bij de meeste kinderen zijn de symptomen in het eerste levensjaar zeer aspecifiek waardoor de diagnose in vele gevallen niet snel genoeg wordt gesteld. Met uitzondering van baby's die zich met ernstige en bijna pathognomonische klachten presenteren zoals MI, wordt de diagnose zelden voor de wenselijke leeftijd van 2 maanden gesteld.



### 1.3 Opsporing en diagnostiek

Door aanbieden van opsporing aan alle pasgeboren baby's op een bloedstaal genomen tussen 48 en 96 uur na de geboorte kan de diagnose gesteld wel worden voor 2 maanden.

Internationaal worden verschillende screeningsalgoritmes gebruikt. De keuze voor een algoritme wordt mee bepaald door de genetische samenstelling van de populatie en door financiële en organisatorische aspecten. Om tot een aanvaardbare sensitiviteit (95%) en specificiteit te komen in het screeningsprogramma, werd in Vlaanderen een getrappt screeningsalgoritme ingevoerd (IRT-DNA).

De eerste stap is universeel en bestaat steeds uit een biochemische test, nl. de bepaling van Immunoreactief trypsinogeen (IRT) op gedroogd bloed. Trypsinogeen is een eiwit dat door de aangetaste pancreas in het bloed wordt vrijgegeven. De IRT-bepaling gebeurt in een screeningscentrum dat ook de analyses voor de 11 andere aangeboren aandoeningen uitvoert.

Bij het bepalen van een grenswaarde tussen afwijkend en niet-afwijkend resultaat voor IRT wordt gebruik gemaakt van een vlottende afkapwaarde. Een vaste afkapwaarde is moeilijk verdedigbaar omdat, ondanks gebruik van dezelfde procedure en apparatuur, de waarden nog kunnen verschillen per labo en per kit. IRT-waarden zijn afhankelijk van o.a. zwangerschapsduur, seizoen en populatie. In performante screeningsprogramma's in Europa, die een IRT-DNA-algoritme volgen, wordt doorgaans percentiel 99,5 als afkapwaarde gebruikt. In Vlaanderen werd gestart met percentiel 99 als afkapwaarde in januari 2019. Deze afkapwaarde evolueerde na analyse van de eerste 4 jaar neonatale screening voor mucoviscidose in Vlaanderen naar percentiel 99,2 in 2023.

Bij afwijkend resultaat voor IRT-bepaling (resultaat hoger dan percentiel 99,2) wordt door een genetisch centrum een tweede analyse uitgevoerd, nl. gerichte mutatieanalyse van 12 mutaties in het CFTR gen. De mutaties die worden gezocht veroorzaken klassieke ernstige vormen van mucoviscidose en liggen vast (zie punt 2.1.4). Alle overige mutaties worden geblindeerd en niet meegedeeld.

- Als men geen van deze mutaties aantreft, spreekt men van een niet-afwijkend screeningsresultaat.
- Als men geen mutaties vaststelt, maar de initiële IRT-waarde was hoger dan P99,9, dan wordt op dag 21 een tweede bloedstaal afgenomen waarop een nieuwe IRT-bepaling wordt uitgevoerd ("fail-safe"). Als deze hoger ligt dan de P99,2 betreft het een afwijkend screeningsresultaat.
- Als er 1 of meer van de meest voorkomende klinisch relevante mutaties worden vastgesteld, betreft het een afwijkend screeningsresultaat.

Na afwijkend screeningsresultaat wordt de pasgeborene zo snel mogelijk verwezen naar een referentiecentrum voor mucoviscidose voor een zweettest. De zweettest is de gouden standaard voor de diagnose van mucoviscidose.

### 1.4 Behandeling en opvolging

Zodra de diagnose gesteld wordt, wordt maximaal ingezet op het doorbreken van de vicieuze cirkel die ontstaat vanaf de geboorte van het kind met mucoviscidose.

Pancreasfermenten, alsook het toedienen van vetoplosbare vitaminen, zorgen voor het optimaliseren van de voedingstoestand en het vermijden van groeiachterstand. Deze therapie vangt onderliggende pancreasinsufficiëntie op. Onderzoek heeft aangetoond dat het behoud van een goede voedingstoestand de belangrijkste factor is voor behoud van een goede longtoestand. Een goede voedingstoestand gaat immers een verhoogde vatbaarheid voor respiratoire infecties tegen, die de eerste aanzet zijn voor progressieve longschade, wat de primaire oorzaak van overlijden in deze populatie is.

Daarnaast zal, zelfs in afwezigheid van objectieve tekens van luchtwegproblemen, meteen gestart worden met respiratoire therapie. Deze omvat 2 luiken. Slijmverduunnende therapie onder de vorm van hypertoon zout en/of rhDNAse wordt toegediend onder de vorm van verneveling. Deze therapie wordt

////////////////////////////////////

gecombineerd met dagelijkse drainagetechnieken om de verdunde secreties uit de luchtwegen te verwijderen. Optimale neushygiëne wordt aangeleerd om ook de bovenste luchtwegen vrij te houden en behoort tot de dagelijkse behandeling.

Opvolging van deze patiënten vindt plaats in 1 van de 7 CF-referentiecentra in België. Dit omvat een multidisciplinaire aanpak, met het oog op elk systeem dat aangetast wordt bij deze multi-orgaanziekte. Bij elke controle wordt een respiratoir staal (swab, sputum of broncho-alveolaire lavage) afgenomen, met als doel vroegtijdige infectie met specifieke pathogenen op te sporen, zelfs bij afwezigheid van symptomen. Indien een kiem gevonden wordt, zal specifieke antibioticatherapie worden opgestart. Dit kan gebeuren onder verschillende vormen, naargelang de kiem, de intensiteit van de infectie en de gevoeligheid van de kiem. Langdurige antibioticatherapie oraal, dan wel onder verneveling, behoort regelmatig tot de basisbehandeling van deze patiënten, met als doel de chronische cascade van infectie/inflammatie te doorbreken.

De complexiteit van de ziekte maakt zorg op maat voor elke patiënt nodig. Dit verantwoordt opvolging in een gespecialiseerd centrum.

Daarnaast zitten nieuwe therapieën, die ingrijpen op het basisdefect, in de lift en deze kunnen voor sommige patiënten nu al toegediend worden.

### 1.5 Argumenten voor bevolkingsonderzoek

Internationaal onderzoek heeft aangetoond dat vroege diagnose binnen de eerste 2 levensmaanden een duidelijk verschil maakt voor de prognose van de aandoening en dit met minder belastende therapie later in het leven als gevolg.

Met uitzondering van baby’s die zich met ernstige en bijna pathognomonische klachten zoals meconium ileus presenteren, wordt de diagnose op klinische basis zelden voor de wenselijke leeftijd van 2 maanden gesteld, omdat de klachten bij veel kinderen in het eerste levensjaar vaak specifiek zijn.

Sedert kort zijn er ook meer specifieke behandelingen beschikbaar en terugbetaald in België voor kinderen vanaf 2 jaar en volwassenen, die bij bepaalde mutaties in CFTR de werking van het CFTR eiwit kunnen verbeteren (CFTR-modulatoren), met een belangrijke klinische verbetering tot gevolg. De verwachting is dat deze behandelingen, indien het nut in die leeftijdscategorie bevestigd wordt, ook voor jongere kinderen en zuigelingen met deze specifieke mutaties gebruikt zullen kunnen worden. Bij inname door de moeder kunnen deze modulatoren wel interfereren met de neonatale screening (zie onder 2.1.6).

Diagnose voor de leeftijd van 2 maanden is mogelijk door alle pasgeboren baby’s neonatale opsporing aan te bieden op hetzelfde bloedstaal dat wordt afgenomen in het Bevolkingsonderzoek Aangeboren aandoeningen. In Vlaanderen (België) is gekozen voor een tweetrapsscreening, nl. bepaling van Immunoreactief trypsinogeen (IRT) en daarna een gericht DNA onderzoek (IRT-DNA). De gezondheidswinst bij neonatale opsporing van mucoviscidose bestaat erin de levenskwaliteit van de personen met mucoviscidose en hun omgeving te verbeteren, de levensduur en de efficiëntie van de zorg te verhogen.

De screening is efficiënt en goedkoop. Er is aanvullende diagnostiek beschikbaar door middel van zweetest en moleculair genetische diagnostiek. De behandeling en opvolging in mucoviscidose referentiecentra is beschikbaar en terugbetaald in België.

### 1.6 Genetica

Mucoviscidose is een autosomaal recessief overerfbare aandoening (herhalingsrisico binnen het gezin van 1:4 voor elke zwangerschap).



## 2 Opsporingstest en controle-onderzoek na afwijkend resultaat

### 2.1 Methode:

#### 2.1.1 Screeningsalgoritme

Er zijn verschillende screeningsalgoritmes mogelijk voor het opsporen van mucoviscidose bij pasgeborenen en internationaal is de variatie groot. Alle screeningsalgoritmes zijn getrappt, en elk screeningsalgoritme begint met een IRT-bepaling als eerste stap in de screening.

De keuze voor een organisatiewijze en screeningsalgoritme wordt mee bepaald door organisatorische en financiële mogelijkheden, de doelstelling en maatschappelijke aanvaardbaarheid. In België is gekozen voor een tweetrapscreening, nl. IRT-DNA.

Het doel van dit bevolkingsonderzoek is zo vroeg mogelijk na de geboorte opsporen van klassieke ernstige vormen van mucoviscidose bij pasgeborenen, dus van zieke baby's, voor de leeftijd van 2 maanden (en liefst eerder) en zo de prognose te verbeteren. De belangrijkste subdoelstelling is om zo weinig mogelijk baby's met CF te missen.

Het opsporen van milde vormen van mucoviscidose of dragers is geen doelstelling van dit bevolkingsonderzoek, ook al zal, door DNA-analyse als 2<sup>de</sup> stap in het screeningsalgoritme, bij een aantal baby's worden vastgesteld dat ze drager zijn van een mutatie van het CFTR gen.

Maar ook niet alle dragers zullen opgespoord worden omdat de DNA-analyse beperkt wordt tot ziekmakende mutaties bij pasgeborenen met een verhoogd IRT, relevant voor de Belgische populatie. De bedoeling is zeker zo weinig mogelijk atypische gevallen en onzekere diagnoses vast stellen.

#### Procedure bij prematuren en zieke baby's

Voor prematuren en zieke baby's is de procedure voor staalafname, door toevoeging mucoviscidose in het bevolkingsonderzoek gewijzigd (zie draaiboek Bevolkingsonderzoek Aangeboren aandoeningen): een derde bloedafname wordt ingepland voor alle prematuren (niet enkel jonger dan 34 weken) en alle zieke neonati.

#### Procedure bij neonati die geboren worden met meconium ileus

Meconium ileus (MI) is een pathognomonische presentatie van mucoviscidose/cystische fibrose (CF). Van alle nieuwe CF diagnoses presenteren zich 20% met MI. Anderzijds hebben 90% van alle baby's met MI mucoviscidose. Het is goed gekend dat baby's met CF en MI presentatie een vals-negatieve (dus lage) IRT waarde hebben neonataal. MI is dus een klinische indicatie voor snelle CF-diagnostiek met zweetttest en genetisch onderzoek. Een niet-afwijkend screeningsresultaat voor IRT bij deze baby's is dus geen reden om geen CF diagnostiek in te zetten.

Doorgaans wordt onmiddellijk genetisch onderzoek gestart omdat de baby's te ziek zijn om een betrouwbare zweetttest te verrichten. Zweetttest in een erkend referentiecentrum Mucoviscidose wordt dan gepland na stabilisatie. Dit is door de meeste kinderartsen/neonatologen voldoende gekend.

////////////////////////////////////

De invoering van het Bevolkingsonderzoek Mucoviscidose bij pasgeborenen moet en mag hieraan niets veranderen. Bij neonati die geboren worden met meconium Ileus verloopt het Bevolkingsonderzoek Aangeboren aandoeningen identiek als bij andere kinderen.

Bij elke baby met MI:

1. wordt een staalafname en analyse gedaan conform het bevolkingsonderzoek Aangeboren aandoeningen (dit om zeker te zijn dat er geen andere aangeboren aandoening aanwezig is).  
⇒ vermeld hierbij MI op de voorzijde van het bloedkaartje als relevante medische informatie (zie bloedkaartje).
2. wordt CF diagnostiek zo snel mogelijk gestart: zweettest, diagnostisch genetisch nazicht (hiervoor wordt het resultaat van de neonatale screening niet afgewacht).
3. blijf steeds oplettend voor klinische symptomen  
⇒ een niet-afwijkend resultaat voor de neonatale screening naar CF is in deze context geen uitsluiting van CF.

### 2.1.2 Uitvoeren van de IRT-analyse en interpretatie

Neonataal opsporen van mucoviscidose gebeurt in Vlaanderen in een eerste stap via bepaling van IRT op gedroogd bloed. Voor de analyses worden er per bloedkaartje 5 verschillende cirkeltjes van 3 mm uitgeprikt. Deze cirkeltjes worden geanalyseerd voor de 18 aandoeningen.

Uitvoeren van de IRT-bepaling en interpretatie van de screeningsresultaten gebeurt door het labo in de twee screeningscentra. Het is noodzakelijk dat bij het uitvoeren van de test, behoudens overmacht, steeds dezelfde procedures, methodes, tests en apparatuur gebruikt worden.

De gebruikte methode is een fluoro-immunometrische test gebaseerd op het sandwich principe waarbij twee monoclonale muizenantilichamen gericht zijn tegen twee verschillende epitopen op het IRT molecule. Eén monoclonaal antilichaam is gebonden op de bodem van de 96 well plaat, waardoor het complex niet weggespoeld kan worden. Het andere antilichaam draagt een molecule die fluoresceert. De hoeveelheid fluorescentie is recht evenredig met de hoeveelheid IRT. De analyses gebeuren aan de hand van de IRT-kit van PerkinElmer (calibratoren en controles: gedroogde bloedspots) en worden afgelezen op de Genetic Screening Processor of GSP (PerkinElmer).

Belangrijk bij de interpretatie van de IRT-waarden is de vlottende afkapgrens. Door variabelen die de IRT-waarde beïnvloeden, zoals seizoen/zwangerschapsduur (voor prematuren geldt een afzonderlijke procedure)/leeftijd van afprikken van bloed/stress (voor prematuren en zieke neonati geldt een afzonderlijke procedure)/verschillen al naargelang het gebruikt lot van IRT-kits, is het aangewezen om een vlottende afkapgrens te hanteren. Periodiek zal de afkapgrens geëvalueerd worden op basis van de resultaten die die dag bekomen werden. Twee afkapgrenzen zijn belangrijk: P99,2 en P99,9.

IRT-waarden groter dan P99,2 worden in drievoud hertest. Na confirmatie van de verhoging worden de betrokken stalen doorgestuurd naar het centrum Menselijke Erfelijkheid (CME) waarmee het screeningscentrum een samenwerkingsakkoord heeft voor "second tier" DNA analyse.

In geval van een resultaat in de grijze zone (resultaten tussen P98,9 en P99,3) wordt op het initiële bloedstaal de IRT driemaal herhaald (de gemiddelde waarde van die drie testen wordt als definitief resultaat beschouwd). Dit beïnvloedt de doorlooptijd niet (3 testen extra bij geschat 0,2% van de onderzochte pasgeborenen).

### 2.1.3 Transport van de gedroogde bloedspots naar het genetisch centrum

In het Bevolkingsonderzoek Aangeboren aandoeningen heeft elk screeningscentrum, specifiek voor de screening naar mucoviscidose, een samenwerkingsovereenkomst gesloten met een genetisch centrum. In die samenwerkingsovereenkomst staan de samenwerking en de kwaliteitsvoorwaarden duidelijk beschreven.





In geval van afwijkend resultaat voor IRT wordt een staal van het bloedkaartje aan het genetisch centrum bezorgd voor gerichte DNA-analyse. De wijze van transport verloopt gestandaardiseerd voor alle betrokken centra.

In alle stappen is het noodzakelijk dat niet alleen de kwaliteit van het staal maar ook de regels van de privacy worden gerespecteerd.

Om deze doeleinden te bereiken wordt volgende procedure gevolgd:

- Na validatie van de resultaten van de meting van immunoreactief trypsinogeen (IRT) met de GSP, worden de bloedkaartjes met een IRT-waarde hoger dan P99,2 verzameld.
- Het screeningslaboratorium stuurt een vast aantal afgesproken bloodspots (zoals vastgelegd in de samenwerkingsovereenkomst tussen het screeningslaboratorium en het samenwerkend CME) naar het CME voor DNA isolatie en CFTR genanalyse. Er werd afgesproken om de volgende minimale hoeveelheden door te sturen:
  - 3 punches uit een bloedspot, met diameter 4mm voor het CME, UZA
  - 3 punches uit een bloodspots, met diameter 3.2 mm, voor het CME, UZ Brussel.
- De bloodspots met diameter 3,2/4,0 mm worden gemaakt met een puncher die werd schoongemaakt met ethanol om contaminatie met DNA te vermijden.
- De bloodspots worden in een Eppendorf tube verzameld.
- Elke Eppendorf tube wordt eenduidig geïdentificeerd door het screeningslaboratorium met behulp van 2 identificatiegegevens, zijnde de geboortedatum van het kind en het labonummer, al dan niet in de vorm van een barcode.

Het labonummer is alleen gekend is bij het screeningscentrum: er is sprake van volledige anonimiteit.

- Dit materiaal wordt bezorgd in een gesloten recipiënt en vergezeld van de nodige identificatiegegevens (dit zijn de 2 identificatiegegevens, nl. de geboortedatum van het kind en het labonummer van het screeningslaboratorium) op vastgelegde verzendmomenten en daar waar nodig, zoals vastgelegd in de samenwerkingsovereenkomst tussen het screeningslaboratorium en het genetisch centrum.
- Bij aflevering van de stalen zal het genetisch centrum een document tekenen voor ontvangst. De aftekenlijst laat toe de overdracht tussen screeningscentrum en genetisch centrum te controleren.
- Het genetisch centrum ontvangt een document met al de te analyseren labonummers.

Het genetische centrum garandeert een correcte ontvangst van de stalen en markeert de stalen en testen zo dat ze in het kader van dit bevolkingsonderzoek afzonderlijk herkenbaar zijn van de overige CFTR gen testen (uitgevoerd in een andere context).

## 2.1.4 DNA-analyse

### Mutaties

CFTR gen screening van neonatale stalen voor de opsporing van 12 welomschreven pathogene varianten (verder ‘CF mutaties’ genoemd), zoals deze vastgelegd werden in het document “Interministeriële Conferentie Volksgezondheid, IKW Chronische Ziekten - Preventiebeleid - Neonatale Screening naar Mucoviscidose – Beslissing Vergadering 5 november 2018 § Fase 2: DNA-test bij afwijkende IRT-test.”

Deze mutaties zijn :

- F508del
- G542X
- N1303K
- 1717-1G>A
- 3272-26A>G
- S1251N
- A455E
- 2789+5G>A

////////////////////////////////////









- Resultaatsmededeling door het screeningscentrum aan de behandelend arts: 4 scenario's

Er zijn 4 situaties waarin resultaten van de screening naar mucoviscidose meegedeeld worden aan de behandelende arts:

Situatie 1 - verhoogde IRT en 1 of 2 mutaties: afwijkend screeningsresultaat voor mucoviscidose  
Het screeningscentrum neemt telefonisch contact op met de behandelende arts vermeld op het bloedkaartje en deelt mee dat de neonatale screening afwijkend is voor mucoviscidose. Het screeningscentrum benadrukt:

- dat het afwijkend screeningsresultaat niet gelijk staat aan een diagnose van mucoviscidose;
- dat voor diagnose een zweetttest nodig is in een mucoviscidose referentiecentrum;
- dat een snelle verwijzing naar een mucoviscidose referentiecentrum nodig is voor diagnose (met vermelding van het aangetoond prognostisch belang van een diagnose voor de leeftijd van twee maanden).

Het screeningscentrum stuurt onmiddellijk een samenvattend rapport met resultaten van IRT en DNA-analyse (de gevonden mutaties) naar de behandelende arts (sjabloon: zie bijlage).

De arts informeert de ouders in een individueel gesprek over het afwijkend resultaat en maakt samen met hen de nodige afspraken voor opvolging. Hiervoor verwijst hij naar 1 van de 7 erkende mucoviscidose referentiecentra (contactgegevens: zie bijlage).  
Er is ook een folder beschikbaar voor ouders met meer uitleg over 'wat na een afwijkend screeningsresultaat voor mucoviscidose' op [www.aangeborenaandoeningen.be](http://www.aangeborenaandoeningen.be).

De arts neemt contact op met het mucoviscidose referentiecentrum dat door de ouders werd aangeduid en bezorgt het rapport aan het mucoviscidose referentiecentrum.

Situatie 2 - Ultrahoge IRT (> percentiel 99.9) en normale DNA-test (geen van de 12 mutaties): te controleren resultaat

Het screeningscentrum neemt telefonisch contact op met de behandelende arts vermeld op het bloedkaartje en deelt mee dat het screeningsresultaat voor mucoviscidose moet gecontroleerd worden voor dag 21 na de geboorte.

Er wordt vermeld dat optimale interpretatie van deze controle-IRT afhangt van de leeftijd waarop de staalafname gebeurt (sjabloon: zie bijlage).

Na contactname organiseert het referentiecentrum mucoviscidose een zweetttest en een raadpleging binnen de 2-3 werkdagen. Het referentiecentrum mucoviscidose waar de baby wordt aangemeld, kan ook zelf een kopie van het rapport opvragen.

Contactgegevens van de 7 erkende mucoviscidose referentiecentra: zie bijlage 3.

De verdere procedure wordt vermeld: het screeningsresultaat is afwijkend als de controle-IRT hoger is dan percentiel 99,2; het screeningsresultaat is niet-afwijkend indien lager dan percentiel 99,2.

De behandelende arts contacteert de ouders en organiseert een nieuwe bloedafname op een bloedkaartje.

Een rapport met resultaten van de IRT en DNA-analyse wordt opgestuurd naar de behandelende arts.

Situatie 3 - IRT < percentiel 99,2 bij de controle op dag 21 na een ultrahoge IRT (> P99.9) bij het eerste screeningsresultaat (DNA negatief): niet-afwijkend resultaat

Om de ongerustheid bij de ouders weg te nemen, wordt de behandelende arts telefonisch geïnformeerd over het negatieve resultaat. De arts ontvangt ook een rapport met de resultaten.

Situatie 4 - IRT > percentiel 99,2 bij de controle op dag 21 na een ultrahoge IRT (> P99.9) bij het eerste screeningsresultaat (DNA negatief): afwijkend resultaat

Dezelfde procedure als bij situatie 1 wordt gevolgd, met een aangepaste brief (sjabloon: zie bijlage).

////////////////////////////////////

### 2.3.2 Diagnose: zweettest

#### Methodes

De gouden standaard voor bevestiging van mucoviscidose is de afzonderlijke kwantitatieve bepalingen van chloride en natrium in zweet. De productie van zweet wordt gestimuleerd met behulp van pilocarpine door iontoforese. Het zweet wordt geïncubeerd en vervolgens geanalyseerd. Verschillende methodes zijn beschikbaar voor de bepaling van chloride in het zweet zoals coulometrie en colorimetrie.

#### Validatie

De validatie van de test werd uitgevoerd in elk labo voor implementatie. Volgens CLSI C34 protocol omvat de validatie volgende parameters: nauwkeurigheid, precisie, meetbereik, LOQ en check van het referentie interval. Voor chlorideconcentraties <30 mmol/l is een CV van 7% aanvaardbaar. Voor chlorideconcentraties > 30 mmol/l moet een CV van 5% gehaald worden.

Kwaliteitscontrole wordt gewaarborgd door dagelijkse analyse van interne kwaliteitscontroles en deelname aan externe kwaliteitsschema's.

QNS: Quantity not sufficient: te weinig zweetvolume voor interpretatie. Om tot een optimale zweetcollectie te komen, wordt een internationaal vastgelegde richtlijn aangehouden. Deze moet hoger liggen dan 1g/m<sup>2</sup>/min (15µl via Macroduct coil). Indien er te weinig zweet werd geïncubeerd op 1 zweettest sessie, moet de zweettest op een later tijdstip (= andere dag) herhaald worden. Opgelet: het zweet dat geïncubeerd werd van beide armen op 1 sessie mag niet worden samengevoegd. Indien er tijdens 1 sessie voldoende zweet werd geïncubeerd op 1 arm, dan kan verdere analyse van chloorconcentratie op dit staal gebeuren en wordt deze test niet beschouwd als QNS. Elk labo dat zweettests uitvoert in het kader van neonatale screening, houdt de ratio QNS bij, aangezien dit als een kwaliteitsindicator wordt beschouwd. Er wordt gestreefd naar een QNS ratio <10% bij neonaten van jonger dan 3 maanden.

In het geval van herhaaldelijke (≥3) maal zweettests met QNS dient de arts van het CF centrum verdere stappen voor diagnostiek te ondernemen, om een verder uitstel van de diagnose te vermijden.

#### Referentiewaarden

Referentiewaarden voor de interpretatie van de zweettest ((Joint EU-US diagnostic consensus - Farrell Ped Pulm 2017)

	Zweettest normaal	Zweettest intermediair	Zweettest verstoord
Chloride concentratie in het zweet	≤29 mmol/l	30-59mmol/l	≥60mmol/l

### 2.3.3 Verdere opvolging

Patiëntjes met diagnose CF worden verder opgevolgd in een referentiecentrum mucoviscidose door een multidisciplinair team. De ouders worden doorverwezen voor genetische counseling naar een Centrum Menselijke Erfelijkheid, waarbij de mogelijkheden om een volgend kind met CF in het gezin te voorkomen worden besproken. Dragerschap bij andere kinderen wordt nagekeken, nadat zij de leeftijd hebben om hierin zelf mee te beslissen of zij dit wensen.

////////////////////////////////////

Opgespoorde heterozygoten worden niet verder opgevolgd nadat de nodige informatie is gegeven binnen het CF centrum dat zij geen gezondheidsrisico's lopen. De ouders van heterozygoten worden wel doorverwezen naar een Centrum Menselijke Erfelijkheid voor genetische counseling voor preventie van een volgend kind met CF (secundaire preventie).

Familieleden kunnen contact opnemen met het Centrum Menselijke Erfelijkheid voor genetisch advies, nazicht op dragerschap en preventie van geboorte van een kind met CF.

Indien er door een referentiecentrum mucoviscidose een vermoeden is dat een patiënt twee mutaties heeft (op basis van de klinische symptomen of de aanwezigheid van één mutatie bij beide ouders) wordt, mits toestemming van de ouders, via het screeningscentrum een deblindering van de mutatieanalyse aan het genetisch labo gevraagd. Als er een tweede mutatie, verschillend van de 12 opgespoorde mutaties, aanwezig is, dan wordt een rapport met vermelding van de labo-identificatiecode (zoals reeds gebruikt voor de rapportering tussen genetica en het screeningscentrum voor de 12 mutaties) opgesteld door het genetisch centrum. Daarin wordt vermeld dat de resultaten bevestigd moeten worden op een nieuw bloedstaal. Het rapport wordt bezorgd aan het screeningscentrum. Het screeningscentrum verstuurt het rapport, samen met het IRT-schermingsresultaat en de persoonsgegevens van de baby, naar de arts van het referentiecentrum mucoviscidose.

Deze procedure heeft als doel om noodzakelijke behandeling sneller op te starten, en wordt slechts bij uitzondering toegepast.



### 3 Feedback over diagnose en behandeling aan screeningscentrum

Een bevolkingsonderzoek organiseren is maar zinvol als na afwijkend screeningsresultaat een goede opvolging (diagnose en behandeling) kan voorzien worden. In kader van bewaken van de kwaliteit van het bevolkingsonderzoek is het relevant dat de screeningscentra bevestiging ontvangen van de referentiecentra Mucoviscidose over verdere opvolging na afwijkend resultaat.

Bovendien is terugkoppeling over diagnose ook belangrijk om de sensitiviteit en specificiteit van het screeningsinstrument na te gaan.

Om de terugkoppeling vanuit de referentiecentra Mucoviscidose naar de screeningscentra te standaardiseren, is op [www.aangeborenaandoeningen.be](http://www.aangeborenaandoeningen.be) een model beschikbaar waarin is aangegeven welke informatie moet worden doorgegeven aan de screeningscentra. Het is aangewezen dat de referentiecentra dit model gebruiken en de screeningscentra pro-actief de nodige informatie bezorgen aan de screeningscentra.







- CHR Citadelle-Liège - CHC-Montegnée, Secretariaat: Monique Delfosse. Telefoon : 04 321 64 62.

Verantwoordelijke arts: Dr. Hedwige Boboli. Telefoon: 04 321 76 38.

Website: <http://www.mucoliege.be>

- Cliniques Universitaires Saint-Luc, Bruxelles, Coördinerende verpleegkundige: Myriam Ouchem.  
Telefoon: 02 764 19 39.

Verantwoordelijke arts : Prof. Patrick Lebecque. Telefoon : 0496 96 34 21.

Website: <http://www.muco-ucl.be>

- Hôpital Universitaire Des Enfants Reine Fabiola (HUDERF) - Hôpital Erasme, ULB-Bruxelles

Contact : Telefoon 02 477 23 41 of 02 477 31 70 en bip 5 5603.

Coördinerende arts : Prof. Georges Casimir.

Website: <https://www.hud erf.be/fr/med/pneumo/muco.asp>

Met collegiale hoogachting,"

(Gegevens screeningscentum)







Verantwoordelijke arts: Dr. Hedwige Boboli. Telefoon: 04 321 76 38.

Website: <http://www.mucoliege.be>

- Cliniques Universitaires Saint-Luc, Bruxelles, Coördinerende verpleegkundige: Myriam Ouchem.  
Telefoon: 02 764 19 39.

Verantwoordelijke arts : Prof. Patrick Lebecque. Telefoon : 0496 96 34 21.

Website: <http://www.muco-ucl.be>

- Hôpital Universitaire Des Enfants Reine Fabiola (HUDERF) - Hôpital Erasme, ULB-Bruxelles

Contact : Telefoon 02 477 23 41 of 02 477 31 70 en bip 5 5603.

Coördinerende arts : Prof. Georges Casimir.

Website: <https://www.hudorf.be/fr/med/pneumo/muco.asp>

Met collegiale hoogachting,"

(Gegevens screeningscentrum)



## **Standaardbrief situatie 4: gebruik van CFTR-modulatoren door de moeder tijdens de zwangerschap/borstvoeding**

Datum                                  Naam pasgeborene                                  Nummer screeningskaartje

"Geachte collega,

Het resultaat van de neonatale screening naar mucoviscidose bij uw patiënt (naam patiënt), geboren op (geboortedatum), was niet interpreteerbaar. Gebruik van CFTR-modulatoren (vb Kaftrio, Orkambi, Symkevi) door de moeder tijdens de zwangerschap, ter behandeling van mucoviscidose bij de moeder, werd vermeld. Door gebruik van CFTR-modulatoren door de moeder tijdens de zwangerschap kan een normalisatie van de IRT-waarde bij de pasgeborene optreden, zelfs indien de pasgeborene mucoviscidose heeft. Het theoretisch risico op een kind met mucoviscidose is bovendien groter indien de moeder mucoviscidose heeft (tenzij er preconceptionele, pre-implantatie, of prenatale diagnostiek gebeurde).

Na dit screeningsresultaat voor mucoviscidose is het belangrijk dat u de ouders met hun kind zo snel mogelijk verwijst naar een erkend referentiecentrum voor mucoviscidose voor het uitvoeren van aanvullend onderzoek. Dit kan bestaan uit een zweettest en DNA-onderzoek. Indien de moeder tijdens behandeling met CFTR-modulatoren borstvoeding geeft is de zweettest bij de pasgeborene bovendien niet betrouwbaar en is DNA-onderzoek aangewezen (indien dit niet reeds prenataal gebeurde).

Voor de prognose is het belangrijk dat de diagnose van mucoviscidose gesteld wordt voor de leeftijd van 2 maanden. Gelieve deze brief te bezorgen aan het referentiecentrum voor mucoviscidose waar de ouders zich met hun kindje zullen aanmelden.

Lijst van erkende referentiecentra voor mucoviscidose:

- UZA, Secretariaat CF referentiecentrum Monica Waskiewicz. Telefoon 03 821 57 98.

Verantwoordelijke arts: Prof. Kim Van Hoorenbeeck

Website: <https://www.uza.be/mucoviscidose>

- UZ-Brussel, Secretariaat telefoon: 02 477 57 65 of 02 477 57 88.

Verantwoordelijke arts: Prof. Elke De Wachter. Telefoon: 02 477 41 91.

Website: <http://www.uzbrussel.be/u/view/nl/2442764-Mucoviscidose+centrum.html>

- UZ-Gent, Mucoviscidose verpleegkundige telefoon: 09 332 24 12.

Verantwoordelijke arts: Prof. Frans De Baets en Prof. Stephanie Van Biervliet. Telefoon: 09 332 35 89.

Website: <http://www.mucogent.be>

- UZ-Leuven, Secretariaat mucocentrum telefoon: 016 34 38 61.

Verantwoordelijke arts: Prof. Marijke Proesmans.

Website: <https://www.uzleuven.be/nl/mucocentrum>

- CHR Citadelle-Liège - CHC-Montegnée, Secretariaat: Monique Delfosse. Telefoon: 04 321 64 62.  
////////////////////////////////////

Verantwoordelijke arts: Dr. Hedwige Boboli. Telefoon: 04 321 76 38.

Website: <http://www.mucoliege.be>

- Cliniques Universitaires Saint-Luc, Bruxelles, Coördinerende verpleegkundige: Myriam Ouchem.  
Telefoon: 02 764 19 39.

Verantwoordelijke arts: Prof. Patrick Lebecque. Telefoon: 0496 96 34 21.

Website: <http://www.muco-ucl.be>

- Hôpital Universitaire Des Enfants Reine Fabiola (HUDERF) - Hôpital Erasme, ULB-Bruxelles

Contact: Telefoon 02 477 23 41 of 02 477 31 70 en bip 5 5603.

Coördinerende arts: Prof. Georges Casimir.

Website: <https://www.hudorf.be/fr/med/pneumo/muco.asp>

Met collegiale hoogachting,"

(Gegevens screeningscentrum)





