

Draaiboek

BEVOLKINGSONDERZOEK MUCOVISCIDOSE BIJ PASGEBORENEN

www.aangeborenaandoeningen.be

24.03.2022

AGENTSCHAP
ZORG &
GEZONDHEID



Vlaanderen
is zorg

Inleiding

Bevolkingsonderzoek Aangeboren aandoeningen

Alle ouders van pasgeboren baby's in Vlaanderen kunnen in een bloedstaal van hun pasgeboren baby een aantal aangeboren aandoeningen laten opsporen dankzij het Vlaams Bevolkingsonderzoek Aangeboren aandoeningen.

Dit bevolkingsonderzoek is ook bekend als de 'neonatale screening' of 'hielprik'. Het is herkenbaar aan volgend logo:



Het bevolkingsonderzoek heeft tot doel een aantal ziekten op te sporen die al voor de geboorte aanwezig zijn, maar vlak na de geboorte nog niet klinisch zijn vast te stellen. Het onderzoek is niet verplicht voor de ouders, maar wordt sterk aanbevolen. De meeste ziekten die worden opgespoord zijn zeldzaam en hebben vaak heel ernstige gevolgen. Door deelname aan dit bevolkingsonderzoek is het mogelijk deze ziekten zodanig vroeg op te sporen dat er tijdig een behandeling kan worden gestart. Zo kunnen ernstige handicaps of letsels voorkomen worden of kan het progressief ziekteproces afgeremd worden.

De organisatie, procedures, afspraken voor opsporen van die aandoeningen zijn beschreven in het draaiboek Bevolkingsonderzoek Aangeboren aandoeningen. Meer informatie is ook beschreven op www.aangeborenaandoeningen.be.

Sinds 1 januari 2019 wordt ook mucoviscidose in het bevolkingsonderzoek Aangeboren aandoeningen opgespoord.

Waarom mucoviscidose neonataal opsporen?

Mucoviscidose, taaislijmziekte of cystische fibrose (CF) is de meest frequent voorkomende, levensbedreigende, aangeboren, autosomaal recessief overerfbare ziekte. In België is de incidentie ongeveer 1/3500. In 2016 waren er meer dan 1270 patiënten met mucoviscidose. Deze erfelijke aandoening is ernstig en levensverkortend en wordt gekenmerkt door een breed spectrum van klachten, die optreden in verschillende organen. Sommige kinderen presenteren zich bij de geboorte met ernstige gastro-intestinale klachten onder vorm van een darmobstructie (meconium ileus (MI)).

De mediane leeftijd bij overlijden is de afgelopen decennia gestegen en bedraagt op dit ogenblik 38 jaar. Betere overleving wordt alleen verkregen door een intensieve en tijdrovende therapie die moet worden ingesteld en opgevolgd door een van de 7 mucoviscidose referentiecentra. De behandeling is vooral symptomatisch. 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.

In België verloopt het stellen van diagnose op klinische basis niet slecht. Mucoviscidose is bij de meeste artsen voldoende gekend. Met uitzondering van baby's die zich met ernstige en bijna pathognomonische klachten zoals meconium ileus presenteren, wordt de diagnose echter zelden voor de wenselijke leeftijd van 2 maanden gesteld, omdat de klachten bij veel kinderen in het eerste levensjaar vaak specifiek zijn.

Opsporing van CF kan preconceptioneel, prenataal en neonataal. Rekening houdend met de huidige stand van het maatschappelijk debat hierover en de organisatie van de gezondheidszorg, is alleen systematische neonatale opsporing realiseerbaar op korte termijn. 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.

Hiervoor zijn verschillende screeningsalgoritmes mogelijk. 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.

Omdat de neonatale opsporing van mucoviscidose relatief nieuw is en de organisatie van de analytische en post-analytische fase op sommige punten anders is dan voor de andere ziekten, worden die punten afzonderlijk beschreven in dit draaiboek.

De pre-analytische fase verloopt wél zoals bij de andere aandoeningen die worden opgespoord:

- omschrijving van de doelgroep
- informeren en geïnformeerde toestemming
- weigering
- staalafname
- procedure poliklinische bevalling en kortverblijf
- procedure prematuren en zieke neonati

Ook procedures m.b.t. bewaren van stalen en persoonsgegevens, registratie, kwaliteitsbewaking en evaluatie zijn hetzelfde voor de alle ziekten die worden opgespoord. Voor beschrijving van die punten wordt verwezen naar het draaiboek Bevolkingsonderzoek Aangeboren aandoeningen op www.aangeborenaandoeningen.be.



Over dit draaiboek

Dit draaiboek is een werkinstrument voor alle betrokken actoren in het Bevolkingsonderzoek Mucoviscidose bij pasgeborenen.

Het draaiboek heeft tot doel te informer en het bevolkingsonderzoek te standaardiser. Daartoe worden in de volgende hoofdstukken procedures en afspraken, specifiek voor neontaal opsporen van mucoviscidose, beschreven:

Hoofdstuk 1. De doelgroep en de betrokken actoren in het bevolkingsonderzoek

De doelgroep verschillende actoren in het bevolkingsonderzoek Mucoviscidose worden kort voorgesteld, m.i.v. hun voornaamste taken.

Hoofdstuk 2. Neonataal opsporing van mucoviscidose

In dit hoofdstuk wordt eerst het ziektebeeld van mucoviscidose bondig beschreven en vervolgens het screeningsalgoritme van de opsporingstest.

Hoofdstuk 3. De opvolging na een afwijkend screeningsresultaat

De opvolging na een afwijkend screeningsresultaat is strikt genomen geen onderdeel van het Bevolkingsonderzoek Mucoviscidose: de kwaliteit van die opvolging (diagnose en behandeling) na afwijkend screeningsresultaat valt onder de verantwoordelijkheid van de referentiecentra mucoviscidose. Toch kan een Vlaams bevolkingsonderzoek niet georganiseerd worden zonder zeker te zijn dat opvolging kan gegarandeerd worden en hierover feedback te ontvangen. In dit hoofdstuk wordt op dit aspect verder ingegaan en een overzicht gegeven van mucoviscidose referentiecentra.

Dit draaiboek wordt gepubliceerd op www.aangeborenaandoeningen.be. Ook andere draaiboeken, zoals het draaiboek 'Bevolkingsonderzoek Aangeboren aandoeningen' of het draaiboek voor vroedvrouwen, zijn daar beschikbaar.

Omdat de organisatie van een bevolkingsonderzoek een dynamisch gegeven is, worden alle draaiboeken regelmatig aangepast en verder aangevuld.

Het draaiboek en de bijlagen zijn met zorg samengesteld. Toch kunnen fouten of onvolledigheden voorkomen. Opmerkingen en vragen vanwege de lezer worden zeer gewaardeerd en kunnen per mail bezorgd worden aan preventiegezondheidszorg@vlaanderen.be.

Afkortingen

CDC:	Centers of Disease Control and Prevention
CF:	Cystische Fibrose
CME:	Centrum Menselijke Erfelijkheid
CFTR:	Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator
GMD:	Globaal medisch dossier
GSP:	Genetic Screening Processor
IRT:	Immunoreactief Trypsinogeen
LIS:	Laboratorium Informatica Systeem
N*:	Neonatale afdeling
NIC:	Neonatale Intensive Care dienst
MI :	Meconium Ileus
P:	Percentiel
QNS :	Quantity not sufficient

1 De doelgroep en de betrokken actoren in het bevolkingsonderzoek

1.1 DE DOELGROEP

Omdat de opsporing gebeurt bij pasgeborenen (die zelf niet kunnen beslissen over deelname aan het bevolkingsonderzoek), wordt een onderscheid gemaakt tussen de doelgroep voor screening, de Vlaamse pasgeborenen, en de doelgroep voor informeren, namelijk de (toekomstige) ouders en betrokken actoren in het bevolkingsonderzoek.

De doelgroep voor screening bestaat uit alle Vlaamse pasgeborenen, zowel kinderen die geboren worden in een materniteit (al dan niet poliklinisch) als kinderen die thuis geboren worden:

- pasgeborenen die op het moment van de screening verblijven in een kraamafdeling of dienst neonatologie in het Vlaamse gewest of in een uni-communautair ziekenhuis in het tweetalig gebied Brussel-Hoofdstad (wat moet blijken uit de werking, de interne beheersstructuur en de taalkundige inrichting);
- pasgeborenen die op het moment van de screening niet verblijven in een kraamafdeling of dienst neonatologie, maar wel gevolgd worden door een individuele zorgaanbieder, werkzaam in het Vlaamse gewest of werkzaam in het tweetalig gebied Brussel-Hoofdstad, voor zover de individuele zorgaanbieder op vrijwillige basis is toegetreden tot een verband dat zelf georganiseerd is op een zodanige wijze dat blijkt gegeven wordt van een band met de Vlaamse Gemeenschap. In geval van poliklinische bevalling is het belangrijk dat actoren elkaar goed op de hoogte houden. Wie in dat geval wat moet doen, is beschreven in de 'procedure poliklinische bevallingen' (zie punt 4.4.2 in het algemeen draaiboek of www.bevolkingsonderzoek.be).

Om in aanmerking te komen voor deelname aan het bevolkingsonderzoek is dus niet de woonplaats van belang, maar de locatie van de zorgverlenende instantie waarop op dat moment een beroep wordt gedaan.

De doelgroep voor informeren bestaat uit alle (toekomstige) ouders van de doelgroep voor screening, maar ook alle betrokken actoren moeten voldoende en juist geïnformeerd zijn. Het luik informeren is uitgebreid beschreven in het algemeen draaiboek 'Bevolkingsonderzoek Aangeboren aandoeningen'.

1.2 ACTOREN IN HET BEVOLKINGSONDERZOEK

Vlaamse overheid: de Vlaamse overheid coördineert het bevolkingsonderzoek, neemt de beleidsbeslissingen en bewaakt de kwaliteit.

Vlaamse werkgroep Aangeboren aandoeningen: deze werkgroep volgt het bevolkingsonderzoek op en geeft advies over verschillende aspecten ervan. De leden signaleren problemen op het veld, en zoeken mee naar oplossingen.

Screeningscentrum: Sinds 1 januari 2012 zijn er twee screeningscentra erkend als organisaties met terreinwerking door de Vlaamse Gemeenschap voor de ondersteuning en uitvoering van het Bevolkingsonderzoek Aangeboren aandoeningen:

- het Centrum Antwerpen voor Bevolkingsonderzoek naar Aangeboren Aandoeningen (CBAA, UZA);
- het Vlaams Centrum Brussel voor opsporing van aangeboren Metabole Aandoeningen (VCBMA).

Die erkenning is het automatische gevolg van het sluiten van een beheersovereenkomst met beide screeningscentra van 01/01/2020 tot en met 31 december 2024.

Zij hebben in de neonatale screening naar mucoviscidose meerdere opdrachten (zie ook draaiboek Bevolkingsonderzoek Aangeboren aandoeningen). Samengevat:

- verstrekken van informatie aan alle actoren binnen het bevolkingsonderzoek (vroedvrouwen, huisartsen, kinderartsen, verloskundigen, Kind en Gezin) en aan de (toekomstige) ouders;
- bewaken en bevorderen van de kwaliteit van staalafname;
- uitvoeren van de IRT-test op de bloedstalen binnen een zo kort mogelijke tijdspanne, zoals omschreven in dit draaiboek;
- zich zodanig organiseren dat op de bloedstalen met afwijkend resultaat voor de IRT-test een DNA-analyse gebeurt, zoals omschreven in dit draaiboek;
- systematisch registreren van de screeningsresultaten;
- informeren van de (behandelend) arts over gepaste doorverwijzing en opvolging bij afwijkend screeningsresultaat.

Samenwerking tussen beide screeningscentra onderling en met alle betrokken actoren is essentieel. De beide screeningscentra staan, samen met de Vlaamse werkgroep Aangeboren aandoeningen en het agentschap¹, ook in voor de coördinatie van het bevolkingsonderzoek.

De screeningscentra hebben een vast werkingsgebied. Afhankelijk van de vestigingsplaats van de materniteit (of het adres van de ouders bij thuisbevallingen), wordt het bloedkaartje naar één van de twee screeningscentra gestuurd voor de analyse. De juiste werkingsgebieden kan u terugvinden op afbeelding 1.

Afbeelding 1: werkingsgebieden van de screeningscentra



¹ het agentschap : het agentschap Zorg en Gezondheid

Als er onduidelijkheid is over het bevolkingsonderzoek, kan contact opgenomen worden met een van beide screeningscentra.

De **contactgegevens** van de screeningscentra (organisaties met terreinwerking) zijn:

CBAA, UZA

Verantwoordelijke: Prof. Dr. François EYSKENS
Wilrijkstraat 10
2650 Edegem
T secretariaat: 03 821 36 42
T Labo: 03 821 36 46 82
Gsm: 0473 48 41 68
F: 03 825 11 48
E: cbaa@uza.be of francois.eyskens@uza.be

VCBMA

Verantwoordelijke: Dr. Luc REGAL
Laarbeeklaan 101
1090 Brussel
T secretariaat: 02 474 92 80
T labo: 02 477 25 81
Gsm: 0478 46 29 77
F: 02 477 25 63
E: neonatalescreening@uzbrussel.be
of luc.regal@uzbrussel.be

Centrum Menselijke erfelijkheid (CME) of genetisch centrum: Er zijn 4 door Vlaanderen erkende genetische centra. In het bevolkingsonderzoek naar mucoviscidose staan zij in voor de 2^e stap in de screening, nl. DNA-analyse, zoals beschreven in de procedure in punt 2.2.3. De screeningscentra hebben een samenwerkingsovereenkomst met een Centrum Menselijke Erfelijkheid dat voldoet aan de kwaliteitsvoorwaarden. Concreet betekent dit dat CBAA samenwerkt met het genetisch centrum UZA en dat VCBMA samenwerkt met het genetisch centrum UZBrussel. De CME zijn uitsluitend betrokken in het Bevolkingsonderzoek Mucoviscidose.

Referentiecentrum mucoviscidose: Er zijn in Vlaanderen 4 referentiecentra (en 3 in Wallonië) die instaan voor diagnose, behandeling en opvolging van mucoviscidose. Zij hebben de taak om, na afwijkend screeningsresultaat een kwaliteitsvolle diagnose en opvolging te garanderen, in overeenstemming met de procedure beschreven in punt 3.2 van dit draaiboek. Deze referentiecentra zijn uitsluitend betrokken in het Bevolkingsonderzoek Mucoviscidose.

Vroedvrouwen: informeren de ouders over het belang van het bevolkingsonderzoek. De vroedvrouw in de kraamafdeling waar het kindje geboren wordt, staat in voor de staalafname, nodig voor het uitvoeren van de test. Bij een thuisbevalling, poliklinische bevalling, of ontslag uit de materniteit voordat het staal is afgenomen, informeert de vroedvrouw de ouders, die zij thuis begeleidt, over het bevolkingsonderzoek, en neemt het bloedstaal af. In deze gevallen is het belangrijk dat actoren elkaar goed op de hoogte houden. Wie in dat geval wat moet doen, is beschreven in de 'procedure poliklinische bevallingen' (zie punt 4.4.2 van het algemeen Draaiboek Bevolkingsonderzoek Aangeboren aandoeningen_of www.aangeborenaandoeningen.be). Voor vroedvrouwen is een korte en gerichte samenvatting van het algemeen draaiboek beschikbaar op www.aangeborenaandoeningen.be.

Kinderartsen, huisartsen: informeren de ouders over het belang van het bevolkingsonderzoek en staan in, na afwijkend screeningsresultaat, voor doorverwijzing naar een referentiecentrum mucoviscidose naar keuze van de ouders.

Gynaecologen, vroedvrouwen: wijzen toekomstige ouders op het belang van het bevolkingsonderzoek en verwijzen voor meer informatie door naar www.aangeborenaandoeningen.be.

Kind en Gezin draagt in het bevolkingsonderzoek bij aan het informeren van ouders die een kindje verwachten. Kind en Gezin stuurt op gezette tijden een nieuwsbrief naar de zwangere vrouwen die zich daarvoor hebben ingeschreven, met informatie op maat in functie van het aantal weken zwangerschap. In die nieuwsbrief wordt vanaf het 3^e trimester verwezen naar het bevolkingsonderzoek en www.aangeborenaandoeningen.be. Verpleegkundigen van Kind en Gezin maken ook kennis met toekomstige ouders op het moment dat de geboorte niet meer zo veraf is. Tijdens dat moment brengen ze het bevolkingsonderzoek ter sprake, en verwijzen ze voor meer informatie naar de folder voor ouders of naar www.aangeborenaandoeningen.be.

Kind en Gezin functioneert ook als laatste 'vangnet' voor de staalafname: in het geval er geen staal afgenomen werd tijdens het verblijf in de materniteit - omwille van bijvoorbeeld vroegtijdig ontslag of na een kort verblijf op de materniteit - kan Kind en Gezin gevraagd worden om de ouders te contacteren en aan te sporen om op zeer korte tijd een bloedafname te regelen. In geval de behandelende arts of vroedvrouw er niet in slaagt de ouders te bereiken, kan ook beroep worden gedaan op Kind en Gezin via de verpleegkundige van het lokaal team of via de Kind en Gezin-lijn (zie ook procedure poliklinische bevallingen in punt 4.4.2 van het Draaiboek Bevolkingsonderzoek Aangeboren aandoeningen of op www.aangeborenaandoeningen.be).

Mutualiteiten: informeren (toekomstige) ouders over het belang van het bevolkingsonderzoek via de eigen fora.

2 Korte beschrijving van mucoviscidose

2.1 KORTE BESCHRIJVING VAN MUCOVISCIDOSE

Voorkomen in onze populatie

De incidentie van mucoviscidose (CF) in Vlaanderen is ongeveer 1/3500 pasgeborenen.

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 nasopolypose 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 (CF-gerelateerde diabetes) door een progressieve aantasting van de alvleesklier wordt vaak vanaf de adolescentie gezien. Een verhoogd zoutverlies via het zweet verhoogt voor deze patiënten de kans op uitdroging (hyponatremische/hypochloremische dehydratatie) en ligt vaak aan de basis van de slechte groei, ondanks de nodige supplementen. Infertiliteit bij mannen is eveneens een gevolg van het genetisch defect bij patiënten met CF. 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 specifiek 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.

Opsporing en diagnostiek

Door aanbieden van opsporing aan alle pasgeboren baby's op een bloedstaal genomen tussen 72 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 wordt gestart met percentiel 99 als afkapwaarde. Deze afkapwaarde moet strikt opgevolgd en geëvalueerd worden en kan na verloop van tijd evolueren naar percentiel 99,2 of hoger.

Bij afwijkend resultaat voor IRT-bepaling (resultaat hoger dan percentiel 99) wordt door een genetisch centrum een tweede analyse uitgevoerd, nl. gerichte mutatieanalyse in het CFTR gen. De mutaties die worden gezocht veroorzaken klassieke ernstige vormen van mucoviscidose en liggen vast (zie punt 3). Alle overige mutaties worden geblindeerd en niet meegedeeld.

- Als men geen van de meest voorkomende klinisch relevante 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 er 1 of meer van de meest voorkomende klinisch relevante mutaties worden vastgesteld, betreft het een afwijkend screeningsresultaat.

Diagnostiek

Na afwijkend screeningsresultaat gebeurt de uiteindelijke diagnose door een zweettest in een referentiecentrum Mucoviscidose. De zweettest is de gouden standaard voor de diagnose van mucoviscidose en mogelijk vanaf de leeftijd van 3 weken na de geboorte (zie punt 3).

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 uitkomstmaat is voor behoud van een goede longtoestand. Een goede voedingstoestand mijdt immers een verhoogde vatbaarheid voor respiratoire infecties, 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. Slijmverdünnende therapie onder de vorm van hypertoon zout en/of rhDNAse wordt toegediend onder de vorm van nebulisatie. 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 faalt 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.

Argumenten voor bevolkingsonderzoek naar mucoviscidose

Om optimaal voordeel te halen uit de behandeling is het belangrijk dat de patiënt nog geen onherroepelijke longschade heeft. Dit kan enkel verzekerd worden als de diagnose zo vroegtijdig mogelijk gesteld wordt en meteen met de bovengenoemde ondersteunende therapie kan worden gestart. Het uitstellen van longschade

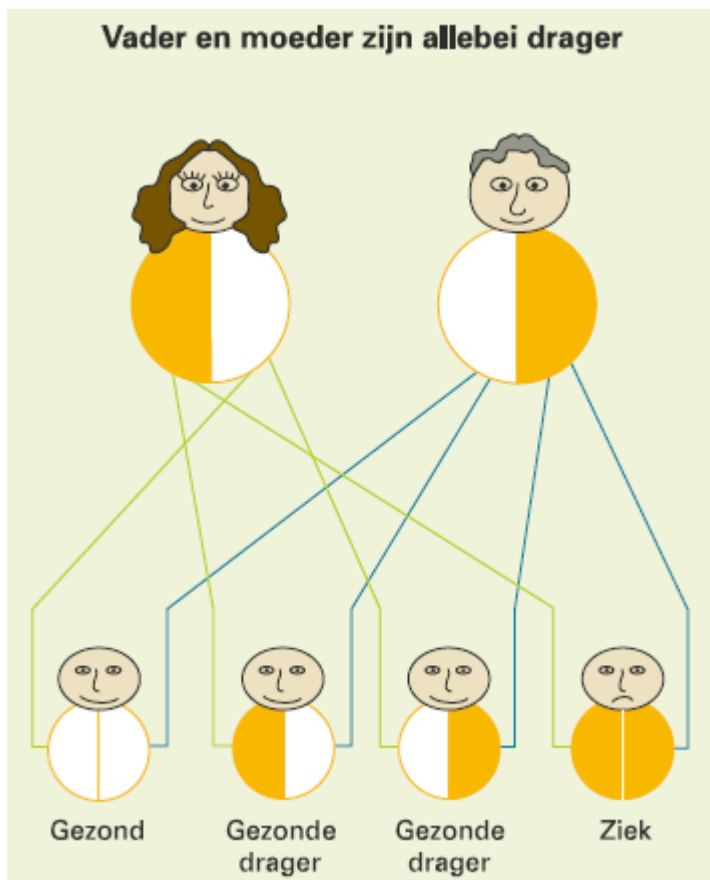
door opstapeling van taaie secreties en het uitstellen van hiermee gepaarde respiratoire infecties leidt ontegensprekelijk tot een verbeterde levenskwaliteit en verlengde levensverwachting voor deze patiënten. Anderzijds is het behoud van een goede voedingstoestand een uitkomstmaat voor het behoud van een goede longtoestand. Daarom moeten zo snel mogelijk na de geboorte pancreasfermenten en vetoplosbare vitaminen toegediend worden en het dieet zo nodig aangepast, voordat groeiachterstand optreedt.

Anderzijds, omdat de symptomatologie van mucoviscidose progressief optreedt en de klachten bij veel kinderen in het eerste levensjaar vaak aspecifiek zijn, wordt de diagnose soms pas na meerdere ziekenhuisopnames en na een aanslepende diagnostische zwerftocht gesteld. Het bevolkingsonderzoek naar CF zal toelaten het kind en zijn familie deze beproeving te besparen.

Genetica:

Mucoviscidose is een autosomaal recessieve, erfelijke aandoening. "Autosomaal" betekent dat de ziekte niet geslachtsgebonden is. "Recessief" betekent dat beide ouders van een patiënt gezonde dragers zijn van een mutatie op het gen dat mucoviscidose veroorzaakt, het CFTR (Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator) gen.

De ouders hebben beiden één normale kopie van het gen, de erfelijke eigenschap, en één afwijkende kopie. Beiden geven elk één van hun twee kopieën door aan hun kind: of de normale kopie, of de afwijkende kopie. Daardoor hebben hun kinderen een kans van 1 op 4 om ziek te zijn, wanneer zij van beide ouders een afwijkende kopie gekregen hebben. Als twee ouders drager zijn van een autosomaal recessieve erfelijke aandoening, is er bij elke zwangerschap een risico van 1 op 4 dat hun kind de ziekte heeft.



De kans op een gezond kind is 3 op 4, maar 2 van die 3 asymptomatische kinderen zijn wel drager van het afwijkend gen, terwijl één op drie gezond is en ook geen drager van het afwijkend gen. Dat laatste kind zal de ziekte niet kunnen overdragen.

Wanneer beide ouders drager zijn van het afwijkend CFTR gen, is het herhalingsrisico voor een volgend kind met mucoviscidose 1/4 geboortes. Daarnaast zal het herhalingsrisico in de familie van deze ouders ook verhoogd zijn in vergelijking met de gemiddelde bevolking, aangezien het gen op een mendeliaanse manier wordt overgeërfd. Genetische counseling is daarom aangewezen voor de ouders van een patiëntje opgespoord met CF of waarbij dragerschap werd vastgesteld. Andere familieleden kunnen zich wenden tot een Centrum voor Menselijke Erfelijkheid voor genetische counseling, zeker wanneer er kinderwens is.

2.2. SCREENINGSALGORITME: IRT-DNA

Er zijn verschillende screeningsalgoritmes mogelijk voor het opsporen van mucoviscidose bij pasgeborenen en internationaal is de variatie groot. Alle screeningsalgoritmes zijn getrapd, 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 kindjes, voor de leeftijd van 2 maanden (en liefst eerder) en zo de prognose te verbeteren. De belangrijkste subdoelstelling is om zo weinig mogelijk kindjes 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^{de} 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, relevant voor de Belgische populatie. De bedoeling is zeker zo weinig mogelijk atypische gevallen en onzekere diagnoses vast stellen.

2.2.1. Uitvoeren van de IRT-analyse

Op een staal mogen geen andere testen worden uitgevoerd dan deze nodig voor de opsporing van de 15 aandoeningen – tenzij uitdrukkelijk gevraagd door de behandelende arts en met expliciete toestemming van de ouders, of in andere omstandigheden vermeld in het draaiboek Bevolkingsonderzoek Aangeboren aandoeningen.

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 15 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.

- **Methode**

De gebruikte methode is een fluoro-immunometrische test gebaseerd op het sandwich principe bij dewelke twee monoclonale muizenantilichamen gericht zijn tegen twee verschillende epitopen op de 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 rechtevenredig 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).

- Validatie

De validatie van de test werd uitgevoerd in het screeningslabo voor implementatie (10000 analyses; lineariteit, herhaalbaarheid, reproduceerbaarheid, limit of quantification (LoQ), limit of detection (LoD)): de intra-assay en inter-assay variatie, alsook de intra-day en inter-day variatie bedragen minder dan 10%. Binnen elke analyse wordt de hoeveelheid IRT berekend aan de hand van een kalibratiecurve bestaande uit 6 verschillende concentraties die elk in duplo geanalyseerd worden. Deze curve wordt elke dag en in elke 96 well plaat meegenomen. De afkapgrenzen percentiel 99 (P99) en percentiel 99,9 (P99,9) werden vastgelegd tijdens de validatie van de methode en periodiek (bij wijzigen van kit) aangepast volgens het principe van vlottende afkapgrens (bepaald via 100 analyses). De stabiliteit van IRT in bloedspot op kamertemperatuur is goed indien de analyses binnen 10 dagen na afname worden uitgevoerd.

Een ringtest van 10000 stalen werd opgezet tussen de twee screeningslabo's in Vlaanderen. Elk screeningscentrum heeft dezelfde 10000 "dried blood spots" onderzocht ter validatie en bepaling van de afkapwaarden. Daarvoor wordt gebruik gemaakt van geanonimiseerde stalen genomen in het kader van de huidige neonatale screening. Analyse-data worden onderling vergeleken tussen beide screeningslaboratoria die gebruik maken van dezelfde methode en apparatuur. Gezien IRT een normaalverdeling kent in de te onderzoeken populatie, kunnen de afkapgrenzen P99 en P99,9 vastgelegd worden op basis van 10000 analyses.

- Kwaliteit

Kwaliteitscontrole wordt gewaarborgd door dagelijkse analyse van interne kwaliteitscontroles per plaat en deelname aan externe, internationale kwaliteitsschema's van de Centers for disease control and prevention (CDC) en het Referenzinstituut für Bioanalytik.

- Interpretatie van de resultaten en de volgende stappen

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 en P99.9.

IRT waarden groter dan P99 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 deze analyse worden de 12 mutaties voor mucoviscidose die in de Belgische populatie het meeste voorkomen, opgespoord.

Ofwel worden hier geen, 1 of 2 mutaties gevonden.

⇒ In het eerste geval wordt teruggekeken naar de initiële IRT stijging. Indien deze P99.9 overstijgt, wordt een nieuwe bloedprik aangevraagd (fail-safe).

⇒ Bij aanwezigheid van 1 of 2 mutaties wordt het kind doorgestuurd naar een referentiecentrum voor mucoviscidose voor uitvoering van een zweettest.

In geval van een resultaat in de grijze zone (resultaten tussen P98,9 en P99,1) 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).

- Procedure bij premature 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 zweetest 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 zweetest te verrichten. Zweetest 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: zweetest, 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.*

2.2.2. 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 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 mm worden gemaakt met een puncher die werd schoongemaakt met ethanol.
- 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 labnummer, al dan niet in de vorm van een barcode.

Het labnummer 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 labnummer 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 labnummers.

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).

2.2.3. 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
- R553X
- W1282X
- 3849+10kbC>T
- R1162X

Het betreft die mutaties die het meest relevant zijn voor de Belgische bevolking en die resulteren in het minst aantal atypische gevallen, onzekere diagnoses of opgespoorde dragers.

- Testmateriaal

Het screeningslaboratorium stuurt na een afwijkende IRT-test van het respectievelijke bloedkaartje, één bloedspot of een vast aantal afgesproken punches (zie punt 2.2.2.) naar het genetisch centrum voor DNA isolatie en *CFTR* gen analyse. Daarbij worden de bepalingen uit de samenwerkingsovereenkomst tussen het screeningscentrum en het genetisch centrum opgevolgd.

In geval van een volledig (en herhaaldelijk) testfalen van de *CFTR* gen analyse wordt er (indien nodig) nieuw materiaal gevraagd voor een herhaling van de analyse

- Methode

De keuze van de methodes voor DNA extractie en *CFTR* gen analyse wordt overgelaten aan de expertise van het genetisch laboratorium dat de analyse uitvoert, op voorwaarde dat de 12 bovenstaande relevante CF mutaties opgespoord kunnen worden en dat enkel die mutaties geïnterpreteerd en meegedeeld worden.

In het genetisch centrum UZA, Antwerpen wordt de Elucigene CF-EU2v1 kit (Yourgene Health) gebruikt. Enkel de 12 relevante mutaties worden geïnterpreteerd.

In het genetisch centrum UZ Brussel, Jette wordt de INNO-LiPA CFTR19 + CFTR17 kits (FujiRebio) gebruikt. Enkel de 12 relevante mutaties worden geïnterpreteerd.

De werkwijzen worden uitgewerkt, beschreven, gedocumenteerd en gevalideerd binnen het kwaliteitssysteem van de betrokken genetische centra. Accreditatie van genetische testen gebeurt voor de laboratoria van de genetische centra in België door het BELAC organisme volgens de NORM ISO 15189. De genetische laboratoria beschikken over een BELAC accreditatie. Tegen augustus 2019 wordt er eveneens een accreditatie voor de DNA isolatie uit gedroogd bloed en de CF mutatieanalyse bekomen.

De stalen, door de screeningscentra door gestuurd naar de genetische centra van UZA en UZBrussel, worden uitsluitend gebruikt voor DNA-analyse i.k.v. neonatale opsporing van CF zoals omschreven in dit draaiboek. De stalen kunnen tot maximaal 6 maanden na de analyse, bedoeld in punt 2.2.3., bewaard worden door de betrokken genetische centra met het oog op interne kwaliteitscontrole en worden na verloop van maximaal 6 maanden na analyse vernietigd door het genetisch centrum. De bloedspots kunnen via een identificatiecode van het genetisch centrum teruggekoppeld worden naar het screeningscentrum waar alle gegevens van de baby in het LIMS systeem zijn opgenomen. Er worden geen persoonsgegevens van de baby (naam, voornaam, geboortedatum,...) bewaard in een database van het genetisch centrum.

- Doorlooptijd

Een maximum van vijf werkdagen vanaf ontvangst en registratie van het testmateriaal in het betrokken genetisch centrum wordt gegarandeerd, tenzij onvoorziene omstandigheden zoals de noodzaak een analyse te herhalen of technische moeilijkheden. Verzendmomenten werden gedefinieerd en vastgelegd in de samenwerkingsovereenkomstovereenkomst tussen het neonataal screeningslaboratorium en het betrokken genetisch centrum.

- Rapportering

Er wordt gerapporteerd over het genotype van de 12 vastgelegde CF mutaties. Deze resultaten omvatten zowel de melding van normale, heterozygote, homozygote als samengesteld heterozygote resultaten van de 12 onderzochte CF mutaties (zie standaardrapporten als bijlage). De rapporteringsprocedure is vastgelegd in de overeenkomst tussen het neonataal screeningslaboratorium en het genetisch centrum.

Dit rapport is gericht aan het betrokken screeningscentrum (niet aan de behandelend arts), voorzien van de 2 identificaties (het labnummer en de geboortedatum van het kind). De resultaatrapporten worden na medische validatie en binnen de 5 werkdagen bezorgd aan het betrokken screeningscentrum, het Centrum Antwerpen voor Bevolkingsonderzoek naar Aangeboren Aandoeningen (CBAA) en het Vlaams Centrum Brussel voor opsporing van aangeboren Metabole Aandoeningen (VCBMA).

Het genetisch laboratorium registreert de activiteiten en wisselt informatie uit met de betrokken organisaties met het oog op de operationalisering en evaluatie van het screeningsprogramma. Het screeningscentrum wordt onmiddellijk verwittigd per telefoon en/of e-mail als de doorlooptijd niet gehaald wordt voor een staal. Het screeningscentrum houdt de gegevens m.b.t. performantie bij in kader van kwaliteitsopvolging van het bevolkingsonderzoek.

2.2.4. Fail-safe

Bij zeer hoge IRT-waarden (IRT1 > P99,9) waarbij nadien toch geen afwijkende DNA-test wordt gevonden, wordt rond dag 21 een nieuw bloedstaal aangevraagd waarop een nieuwe IRT test uitgevoerd wordt. Voor deze tweede analyse wordt een waarde hoger dan P99 als afwijkend aanzien.

3. Opvolging na afwijkend screeningsresultaat en resultaatsoopvolging

3.1 RESULTAATSMEDEDELING

Niet-afwijkende (normale) screeningsresultaten worden in het bevolkingsonderzoek niet meegedeeld aan de betrokken ouders. Afwijkende resultaten worden meegedeeld aan de behandelend arts. Voor de screening naar mucoviscidose wordt volgende procedure gevolgd:

In geval van een afwijkende IRT wordt het staal automatisch doorgestuurd van het screeningscentrum naar het genetisch centrum voor DNA-analyse. Op dat moment worden de ouders of behandelend arts nog niet op de hoogte gebracht. Alleen als ook de DNA-analyse afwijkend is (zie verder), wordt de arts die genoteerd staat op het bloedkaartje gecontacteerd door het screeningscentrum.

- **Hoe gebeurt resultaatmededeling door het genetisch centrum aan het screeningscentrum?**

Deze mededeling verloopt zoals beschreven in de samenwerkingsovereenkomst tussen het screeningscentrum en het genetisch centrum en met standaardrapporten. Het genetisch centrum deelt enkel resultaten mee aan het screeningscentrum en enkel de resultaten over de afgesproken mutaties.

- **Resultaatmededeling 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 zweetest 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 2).

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 verder).

Er is ook een folder beschikbaar voor ouders met meer uitleg over 'wat na een afwijkend screeningsresultaat voor mucoviscidose' op 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 2).

Na contactname organiseert het referentiecentrum mucoviscidose een zweettest 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; het screeningsresultaat is niet-afwijkend indien lager dan percentiel 99.

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 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 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

3.2.1. Methode

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.

3.2.2. Validatie

De validatie van de test werd uitgevoerd in elk labo voor implementatie. Volgens CLSI C34 protocol omvat de validatie volgende parameters: accuraatheid, 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/m²/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.

3.2.3. 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

3.2. 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 van voorkomen van een volgend kind met CF in het gezin wordt 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 mutatie-analyse aan het genetisch 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, zie punt 2.2.3.) 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 verstuurd het rapport, samen met het IRT-screeningsresultaat 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.

3.3. 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 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.

Bijlage: standaardbrieven resultaatsmededeling na afwijkend resultaat voor mucoviscidose

Standaardbrief situatie 1: mededeling afwijkend screeningsresultaat mucoviscidose

Datum

Naam pasgeborene

Nummer screeningskaartje

“Geachte collega,

Het resultaat van de neonatale screening naar mucoviscidose bij uw patiënt (*naam patiënt*), geboren op (*geboortedatum*), was afwijkend. De waarde van de IRT (immunoreactief trypsinogeen) was (*waarde*) hoger dan percentiel 99 voor deze leeftijdsgroep. Omwille van deze waarde gebeurde nadien een analyse van 12 frequente mutaties in CFTR, het gen voor mucoviscidose, wat de volgende mutatie(s) toonde (*mutaties*). Na deze positieve screening 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 een zweetest. Alleen de zweetest laat toe een diagnose van mucoviscidose te bevestigen of te ontkrachten. 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 kinderen: Anne Heynderickx. Telefoon 03 821 56 75.

Verantwoordelijke arts: Prof. Stijn Verhulst

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*)

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

*Datum
screeningskaartje*

Naam pasgeborene

Nummer

“Geachte collega,

Het resultaat van de neonatale screening naar mucoviscidose bij uw patiënt (*naam patiënt*), geboren op (*geboortedatum*) moet gecontroleerd worden. De waarde van de IRT (immunoreactief trypsinogeen) was (*waarde*) hoger dan percentiel 99,9 voor deze leeftijdsgroep. Omwille van deze waarde gebeurde een analyse van 12 frequente mutaties in CFTR, het gen voor mucoviscidose, wat geen mutatie(s) toonde. Aangezien slechts een beperkt aantal mutaties worden nagekeken sluit dit negatief DNA-resultaat mucoviscidose niet uit. Een tweede bepaling van de IRT dient te gebeuren op de leeftijd van exact 21 dagen na de geboorte. Dit tijdstip is belangrijk om optimale interpretatie van de IRT waarde toe te laten.

Gelieve uw patiënt op te roepen en deze bijkomende bloedafname op een bloedkaartje voor de neonatale screening te organiseren.

Indien de controle IRT-waarde hoger is dan percentiel 99 wordt het screeningsresultaat voor mucoviscidose als afwijkend beschouwd. Indien de controle IRT-waarde lager is dan percentiel 99 is het screeningsresultaat niet-afwijkend.

Met collegiale hoogachting,”

(Gegevens screeningscentrum)

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

Datum *Naam pasgeborene* *Nummer*
screeningskaartje

“Geachte collega,

Het resultaat van de neonatale screening naar mucoviscidose bij uw patiënt (*naam patiënt*), geboren op (*geboortedatum*), was afwijkend. De eerste waarde van de IRT (immunoreactief trypsinogeen) was (*waarde*) hoger dan percentiel 99,9 voor deze leeftijdsgroep. Omwille van deze waarde gebeurde een analyse van 12 frequente mutaties in CFTR, het gen voor mucoviscidose, wat negatief was. Daarom gebeurde op dag 21 een controle van de IRT, die hoger was dan percentiel 99 (*waarde*). De combinatie van een eerste IRT hoger dan percentiel 99,9 en een controle-IRT op dag 21 hoger dan percentiel 99 wordt beschouwd als een afwijkend screeningsresultaat voor mucoviscidose.

Na dit afwijkend 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 een zweetest. Alleen de zweetest laat toe een diagnose van mucoviscidose te bevestigen of te ontkrachten. 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 kinderen: Anne Heynderickx. Telefoon 03 821 56 75.

Verantwoordelijke arts: Prof. Stijn Verhulst

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*)

Bijlage 3: referentiecentra mucoviscidose

- UZA

Secretariaat kinderen: Anne Heynderickx. Telefoon 03 821 56 75.

Verantwoordelijke arts: Prof. Stijn Verhulst

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>