Optimalisatie van de opvolging van personen met genetische aandoeningen via de huisartspraktijk, toegepast op downsyndroom, 22q11 deletie syndroom en neurofibromatose type 1

Dr. Marcellino Verbeke, KU Leuven

Promotor: Prof. Dr. Jeroen Breckpot, KU Leuven

Co-promotor: Prof. Dr. Van Buggenhout Griet, KU Leuven

Master of Family Medicine

Masterproef Huisartsgeneeskunde
Academiejaar: 2023 – 2026

©Copyright by KU Leuven

Deze masterproef is een examendocument dat niet werd gecorrigeerd voor eventueel vastgestelde fouten. Met uitzondering van het door de wet toegestaan gebruik, is zonder voorafgaande schriftelijke toestemming van de auteur(s) het overnemen, kopiëren, gebruiken of realiseren van deze uitgave of gedeelten ervan verboden. Voor aanvragen tot of informatie in verband met het overnemen en/of gebruik van gedeelten uit deze publicatie, wendt u zich tot de KU Leuven, Faculteit Geneeskunde, Campus Gasthuisberg O&N2, Herestraat 49 – bus 400, 3000 Leuven.

Voorafgaande schriftelijke toestemming van de promotor(en) is eveneens vereist voor het aanwenden van de in dit afstudeerwerk beschreven (originele) methoden, producten en programma's voor commercieel nut en voor de inzending van deze publicatie ter deelname aan wetenschappelijke prijzen of wedstrijden

Inhoudsopgave:

LIJST MET AFKORTINGEN……3

ABSTRACT……4

INLEIDING……5

STUDIEDOELSTELLINGEN……6

VELDONDERZOEK……7

LITERATUURONDERZOEK……31

Downsyndroom……31

Methoden……32

Resultaten……38

Discussie……57

22q11 deletie syndroom……60

Methoden……61

Resultaten……67

Discussie……83

Neurofibromatose type 1……85

Methoden……86

Resultaten……95

Discussie……110

CONCLUSIE……112

BIBLIOGRAFIE……113

BELANGENVERMENGING……130

FINANCIËLE TRANSPARANTIE……130

FINANCIERING……130

ERKENNING……130

AANVULLENDE GEGEVENS……131

Lijst met afkortingen:

22q11DS	22q11 deletie syndroom / DiGeorge syndroom / velocardiofaciaal syndroom
ADHD	Attention Deficit Hyperactivity Disorder
ASS	Autisme spectrum stoornis
AVG	Arts voor Verstandelijk Gehandicapten
BCFI	Belgisch centrum voor farmacotherapeutische informatie
CDC	Centers for disease control and prevention
COS	Centrum voor ontwikkelingsstoornissen
DS	downsyndroom
GRADE	Grading of recommendations assessment, development and evaluation
MPNST	Malignant Peripheral Nerve Sheath Tumor
NF1	Neurofibromatose type 1
NFVN	Neurofibromatose vereniging Nederland
NIPT	Niet-invasieve prenatale test
NTG-EDSD	National task group on intellectual disabilities and dementia practices - Early detection screen for dementia
OCD	Obsessieve-compulsieve stoornis
OPG	Optic pathway glioma
PVB	Persoonsvolgend budget
RCT	Randomised controlled trial
SCORE	Systematic Coronary Risk Evaluation
SMOG	Spreken met ondersteuning van gebaren
VAPH	Vlaams Agentschap voor Personen met een Handicap

Abstract

Achtergrond: De huidige kennis over genetische aandoeningen bevindt zich vooral in de universitaire centra. De capaciteit van deze centra is echter niet voorzien op de dagelijkse zorg en opvolging van deze patiënten. De huisarts is een potentiële kandidaat om de zorgcoördinatie voor deze personen op zich te nemen. Dit vereist een systematisch multidisciplinair overlegmodel tussen de huisarts, de genetische expert en de betrokken arts-specialisten, waarbij advies kan worden ingewonnen of patiënten tijdig verwezen kunnen worden. Downsyndroom, 22q11 deletie syndroom en neurofibromatose type 1 werden gekozen voor het uitwerken van zorgmodellen om volgende redenen: Het zijn drie relatief frequente genetische aandoeningen, er is multidisciplinaire expertise aanwezig in UZ Leuven, er is een goede samenwerking met de patiëntenorganisaties en deze aandoeningen kunnen op basis van de geassocieerde symptomen model staan voor het uitwerken van zorgmodellen voor andere genetische aandoeningen in de toekomst.
Doel: De doelstelling van deze masterthesis is het ontwikkelen van een opvolg- en doorverwijsmodel in de huisartspraktijk voor personen met downsyndroom, 22q11 deletie syndroom en neurofibromatose type 1. De richtlijnen zullen specifiek toegepast worden op de huisartsgeneeskunde binnen de Belgische gezondheidszorg.
Methoden: Deze zorgmodellen worden opgesteld op basis van adaptaties van reeds bestaande richtlijnen in de wetenschappelijke literatuur met behulp van de ADAPTE toolkit. Daarnaast werden vragenlijsten opgesteld die enerzijds peilen naar de noden en verwachtingen van personen met deze genetische aandoeningen of van hun familieleden, en anderzijds naar de noden en verwachtingen van de huisarts.
Resultaten: Voor deze drie genetische aandoeningen werden bestaande richtlijnen systematisch geëvalueerd en geselecteerd via de ADAPTE-methodologie voor adaptatie. De kwaliteit van de richtlijnen werd beoordeeld met het AGREE II-instrument en de beschikbare tools in de ADAPTE-toolkit door meerdere onafhankelijke beoordelaars. Analyse van deze richtlijnen toonde aan dat de meeste aanbevelingen gericht zijn op screening en periodieke follow-up, maar dat de onderliggende evidentie vaak beperkt is. Desondanks konden consistente aanbevelingen worden geïdentificeerd voor de huisarts, waaronder con. Deze werden samengebracht in voorlopige geadapteerde richtlijnen per aandoening in afwachting van externe review door WOREL in samenwerking met CEBAM.
Discussie: Deze studie benadrukt het belang van een gestructureerde en multidisciplinaire opvolging van drie frequentere genetische aandoeningen binnen de eerstelijnszorg. De geadapteerde richtlijnen leggen de nadruk op systematische opvolging van klinische parameters, vroegtijdige detectie van complicaties met behulp van alarmsymptomen en indicaties voor doorverwijzing. Er zijn echter enkele beperkingen, met name de vaak beperkte evidentie en de diversiteit in klinische presentatie van deze genetische aandoeningen, waardoor geïndividualiseerde zorg noodzakelijk blijft. Er is nood aan verdere validatie van deze richtlijnen, evenals aan gerichte educatie en ondersteuning van huisartsen om de zorg voor patiënten met zeldzame genetische aandoeningen te optimaliseren.
Conclusie: Deze studie toont aan dat er nood is aan geadapteerde richtlijnen voor huisartsen voor bovenvermelde genetische aandoeningen. Deze richtlijnen bieden een gestructureerd kader voor opvolging, vroege detectie van complicaties en gerichte doorverwijzing. De aanbevelingen steunen echter vaak op beperkte evidentie. Verdere validatie en onderzoek zijn noodzakelijk om de effectiviteit en kostenefficiëntie van de aanbevelingen te evalueren en de kwaliteit van de onderliggende evidentie te versterken.

Inleiding

De huidige kennis over genetische aandoeningen bevindt zich vooral in de universitaire centra. De genetische centra zijn gespecialiseerd in de genetische diagnostiek en de counseling van personen met zeldzame of erfelijke aandoeningen en van hun familieleden. De capaciteit van deze centra is echter niet voorzien op de dagelijkse zorg en opvolging van deze patiënten. Het huidige zorgmodel voor personen met genetische syndromen komt steeds meer onder druk te staan met langere wachttijden en suboptimale zorgverlening tot gevolg. In Nederland bestaat een specifieke opleiding tot arts voor mensen met een verstandelijke beperking: Arts voor Verstandelijk Gehandicapten (AVG).(1) Dit is een manco in de huidige Belgische gezondheidszorg.

De huisarts als zorgcoördinator

De huisarts is een potentiële kandidaat om de zorgcoördinatie voor personen met relatief frequente genetische aandoeningen op zich te nemen. De ontwikkeling van een nieuw zorgmodel vereist ten eerste een kennisoverdracht van genetische centra naar de huisartspraktijk via een opleiding van huisartsen die wensen zich te bekwamen in de opvolging van frequente genetische syndromen. In 2024 werd daarom een overleg gestart tussen de afdeling huisartsgeneeskunde en klinische genetica om een opleiding uit te bouwen. Klinische richtlijnen voor een coördinerende rol van de huisarts is echter enkel mogelijk mits ondersteuning vanuit de genetische expertisecentra en mits de ontwikkeling van een opvolg- en doorverwijsmodel met universitaire en niet-universitaire arts-specialisten (cardioloog, endocrinoloog, oncologisch en neurochirurg, radioloog etc.) Dit vereist een systematisch multidisciplinair overlegmodel tussen de huisarts, de genetische expert en de betrokken arts-specialisten, waarbij advies kan worden ingewonnen of patiënten tijdig verwezen kunnen worden. Met het huidige onderzoek beogen we de ontwikkeling van dergelijk zorgcoördinatie-model via de huisarts voor 3 genetische aandoeningen, namelijk: downsyndroom (DS), 22q11 deletie syndroom (22q11DS) en neurofibromatose type 1 (NF1). Met een respectievelijke geschatte incidentie van 1 op 2500 (Na introductie van de NIPT test in België), 1 op 2000 tot 4000 en 1 op 3000 geboortes zijn deze 3 genetische aandoeningen relatief frequent.(2–4) Voor deze aandoeningen is er bovendien multidisciplinaire expertise aanwezig in UZ Leuven (klinisch geneticus, psychologen, orthopedagogen en arts specialisten) en bestaat een goede samenwerking met de patiënten- en oudervereningingen in Vlaanderen (Downsyndroom Vlaanderen en Vecarfa). Daarnaast werd geopteerd voor deze aandoeningen omdat ze op basis van hun symptomen model zouden kunnen staan voor het uitwerken van toekomstige zorgmodellen voor andere genetische aandoeningen.

Downsyndroom (DS)

Downsyndroom wordt gekenmerkt door een matige tot ernstige ontwikkelingsbeperking en een verhoogd risico op gedragsproblemen (vb. autisme) en aangeboren afwijkingen (vb. hart-, gastro-intestinale en oogafwijkingen), maar ook op verworven afwijkingen (vb. hypothyreoïdie, auto-immune aandoeningen, herhaalde otitiden, obstructieve slaapapnoe en Alzheimer dementie).(5) Door de beperking in cognitieve vaardigheden gaat downsyndroom gepaard met een sterk gereduceerde zelfstandigheid en wordt de zorg grotendeels gedragen door familieleden (ouders, siblings of andere mantelzorgers) of door zorgverleners in instituten. Op dat vlak kan de ontwikkeling van een zorgmodel voor downsyndroom gebruikt worden als een

pilootproject voor de coördinatie van de opvolging van andere personen met een hoge zorgnood omwille van een matige tot ernstige ontwikkelingsbeperking en/of omwille van een combinatie van meerdere aangeboren afwijkingen.

22q11 deletie syndroom (22q11DS)

Personen met 22q11DS hebben meestal leerproblemen of een milde ontwikkelingsbeperking. Het gemiddelde totale IQ bedraagt 70 met een brede range van 55 tot 85. Aangeboren afwijkingen (hartafwijkingen, velofaryngeale insufficiëntie, hypoparathyreoïdie of immuundysfunctie), en de medische zorgen die hiermee gepaard gaan, alsook een grotere vatbaarheid voor psychologische of psychiatrische problemen kunnen een belangrijke impact hebben op het dagelijks functioneren.(6) Laagdrempelige toegang tot een huisarts met kennis over 22q11DS kan zeker een meerwaarde zijn in de zorg voor deze patiënten.

Neurofibromatose type 1 (NF1)

Tenslotte werd gekozen voor NF1 als voorbeeld van een genetische aandoening die gekenmerkt wordt door een verhoogde vatbaarheid voor tumoren (neurofibromen). Systematische opvolging van kinderen en volwassenen met NF1 is aangewezen wegens het risico op maligne ontaarding, arteriële hypertensie, skeletale problemen en endocrinologische manifestaties.(4) NF1 is een voorbeeld van een aandoening die gekenmerkt wordt door tumor predispositie, waarbij de zorgcoördinatie via de huisarts gekoppeld zou kunnen worden aan een doorverwijsmodel naar het universitair team.

Studiedoelstellingen

De doelstelling van deze masterthesis is het ontwikkelen van een opvolg- en doorverwijsmodel voor personen met één van drie relatief frequente genetische aandoeningen (downsyndroom, 22q11 deletie syndroom en neurofibromatose type 1) via de huisartspraktijk. We beogen het opstellen van klinische richtlijnen voor de opvolging en verwijzing van deze patiënten via:

1. Een bevraging van personen met DS, 22q11DS of NF1 en van hun familieleden om te peilen naar hun noden en verwachtingen omtrent de zorgcoördinatie via de huisarts.
2. Een bevraging van de huisartsen die peilt naar de noden om een rol als zorgcoördinator voor personen met DS, 22q11DS of NF1 op te kunnen nemen.
3. Een literatuuronderzoek met adaptatie van reeds bestaande richtlijnen over de opvolging voor elk van de bovenvermelde genetische aandoeningen.

Veldonderzoek: bevraging patiënten en huisartsen

Methoden Veldonderzoek:

Contacteren patiënten en huisartsen

Om na te gaan wat de verwachtingen zijn ten opzichte van richtlijnen voor deze genetische aandoeningen werd een bevraging uitgevoerd via online questionnaires, zowel van patiënten met de desbetreffende aandoeningen, van hun familieleden als van huisartsen. Hierbij werd gebruikgemaakt van LimeSurvey. Om de inclusie van het aantal deelnemende families te optimaliseren werd contact opgenomen met de overeenkomstige patiënten- en oudervereningingen van elke aandoening.

- Downsyndroom: **Downsyndroom Vlaanderen**. Hierbij werd contact opgenomen met de vereniging via de voorzitter Allard Claessens. Op zaterdag 7 februari 2026 vond het negende Belgian Down Symposium plaats aan de VUB in Jette. Hier werden de opgestelde flyers verspreid. Verder werden de vragenlijsten verspreid via het magentaproject en de downpoli van UZ Leuven.

- 22q11 deletie syndroom: **Vecarfa**. Hierbij werd contact opgenomen met de vereniging via de voorzitter Steven De Vlaminck. In overleg met Tine Maesen (Grafisch vormgever/communicatie) werd besloten om de vragenlijsten te delen via sociale media, met name op de facebookpagina Vecarfa 22q11ds Vlaanderen in de periode april/mei 2025. Daarnaast werd op de zesde Europese 22q11 conferentie in Brussel op 22-23 november 2025 een slide toegevoegd aan de presentatie van Prof. Ann Swillen met uitleg omtrent de vragenlijsten en een QR code met de link naar de vragenlijst.

- Neurofibromatose: **Neurofibromatose Vereniging Nederland (NFVN)**. In België zijn twee verenigingen voor neurofibromatose terug te vinden: NF kontakt vzw en Association Neurofibromatose Belgique. NF kontakt was echter zeer weinig actief en Neurofibromatose Belgique had voornamelijk Franstalige leden. Gezien de vragenlijsten Nederlandstalig waren, werd besloten om contact op te nemen met de Nederlandse vereniging via de voorzitster Ine Israel. NFVN had negen Belgische leden. In overleg met de voorzitster werd besloten om de vragenlijsten rechtstreeks naar de leden met NF1 te sturen via e-mail. Gezien slechts een beperkt aantal patiënten bereikt kon worden via de verenigingen werd besloten om contact op te nemen met de artsen van UZ Leuven die de opvolging voorzien voor patiënten met NF1. Recent werd de opvolging van deze patiënten overgedragen van de klinisch geneticus naar de kinderneuroloog, kinderhemato-oncoloog en de medisch oncoloog voor volwassenen in UZ Leuven. Hierbij werden flyers met een QR-code en een link naar de vragenlijst ter beschikking gesteld op de raadpleging en/of in de wachtzaal via Dr. Wessels Tim en Prof. Dr. Lieven Lagae.

Verder werden patiënten en hun familieleden op de hoogte gebracht van deze studie via geïnteresseerde huisartsen met behulp van flyers in de wachtzaal. Vragenlijsten konden ook verspreid worden via de patiënten. Tenslotte werd deze studie voorgesteld op symposia voor patiënten via de genetisch experten (bijvoorbeeld jaarlijks 22q11 symposium in Leuven). Dit aan de hand van bovenvermelde flyers en via QR-codes geprojecteerd tijdens of tussen presentaties van verschillende sprekers.

Daarnaast werden huisartsen op verschillende manieren betrokken. Ten eerste werden patiënten die de vragenlijst invullen gestimuleerd om hun huisarts aan te spreken om de vragenlijst voor huisartsen in te vullen. Ten tweede werden huisartsen in opleiding op de hoogte gebracht van deze studie via de ICHO nieuwsbrief voor HAIO's. De HAIO's konden zich engageren om collega's (bv. binnen groepspraktijken) aan te moedigen om deze in te vullen. Ten derde werd de vragenlijst via de seminarie groep voorgelegd aan HAIO's. Ten slotte werden verschillende huisartspraktijken en huisartsenverenigingen (o.a. huisartsenvereniging KHOBRA in Oost-Brabant, HABO! in regio Brugge en de huisartsenwachtpost in Tienen) geïnformeerd over deze studie via wetenschappelijke symposia of via e-mail.

Inhoud van de vragenlijsten:

De vragenlijsten zijn terug te vinden in bijlage 1 en 2. Een samenvatting van de inhoud van de vragenlijsten wordt hieronder beschreven:

- **Vragenlijst patiënten**

  In deze vragenlijst werden verschillende aspecten rond de opvolging van patiënten met een genetische aandoening in kaart gebracht. Eerst werd nagegaan wie de vragenlijst invulde: de patiënt zelf of een begeleider/familielid. Vervolgens werd bevraagd met welke van de drie genetische aandoeningen de patiënt gediagnosticeerd is. Daarnaast werd informatie verzameld over de leeftijdscategorie van de patiënt en de leeftijd waarop de diagnose werd gesteld.

  Verder werd de wijze en frequentie van de medische opvolging bevraagd, waarbij onderscheid werd gemaakt tussen opvolging door de huisarts, een specialist en/of een geneticus.

  Daaropvolgend peilde de vragenlijst naar de tevredenheid over de huidige opvolging en werd gevraagd naar mogelijke verbeterpunten. Er werd specifiek gekeken naar de verwachtingen ten aanzien van de huisarts in het kader van de opvolging van de genetische aandoening.

  Tot slot werd de bereidheid onderzocht om een huisarts te raadplegen die een specifieke opleiding heeft gevolgd met betrekking tot de betreffende genetische aandoening.

- **Vragenlijst huisartsen**

  In deze vragenlijst werden verschillende aspecten van de eerstelijnszorg voor patiënten met een genetische aandoening bevraagd. Eerst werd gekeken naar de samenstelling van de praktijk, met aandacht voor het aantal artsen en andere zorgprofessionals en het aantal jaren ervaring van de artsen.

  Daarnaast werd gepeild naar de frequentie van consultaties met personen met een genetische aandoening en werd een inschatting gevraagd van het aantal patiënten met downsyndroom, 22q11 deletie syndroom en neurofibromatose type 1 binnen de praktijk. Verder kwam time management tijdens consultaties met deze patiënten aan bod, samen met de specifieke uitdagingen die zorgverleners hierbij ervaren. Bovendien werd nagegaan of de artsen patiënten bezoeken in voorzieningen.

Er werd in kaart gebracht hoe frequent overleg plaatsvindt met specialisten of genetici en hoe tevreden de artsen zijn met deze interactie. De vragenlijst peilde ook naar de zelfinschatting van kennis over downsyndroom, 22q11 deletie syndroom en neurofibromatose type 1, en naar de ervaren competentie in het afnemen van een anamnese, het uitvoeren van een klinisch onderzoek en het opstellen van een beleid personen met deze genetische aandoeningen.

Tot slot werd onderzocht welke mogelijkheden er zijn tot verbetering van het multidisciplinair overleg en wat de verwachtingen zijn ten aanzien van de inhoud van de richtlijnen met betrekking tot deze genetische aandoeningen.

Resultaten Veldonderzoek:

Vragenlijst patiënten

Bij de vragenlijsten voor patiënten werden 38 volledige responsen geregistreerd. Het merendeel (~95%) van de onvolledige responsen (40) had geen of slechts enkele vragen ingevuld. Deze onvolledige responsen werden bijgevolg geëxcludeerd.

<u>Demografie</u>

- 20% van de vragenlijsten werden door een persoon met een genetische aandoening ingevuld, 80% werd door een familielid of begeleider ingevuld. Dit was telkens één van de ouders.
- Voor personen met DS werden acht vragenlijsten ingevuld, voor personen met 22q11DS éénentwintig en voor NF1 zes.
- Er was een diverse leeftijdsverdeling: 0-6 jaar (14%), 7-12 jaar (20%), 11-18 jaar (17%), 19-30 jaar (34%), 31 tot 50 jaar (6%), 51 tot 65 jaar (9%) en geen 65-plussers.
- De diagnose werd voornamelijk gesteld voor de leeftijd van 6 jaar: 0-6 jaar (82%), 7-12 jaar (6%), 11-18 jaar (6%), 19-30 jaar (3%), 31 tot 50 jaar (0%), 51 tot 65 jaar (3%) en geen 65-plussers.

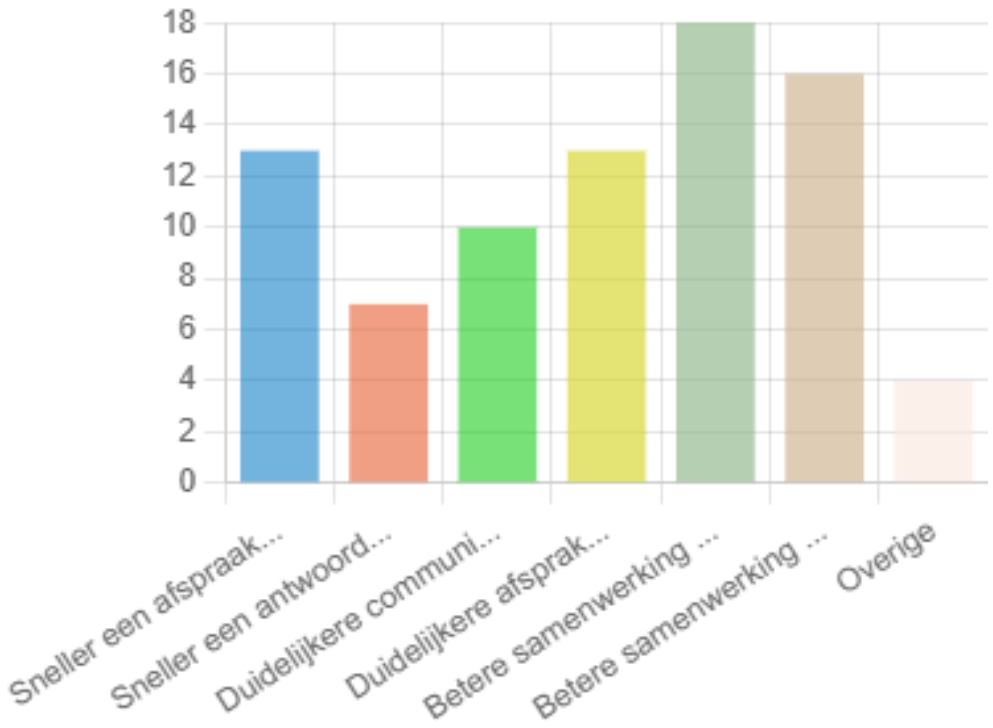
<u>Opvolging bij een specialist of klinisch geneticus</u>

- 39% van de personen wordt opgevolgd bij de huisarts voor zijn/haar genetische aandoening, 68% bij een specialist, 32% bij een klinisch geneticus en 11% wordt niet opgevolgd voor zijn/haar genetische aandoening.
- 91% van de personen weten bij welke specialist of multidisciplinair team ze terecht kunnen voor opvolging omtrent hun genetische aandoening.
- 23% van de personen gingen minstens maandelijks op controle bij een specialist of multidisciplinair team gespecialiseerd in de genetische aandoening, 74% doet dit minstens jaarlijks, 6% doet dit enkel bij vragen of problemen en 11% wordt niet opgevolgd voor zijn/haar genetische aandoening. De tevredenheid over de service van

deze specialisten en multidisciplinaire teams ligt hoog: 3% is ontevreden, 12% is matig tevreden en 85% is zeer tevreden.

- Er werden verschillende voorstellen gedaan voor verbetering van deze service, deze worden hieronder gerangschikt van meest naar minst aangeduid door de respondenten:

    1. Betere samenwerking tussen het expertenteam en de huisarts (47%)
    2. Betere samenwerking tussen het expertenteam en andere arts-specialisten in uw buurt (42%)
    3. Duidelijkere afspraken over de nodige opvolging en de behandeling (34%)
    4. Sneller een afspraak bij de arts-specialist of bij het expertenteam voor deze aandoening (34%)
    5. Duidelijkere communicatie over de belangrijkste kenmerken van uw aandoening (26%)
    6. Sneller een antwoord bij (dringende) vragen aan het team via telefoon of via e-mail (18%)



Figuur 1: Mogelijke verbeterpunten voorgesteld door patiënten bij het contact met een specialist of multidisciplinair team.

(Figuur gegenereerd door LimeSurvey)

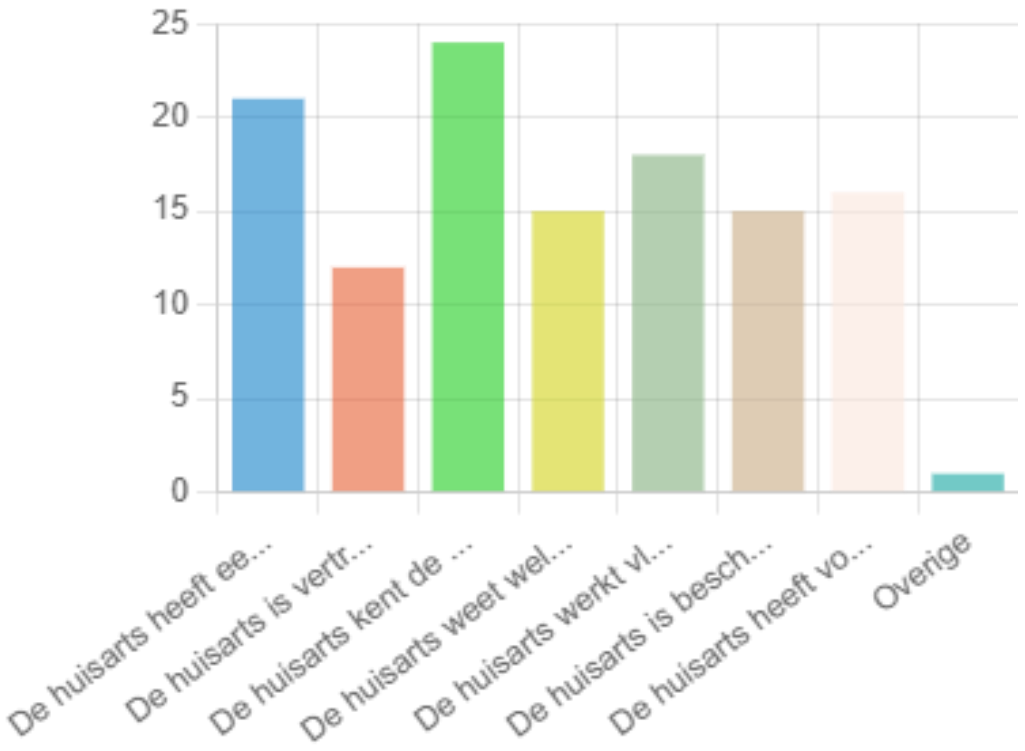
<u>Opvolging bij de huisarts</u>

- 6% van de personen gingen minstens maandelijks op controle bij de huisarts in verband met zijn/haar genetische aandoening, 34% doet dit minstens jaarlijks en 46% doet dit enkel bij vragen of problemen. De tevredenheid over de service van de huisarts is variabel: 12% is ontevreden, 32% is matig tevreden en 56% is zeer tevreden.

- 21% van de respondenten vinden dat hun huisarts helemaal niet vertrouwd is met hun genetische aandoening, 38% vinden hun huisarts redelijk vertrouwd met hun aandoening en 41% vinden hun huisarts goed vertrouwd met hun aandoening.

- Volgende verwachtingen met betrekking tot de opvolging bij de huisarts worden hieronder gerangschikt van meest naar minst aangeduid door de respondenten:

    1. De huisarts kent de alarmsymptomen waarbij (mogelijks dringende) doorverwijzing noodzakelijk is: zowel lichamelijke als psychische redenen om door te verwijzen (63%)
    2. De huisarts heeft een goede basiskennis over de genetische aandoening (55%)
    3. De huisarts werkt vlot samen met alle experten (arts specialist, kinesist, logopedist, pedagoog, psycholoog etc.) voor deze aandoening (47%)
    4. De huisarts heeft voldoende tijd indien U nood heeft aan een gesprek (psychologische ondersteuning voor u en uw familie) (42%)
    5. De huisarts weet welke onderzoeken nodig zijn bij de opvolging van uw genetische aandoening. (39%)
    6. De huisarts is beschikbaar bij dringende vragen met betrekking tot uw genetische aandoening (39%)
    7. De huisarts is vertrouwd met de overerving/het herhalingsrisico van de genetische aandoening (32%)



Figuur 2: Verwachtingen ten opzichte van de huisarts.
(Figuur gegenereerd door LimeSurvey)

- 94% van de respondenten zou graag opgevolgd worden door een huisarts die een opleiding volgde omtrent hun genetische aandoening. 25% was bereid om jaarlijks opgevolgd te worden, 23% was bereid om te consulteren bij nieuwe problemen met betrekking tot hun genetische aandoening en 46% wenste een vaste huisarts met deze opleiding.

- 49% van de respondenten zou graag opgevolgd worden door een huisarts die tewerk is gesteld in een voorziening (bijvoorbeeld een huisarts die ook werkt in een instelling voor mensen met een beperking). Dit percentage was vergelijkbaar bij de drie groepen respondenten (DS: 63%, 22q11DS: 43%, NF1: 50%)

- 20% was bereid om jaarlijks opgevolgd te worden, 23% was bereid om te consulteren bij nieuwe problemen met betrekking tot hun genetische aandoening en 6% wenste een vaste huisarts die werkt in een voorziening.

- 83% van de personen zou bereid zijn om minstens een half uur onderweg te zijn naar een huisarts die een opleiding volgde over hun genetische aandoening.

Vragenlijst artsen:

Bij de vragenlijsten voor artsen werden 23 volledige responsen geregistreerd. Het merendeel (~95%) van de onvolledige responsen (24) had geen of slechts enkele vragen ingevuld. Deze onvolledige responsen werden bijgevolg geëxcludeerd.

<u>Demografie</u>

- 70% van de vragenlijsten werd door huisartsen in opleiding ingevuld, 4% door jonge huisartsen (tot 5 jaar ervaring) en 26% door ervaren huisartsen (minstens 10 jaar ervaring).

- 70% van de respondenten werken in een groepspraktijk met minstens drie artsen, 9% werkt in een duopraktijk, 17% in een solopraktijk en 4% werkt in een ander type praktijk (zoals een wijkgezondheidscentrum).

- Volgende zorgprofessionals zijn aanwezig in deze praktijken: verpleegkundige (52%), diëtist (22%) en psycholoog (26%)

<u>Consultaties met patiënten met een genetische aandoening</u>

- 13% van de artsen ziet minstens één patiënt per week met een genetische aandoening, 39% ziet er minstens één per maand en 91% ziet er minstens één per jaar.

- Bij 74% van de praktijken is minstens één persoon met downsyndroom ingeschreven. Bij 13% van de praktijken is minstens één persoon met 22q11 deletie syndroom ingeschreven. Bij 22% van de praktijken is minstens één persoon met neurofibromatose type 1 ingeschreven.

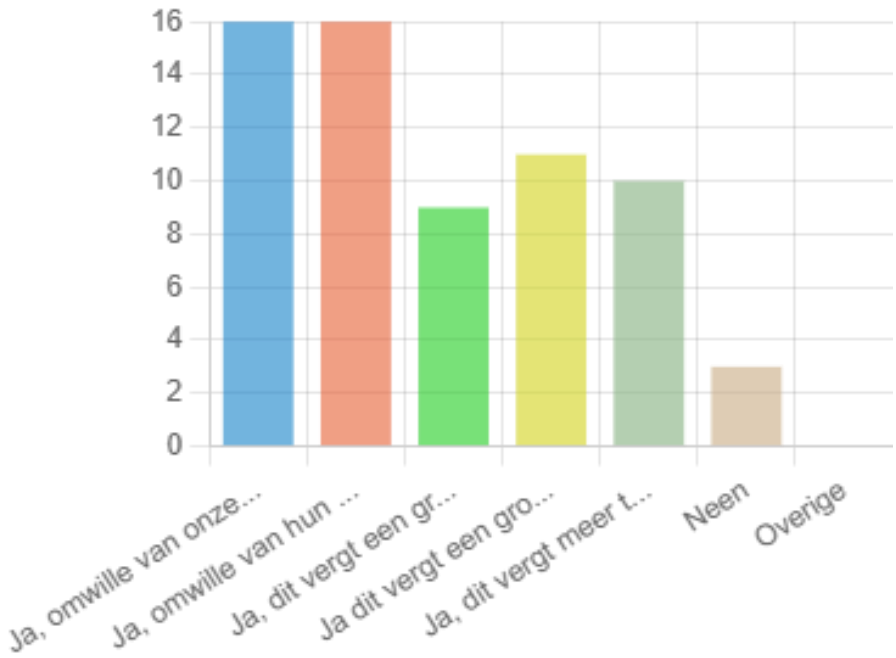
- 22% van de artsen ziet maandelijks minstens één patiënt met downsyndroom en 61% ziet er jaarlijks minstens één.

- 8% van de artsen ziet maandelijks minstens één patiënt met 22q11 deletie syndroom. De rest van de artsen ziet nooit een patiënt met deze genetische aandoening.

- 17% van de artsen ziet jaarlijks minstens één patiënt met neurofibromatose type 1. De rest van de artsen ziet nooit een patiënt met deze genetische aandoening.

- 87% van de artsen ervaart dat consultaties met patiënten met een genetische aandoening een grotere uitdaging zijn dan de gemiddelde consultatie. Volgende potentiële redenen worden hieronder gerangschikt van meest naar minst aangeduid door de respondenten:

    1. Omwille van onzekerheid wegens gebrek aan kennis over de aandoening (70%)
    2. Omwille van hun vaak complexere medische voorgeschiedenis (70%)
    3. Dit vergt een grotere inspanning om uitleg te geven aan deze personen, zeker indien er sprake is van een ontwikkelingsbeperking (48%)
    4. Ja, dit vergt meer tijd dan een gemiddelde consultatie (43%)
    5. Dit vergt een grotere inspanning om anamnese en klinisch onderzoek uit te voeren (39%)



Figuur 3: Uitdagingen voor huisartsen bij een consultatie met een persoon met een genetische aandoening.

(Figuur gegenereerd door LimeSurvey)

- 78% van de artsen heeft de indruk dat er voldoende tijd wordt ingepland voor consultaties met patiënten met een genetische aandoening. 39% van de artsen doet aanpassingen in de agenda om meer tijd te voorzien voor deze patiënten.

- 30% van de artsen gaan op huisbezoek in een voorziening. Een van deze artsen is tewerkgesteld in de voorziening.

Multidisciplinaire samenwerking

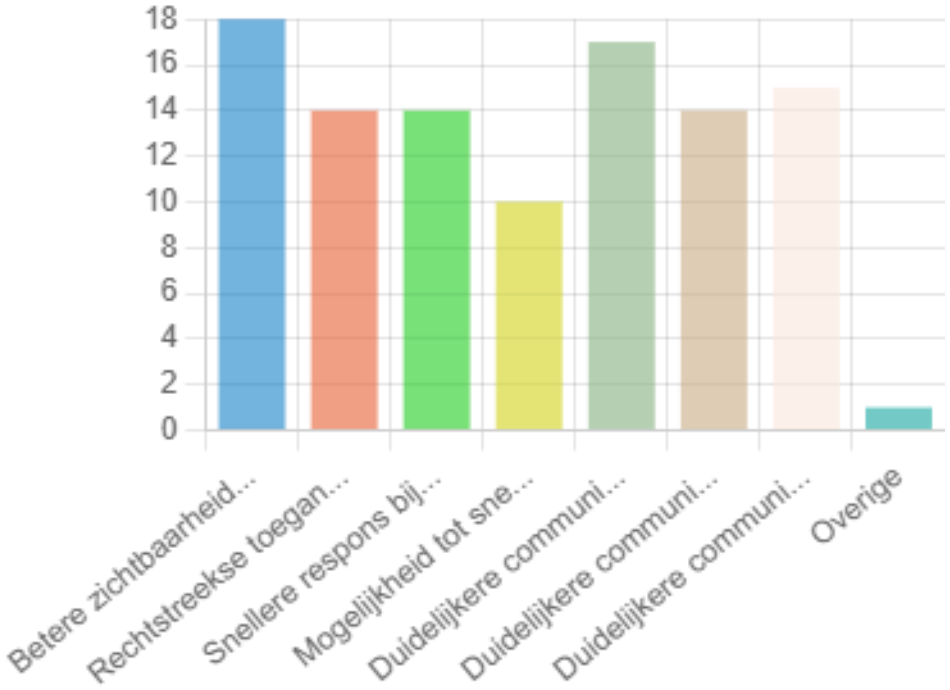
- 74% van de artsen weet niet bij welke specialist of multidisciplinair team ze terecht kunnen voor vragen omtrent downsyndroom. 13% van de artsen doen minstens jaarlijks beroep op een multidisciplinair team gespecialiseerd in downsyndroom. Het grootste deel (83%) van de artsen die contact opnamen was zeer tevreden met de service van de specialist of het team.

- 87% van de artsen weet niet bij welke specialist of multidisciplinair team ze terecht kunnen voor vragen omtrent 22q11 deletie syndroom. 4% van de artsen doet minstens jaarlijks beroep op een multidisciplinair team gespecialiseerd in 22q11 deletie syndroom. Het merendeel (60%) van de artsen die contact opnamen was zeer tevreden met de service van de specialist of het team.

- 83% van de artsen weet niet bij welke specialist ze terecht kunnen voor vragen omtrent neurofibromatose type 1. De helft (50%) van de artsen die contact opnamen was zeer tevreden met de service van de specialist.

- Er werden verschillende voorstellen gedaan voor verbetering van deze service, deze worden hieronder gerangschikt van meest naar minst aangeduid door de respondenten:

    1. Betere zichtbaarheid van de experten of multidisciplinaire teams voor deze aandoening in Vlaanderen (78%)
    2. Duidelijkere communicatie omtrent de belangrijkste kenmerken van deze aandoening (74%)
    3. Duidelijkere communicatie van adviezen in verband met diagnostiek/therapie (65%)
    4. Duidelijkere communicatie omtrent de aandachtspunten bij opvolging van deze aandoening (61%)
    5. Rechtstreekse toegankelijkheid tot de expert of het multidisciplinaire teams (grotere beschikbaarheid) (61%)
    6. Snellere respons bij (dringende) vragen (61%)
    7. Mogelijkheid tot snellere doorverwijzing naar de expert of het expertenteam (43%)



Figuur 4: Mogelijke verbeterpunten voorgesteld door huisartsen bij nood aan overleg met een specialist of multidisciplinair team.

(Figuur gegenereerd door LimeSurvey)

<u>Kennis en vaardigheden: downsyndroom</u>

- 23% van de artsen vinden hun basiskennis over downsyndroom beperkt, 50% vinden hun basiskennis matig en 27% vinden hun basiskennis uitgebreid.
- 27% van de artsen voelen zich onvoldoende comfortabel om een correcte anamnese uit te voeren bij patiënten met downsyndroom.
- 45% van de artsen voelen zich onvoldoende comfortabel om een correct klinisch onderzoek uit te voeren voor specifieke downsyndroom-gerelateerde problematiek.
- 55% van de artsen voelen zich onvoldoende comfortabel om een correct beleid op te stellen voor specifieke downsyndroom-gerelateerde problematiek.

<u>Kennis en vaardigheden: 22q11 deletiesyndroom</u>

- 79% van de artsen vinden hun basiskennis over het 22q11 deletie syndroom beperkt, 16% vinden hun basiskennis matig en 5% vinden hun basiskennis uitgebreid.
- 84% van de artsen voelen zich onvoldoende comfortabel om een correcte anamnese uit te voeren bij patiënten met 22q11 deletie syndroom.
- 84% van de artsen voelen zich onvoldoende comfortabel om een correct klinisch onderzoek uit te voeren voor specifieke 22q11 deletie syndroom gerelateerde problematiek.

- 84% van de artsen voelen zich onvoldoende comfortabel om een correct beleid op te stellen voor specifieke 22q11 deletie syndroom gerelateerde problematiek.

Kennis en vaardigheden: neurofibromatose type 1

- 55% van de artsen vinden hun basiskennis over neurofibromatose type 1 beperkt, 40% vinden hun basiskennis matig en 5% vinden hun basiskennis uitgebreid.

- 65% van de artsen voelen zich onvoldoende comfortabel om een correcte anamnese uit te voeren bij patiënten met neurofibromatose type 1.

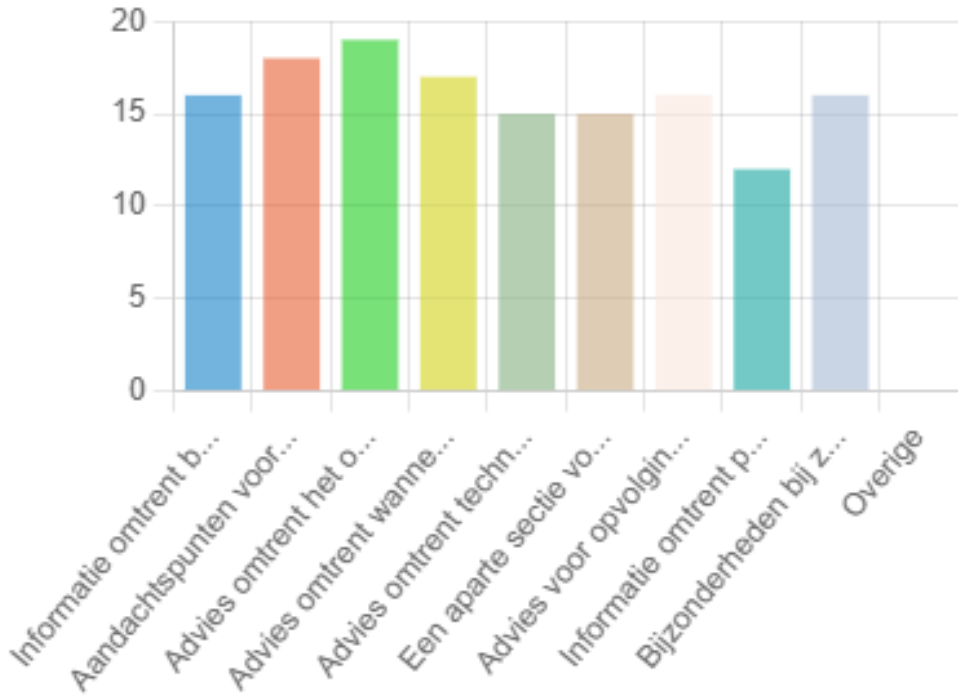
- 60% van de artsen voelen zich onvoldoende comfortabel om een correct klinisch onderzoek uit te voeren voor specifieke neurofibromatose type 1 gerelateerde problematiek.

- 75% van de artsen voelen zich onvoldoende comfortabel om een correct beleid op te stellen voor specifieke neurofibromatose type 1 gerelateerde problematiek.

Verwachtingen ten opzichte van de richtlijnen:

- Volgende verwachtingen met betrekking tot de richtlijnen voor huisartsen worden hieronder gerangschikt van meest naar minst aangeduid door de respondenten:

    1. Advies omtrent het opstellen van een beleid voor de meest voorkomende problemen gerelateerd aan de genetische aandoeningen (83%)
    2. Aandachtspunten voor anamnese en klinisch onderzoek (78%)
    3. Advies omtrent wanneer doorverwijzen en naar welke specialist (74%)
    4. Informatie omtrent belangrijkste kenmerken van de genetische aandoening en overervingsmechanisme (70%)
    5. Advies voor opvolging van relaties, kinderwens en anticonceptie bij mensen met deze genetische aandoeningen. (70%)
    6. Bijzonderheden bij zwangerschapsopvolging bij mensen met deze genetische aandoeningen (70%)
    7. Advies omtrent technische onderzoeken (bv. bloedafnames en beeldvorming) (65%)
    8. Een aparte sectie voor kinderen en volwassenen (65%)
    9. Informatie omtrent pre-implantatie genetische diagnostiek met IVF ter preventie van overdragen voor patiënt en familieleden (52%)



FIguur 5: Verwachtingen van huisartsen ten opzichte van de richtlijnen

(Figuur gegenereerd door LimeSurvey)

Conclusie Veldonderzoek:

Patiënten:

Het merendeel van de patiënten wordt periodiek opgevolgd bij specialisten of een multidisciplinair team voor hun genetische aandoening met een hoge tevredenheidsgraad. De werkpunten voor specialisten zijn vooral: betere samenwerking met elkaar en met de huisarts en duidelijkere afspraken omtrent opvolging en behandeling. Bij huisartsen wordt slechts een derde van de patiënten periodiek opgevolgd voor hun genetische aandoening en ligt de tevredenheid lager. Slechts vier op de tien patiënten vindt dat hun huisarts goed vertrouwd is met hun genetische aandoening. De verwachtingen ten opzichte van de huisarts zijn voornamelijk: kennis van alarmsymptomen en naar welke specialist te verwijzen, basiskennis omtrent hun genetische aandoening en een vlotte samenwerking met de specialisten en multidisciplinaire teams. Bijna alle respondenten zouden bereid zijn om opgevolgd te worden door een huisarts die een opleiding volgde met betrekking tot hun genetische aandoening. De helft van hen is bereid om deze als vaste huisarts te kiezen. Acht op de tien respondenten is bereid om minstens een half uur onderweg te zijn naar deze artsen. De helft van de deelnemers toonde interesse voor opvolging via een huisarts die tewerk is gesteld in een voorziening. Deze verdeling was gelijkaardig voor de drie genetische aandoeningen.

Op basis van de antwoorden op de vragenlijsten voor de patiënten of hun familieleden leiden we af dat patiënten pleiten voor een grondigere kennis bij de huisarts omtrent deze aandoeningen en voor betere samenwerking tussen specialisten en huisartsen. Als potentiële oplossing zien zij een rol weggelegd voor huisartsen met een specifieke opleiding voor

zeldzame en/of genetische aandoeningen en een zichtbaar multidisciplinair zorgmodel met duidelijke basisregels rond opvolging en verwijzing..

Het grootste deel van de responsen werd ingevuld door familieleden van personen met 22q11 deletie syndroom met een diverse leeftijdsverdeling. Personen met NF1 en DS of hun familieleden konden minder gemakkelijk bereikt worden via de patiëntenvereniging of via de raadpleging, wat vermoedelijk de lagere participatiegraad kan verklaren. De kleine aantallen deelnemers is een limitatie van deze studie en maakt deze vatbaar voor bias. Opvolgstudies met systematische bevraging van grotere patiëntenpopulaties zijn aangewezen om deze bevindingen te bevestigen.

Artsen:

Het merendeel van de vragenlijsten werd ingevuld door huisartsen in opleiding die tewerkgesteld zijn in een groepspraktijk. De helft van de praktijken heeft een verpleegkundige en een kwart van de praktijken heeft een psycholoog en/of een diëtist in hun team. De meeste artsen zien jaarlijks minstens één patiënt met een genetische aandoening waarbij downsyndroom de meest voorkomende is. Ze ervaren hierbij dat consultaties met personen met een genetische aandoening een grotere uitdaging vormen dan de gemiddelde consultatie. Dit wordt vooral toegeschreven aan onzekerheid wegens gebrek aan kennis over de aandoening en de complexere medische voorgeschiedenis. De meeste artsen vinden dat ze voldoende tijd inplannen voor consultaties met deze patiënten. De helft van deze artsen voorziet voor hen extra tijd voor consultaties.

Slechts een klein deel van de artsen heeft kennis over of doet beroep op een specialist of multidisciplinair team dat gespecialiseerd is in de genetische aandoening. De tevredenheid omtrent de service van deze specialisten of multidisciplinaire teams lag hoog bij downsyndroom, maar een stuk lager bij 22q11 deletie syndroom en neurofibromatose type 1.

Een eerste verbeterpunt volgens de huisartsen is een betere zichtbaarheid omtrent welke specialisten of multidisciplinaire teams gecontacteerd kunnen worden. Daarnaast wordt een gebrek aan duidelijke communicatie omtrent de belangrijkste kenmerken van de genetische aandoeningen gemeld met nood aan een duidelijker advies in verband met diagnostiek en therapie van specifieke problematiek gerelateerd aan deze genetische aandoeningen. Ook alarmtekens voor doorverwijzing of therapie zijn onvoldoende bekend. Dit gebrek aan connectie met de expertgroepen werd ook aangekaart door de patiënten, en pleit voor een duidelijk zorg- en doorverwijsmodel voor deze aandoeningen.

Voor downsyndroom schatten de artsen hun basiskennis vooral in als matig. Het merendeel voelt zich comfortabel genoeg om een anamnese af te nemen bij deze patiënten, echter de helft van de artsen voelt zich onvoldoende comfortabel om een klinisch onderzoek uit te voeren en een correct beleid op te stellen voor specifieke downsyndroom gerelateerde problematiek. Voor neurofibromatose type 1, en zeker voor 22q11 deletiesyndroom ligt de zelfinschatting nog een stuk lager.

De verwachtingen ten opzichte van huisartsenrichtlijnen voor deze aandoeningen tonen vooral een nood aan advies inzake de aandachtspunten bij anamnese, klinisch onderzoek en het opstellen van een beleid voor specifieke problemen gerelateerd aan de genetische

aandoening. Verder is er nood aan indicaties om door te verwijzen en duidelijkheid betreffende welke specialist dient gecontacteerd te worden bij welk probleem.

Samenvatting:

Er is voor beide partijen nood aan duidelijkheid en optimalisatie van de samenwerking tussen de verschillende zorgverleners. Het merendeel van de patiënten is voorstander van een opleiding voor artsen met betrekking tot hun genetische aandoening, gezien dit een groot deel van de verwachtingen ten opzichte van de huisarts zou kunnen inlossen. De artsen hebben vooral behoefte aan informatie betreffende deze genetische aandoeningen zodat ze de zorg voor deze patiënten kunnen verbeteren. Onderstaande richtlijnen kunnen een houvast bieden aan huisartsen (in opleiding) om de zorg voor deze patiënten te verbeteren en de interdisciplinaire samenwerking te bevorderen.

Discussie Veldonderzoek:

De resultaten van dit veldonderzoek tonen een duidelijke en consistente nood aan de ontwikkeling van gestructureerde richtlijnen voor de opvolging van patiënten met genetische aandoeningen in de eerstelijnszorg. Zowel patiënten (en hun familieleden) als huisartsen merken problemen op op vlak van kennis, communicatie en organisatie van de zorg.

Een eerste bevinding is de discrepantie tussen de hoge tevredenheid over specialistische zorg en de meer variabele tevredenheid over de rol van de huisarts. Hoewel het merendeel van de patiënten regelmatig wordt opgevolgd door specialisten of multidisciplinaire teams en hierover zeer tevreden is, blijkt de betrokkenheid van de huisarts in de specifieke opvolging van de genetische aandoening beperkter. Slechts een minderheid van de patiënten consulteert de huisarts periodiek voor deze problematiek, en de tevredenheid hierover is duidelijk lager. Tegelijkertijd geven patiënten expliciet aan dat zij verwachten dat hun huisarts beschikt over basiskennis van de aandoening, alarmsymptomen kan herkennen en adequaat kan doorverwijzen. Dit wijst op een duidelijke kloof tussen de verwachtingen van de patiënten en de aanwezige vaardigheden in de eerstelijnszorg.

Deze bevinding wordt bevestigd door de resultaten bij de huisartsen zelf. Een groot deel van de artsen ervaart consultaties met patiënten met genetische aandoeningen als complexer en uitdagender. De zelfgerapporteerde competenties zijn vooral beperkt voor minder bekende aandoeningen zoals het 22q11 deletie syndroom en neurofibromatose type 1. Dit gebrek aan kennis vertaalt zich ook in onzekerheid rond anamnese, klinisch onderzoek en het opstellen van een beleid. De huisartsen hebben nood aan concrete, praktijkgerichte informatie zoals aandachtspunten bij klinisch onderzoek, indicaties voor doorverwijzing en een beleid bij specifieke problemen, wat de nood aan toegankelijke en toepasbare richtlijnen bevestigt.

Daarnaast geven beide groepen aan dat er nood is aan verbetering van de multidisciplinaire samenwerking. Patiënten benadrukken het belang van een betere afstemming tussen huisarts en specialist, terwijl huisartsen aangeven vaak niet te weten bij welke multidisciplinaire centra of specialisten zij terechtkunnen. Dit wijst op structurele tekortkomingen in de organisatie en zichtbaarheid van zorgnetwerken voor deze aandoeningen. Richtlijnen kunnen hier een belangrijke rol spelen door niet alleen informatie te bieden over de aandoeningen, maar ook duidelijke verwijscriteria te definiëren. De richtlijnen dienen bovendien afgestemd te worden

op de dagelijkse praktijk van de huisarts en bruikbaar zijn binnen de beperkte tijd van een consultatie.

Een andere indicatie voor richtlijnontwikkeling is de bereidheid van patiënten om zich te laten opvolgen door een huisarts met een specifieke opleiding in hun aandoening. Een groot deel van de respondenten is bereid om hiervoor extra afstand af te leggen, wat benadrukt dat ze nood hebben aan iemand met kennis en ervaring in de eerstelijnszorg. Dit ondersteunt het concept van een opleiding voor huisartsen over genetische aandoeningen zodat ze een referentiepunt kunnen vormen in hun regio.

Tegenover deze argumenten voor richtlijnontwikkeling staan echter een aantal beperkingen van dit veldonderzoek. In de eerste plaats is er sprake van een relatief kleine steekproef, zowel bij patiënten als bij huisartsen, wat de generaliseerbaarheid van de resultaten beperkt. Bovendien is de verdeling van de respondenten ongelijk, met een oververtegenwoordiging van personen met 22q11 deletie syndroom en een ondervertegenwoordiging van de twee andere aandoeningen. Dit kan geleid hebben tot een bias in de gerapporteerde noden en verwachtingen.

Daarnaast werd het merendeel van de vragenlijsten voor patiënten ingevuld door ouders, wat een indirect perspectief geeft op de zorgervaring. Hoewel dit vaak noodzakelijk is, zeker bij pediatrische populaties, kan dit verschillen van de ervaringen en verwachtingen van de patiënten zelf. Ook bij de artsen is er een oververtegenwoordiging van huisartsen in opleiding, wat mogelijks een onderschatting of overschatting van kennis en noden bij meer ervaren huisartsen met zich meebrengt.

Verder kan er sprake zijn van selectiebias, aangezien deelnemers voornamelijk werden gerekruteerd via patiëntenverenigingen, symposia en gemotiveerde zorgverleners. Dit impliceert dat de respondenten mogelijk meer betrokken of geïnformeerd zijn dan de gemiddelde populatie, wat de resultaten kan beïnvloeden. Tot slot is er bij deze online vragenlijsten een risico op non-respons bias, waarbij vooral gemotiveerde deelnemers de vragenlijst volledig invullen.

Ondanks deze beperkingen bieden de resultaten waardevolle inzichten in de huidige knelpunten in de zorg voor patiënten met genetische aandoeningen. Toekomstig onderzoek met grotere en meer representatieve populaties is echter noodzakelijk om deze bevindingen te bevestigen.

Samengevat: De resultaten van dit veldonderzoek tonen een duidelijke nood aan ontwikkeling van gestructureerde, praktijkgerichte richtlijnen voor huisartsen. Deze kunnen de kennis en het vertrouwen van huisartsen vergroten en de samenwerking met specialisten verbeteren zodat ook voor deze patiënten kwaliteitsvolle zorg kan worden aangeboden.

Methoden literatuuronderzoek algemeen

Methoden literatuuronderzoek:

Voor een correcte adaptatie van de richtlijnen werd gebruikgemaakt van de ADAPTE Manual and Resource Toolkit. Dit is een handleiding voor het adapteren van richtlijnen die een gestructureerde methodologie ondersteuning biedt bij het systematisch aanpassen van bestaande klinische richtlijnen aan een nieuwe context. Deze toolkit maakt het mogelijk om bestaande, wetenschappelijk onderbouwde aanbevelingen te hergebruiken en te vertalen naar de lokale praktijk, rekening houdend met factoren zoals zorgorganisatie, beschikbare middelen en doelgroep.

Het gebruik van de ADAPTE-toolkit wordt aanbevolen binnen de gezondheidszorg omdat het een efficiënte en transparante aanpak biedt voor richtlijnontwikkeling. Door verder te bouwen op reeds gevalideerde kennis, wordt dubbel werk vermeden en kan sneller kwalitatieve zorg worden geïmplementeerd. Bovendien sluit deze methode aan bij internationale standaarden voor evidence-based practice en bevordert ze de consistentie en betrouwbaarheid van zorgverlening.(7)

Stap 1: Nagaan of adaptatie haalbaar is.

Er bestaan reeds diverse internationale richtlijnen voor patiënten met downsyndroom, 22q11 deletie syndroom en neurofibromatose type 1. Er zijn echter geen specifieke richtlijnen beschikbaar voor huisartsen in de Belgische gezondheidszorg. Er werd gekozen om per genetische aandoening de relevante richtlijnen te adapteren.

Stap 2: Stel een organiserend comité samen

Het organiserend comité bestaat uit Dr. Verbeke Marcellino (huisarts in opleiding en auteur), Prof. Dr. Jeroen Breckpot (klinisch geneticus met expertise in 22q11 deletie syndroom en promoter), Prof. Dr. Griet Van Buggenhout (klinisch geneticus met expertise in downsyndroom en co-promotor) en Prof. Dr. Ellen Denayer (klinisch geneticus met expertise oncologische genetica en in neurofibromatose type 1). Het panel bestaat uit Dr. Verbeke Marcellino, Prof. Dr. Jeroen Breckpot en Prof. Dr. Griet Van Buggenhout.

Stap 3: Kies een onderwerp voor de richtlijn

Er werd gekozen voor de ontwikkeling van een opvolg- en doorverwijsmodel voor personen met downsyndroom, 22q11 deletie syndroom en neurofibromatose type 1 in de huisartspraktijk.

Stap 4: Identificeer de nodige middelen en vaardigheden

Middelen:

- Er werd maandelijks een online meeting georganiseerd met als aanwezigen: Dr. Verbeke Marcellino, Prof. Dr. Jeroen Breckpot en Prof. Dr. Griet Van Buggenhout.
- Er werd geen financiële compensatie voorzien gezien deze adaptatie kadert binnen een masterproef voor de opleiding huisartsgeneeskunde.
- Er was geen nood aan ondersteunend personeel voor administratie.

Vaardigheden:

- Er is voldoende klinische kennis aanwezig omtrent het onderwerp: voor elk van de geïncludeerde genetische aandoeningen is er een klinisch geneticus met expertise aanwezig in het organiserend comité. Bijkomende input wordt bekomen via Prof. Ann Swillen, orthopedagoge van CME Leuven met expertise in het gedrag en de ontwikkeling van personen met 22q11DS, via Prof. Annick Vogels, klinisch geneticus met expertise in psychiatrische problemen bij personen met genetische aandoeningen (DS, 22q11DS en NF1), en via Mevrouw Marie Meuris, orthopedagoge betrokken bij de opvolging van kinderen en adolescenten met NF1. Voor specifieke vragen over opvolging en behandeling van endocrinologische problemen, die geassocieerd zijn met deze syndromen, werd advies ingewonnen via Prof. Dr. Brigitte Decallonne, endocrinoloog in UZ Leuven.

- Patiënten en hun familie/begeleider werden betrokken via vragenlijsten (zie supra)

- Voor een correct verloop van het proces van implementatie werd contact opgenomen met Martine Goossens (werknemer Belgisch Centrum voor Evidence-Based Medicine (CEBAM)) in samenwerking met de Werkgroep Ontwikkeling Richtlijnen Eerste Lijn (WOREL). Hierbij zal na indiening van deze masterproef een validatiecommissie worden samengesteld (bestaande uit methodologen en inhoudelijke experts) om de geadapteerde richtlijnen te beoordelen en eventueel bij te sturen.

<u>Stap 5: Taken om de set-up fase te vervolledigen</u>

- Termen van referentie: De nodige afspraken en de planning werd met alle panelleden besproken en goedgekeurd.

- Verklaring van belangenconflicten: De panelleden verklaren geen belangenconflicten te hebben bij het opstellen van deze richtlijnadaptatie.

- Consensusproces: Discussiepunten werden via online overlegmomenten besproken.

- Potentiële goedkeuringsinstanties: CEBAM (in samenwerking met WOREL) werd hiervoor gecontacteerd.

- Auteurschap van de richtlijn: In het kader van deze masterproef werd de volgorde van auteurschap reeds vastgelegd: Dr. Verbeke Marcellino als hoofdauteur, Prof. Dr. Jeroen Breckpot als promotor en laatste auteur en Prof. Dr. Griet Van Buggenhout als copromotor en tweede auteur.

- Verspreidings- en implementatiestrategieën: Er werd besloten om na indiening van deze masterpaper een aanvraag tot publicatie in te dienen.

<u>Stap 6: Adaptatieplan opstellen</u>

Een adaptatieplan per genetische aandoening werd in samenspraak met het panel tijdens de online meetings opgesteld.

Stap 7: Bepaal de klinische vragen

Om de specifieke vragen binnen deze adaptatie op te stellen, werd gebruik gemaakt van de PIPOH-termen:

Population

Intervention

Professional

Outcome

Healthcare setting

Hierbij werd de focus gelegd op vragen die zich presenteren tijdens het consult van een huisarts, bij patiënten die gediagnosticeerd werden met één van de geïncludeerde genetische aandoeningen.

- Welke zaken dienen bevraagd te worden tijdens de anamnese?
- Welke testen zijn relevant tijdens het klinisch onderzoek?
- Welke aanvullende onderzoeken kunnen een meerwaarde zijn binnen de huisartspraktijk?
- Voor welke aspecten van de opvolging dient doorverwezen te worden naar een specialist?
- Wat zijn alarmsymptomen die directe behandeling of doorverwijzing vereisten?

Stap 8: opzoeken van richtlijnen en andere relevante documenten

Het doel van dit literatuuronderzoek is:

- (1) om een overzicht te bekomen van de (aangeboren of verworven) medische problemen en gedrags- en ontwikkelingsproblemen die zich frequent stellen bij kinderen en bij volwassenen met bovenvermelde aandoeningen (22q11DS, DS, NF1), alsook een overzicht van meer zeldzame alarmsymptomen van elke genetische aandoening die tijdig opgespoord en behandeld dienen te worden.
- (2) huidige richtlijnen te verzamelen omtrent klinisch nazicht, biochemische onderzoeken of beeldvorming die uitgevoerd dienen te worden bij het stellen van de diagnose of bij lange termijn opvolging rekening houdend met de specifieke noden en de leeftijdscategorie (kinderleeftijd/volwassen) van de persoon.

Er werd tussen 2023 en 2025 een literatuurstudie uitgevoerd voor elk van de bovenvermelde genetische aandoeningen. Volgende bronnen werden geraadpleegd: Pubmed, Guidelines International Network, National Guideline Clearinghouse, Richtlijnendatabase, Nederlands Huisartsen Genootschap, Domus Medica, Google/Google Scholar, aanbevolen literatuur via de medisch experts van het organiserend comité en de respectievelijke nationale en internationale websites van de patiëntenverenigingen voor DS, 22q11DS en NF1. Daarnaast werd voor DS de Downpas(8) en Downpas 18+(9) geraadpleegd.

Stap 9: Screen de gevonden richtlijnen

Na het uitvoeren van de zoekstrategieën werd een eerste screening uitgevoerd op basis van relevantie van de titel. Bij de tweede screening werd aandacht besteed aan de inhoud van het abstract. Bij een derde en laatste screening werden de richtlijnen beoordeeld op basis van hun inhoud om een antwoord te geven op de klinische vragen voor elke genetische aandoening.

Stap 10: reduceer een groot aantal gevonden richtlijnen

Indien een groot aantal teksten werd gevonden werden additionele uitsluitingscriteria toegepast per genetische aandoening om de tijd- en werkbelasting te reduceren. Dit was enkel van toepassing op de zoekstrategie via Google Scholar. Via Google Scholar resulteerde dit in duizenden bronnen. Om dit aantal te reduceren werd gekozen om enkel de bronnen van de laatste tien jaar weer te geven en te filteren op relevantie.

Stap 11: Beoordeel de kwaliteit van richtlijnen

Om de kwaliteit van de richtlijnen te beoordelen werd gebruikgemaakt van het AGREE II-Instrument (Appraisal of Guidelines for Research & Evaluation).(10) Aan de hand hiervan kan de methodologie en transparantie van de richtlijnen beoordeeld worden.

De AGREE II score bestaat uit 23 items verdeeld onder de volgende zes onderdelen:

- Onderwerp en doel
- Betrokkenheid van belanghebbenden
- Methodologie
- Helderheid en presentatie
- Toepassing
- Onafhankelijkheid van de opstellers

Elk item omvat een stelling die wordt gescoord op een schaal van één tot zeven. Hierbij geldt dat een score van één overeenkomt met “Zeer Oneens” met de stelling en zeven overeenkomt met “Zeer Eens” met de stelling. Bijgevolg is een component subjectiviteit aanwezig in deze score. Ter reductie van deze subjectiviteit beoordeelden minstens drie artsen betrokken bij de zorg voor de overeenkomstige genetische aandoening onafhankelijk van elkaar de richtlijnen via de AGREE II tool, waarna de scores werden vergeleken. Op basis van het gemiddelde van alle scores werd een rangschikking gemaakt van de potentieel te adapteren richtlijnen.

Stap 12: Beoordeel de actualiteit van de richtlijn

Gezien geneeskunde een sterk evoluerend veld is, is het belangrijk om een richtlijn te kiezen voor adaptatie die relatief recent is. Voor elk van de genetische aandoeningen werd nagegaan wat de publicatiedata zijn van de diverse richtlijnen. Richtlijnen die ouder zijn dan tien jaar werden geëxcludeerd. Hierbij werd 2013 als cutoff waarde gebruikt gezien de literatuurstudie startte in 2023.

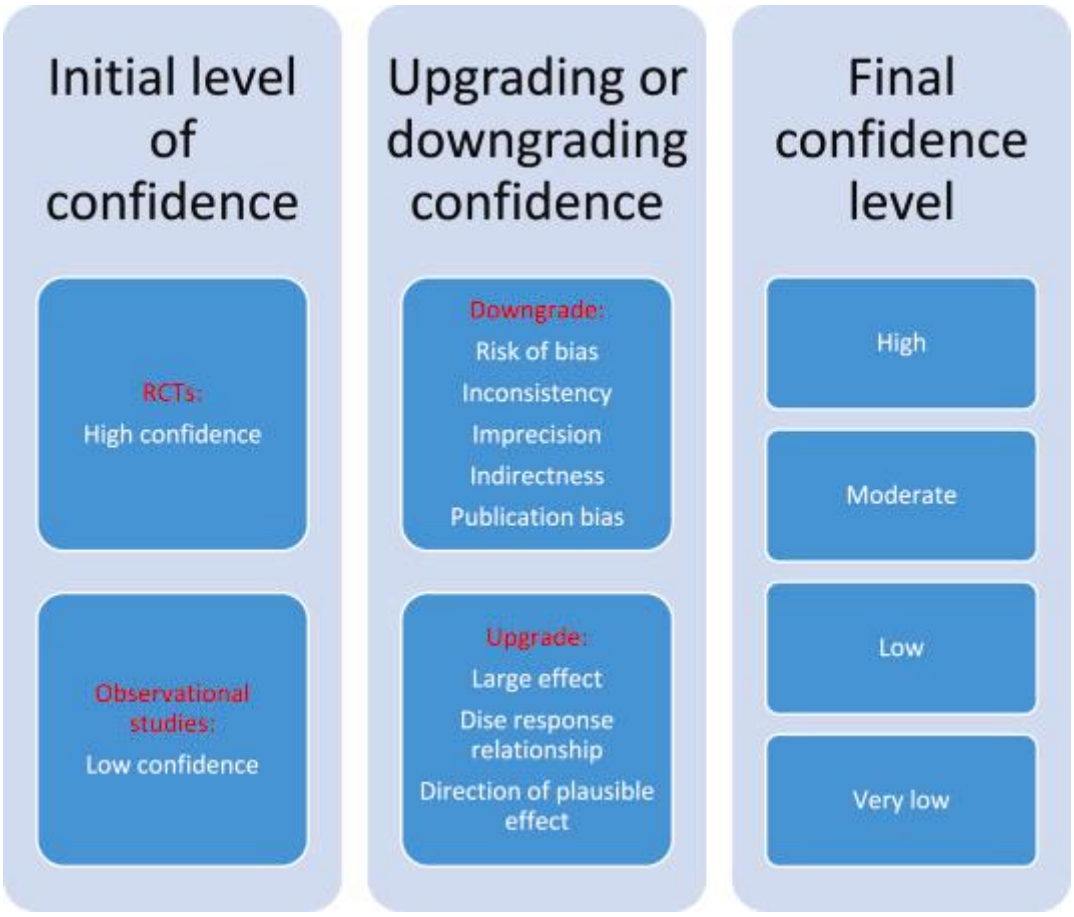
Stap 13: Beoordeel de inhoud van de richtlijn

Om een overzicht te maken van de aanbevelingen binnen de te evalueren richtlijnen werd een matrix opgesteld per genetische aandoening. Zo kunnen aanbevelingen van verschillende richtlijnen vergeleken worden en kan per aanbeveling de graad van evidentie worden vermeld indien deze gekend is. De gouden standaard voor de beoordeling van de evidentie is momenteel de GRADE tool. Dit is een internationaal erkende tool voor het beoordelen van de kwaliteit van evidentie en de sterkte van aanbevelingen in klinische richtlijnen. Dit geeft een overzichtelijk beeld van de huidige evidentie bij elke aanbeveling.

De kwaliteit van evidentie kan worden onderverdeeld in 4 niveau's:

(Zie Figuur 6)

- Hoog:
  - Zeer zeker dat het werkelijke effect dicht bij de schatting ligt.
  - Meestal gebaseerd op randomised controlled trials (RCT's) met een minimale hoeveelheid bias.
- Matig:
  - Redelijk zeker van de schatting, maar het werkelijke effect kan ervan afwijken.
  - Dit kan het gevolg zijn van beperkingen (zoals bias) in RCT's of goed uitgevoerde observationele studies.
- Laag:
  - Beperkte zekerheid omtrent de schatting, het werkelijke effect kan aanzienlijk verschillen.
  - Vaak gebaseerd op observationele studies.
- Zeer laag:
  - Weinig vertrouwen in de schatting, het werkelijke effect is waarschijnlijk zeer verschillend.
  - Zeer beperkt of gebrekkig bewijs zoals case studies of expert opinions.



Figuur 6. Approach to grading certainty (or confidence) in estimates.(11)

Op basis van de kwaliteit van evidentie en andere factoren zoals kosten/batenverhouding, potentiële ongewenste effecten en de voorkeuren van de patiënt, kan de sterkte van aanbeveling beoordeeld worden. Dit wordt uitgedrukt als een sterke of zwakke aanbeveling. De ideale sterke aanbeveling heeft een hoge kwaliteit van evidentie, een gunstige kosten/batenverhouding, minimale ongewenste effecten en weinig bezwaren van de patiënt. Deze aanbevelingen kunnen bij het merendeel van de patiënten gevolgd worden. Voor een zwakke aanbeveling dienen de voor- en nadelen voor de patiënt individueel bekeken te worden. Hierbij dient een shared-decision gemaakt te worden tussen arts, patiënt en eventuele familie of begeleiding om al dan niet de aanbevelingen te volgen.

De gepubliceerde richtlijnen voor de opvolging van DS, 22q11DS en NF1 betreffen vooral aanbevelingen voor screeningsonderzoeken of voor periodieke controles per specialisme. Deze aanbevelingen zijn zelden gebaseerd op gerandomiseerde gecontroleerde trials (RCT). Systematic reviews en meta-analyses zijn in sommige gevallen wel beschikbaar. De aanbevelingen voor de gekozen aandoeningen hebben, ondanks hun relatief hoge prevalentie, meestal een lage graad van evidentie. Het aantal studies waarbij de graad van evidentie van de aanbevelingen volgens de GRADE tool beoordeeld werd is beperkt. Een aantal studies vermelden sterke of zwakke aanbevelingen die niet steeds onderbouwd werden met literatuur. (Eerder expert opinions of common practice).

Stap 14: Beoordeel de consistentie van de richtlijnen

De beoordeling van de consistentie van de richtlijnen omvat de volgende drie evaluaties:

- Zoekstrategie en selectie van evidence ter ondersteuning van de aanbevelingen
- Consistentie tussen de geselecteerde evidence en de manier waarop deze werd samengevat en geïnterpreteerd
- Consistentie tussen de interpretatie van de evidence en de aanbevelingen

Deze beoordeling werd voor elk van de genetische aandoeningen uitgevoerd door een expert van desbetreffende genetische aandoeningen. Hierbij werden de bronnen van elke richtlijn onder de loep genomen. De zoekstrategie en de selectie van bronnen werd beoordeeld door middel van een evaluatie van de gebruikte databanken, zoekstrategieën, selectiecriteria en referenties. Hierbij werd gebruikgemaakt van de checklist in tool 13 van de ADAPTE manual.(7) Daarnaast werd de consistentie tussen de geselecteerde evidence, de interpretatie ervan en de daaruit voortkomende aanbevelingen beoordeeld aan de hand van de checklist in tool 14 van de ADAPTE manual.(7) Er werd onder andere nagegaan of de bronnen correct werden geïnterpreteerd en of de opgestelde aanbevelingen gebaseerd zijn op de evidentie uit deze bronnen. Indien dit niet het geval is werd gekeken of er een verklaring werd gegeven voor het afwijken van de bronnen zoals bij expert opinions van het panel. Verder werd de graad van evidentie voor de richtlijnen en de correctheid van het toewijzen hiervan ingeschat.

Stap 15: Beoordeel de aanvaardbaarheid en toepasbaarheid van de aanbevelingen.

Voor elke richtlijn dient te worden ingeschat of het aanvaardbaar is om deze in de praktijk te brengen voor de gekozen doelpopulatie. Er moet worden nagegaan of de populatie van de richtlijn en de doelpopulatie voldoende overeenkomen om de aanbevelingen te kunnen extrapoleren. Daarnaast moet bekeken worden of de groep die de richtlijnen zal gebruiken, in dit geval de huisartsen, in staat zijn om deze uit te voeren. Een evaluatie van de kennis, vaardigheden en beschikbare apparatuur/onderzoeksmethoden binnen de huisartspraktijk is noodzakelijk. Bovendien moeten eventuele hindernissen in kaart worden gebracht voor de implementatie van deze richtlijnen. Voorbeelden hiervan zijn conflicten met de huidige wetgeving of reeds aanwezige beleidsregels en onvoldoende middelen om de aanbevelingen uit te voeren. De aanvaardbaarheid en toepasbaarheid werden voor elke genetische aandoening gescoord door een expert met behulp van de checklist in tool 15 van de ADAPTE manual.(7)

Stap 16: Bekijk de beoordelingen

Hierbij wordt per richtlijn een overzicht gemaakt van de beoordelingen op kwaliteit, correctheid, relevantie en toepasbaarheid. Hierbij werden tools 12 tot en met 15 van de ADAPTE manual en de AGREE II tool gebruikt om te evalueren of de methodologie van de richtlijnen adequaat genoeg is en of deze richtlijnen geschikt zijn voor gebruik in de nieuwe context: huisartsgeneeskunde.(7,10)

Stap 17: Selecteer richtlijnen en aanbevelingen om een geadapteerde richtlijn te creëren

Op basis van bovenvermeld overzicht wordt beslist welke richtlijnen of specifieke aanbevelingen bruikbaar zijn voor adaptatie, en welke dienen te worden aangepast of afgewezen. Hierbij wordt elke geaccepteerde aanbeveling opgelijst met de graad van evidentie en de rationale achter deze aanbeveling. Indien een aanbeveling werd aangepast, wordt dit specifiek vermeld.

Stap 18: Stel een voorlopige versie op van de geadapteerde richtlijn.

In deze laatste stap van de adaptatiefase wordt een eerste versie gemaakt van de volledige geadapteerde richtlijn per genetische aandoening aan de hand van de checklist in tool 16 van de ADAPTE manual.(7)

Na indiening van deze masterproef zal contact opgenomen worden met WOREL (in samenwerking met CEBAM) voor een externe review van de aanbevelingen voor elke genetische aandoening afzonderlijk. Zo nodig kunnen nog aanpassingen gebeuren. Na goedkeuring wensen we deze aanbevelingen te publiceren in een afzonderlijke richtlijn voor elke aandoening zodat deze beschikbaar zijn voor alle huisartsen.

In de toekomst wordt nog een steekkaart ontwikkeld waarin een beknopt overzicht van deze geadapteerde richtlijnen overzichtelijk per genetische aandoening wordt weergegeven. Deze zal onder andere de “to do’s” bij een nieuwe diagnose, de alarmsymptomen voor doorverwijzing, de aanbevolen technische onderzoeken en hun indicaties en een overzicht van de aanbevolen periodieke controles in de tweede en/of derde lijn bevatten.

Literatuuronderzoek downsyndroom

Methoden downsyndroom (DS)

Stap 7: Bepaal de klinische vragen

De klinische vragen werden opgesteld volgens de structuur van een consultatie: anamnese, klinisch onderzoek, aanvullende onderzoeken en beleid. Dit om bij te dragen aan het snel en efficiënt opzoeken van relevante informatie. Er werd gekozen om een onderscheid te maken tussen kinderen en volwassenen, gezien de aanbevelingen kunnen verschillen naargelang de leeftijd.

Tabel 1. Klinische vragen omtrent patiënten met downsyndroom met bijhorende PIPOH-elementen (Population, Intervention, Professional, Outcome en Healthcare setting)

Vraag 1	Wat zijn de aandachtspunten tijdens de anamnese bij patiënten met downsyndroom?
Vraag 1A	Wat dient bevraagd te worden bij kinderen met downsyndroom?
P	Patiënten met downsyndroom onder de leeftijd van 18 jaar.
I	Bevragen van specifieke symptomen.
P	Huisartsen in België.
O	Tijdig opsporen van downsyndroom gerelateerde pathologie.
H	Toepasbaar binnen de huisartsgeneeskunde.
Vraag 1B	Wat dient bevraagd te worden bij volwassenen met downsyndroom?
P	Patiënten met downsyndroom boven de leeftijd van 18 jaar.
I	Bevragen van specifieke symptomen.
P	Huisartsen in België.
O	Tijdig opsporen van downsyndroom gerelateerde pathologie.
H	Toepasbaar binnen de huisartsgeneeskunde.
Vraag 2	**Wat zijn de aandachtspunten tijdens het klinisch onderzoek bij patiënten met downsyndroom?**
Vraag 2A	Welke klinische testen dienen specifiek te worden uitgevoerd bij kinderen met downsyndroom?
P	Patiënten met downsyndroom onder de leeftijd van 18 jaar.
I	Uitvoeren van specifieke klinische testen tijdens het klinisch onderzoek.
P	Huisartsen in België.
O	Tijdig opsporen van downsyndroom gerelateerde pathologie.
H	Toepasbaar binnen de huisartsgeneeskunde.
Vraag 2B	Welke klinische testen dienen specifiek te worden uitgevoerd bij volwassenen met downsyndroom?
P	Patiënten met downsyndroom boven de leeftijd van 18 jaar.
I	Uitvoeren van specifieke klinische testen tijdens het klinisch onderzoek.
P	Huisartsen in België.
O	Tijdig opsporen van downsyndroom gerelateerde pathologie.
H	Toepasbaar binnen de huisartsgeneeskunde.
Vraag 3	**Wanneer zijn aanvullende onderzoeken binnen de huisartsensetting geïndiceerd bij patiënten met downsyndroom?**
Vraag 3A	Welke aanvullende onderzoeken binnen de huisartsensetting zijn geïndiceerd bij kinderen met downsyndroom?
P	Patiënten met downsyndroom onder de leeftijd van 18 jaar.
I	Uitvoeren van aanvullende onderzoeken.
P	Huisartsen in België.
O	Tijdig opsporen van downsyndroom gerelateerde pathologie.
H	Toepasbaar binnen de huisartsgeneeskunde.
Vraag 3B	Welke aanvullende onderzoeken binnen de huisartsensetting zijn geïndiceerd bij volwassenen met downsyndroom?
P	Patiënten met downsyndroom boven de leeftijd van 18 jaar.
I	Uitvoeren van aanvullende onderzoeken.
P	Huisartsen in België.
O	Tijdig opsporen van downsyndroom gerelateerde pathologie.
H	Toepasbaar binnen de huisartsgeneeskunde.
Vraag 4	**Wat zijn de indicaties om een patiënt met downsyndroom door te verwijzen naar een specialist?**
Vraag 4A	Welke bevindingen zijn een indicatie om kinderen met downsyndroom door te verwijzen naar een specialist?
P	Patiënten met downsyndroom onder de leeftijd van 18 jaar.
I	Doorverwijzing naar een specialist.
P	Huisartsen in België.
O	Tijdig opsporen van downsyndroom gerelateerde pathologie
H	Toepasbaar binnen de huisartsgeneeskunde.
Vraag 4B	Welke bevindingen zijn een indicatie om volwassenen met downsyndroom door te verwijzen naar een specialist?
P	Patiënten met downsyndroom boven de leeftijd van 18 jaar.
I	Uitvoeren van aanvullende onderzoeken.
P	Huisartsen in België.
O	Tijdig opsporen van downsyndroom gerelateerde pathologie
H	Toepasbaar binnen de huisartsgeneeskunde.

Stap 8: Zoek naar richtlijnen en andere relevante documenten

Voor DS werden volgende zoektermen gehanteerd in de internationale databanken:

"Down Syndrome" [Mesh] AND "Guideline" [Publication Type]

Voor Google scholar werd “Downsyndroom/Down syndroom” of “syndroom van Down” in combinatie met “guidelines” gebruikt als zoektermen.

Via de internationale patiëntenorganisaties Global Downsyndrome foundation(12) en European Down syndroom association(13) werden respectievelijk volgende bronnen gevonden:

- Global Down Syndrome Foundation Medical Care Guidelines for Adults with Down Syndrome. (2020)(12)
- Health Care Guidelines for People with Down Syndrome (1998)(13)

Via Downsyndroom Vlaanderen en experte prof. dr. Van Buggenhout Griet werden volgende fysieke bronnen bekomen:

- Downpas zevende herziene druk (2019)(8)
- Downpas 18+ (2019)(9)

Via de Richtlijnendatabase werd volgende bron bekomen:

- Medische begeleiding van kinderen met downsyndroom (2025)(14)

Stap 9 + 10: Screen de gevonden richtlijnen + reduceer een groot aantal gevonden richtlijnen.

Bovenstaande zoekopdracht resulteerde in 42 bronnen in de internationale databanken. Na een eerste screening op basis van relevantie van de titel werden in de internationale databanken acht bronnen geselecteerd. Hiervan werden vier bronnen geëxcludeerd gezien deze ouder waren dan tien jaar. Eén bron werd geëxcludeerd gezien deze in het Spaans was en er geen Engelstalige versie beschikbaar was.

Via Google Scholar resulteerde dit in duizenden bronnen. Om dit aantal te reduceren werd gekozen om enkel de bronnen van de laatste tien jaar weer te geven en te filteren op relevantie.

Er werden zeven bronnen geselecteerd op basis van titel relevantie. Na een tweede screening op basis van abstract werden drie bronnen geselecteerd. Twee van deze bronnen waren dezelfde bronnen als in de screening via de internationale databanken.

Op basis van een screening naar de inhoud van de richtlijnen met de bovenvermelde klinische vragen in het achterhoofd, werd besloten om volgende bronnen te includeren:

- Global Down Syndrome Foundation Medical Care Guidelines for Adults with Down Syndrome. (2020)(12)
- Health Care Guidelines for People with Down Syndrome (1998)(13)
- Health Supervision for Children and Adolescents With Down Syndrome (2022)(5)

- Downpas zevende herziene druk (2019)(8)
- Downpas 18+ (2019)(9)
- Medische begeleiding van kinderen met downsyndroom (2025)(14)

Beide Downpassen werden ontwikkeld als een hulpmiddel voor ouders en bevatten een beknopte opsomming van aanbevelingen en info over de aandoening. Deze werden niet gebruikt om te adapteren, maar eerder om een beeld te krijgen van de huidige Belgische richtlijnen omtrent de zorg voor kinderen en volwassenen met downsyndroom.

Stap 11: Beoordeel de kwaliteit van richtlijnen:

Met behulp van het AGREE II instrument(10) werden volgende scores bekomen voor de richtlijnen:

Tabel 2. AGREE II-scores richtlijnen downsyndroom.

Global Down Syndrome Foundation Medical Care Guidelines for Adults with Down Syndrome(12)				
AGREE II (score op 7)	Dr. M. Verbeke	Prof. Dr. J. Breckpot	Prof. Dr. G. Van Buggenhout	Gemiddelde
Onderwerp en doel	7	7	7	7
Betrokkenheid van belanghebbenden	6	7	7	7
Methodologie	7	6	6	6
Helderheid en presentatie	6	6	7	6
Toepassing	5	5	5	5
Onafhankelijkheid van de opstellers	7	7	7	7
	38	38	39	**38**

Health Supervision for Children and Adolescents With Down Syndrome(5)				
AGREE II (score op 7)	Dr. M. Verbeke	Prof. Dr. J. Breckpot	Prof. Dr. G. Van Buggenhout	Gemiddelde
Onderwerp en doel	7	6	7	7
Betrokkenheid van belanghebbenden	5	5	7	6
Methodologie	4	3	3	3
Helderheid en presentatie	6	6	6	6
Toepassing	4	5	4	4
Onafhankelijkheid van de opstellers	6	7	7	7
	32	32	34	**33**

Medische begeleiding van kinderen met downsyndroom(14)				
AGREE II (score op 7)	Dr. M. Verbeke	Dr. L. Sevenants	Prof. Dr. G. Van Buggenhout	Gemiddelde
Onderwerp en doel	7	7	7	7
Betrokkenheid van belanghebbenden	6	7	7	7
Methodologie	7	5	6	6
Helderheid en presentatie	7	7	7	7
Toepassing	6	2	7	5

Onafhankelijkheid van de opstellers	7	7	7	7
	40	35	41	**39**

Op basis van de gemiddelde scores werd de volgende rangschikking opgesteld.

1. Medische begeleiding van kinderen met downsyndroom (2025)(14)
2. Global Down Syndrome Foundation Medical Care Guidelines for Adults with Down Syndrome. (2020)(12)
3. Health Supervision for Children and Adolescents With Down Syndrome (2022)(5)

Stap 12: Beoordeel de actualiteit van de richtlijn

Reeds voor de AGREE II beoordeling werd besloten om Health Care Guidelines for people with Down Syndrome (1998)(13) te excluderen gezien deze richtlijn ver buiten het vooropgesteld interval valt. (2013 - heden). De drie andere studies werden geïncludeerd.

Stap 13: Beoordeel de inhoud van de richtlijn

Een matrix van aanbevelingen werd opgesteld met vermelding van graad van evidentie indien vermeld (supplementaire tabel 1). Deze werd opgesteld door Dr. Marcellino Verbeke en beoordeeld door Prof. Dr. Griet Van Buggenhout.

Stap 14: Beoordeel de consistentie van de richtlijnen

Prof. Dr. Griet Van Buggenhout beoordeelde de consistentie van de drie richtlijnen omtrent downsyndroom aan de hand van tool 13 en 14 van de ADAPTE manual(7) (supplementaire tabel 4 en 5).

Stap 15: Beoordeel de aanvaardbaarheid en toepasbaarheid van de aanbevelingen.

Prof. Dr. Griet Van Buggenhout beoordeelde de consistentie van de drie richtlijnen omtrent downsyndroom aan de hand van tool 15 van de ADAPTE manual(7) (supplementaire tabel 5).

Resultaten downsyndroom

Stap 16: Bekijk de beoordelingen.

1) Global Down Syndrome Foundation Medical Care Guidelines for Adults with Down Syndrome. (2020)(12)

   - AGREE II: gemiddelde score 38/42, aanbevolen voor gebruik door alle reviewers.
   - Publicatiedatum van de studie: Deze studie werd gepubliceerd in 2020, wat binnen het vooropgestelde interval valt, en werd geïncludeerd.
   - Matrix: Voor het grootste deel van de aanbevelingen van de matrix waren in elk van de drie studies aanbevelingen terug te vinden. Het merendeel van de aanbevelingen kan bijgevolg vergeleken worden tussen de studies. De aanbevelingen in beide Downpassen werden erbij gevoegd ter vergelijking.
   - Zoekstrategie beperkingen (tool 13): Er werden geen keywords gebruikt.
   - Consistentie tussen evidentie, interpretatie en aanbevelingen beperkingen (tool 14): Onduidelijk of de statistische analyses bij een meta-analyse correct werden uitgevoerd en of er een sensitiviteitsanalyse en test voor heterogeniteit werd uitgevoerd.
   - Er waren geen beperkingen omtrent aanvaardbaarheid en toepasbaarheid. (tool 15)

2) Health Supervision for Children and Adolescents With Down Syndrome (2022)(5)

   - AGREE II: gemiddelde score 33/42, aanbevolen voor gebruik door alle reviewers.
   - Publicatiedatum van de studie: Deze studie werd gepubliceerd in 2022, wat binnen het vooropgestelde interval valt, en werd geïncludeerd.
   - Matrix: Voor het grootste deel van de stellingen van de matrix waren in elk van de drie studies aanbevelingen terug te vinden. Het merendeel van de aanbevelingen kan bijgevolg vergeleken worden tussen de studies. De aanbevelingen in beide Downpassen werden erbij gevoegd ter vergelijking.
   - Zoekstrategie beperkingen (tool 13): Er werden geen keywords gebruikt. Geen informatie omtrent welk tijdsinterval van bronnen werd gehanteerd. Geen screening of er in verschillende talen werd gezocht. Details omtrent de zoekstrategieën ontbreken. Onduidelijk of de sneeuwbalmethode gebruikt werd. Onduidelijk of de literatuurlijsten handmatig werden overlopen.
   - Consistentie tussen evidentie, interpretatie en aanbevelingen beperkingen (tool 14): Onduidelijk of er een laag risico is op het missen van relevante evidentie op basis van de zoekstrategie. De criteria voor de selectie van evidentie werden niet vermeld. De criteria voor de kwaliteit en geldigheid van de studies werden onvoldoende besproken. Er werd niet gecontroleerd of de statistische analyses bij een meta-analyse correct werden uitgevoerd en of er een sensitiviteitsanalyse en test voor heterogeniteit werd

uitgevoerd. Onduidelijk of de aanbevelingen gebaseerd zijn op de conclusies van de evidentie. De kracht van evidentie per aanbeveling werd niet vermeld. Onduidelijk of de voordelen en risico's van de aanbevelingen tegen elkaar werden afgewogen.

- Aanvaardbaarheid en toepasbaarheid beperkingen. (tool 15): Onduidelijk of de kracht van evidentie de graad van aanbeveling ondersteunt.

3) Medische begeleiding van kinderen met downsyndroom (2025)(14)

- AGREE II: gemiddelde score 37/42, aanbevolen voor gebruik door alle reviewers.
- Leeftijd van de studie: Deze studie werd gepubliceerd in 2025, wat binnen het vooropgestelde interval valt, en werd geïncludeerd.
- Matrix: Voor het grootste deel van de stellingen van de matrix waren in elk van de drie studies aanbevelingen terug te vinden. Het merendeel van de aanbevelingen kan bijgevolg vergeleken worden tussen de studies. De aanbevelingen in beide Downpassen werden erbij gevoegd ter vergelijking.
- Zoekstrategie beperkingen (tool 13): Er werden keywords gebruikt, maar deze werden niet gecombineerd. Onduidelijk of de sneeuwbalmethode gebruikt werd.
- Er waren geen beperkingen omtrent de consistentie tussen evidentie, interpretatie en aanbevelingen (tool 14)
- Er waren geen beperkingen omtrent aanvaardbaarheid en toepasbaarheid. (tool 15)

Stap 17: Selecteer richtlijnen en aanbevelingen om een geadapteerde richtlijn te creëren.

De aanbevelingen werden per orgaansysteem of per specialisme opgesomd in onderstaande tabel met vermelding van de evidentie en de rationale. De kracht van evidentie werd enkel vermeld in de Nederlandse richtlijnen.(14) Dit gebeurde aan de hand van de GRADE-tool.(11) (zie stap 13 algemene methoden)

Tabel 3. Overzicht van aanbevelingen per orgaansysteem/specialisme met evidentie en rationale voor downsyndroom.

Aanbeveling	Evidentie	Rationale
Cardiologie		
Verwijs naar een kindercardioloog voor de leeftijd van 4 weken indien nog geen echocardiografie werd uitgevoerd.	Er wordt verwezen naar eerdere aanbevelingen of een meta-analyse waarin de aanbeveling opgenomen is.(15–17)	Congenitale hartafwijkingen zijn frequent bij kinderen met DS (43%) en dienen tijdig opgespoord te worden om een behandelplan op te stellen.(16,18)
Screening en management van cardiovasculaire risicofactoren wordt aanbevolen volgens de algemene richtlijnen voor de bevolking.	Zwak aanbevolen Er wordt verwezen naar eerdere aanbevelingen of een meta-analyse waarin de aanbeveling opgenomen is.(19)	Personen met DS hebben een verhoogd risico op CVA's.(risk ratio 2,70 met 95% CI: 2,08 - 3,53) Vroege opsporing en management van de verschillende risicofactoren kan het risico potentieel verlagen.(19)
Pneumologie		
Volgende vaccinaties/profylaxe worden aangeraden: - basisvaccinatieschema - RSV profylaxe (Nirsevimab) Opmerking: Dit wordt in België ondertussen aanbevolen voor alle zuigelingen voor hun eerste RSV-seizoen, waarbij de moeder tijdens de zwangerschap nog geen	Sterk aanbevolen: Griep en influenza vaccinatie Er wordt verwezen naar eerdere aanbevelingen of een meta-analyse waarin de aanbeveling opgenomen is.(24–27)	Personen met DS hebben een verhoogd risico op ernstige complicaties bij infecties, waaronder RSV, griep en pneumococcen.(28–30) Vaccineren voor deze pathogenen kan het aantal ernstige complicaties, ziekenhuisopnames en de mortaliteit doen dalen.(24–27,31–35)

profylaxe kreeg.(20) - Pneumokokkenvaccinatie (welk type afhankelijk van de Belgische aanbevelingen: Prevenar 20 of Prevenar 21)(21,22) - Griepvaccinatie (welk type afhankelijk van de Belgische aanbevelingen: standaard gedoseerd, hoog gedoseerd of met adjuvans)(23)		
Slaaponderzoek/polysomnografie wordt aanbevolen bij tekenen van OSAS.(zoals snurken, schokkende ademhaling, nachtelijke onrust en overmatige slaperigheid overdag.)	Er wordt verwezen naar eerdere aanbevelingen of een meta-analyse waarin de aanbeveling opgenomen is.(36–38)	Personen met DS hebben een verhoogd risico (>50% prevalentie) op OSAS vanwege potentiële structurele afwijkingen van het gelaat en de orofarynx.(36) Daarnaast hebben ze vaak een grotere tong en een lagere spiertonus. Vroege detectie en behandeling van OSAS kan de gerelateerde morbiditeit reduceren.(37)
<u>Oftalmologie</u>		
Verwijzing naar de oftalmoloog wordt **bij kinderen** aanbevolen op volgende momenten: - na de geboorte - 6 maanden - 2 jaar - Daarna om de 2 jaar. **Bij volwassen:** Aanbevolen om de 2 jaar.	Er wordt verwezen naar eerdere aanbevelingen of een meta-analyse waarin de aanbeveling opgenomen is.(39–41)	Personen met DS hebben een verhoogd risico op diverse oogaandoeningen waaronder cataract (4-37%), strabisme (15-47%), nystagmus (6-33%) en refractieafwijkingen.(42)
<u>NKO</u>		
Na de geboorte wordt een ALGO gehoorscreening test aanbevolen volgens de standaard screening op de leeftijd van 1 maand, daarna jaarlijks audiometrie via verwijzing naar de NKO arts	Expert opinion/common practice	Personen met DS hebben een verhoogd risico op gehoorverlies (60-80%). Structurele afwijkingen van het buitenoor, het middenoor, en de buis van Eustachius zorgen voor een verhoogd risico op infectie

Bij volwassen: Jaarlijkse audiometrie		en cerumenproppen, leidend tot conductief gehoorverlies. Afwijkingen van het binnenoor zorgen dan weer voor perceptief gehoorverlies.(43,44) Vroegtijdige opsporing en behandeling kan de kans op een ontwikkelingsachterstand reduceren en de levenskwaliteit verbeteren.(45–47)
Otoscopie wordt jaarlijks aanbevolen.	Expert opinion/common practice	Opsporen van otitis media en cerumenproppen (zie supra)
Verwijs naar een logopedist en/of lactatiedeskundige met ervaring met DS ter opvolging van de (taal)ontwikkeling en voeding.	Expert opinion/common practice	Personen met downsyndroom hebben vaak een vertraagde taalontwikkeling en moeilijkheden met de voeding vanwege de lage spiertonus, structurele afwijkingen van het gelaat en de cognitieve beperkingen. Een logopedist kan mogelijks de communicatie skills optimaliseren zowel verbaal als met behulp van SMOG.(48) Ernstige voedingsproblemen komen vaker voor (26,5%).Hier kan een logopedist of lactatiedeskundige hulp bieden.(49)
MKA		
Tandartscontrole 2 keer per jaar aanbevolen.	Expert opinion/common practice	Personen met downsyndroom hebben een verhoogde kans op tandproblemen, mede door structurele afwijkingen zoals agenese van tandelementen in het volwassen gebit (60%)(50), maar ook door gedrag zoals mondademen

		(lage spiertonus), bruxisme (42%-67%)(51) en suboptimale reiniging van de tanden leidend tot cariës en parodontitis (33-49 %)(52)
<u>Neurologie</u>		
Jaarlijkse screening voor dementie wordt aangeraden vanaf de leeftijd van 40 jaar met behulp van de NTG-EDSD(53) (Eventueel via een orthopedagoge)	<u>Sterk aanbevolen</u> Er wordt verwezen naar eerdere aanbevelingen of een meta-analyse waarin de aanbeveling opgenomen is.(54,55)	Personen met downsyndroom hebben een sterk verhoogd risico op het ontwikkelen van dementie (Circa 80% heeft symptomen van Alzheimer dementie boven de leeftijd van 65 jaar).(56) Vaak presenteert dit zich als gedragsveranderingen, apathie, sociale isolatie etc. voor geheugenproblematiek opgemerkt wordt. Een vroege diagnose maakt tijdige ondersteuning, eventuele medicatie en proactieve zorgplanning mogelijk voor de patiënt en mantelzorgers.(55)
Aanbeveling om bij vermoeden van dementie eerst op zoek te gaan naar een alternatieve oorzaak voor de symptomen alvorens de diagnose dementie wordt gesteld.	<u>Zwak aanbevolen</u> Er wordt verwezen naar eerdere aanbevelingen of een meta-analyse waarin de aanbeveling opgenomen is.(54,55)	Andere pathologieën kunnen zich gelijkaardig presenteren. Voorbeelden hiervan zijn: - Gehoorproblemen - Hypothyreoïdie - Bijwerkingen van medicatie - Depressie - Vermoeidheid door OSAS - Chronische pijn - CVA (eerder acuut)
Jaarlijkse screening via klinisch neurologisch onderzoek voor cervicale myelopathie in kader van atlanto-axiale instabiliteit wordt aanbevolen.	Expert opinion/common practice	Personen met downsyndroom hebben een verhoogd risico op atlanto-axiale instabiliteit (6,8-27%) ten gevolge van ligamentaire laxiteit. Meestal is dit asymptomatisch. Er is een onduidelijke correlatie

Volgende beeldvorming kan overwogen worden bij tekenen van atlanto-axiale instabiliteit: RX en/of MRI cervicale wervelzuil bij symptomen van cervicale myelumcompressie, aanhoudende nekpijn of verminderde range of motion van de nek.		tussen atlanto-axiale instabiliteit en neurologische symptomen.(57) Volgende alarmsymptomen kunnen optreden: - Aanhoudende nekpijn met stijfheid - Afwijkende mobiliteit van de nek zoals torticollis - Krachtsvermindering in de ledematen - Afwijkend gangpatroon - Moeilijkheden met vasthouden van objecten - Incontinentie (zowel urine als faeces)
<u>Psychiatrie</u>		
Aanbevolen om te verwijzen naar een psychiater bij vermoeden van een psychiatrische stoornis	<u>Zwak aanbevolen</u> Expert opinion/common practice	Personen met downsyndroom hebben een verhoogd risico op psychiatrische stoornissen. Deze hebben echter zeer uiteenlopende gegevens omtrent prevalentie.(14) Zoals: - Depressie - Angststoornissen - OCD - Psychose - ASS (5 tot 42%) - ADHD (15 tot 56 %)
Overweeg de diagnose kindermishandeling bij onverklaarde of verdachte symptomen.	Expert opinion/common practice	Kinderen met een beperkingen heb een hoger risico om slachtoffer te worden van kindermishandeling. (hazard ratio = 1,74, 95%CI:1,68-1,80)(58)

		Voorbeelden hiervan zijn seksueel misbruik, neglect en verbale of fysieke agressie (bijvoorbeeld door gefrustereerde mantelzorgers)
<u>Endocrinologie</u>		
Een bloedafname wordt aanbevolen op volgende leeftijden: **Kinderen:** - geboorte - 6 maanden - 12 maanden - Daarna jaarlijks Bepaal: - Nuchtere glycemie - TSH en T4 - anti-TPO (indien TSH gestegen) **Volwassenen met obesitas:** Bepaal vanaf 21 jarige leeftijd om de 2 jaar: - nuchtere glucose (overweeg HbA1c als screening) - TSH **Volwassen zonder obesitas:** Bepaal vanaf 30 jarige leeftijd om de 3 jaar: - Nuchtere glucose (overweeg HbA1c screening) - TSH Opm: Screening voor coeliakie te overwegen voor de leeftijd van 2 jaar via genetische testen (HLA DQ2/DQ8), verwijs hiervoor	<u>Zwak aanbevolen</u> Expert opinion/common practice	Personen met DS hebben een verhoogd risico op type 1 diabetes (0,38% met 95% CI; 0,17-0,75 en een 4,2 keer hogere prevalentie)(59), en vermoedelijk ook op type 2 diabetes (mogelijks gerelateerd aan verhoogde prevalentie obesitas). Vroege opsporing en behandeling kan de diverse complicaties van diabetes voorkomen of reduceren.(60) Daarnaast is er een verhoogd risico op zowel hypothyreoïdie (congenitaal: 28-35 keer hogere prevalentie, subklinisch: 7-40%) als hyperthyreoïdie (0,66% ten opzichte van 0,02%) Vroege opsporing en behandeling kunnen op jonge leeftijd voorkomen dat de ontwikkeling suboptimaal verloopt.(61) Verder is er een verhoogd risico op coeliakie (4-6%, 10 keer hogere prevalentie), wat vaak initieel asymptomatisch is of gepaard gaat met aspeficieke klachten zoals buikpijn en diarree, wat kan leiden tot malnutritie en daaruit volgende

naar de pediater. Indien HLA positief of ongekend: aanbevolen om om de 2 jaar te screenen via totaal IgA en tTG-IgA.		problemen.(62,63)
Opvolging van volgende parameters wordt aanbevolen: **Bij kinderen:** - Gewicht - Lengte - BMI - Hoofdomtrek Evaluatie via DS specifieke groeicurves: CDC growth charts(64) Opm: Vanaf 10 jaar via standaard groeicurves voor BMI. **Bij volwassenen:** - Lengte - Gewicht - BMI	Expert opinion/common practice	Kinderen met DS volgen meestal een ander groeipatroon, resulterend in een kleiner gestalte. Aangepaste groeicurves zijn hierdoor noodzakelijk.(65) Bij een patiënt die afwijkt van zijn groeicurve dient een onderliggende oorzaak gezocht te worden. Enkele voorbeelden: - Malnutritie - Congenitale hartafwijkingen - Hypothyreoïdie - Coeliakie - Groeihormoondeficiëntie
<u>Urologie/nefrologie:</u>		
Een jaarlijkse controle van de nierfunctie via bloedafname wordt aanbevolen.	Expert opinion/common practice	Personen met DS hebben een hoger risico op een verlaagde nierfunctie ten gevolge van structurele afwijkingen (3,2-9%)(66,67) en frequentere infecties.
Een jaarlijks onderzoek van de testes wordt aanbevolen. Verwijs naar een uroloog indien de testes nog niet ingedaald zijn voor de leeftijd van 6 maanden.	Expert opinion/common practice	Personen met downsyndroom hebben een hoger risico op cryptorchidie (6,52%)(68), wat een verhoogd risico op testiculaire maligniteiten met zich meebrengt.(69)
<u>Gynaecologie</u>		
Bespreking van menarche, seksualiteit, contraceptie en risico's rond zwangerschap bij patiënten met	Expert opinion/common practice	Deze info kan helpen bij het verwerken van de fysieke en mentale veranderingen in de puberteit, bij het opsporen

downsyndroom wordt aanbevolen wanneer u hen in staat acht om deze info te verwerken.		van eventuele seksuele mishandeling en kan potentieel ongewenste zwangerschappen voorkomen.
Periodieke screening via uitstrijkje wordt aanbevolen volgens de richtlijnen voor de volledige populatie	Expert opinion/common practice	Personen met een verstandelijke beperking hebben een lagere participatiegraad voor het bevolkingsonderzoek dan de rest van de populatie.(70) Ondanks het lagere risico op baarmoederhalskanker (minder frequent seksueel actief), blijft dit een nuttige screening tool in deze populatie, vooral indien de persoon seksueel actief is. (Zie risico op mishandeling)
Orthopedie		
Volgende beeldvorming kan overwogen worden: - Bij tekenen van scoliose: RX wervelkolom. - Bij risicofactoren osteoporose: Botdensitometrie.	Expert opinion/common practice	Naast het verhoogd risico op atlanto-axiale instabiliteit, hebben personen met downsyndroom een verhoogd risico op het ontwikkelen van scoliose (9,4%)(71) en osteoporose.(72)
Dermatologie		
Regelmatige screening op huidafwijkingen wordt aanbevolen.	Expert opinion/common practice	Personen met downsyndroom hebben een verhoogd risico op huidinfecties zoals tinea pedis, onychomycosis en cellulitis.(73–76) Dit is vaak te wijten aan immuniteitsproblemen en/of gebrekkige hygiëne.

Hematologie		
Een bloedafname met bepalen van complet formule en differentie wordt aanbevolen bij tekenen van leukemie: - Verhoogde bloedingsneiging - Chronische vermoeidheid - Frequente infecties - Onverklaarde koorts - Nachtzweten - Onverklaard gewichtsverlies - Veralgemeende bot en gewrichtspijn - hepato/splenomegalie	Expert opinion/common practice	Personen met downsyndroom hebben een verhoogd risico (10 tot 20 keer hoger) op leukemie (vooral AML en ALL). Meestal ten gevolge van een mutatie in het GATA1 gen op chromosoom 21.(77,78)
Hulp bij educatie en functioneren in de samenleving		
Overweeg een gesprek bij overgangsfases in het leven: - Verschillende schoolfases - School naar werk - Zelfstandig leven - Wat als de ouders er niet meer zijn? - Relaties en samenwonen	Expert opinion/common practice	Grote levensveranderingen zorgen voor een grote hoeveelheid stress, wat bij personen met downsyndroom vaak leidt tot angst, frustraties, sociale isolatie en regressie van vaardigheden. Proactieve en eerlijke communicatie omtrent de veranderingen in de toekomst kan zorgen voor een betere copingstrategie, wat bovenstaande problematiek kan reduceren.
Kinderen: Overweeg verwijzing naar een multidisciplinair team gespecialiseerd in downsyndroom indien dit nog niet gebeurd is. (Bijvoorbeeld een COS) **Volwassenen:** In functie van noodzaak: verwijzing sociaal assistent (bijvoorbeeld via OCMW)	Expert opinion/common practice	Personen met downsyndroom hebben vaak een matige tot ernstige cognitieve beperking met een eerder laag IQ. Het opsporen van deze beperkingen is noodzakelijk om een individueel leertraject uit te werken bij kinderen.(79)

voor hulp bij complexere dagdagelijkse taken zoals administratie en financiën		Bij volwassenen dient de nodige hulp bij de complexere dagdagelijkse taken voorzien te worden waar mogelijk om hun zelfstandigheid te optimaliseren.

ADHD: attention deficit hyperactivity disorder, ALL: acute lymfatische leukemie, AML: acute myeloïde leukemie, ASS: autisme spectrum stoornis, CDC: Centers for Disease Control and Prevention, CI: confidence interval, COS: centrum voor ontwikkelingsstoornissen, CVA: cerebrovasculair accident, DS: downsyndroom, NKO: Neus-, keel- en oorziekten, NTG-EDSD: National Task Group on Intellectual Disabilities and Dementia Practices Early Detection Screen for Dementia , OCD: Obsessieve-Compulsieve Stoornis, OCMW: Openbaar Centrum voor Maatschappelijk Welzijn, OSAS: obstructief slaapapnoe syndroom, RSV: respiratoir syncytieel virus, SMOG: spreken met ondersteuning van gebaren

Stap 18: Stel een voorlopige versie op van de geadapteerde richtlijn.

1) Overzicht materiaal

- Gebruikte richtlijnen:
    - Global Down Syndrome Foundation Medical Care Guidelines for Adults with Down Syndrome. (2020)(12)
    - Health Supervision for Children and Adolescents With Down Syndrome (2022)(5)
    - Medische begeleiding van kinderen met downsyndroom (2025)(14)
- Adaptatie Panel:
    - Dr. Marcellino Verbeke: Huisarts in opleiding, KU Leuven
    - Prof. Dr. Jeroen Breckpot: Departement Menselijke Erfelijkheid, UZ Leuven
    - Prof. Dokter Griet Van Buggenhout: Departement Menselijke Erfelijkheid, UZ Leuven

2) Inleiding en achtergrond

Zie voorlopige versie.

3-5) Reikwijdte, doel, doelpubliek en doelpopulatie

Opstellen van richtlijnen voor Belgische huisartsen voor opvolging en doorverwijzing naar de tweede of derde lijn bij personen met DS.

6) Klinische vragen (Voor kinderen en volwassenen)

- Wat zijn de aandachtspunten tijdens de anamnese bij patiënten met DS?
- Wat zijn de aandachtspunten tijdens het klinisch onderzoek bij patiënten met DS?
- Wanneer zijn aanvullende onderzoeken binnen de huisartsensetting geïndiceerd bij patiënten met DS?
- Wat zijn de indicaties om een patiënt met DS door te verwijzen naar een specialist?

7-8) Aanbevelingen en ondersteunende evidentie

Zie stap 17

Voorlopige versie:

Inleiding:

Downsyndroom (DS) is een genetische aandoening die wordt veroorzaakt door de aanwezigheid van een extra kopie van chromosoom 21 (trisomie 21). De prevalentie in België wordt geschat op 1 op 2500 levendgeborenen, al varieert dit cijfer afhankelijk van maternale leeftijd en prenatale screening. De incidentie is drastisch gedaald na introductie van de NIPT test.(2) Dankzij de evolutie in de medische zorg is de levensverwachting van personen met DS de afgelopen decennia aanzienlijk toegenomen, waardoor een gestructureerde en levenslange opvolging in de eerste lijn steeds belangrijker wordt.

Personen met DS vertonen een kenmerkend klinisch profiel met zowel cognitieve, somatische als psychosociale aspecten. Frequent voorkomende medische problemen zijn onder andere congenitale hartafwijkingen, hypothyreoïdie, gehoor- en visusstoornissen, en een verhoogde vatbaarheid voor infecties. Daarnaast komen gastro-intestinale aandoeningen, slaapapneu en orthopedische problemen vaker voor. Op cognitief vlak is er sprake van een matige tot ernstige beperking. Er is bovendien een verhoogd risico op vroegtijdige ontwikkeling van dementie in vergelijking met zowel de algemene populatie als personen met een verstandelijke beperking.

Voor huisartsen is het essentieel om deze verhoogde risico's systematisch op te volgen via preventieve screening om problemen tijdig te detecteren en hierop in te spelen. Een proactieve, gestructureerde aanpak met behulp van een multidisciplinaire samenwerking draagt bij aan een betere levenskwaliteit.

Aanbevelingen per specialiteit:

Cardiologie:

Bij kinderen met DS wordt aanbevolen om te verwijzen naar een kindercardioloog vóór de leeftijd van 4 weken indien er nog geen echocardiografisch onderzoek werd uitgevoerd. Congenitale hartafwijkingen komen frequent voor bij personen met DS en hebben een belangrijke impact op morbiditeit en mortaliteit (43%).(16,18) Vroege opsporing via echocardiografie is essentieel om tijdig een geïndividualiseerd behandel- en opvolgplan op te stellen via de (kinder)cardioloog.(15–17)

Daarnaast wordt aanbevolen om bij personen met DS systematisch te screenen vanaf de leeftijd van 40 jaar op cardiovasculaire risicofactoren en deze te behandelen volgens de algemene richtlijnen voor de bevolking. Hierbij kan gebruik gemaakt worden van de risicotabellen voor de algemene bevolking (SCORE).(80) Personen met DS hebben een verhoogd risico op CVA's. (risk ratio: 2,70 met 95% CI: 2,08-3,53)(19) Door vroegtijdige opsporing en adequate behandeling van risicofactoren zoals hypertensie, dyslipidemie en diabetes kan het risico op deze complicaties worden gereduceerd.(81)

Pneumologie:

Bij personen met DS wordt aanbevolen om specifieke vaccinaties en profylactische maatregelen te voorzien, waaronder RSV-profylaxe (nirsevimab), pneumokokkenvaccinatie en jaarlijkse griepvaccinatie. Hierbij dient opgemerkt te worden dat RSV-profylaxe inmiddels algemeen wordt aanbevolen in België voor alle zuigelingen waar tijdens hun eerste RSV-

seizoen en vaak worden toegediend door de pediater (Indien de moeder de profylaxe nog niet kreeg). Kinderen die deze nog niet ontvangen hebben, kunnen uitgenodigd worden om dit te bespreken. Personen met DS hebben een verhoogd risico op ernstige complicaties bij infecties met RSV, influenza en pneumokokken. Deze infecties kunnen vaker leiden tot hospitalisatie en verhoogde mortaliteit in deze populatie. Preventieve vaccinatie en profylaxe kunnen het aantal ernstige infecties, ziekenhuisopnames en mortaliteit reduceren.(24–27,31–35)

Verder wordt aanbevolen om een slaaponderzoek of polysomnografie uit te voeren bij klinische tekenen die wijzen op obstructief slaapapneusyndroom (OSAS) zoals snurken, schokkende ademhaling, nachtelijke onrust en overmatige slaperigheid overdag.. Personen met DS hebben een verhoogd risico op OSAS (>50% prevalentie)(36), onder andere door structurele afwijkingen van het gelaat en de orofarynx, macroglossie en een verminderde spiertonus. Vroege detectie en behandeling van OSAS is belangrijk, aangezien dit kan bijdragen aan het verminderen van geassocieerde morbiditeit, zoals cognitieve problemen, gedragsstoornissen en cardiovasculaire complicaties.(36–38)

Oftalmologie:

Bij kinderen met DS wordt aanbevolen om systematisch te verwijzen naar een oftalmoloog op vaste tijdstippen: kort na de geboorte, op de leeftijd van 6 maanden, 2 jaar en vervolgens om de 2 jaar. Bij volwassenen wordt eveneens een tweejaarlijkse oftalmologische controle aanbevolen. Personen met DS hebben een verhoogd risico op diverse oogaandoeningen, waaronder cataract (4-37%), strabisme (15- 47%), nystagmus (6- 33%) en refractieafwijkingen.(42) Deze aandoeningen kunnen een belangrijke impact hebben op de visuele ontwikkeling en het functioneren, maar zijn niet altijd onmiddellijk klinisch merkbaar. Regelmatige screening maakt vroegtijdige detectie en behandeling mogelijk, wat essentieel is om visuele beperkingen te voorkomen of te beperken en de algemene ontwikkeling en levenskwaliteit te optimaliseren.(39–41)

NKO:

Bij kinderen met DS wordt aanbevolen om na de geboorte een gehoorscreening uit te voeren via de ALGO-test, conform de standaard screening rond de leeftijd van 1 maand. Nadien wordt een jaarlijkse audiometrie aanbevolen via verwijzing naar een NKO-arts. Ook bij volwassenen wordt een jaarlijkse audiometrische controle aanbevolen.

Personen met DS hebben een verhoogd risico op zowel conductief als perceptief gehoorverlies. (60-80%)(43,44) Structurele afwijkingen van het buitenoor, middenoor en de buis van Eustachius verhogen de kans op otitis media en cerumenproppen, wat kan leiden tot conductief gehoorverlies. Daarnaast kunnen afwijkingen van het binnenoor aanleiding geven tot perceptief gehoorverlies.(43,44) Vroegtijdige opsporing en behandeling van gehoorproblemen zijn essentieel om ontwikkelingsachterstand te beperken en de levenskwaliteit te verbeteren.(45–47)

Daarnaast wordt aanbevolen om jaarlijks een otoscopie uit te voeren om vroegtijdig frequente problemen zoals otitis media en cerumenproppen op te sporen, die vaak bijdragen aan gehoorverlies in deze populatie.

Verder wordt aanbevolen om te verwijzen naar een logopedist en/of lactatiedeskundige met ervaring met DS voor de opvolging van de taalontwikkeling en voedingsproblemen. Kinderen

met DS vertonen vaak een vertraagde taalontwikkeling en moeilijkheden met voeding, onder meer door een lage spiertonus, structurele gelaatsafwijkingen en cognitieve beperkingen. Logopedische begeleiding kan bijdragen aan het optimaliseren van communicatieve vaardigheden, zowel verbaal als met ondersteunende systemen zoals SMOG. Daarnaast kunnen logopedisten en lactatiedeskundigen ondersteuning bieden bij voedingsproblemen, wat frequent voorkomt in deze patiëntengroep. (26,5% heeft ernstige voedingsproblemen)(48,49)

MKA:

Bij personen met DS wordt aanbevolen om tweemaal per jaar een tandartscontrole te laten uitvoeren gezien hun verhoogd risico op diverse tand- en mondproblemen. Dit is onder meer het gevolg van structurele afwijkingen zoals agenese van tandelementen in het volwassen gebit (60%)(50), maar ook van functionele en gedragsmatige factoren. Mondademhaling, vaak gerelateerd aan een lage spiertonus, kan bijdragen aan een droge mond en verhoogde plaquevorming. Daarnaast komen bruxisme (42%-67%) en suboptimale reiniging van de tanden leidend tot cariës en parodontitis (33-49 %).(50–52) Regelmatige tandheelkundige controle laat toe om problemen vroegtijdig op te sporen, te behandelen en om preventieve maatregelen te nemen ter bevordering van een goede mondgezondheid.(82)

Neurologie:

Bij personen met DS wordt aanbevolen om vanaf de leeftijd van 40 jaar jaarlijks te screenen op tekenen van dementie met behulp van de NTG-EDSD.(53) Deze screening tool kan worden gehanteerd door een orthopedagoog. Personen met DS hebben een sterk verhoogd risico op het ontwikkelen van dementie op relatief jonge leeftijd (40+). Circa 80% heeft symptomen van Alzheimer dementie boven de leeftijd van 65 jaar.(56) De klinische presentatie verschilt bovendien vaak van die in de algemene populatie: vroege symptomen uiten zich frequent in gedragsveranderingen, apathie, sociale terugtrekking of functieverlies, nog voordat merkbare geheugenproblemen op de voorgrond treden. Systematische screening maakt het mogelijk om deze veranderingen vroegtijdig te detecteren, wat essentieel is voor het opstarten van gepaste ondersteuning, eventuele medicamenteuze behandeling en proactieve zorgplanning voor zowel de patiënt als de mantelzorgers.(55)

Tevens wordt aanbevolen om bij een vermoeden van dementie steeds eerst andere mogelijke oorzaken van de symptomen uit te sluiten alvorens de diagnose te stellen. Verschillende aandoeningen kunnen zich met gelijkaardige klachten presenteren. Voorbeelden hiervan zijn gehoorstoornissen, hypothyreoïdie, bijwerkingen van medicatie, depressie, vermoeidheid ten gevolge van obstructief slaapapneusyndroom (OSAS), chronische pijn en CVA's (Eerder acuut verloop). Het correct identificeren van deze potentieel behandelbare oorzaken is essentieel om onterechte diagnosestelling te vermijden en gerichte therapie mogelijk te maken.(54,55)

Bij personen met DS wordt aanbevolen om jaarlijks te screenen op tekenen van cervicale myelopathie via klinisch onderzoek gezien het verhoogd risico op atlanto-axiale instabiliteit, voornamelijk ten gevolge van ligamentaire laxiteit. Deze instabiliteit is vaak asymptomatisch, maar kan in sommige gevallen leiden tot compressie van het cervicale ruggenmerg met potentieel ernstige neurologische gevolgen. Er is een onduidelijke correlatie tussen atlanto-axiale instabiliteit en neurologische symptomen. Hierdoor is het belangrijk om alert te zijn voor alarmsymptomen zoals aanhoudende nekpijn en stijfheid, afwijkende mobiliteit van de nek

(bijvoorbeeld torticollis), krachtsvermindering in de ledematen, een afwijkend gangpatroon, moeilijkheden bij het hanteren van dagelijks gebruikte objecten en incontinentie voor urine of feces. Vroege detectie van deze symptomen laat toe om tijdig verdere diagnostiek en interventie te initiëren.

Aanvullende beeldvorming kan overwogen worden op basis van klinische bevindingen. Bij tekenen van atlanto-axiale instabiliteit of symptomen die wijzen op cervicale myelumcompressie, wordt een RX en/of MRI van de cervicale wervelzuil aanbevolen.(57)

Psychiatrie:

Bij personen met DS wordt aanbevolen om te verwijzen naar een psychiater bij vermoeden van een psychiatrische stoornis gezien het verhoogd risico op het ontwikkelen van diverse psychiatrische aandoeningen (met zeer uiteenlopende gegevens omtrent prevalentie) waaronder depressie, angststoornissen, obsessief-compulsieve stoornis (OCD), psychose, autisme spectrum stoornis (ASS) (5 tot 42%) en ADHD (15 tot 56 %). Deze problematiek kan zich vaak atypisch presenteren en kan worden gemaskeerd door de onderliggende cognitieve beperking, waardoor herkenning in de eerste lijn niet vanzelfsprekend is. Tijdige verwijzing naar een psychiater maakt een correcte diagnostiek en gerichte behandeling mogelijk, wat essentieel is om het functioneren en de levenskwaliteit van de patiënt te optimaliseren. Bovendien kan gespecialiseerde begeleiding helpen bij het ondersteunen van de omgeving en het afstemmen van de zorg op de specifieke noden van de patiënt.(14)

Bij kinderen met DS wordt aanbevolen om alert te zijn voor signalen van mogelijke kindermishandeling en deze diagnose te overwegen bij onverklaarde of verdachte symptomen. Kinderen met een beperking hebben een verhoogd risico om slachtoffer te worden van verschillende vormen van mishandeling, waaronder seksueel misbruik, verwaarlozing en verbale of fysieke agressie.(hazard ratio = 1,74, 95%CI:1,68-1,80) Dit kan onder meer samenhangen met een verhoogde zorglast en mogelijke overbelasting of frustratie bij mantelzorgers. Vroege herkenning is essentieel om tijdig beschermende maatregelen te nemen en verdere schade te voorkomen.(58)

Endocrinologie:

Bij personen met DS wordt aanbevolen om systematisch bloedonderzoek uit te voeren op specifieke leeftijden. Bij kinderen wordt een bloedonderzoek aanbevolen bij de geboorte, op de leeftijd van 6 maanden, 12 maanden en nadien jaarlijks. Hierbij worden nuchtere glycemie en schildklierfunctie (TSH en T4) bepaald, met bepaling van anti-TPO-antistoffen bij een verhoogd TSH.

Bij volwassenen wordt de frequentie van screening afgestemd op het risicoprofiel. Bij volwassenen met obesitas wordt vanaf de leeftijd van 21 jaar een controle aanbevolen om de 2 jaar van nuchtere glycemie en TSH. Screening via HbA1c kan overwogen worden. Bij volwassenen zonder obesitas wordt vanaf 30 jaar een screening aanbevolen om de 3 jaar met dezelfde parameters.

Daarnaast kan screening voor coeliakie overwogen worden voor de leeftijd van 2 jaar via genetische testen (HLA DQ2/DQ8), waarvoor verwijzing naar de pediater noodzakelijk is. Indien deze testen positief zijn of niet gekend of uitgevoerd zijn, wordt aanbevolen om om de 2 jaar serologisch te screenen via totaal IgA en tTG-IgA.

Personen met DS hebben een verhoogd risico op endocriene en metabole aandoeningen. Zo is er een verhoogde prevalentie van type 1 diabetes en vermoedelijk ook van type 2 diabetes, mogelijk gerelateerd aan een hogere frequentie van obesitas. Vroegtijdige opsporing en behandeling kunnen de ontwikkeling van acute en chronische complicaties beperken. Daarnaast is er een verhoogd risico op zowel hypothyreoïdie als hyperthyreoïdie, vaak op basis van auto-immuniteit. Vooral op jonge leeftijd kan een onbehandelde schildklierstoornis een negatieve impact hebben op de groei en ontwikkeling. Daarnaast komt coeliakie frequenter voor bij personen met DS en kan dit initieel asymptomatisch verlopen of zich presenteren met aspecifieke klachten zoals buikpijn en diarree. Onbehandeld kan dit leiden tot malnutritie en groeiproblemen, waardoor gerichte screening aangewezen is.(59–63)

Tevens wordt aanbevolen om de groei en voedingstoestand systematisch op te volgen. Bij kinderen omvat dit metingen van gewicht, lengte, BMI en hoofdomtrek, geëvalueerd aan de hand van DS-specifieke groeicurves (zoals de CDC growth charts).(64) Vanaf de leeftijd van 10 jaar kan voor BMI gebruikgemaakt worden van standaard groeicurves. Bij volwassenen wordt aangeraden om lengte, gewicht en BMI op te volgen.

Kinderen met DS vertonen frequent een afwijkend groeipatroon, meestal resulterend in een kleinere gestalte, waardoor aangepaste groeicurves noodzakelijk zijn voor een correcte interpretatie.(65) Indien een patiënt afwijkt van zijn individuele groeicurve, dient steeds gezocht te worden naar een onderliggende oorzaak, zoals onder andere malnutritie, congenitale hartafwijkingen, hypothyreoïdie, coeliakie of groeihormoondeficiëntie. Vroege detectie van dergelijke afwijkingen laat toe om tijdig gerichte interventies op te starten en hun impact op de ontwikkeling te reduceren.

Urologie/nefrologie:

Bij personen met DS wordt aanbevolen om jaarlijks de nierfunctie te controleren via een bloedafname gezien het verhoogd risico op een verminderde nierfunctie, onder meer ten gevolge van structurele afwijkingen van de nieren en urinewegen (3,2-9% en een relatief risico van 5,49 (95%-CI: 1,78-16,93))(66,67,83), evenals een verhoogde vatbaarheid voor urineweginfecties. Regelmatige monitoring van de nierfunctie maakt het mogelijk om vroegtijdig functieverlies op te sporen en tijdig gepaste interventies te starten om verdere achteruitgang te beperken.

Daarnaast wordt aanbevolen om jaarlijks een klinisch onderzoek van de testes uit te voeren. Indien de testes niet zijn ingedaald tegen de leeftijd van 6 maanden, is verwijzing naar een uroloog aangewezen. Jongens met DS hebben een verhoogd risico op cryptorchidie. (6,52%)(68) Dit brengt een verhoogd risico op testiculaire maligniteiten met zich mee.(69) Vroege detectie en tijdige verwijzing laten toe om een gepaste behandeling op te starten en zo de langetermijnrisico’s te beperken.

Gynaecologie:

Wanneer de patiënt hier cognitief toe in staat is, wordt aanbevolen om menarche, seksualiteit, anticonceptie en risico’s van een zwangerschap te bespreken. Aangepaste seksuele voorlichting kan patiënten helpen bij het begrijpen en verwerken van lichamelijke en psychologische veranderingen tijdens de puberteit. Bovendien kan dit bijdragen aan het herkennen van grensoverschrijdend gedrag of seksueel misbruik en helpen bij het voorkomen van ongewenste zwangerschappen.

Daarnaast wordt aanbevolen om periodieke screening via een uitstrijkje uit te voeren volgens de richtlijnen voor de algemene populatie. Vrouwen met downsyndroom hebben een lagere participatiegraad aan bevolkingsonderzoeken in vergelijking met de algemene populatie.(70) Hoewel het risico op baarmoederhalskanker mogelijk lager ligt (mede door verminderde blootstelling aan HPV via seksuele contacten), blijft screening een waardevol instrument voor vroegtijdige detectie en preventie van cervixcarcinomen.(Zie risico op mishandeling)

Orthopedie:

Aanvullende beeldvorming kan overwogen worden op basis van klinische bevindingen. Bij klinische tekenen van scoliose is een RX van de wervelkolom aangewezen. Bij aanwezigheid van risicofactoren voor osteoporose kan een botdensitometrie overwogen worden. Naast het verhoogde risico op atlanto-axiale instabiliteit, ontwikkelen personen met DS vaker scoliose (9.4%)(71) en osteoporose.(72) Gerichte beeldvorming op indicatie maakt het mogelijk om deze aandoeningen tijdig op te sporen en adequaat te behandelen, met als doel complicaties en functionele achteruitgang te voorkomen.

Dermatologie:

Bij personen met DS wordt aanbevolen om regelmatig te screenen op huidafwijkingen tijdens het klinisch onderzoek gezien het verhoogd risico op diverse huidinfecties, waaronder tinea pedis, onychomycosis en cellulitis. Deze verhoogde vatbaarheid kan onder meer verklaard worden door onderliggende immunologische afwijkingen en gedragsmatige factoren zoals een suboptimale hygiëne.(73–76) Systematische opsporing van huidafwijkingen maakt een tijdige behandeling mogelijk, wat complicaties kan voorkomen en bijdraagt aan het verbeteren van het comfort en de levenskwaliteit van de patiënt.

Hematologie:

Bij personen met DS wordt aanbevolen om bij klinische tekenen die kunnen wijzen op leukemie een bloedafname uit te voeren met bepaling van een complet formule en differentiatie. Alarmsymptomen waarbij dit onderzoek geïndiceerd is, zijn onder meer een verhoogde bloedingsneiging, chronische vermoeidheid, frequente infecties, onverklaarde koorts, nachtzweten, onverklaard gewichtsverlies, veralgemeende bot- en gewrichtspijn en hepato- of splenomegalie. Personen met DS hebben een verhoogd risico op het ontwikkelen van leukemie, in het bijzonder acute myeloïde leukemie (AML) en acute lymfatische leukemie (ALL). Dit verhoogde risico wordt vaak in verband gebracht met genetische factoren, zoals mutaties in het GATA1-gen op chromosoom 21.(77,78) Vroege herkenning van alarmsymptomen en snelle diagnostiek via bloedonderzoek zijn essentieel om tijdig de diagnose te stellen en behandeling op te starten, wat de prognose aanzienlijk kan verbeteren.(84)

Hulp bij educatie en functioneren in de samenleving:

Bij personen met DS wordt aanbevolen om proactief gesprekken te voeren rond belangrijke overgangsfases in het leven, zoals verschillende schoolfasen, de overgang van school naar werk, zelfstandig wonen, toekomstplanning (bijvoorbeeld wat als een of beide ouders wegvallen?), relaties en samenwonen. Grote levensveranderingen gaan vaak gepaard met verhoogde stress, wat bij personen met DS kan leiden tot angst, frustratie, sociale isolatie en zelfs regressie van reeds verworven vaardigheden. Door tijdig en op een begrijpelijke manier

te communiceren over toekomstige veranderingen, kan men de patiënt beter voorbereiden en ondersteunen in het ontwikkelen van adequate copingstrategieën om met deze veranderingen om te gaan en zo nodig hulp in te schakelen (zoals gespecialiseerde thuisbegeleiding).

Tevens wordt bij kinderen aanbevolen om, indien dit nog niet gebeurd is, te verwijzen naar een multidisciplinair team gespecialiseerd in DS (bijvoorbeeld een centrum voor ontwikkelingsstoornissen of via de downpoli).

Bij volwassenen dient, afhankelijk van de noden, een verwijzing naar een sociaal assistent overwogen te worden (bijvoorbeeld via het OCMW) voor ondersteuning bij complexere dagelijkse taken zoals administratie en financiën (waaronder aanvragen voor specifieke tegemoetkomingen zoals verhoogd kindergeld en PVB via VAPH).

Personen met DS hebben vaak een matige tot ernstige cognitieve beperking, met een relatief laag IQ. Het tijdig in kaart brengen van deze beperkingen is essentieel om bij kinderen een aangepast en individueel leertraject uit te werken. Bij volwassenen is het belangrijk om gerichte ondersteuning te bieden om hun zelfstandigheid en hun participatie in de samenleving te optimaliseren.(79)

Discussie downsyndroom:

Bovenstaande aanbevelingen bieden een gestructureerd en praktijkgericht kader voor de opvolging van personen met DS in de eerstelijnszorg. Deze richtlijnen zijn gebaseerd op verschillende internationale richtlijnen en werden specifiek ontwikkeld voor de Belgische huisarts. De aanbevelingen werden geselecteerd met de verwachtingen en noden van de patiënten en huisartsen in het achterhoofd. Er werd gefocust op indicaties voor doorverwijzing, nood aan systematische opvolging van specifieke parameters en gerichte aanvullende onderzoeken waar nodig. Hiermee streven we om aan te sluiten bij de noden die zowel patiënten als huisartsen rapporteerden in de vragenlijsten.

Een eerste belangrijk aspect betreft de indicaties voor doorverwijzing met vermelding van potentiële alarmsymptomen. Per orgaansysteem wordt aangegeven wanneer verwijzing naar de tweede of derde lijn noodzakelijk is. Zo is vroege verwijzing naar een kindercardioloog essentieel bij afwezigheid van echocardiografie vóór de leeftijd van vier weken, gezien de hoge prevalentie van congenitale hartafwijkingen (tot 43%) en de impact op morbiditeit en mortaliteit.(16,18) Ook binnen de neurologie worden concrete alarmsymptomen voor atlanto-axiale instabiliteit beschreven, zoals nekpijn, gangstoornissen en krachtsverlies, die aanleiding geven tot beeldvorming en evaluatie bij een specialist.(57) Daarnaast worden op hematologisch vlak klinische signalen opgesomd die aanleiding geven tot een bloedonderzoek bij vermoeden van leukemie, wat gezien het sterk verhoogde risico in deze populatie (10 tot 20 keer hoger risico) van groot belang is.(77,78) De kennis van de alarmsymptomen versterkt de rol van de huisarts als doorverwijzer bij een “niet pluis gevoel” en draagt bij tot tijdige detectie van ernstige pathologie.

Een tweede belangrijk aspect van de aanbevelingen is de systematische en levenslange opvolging van specifieke klinische parameters. De richtlijn benadrukt het belang van regelmatige monitoring van groei (gewicht, lengte, BMI en hoofdomtrek bij kinderen), endocriene parameters (glycemie en schildklierfunctie) en nierfunctie. Deze aanbevelingen zijn gebaseerd op verhoogde prevalentie van onder andere hypothyreoïdie, diabetes en

groeistoornissen bij personen met DS(59,61,65) Door gebruik te maken van specifieke groeicurves voor DS kan een meer accurate interpretatie van groei worden bekomen, wat essentieel is voor het tijdig detecteren van afwijkingen. Ook binnen andere domeinen, zoals NKO en oftalmologie, wordt gekozen voor een systematische screening met vaste tijdsintervallen, gezien de hoge prevalentie van gehoor- en visusstoornissen en hun impact op ontwikkeling en levenskwaliteit.(42,43)

Daarnaast bevatten de aanbevelingen indicaties voor aanvullend onderzoek binnen de huisartsensetting. Dit omvat onder meer bloedonderzoek bij endocrinologische screening, polysomnografie bij vermoeden van obstructief slaapapneusyndroom (OSAS) en gerichte beeldvorming bij orthopedische of neurologische symptomen. De indicaties voor deze onderzoeken zijn steeds gebaseerd op klinische bevindingen of verhoogde risicoprofielen, wat bijdraagt aan een rationeel en doelgericht gebruik van aanvullende onderzoeken. Zo wordt polysomnografie aanbevolen bij klinische tekenen van OSAS, een aandoening met een prevalentie van meer dan 50% bij personen met DS(36), en worden indicaties gegeven voor beeldvorming bij scoliose of atlanto-axiale instabiliteit.(57,71) Hiermee proberen we overdiagnostiek te voorkomen om een kosteneffectieve zorg mogelijk te maken.

De aanbevelingen benadrukken bovendien het belang van een multidisciplinaire en preventieve aanpak, waarbij de huisarts een centrale coördinerende rol opneemt. Hierbij kan naast verwijzing naar specialisten, ook verwezen worden naar paramedische disciplines zoals logopedie en psychologie of naar diensten voor sociale ondersteuning. Zo kan rekening gehouden worden met zowel medische als psychosociale noden. Dit sluit aan bij de complexe zorgbehoeften van personen met DS en de eerder vermelde nood aan betere samenwerking tussen zorgverleners.

Ondanks deze sterke punten dienen ook verschillende beperkingen van de aanbevelingen te worden erkend. Een belangrijke beperking is dat een aanzienlijk deel van de aanbevelingen gebaseerd is op expert opinion en common practice, eerder dan op evidentie van hoge kwaliteit. Dit is deels inherent aan het domein van zeldzame aandoeningen, waar grootschalige gerandomiseerde studies vaak ontbreken. Hoewel de aanbevelingen ondersteund worden door bestaande richtlijnen en studies, blijft de graad van evidentie voor bepaalde interventies beperkt, wat de sterkte van de aanbevelingen kan beïnvloeden.

Daarnaast is er sprake van heterogeniteit in de gebruikte bronnen, waarbij internationale richtlijnen werden aangepast aan de Belgische context. Hoewel deze adaptatie noodzakelijk is voor praktische toepasbaarheid, kan dit leiden tot variatie in aanbevelingen en mogelijke inconsistenties met andere internationale standaarden. Bovendien zijn sommige aanbevelingen afhankelijk van lokale organisatie van zorg (zoals beschikbaarheid van multidisciplinaire teams of screeningsprogramma’s), wat de generaliseerbaarheid naar andere settings kan beperken.

Een andere beperking betreft de haalbaarheid in de dagelijkse huisartsenpraktijk. De richtlijn omvat een uitgebreid aantal screeningsmomenten, onderzoeken en verwijzingen, wat potentieel kan leiden tot een verhoogde werklast en tijdsdruk voor huisartsen. Implementatie vereist daarom niet alleen kennis, maar ook voldoende organisatorische ondersteuning en samenwerking met andere zorgverleners.

Tot slot is er een mogelijk risico op overmedicalisering, gezien de nadruk op frequente screening en opvolging. Hoewel deze aanpak gerechtvaardigd is door het verhoogde risico op comorbiditeiten, blijft het belangrijk om steeds een evenwicht te bewaren tussen preventieve zorg en het vermijden van onnodige interventies, rekening houdend met de individuele context van de patiënt.

Samengevat: Deze aanbevelingen bieden een uitgebreid en gestructureerd plan voor de opvolging van personen met downsyndroom in de eerstelijnszorg, met bijzondere aandacht voor tijdige doorverwijzing, systematische monitoring van de relevante parameters en gerichte aanvullende onderzoeken. Ondanks beperkingen in evidentie en implementatie vormen deze richtlijnen een belangrijke stap richting een meer kwaliteitsvolle zorg voor patiënten met downsyndroom. Verdere validatie en implementatieonderzoek is noodzakelijk om de effectiviteit en haalbaarheid van deze richtlijnen in de praktijk te evalueren.

Literatuuronderzoek 22q11 deletie syndroom

Methoden 22q11 deletie syndroom

Stap 7: Bepaal de klinische vragen

De klinische vragen werden opgesteld volgens de structuur van een consultatie: anamnese, klinisch onderzoek, aanvullende onderzoeken en beleid. Dit om bij te dragen aan het snel en efficiënt opzoeken van relevante informatie. Er werd gekozen om een onderscheid te maken tussen kinderen en volwassen gezien de aanbevelingen verschillen volgens de leeftijd.

Tabel 4. Klinische vragen omtrent patiënten met 22q11 deletie syndroom (22q11DS) met bijhorende PIPOH-elementen (Population, Intervention, Professional, Outcome en Healthcare setting)

Vraag 1	Wat zijn de aandachtspunten tijdens de anamnese bij patiënten met 22q11DS?
Vraag 1A	Wat dient bevraagd te worden bij kinderen met 22q11DS?
P	Patiënten met 22q11 deletie syndroom onder de leeftijd van 18 jaar.
I	Bevragen van specifieke symptomen.
P	Huisartsen in België.
O	Tijdig opsporen van 22q11 deletie syndroom gerelateerde pathologie.
H	Toepasbaar binnen de huisartsgeneeskunde.
Vraag 1B	Wat dient bevraagd te worden bij volwassenen met 22q11DS?
P	Patiënten met 22q11 deletie syndroom boven de leeftijd van 18 jaar.
I	Bevragen van specifieke symptomen.
P	Huisartsen in België.
O	Tijdig opsporen van 22q11 deletie syndroom gerelateerde pathologie.
H	Toepasbaar binnen de huisartsgeneeskunde.
Vraag 2	**Wat zijn de aandachtspunten tijdens het klinisch onderzoek bij patiënten met 22q11DS?**
Vraag 2A	Welke klinische testen dienen specifiek te worden uitgevoerd bij kinderen met 22q11DS?
P	Patiënten met 22q11 deletie syndroom onder de leeftijd van 18 jaar.
I	Uitvoeren van specifieke klinische testen tijdens het klinisch onderzoek.
P	Huisartsen in België.
O	Tijdig opsporen van 22q11 deletie syndroom gerelateerde pathologie.
H	Toepasbaar binnen de huisartsgeneeskunde.
Vraag 2B	Welke klinische testen dienen specifiek te worden uitgevoerd bij volwassenen met 22q11DS?
P	Patiënten met 22q11 deletie syndroom boven de leeftijd van 18 jaar.
I	Uitvoeren van specifieke klinische testen tijdens het klinisch onderzoek.
P	Huisartsen in België.
O	Tijdig opsporen van 22q11 deletie syndroom gerelateerde pathologie.
H	Toepasbaar binnen de huisartsgeneeskunde.

Vraag 3	Wanneer zijn aanvullende onderzoeken binnen de huisartsensetting geïndiceerd bij patiënten met 22q11DS?
Vraag 3A	Welke aanvullende onderzoeken binnen de huisartsensetting zijn geïndiceerd bij kinderen met 22q11DS?
P	Patiënten met 22q11 deletie syndroom onder de leeftijd van 18 jaar.
I	Uitvoeren van aanvullende onderzoeken.
P	Huisartsen in België.
O	Tijdig opsporen van 22q11 deletie syndroom gerelateerde pathologie.
H	Toepasbaar binnen de huisartsgeneeskunde.
Vraag 3B	Welke aanvullende onderzoeken binnen de huisartsensetting zijn geïndiceerd bij volwassenen met 22q11DS?
P	Patiënten met 22q11 deletie syndroom boven de leeftijd van 18 jaar.
I	Uitvoeren van aanvullende onderzoeken.
P	Huisartsen in België.
O	Tijdig opsporen van 22q11 deletie syndroom gerelateerde pathologie.
H	Toepasbaar binnen de huisartsgeneeskunde.
Vraag 4	**Wat zijn de indicaties om een patiënt met 22q11DS door te verwijzen naar een specialist?**
Vraag 4A	Welke bevindingen zijn een indicatie om kinderen met 22q11DS door te verwijzen naar een specialist?
P	Patiënten met 22q11 deletie syndroom onder de leeftijd van 18 jaar.
I	Doorverwijzing naar een specialist.
P	Huisartsen in België.
O	Tijdig opsporen van 22q11 deletie syndroom gerelateerde pathologie.
H	Toepasbaar binnen de huisartsgeneeskunde.
Vraag 4B	Welke bevindingen zijn een indicatie om volwassenen met 22q11DS door te verwijzen naar een specialist?
P	Patiënten met 22q11 deletie syndroom boven de leeftijd van 18 jaar.
I	Uitvoeren van aanvullende onderzoeken.
P	Huisartsen in België.
O	Tijdig opsporen van 22q11 deletie syndroom gerelateerde pathologie.
H	Toepasbaar binnen de huisartsgeneeskunde.

Stap 8: Zoek naar richtlijnen en andere relevante documenten

Voor 22q11DS werden volgende zoektermen gehanteerd in de internationale databanken:

1) ("22q11 Deletion Syndrome"[Mesh]) AND "Guideline" [Publication Type])

2) ("22q11 Deletion Syndrome"[Mesh]) + "guideline"

Voor Google scholar werd “22q11 deletion syndrome” of “DiGeorge syndrome” in combinatie met “guidelines” gebruikt als zoektermen.

Via de experts: prof. dr. Breckpot Jeroen en prof. Swillen Ann werden volgende bronnen bekomen:

- 22q11.2 deletion syndrome (2015)(6)
- Practical Guidelines for Managing Patients with 22q11.2 Deletion Syndrome (2011)(85)
- Updated clinical practice recommendations for managing children with 22q11.2 deletion syndrome (2023)(86)
- Updated clinical practice recommendations for managing adults with 22q11.2 deletion syndrome (2023)(87)
- Practical guidelines for managing adults with 22q11.2 deletion syndrome (2015)(88)

Via de Richtlijnendatabase werden geen richtlijnen gevonden.

Stap 9 + 10: Screen de gevonden richtlijnen + reduceer een groot aantal gevonden richtlijnen.

Bovenstaande zoekopdracht resulteerde in zeventien bronnen in de verschillende databanken. Na een eerste screening op basis van relevantie van de titel werden in de internationale databanken zes bronnen geselecteerd. Hiervan werden 2 bronnen geëxcludeerd gezien deze ouder waren dan tien jaar.

Via Google Scholar resulteerde dit in duizenden bronnen. Om dit aantal te reduceren werd gekozen om enkel de bronnen van de laatste tien jaar weer te geven en te filteren op relevantie.

Er werden zes bronnen geselecteerd op basis van titel relevantie. Na een tweede screening op basis van abstract werden vier bronnen geselecteerd. Deze vier bronnen waren dezelfde bronnen als in de screening via de internationale databanken.

Op basis van een screening naar de inhoud van de richtlijnen met de bovenvermelde klinische vragen in het achterhoofd, werd besloten om volgende bronnen te includeren:

- Towards a safety net for management of 22q11.2 deletion syndrome: guidelines for our times (2014)(89)
- Practical guidelines for managing adults with 22q11.2 deletion syndrome (2015)(88)
- Updated clinical practice recommendations for managing children with 22q11.2 deletion syndrome (2023)(86)

- Updated clinical practice recommendations for managing adults with 22q11.2 deletion syndrome (2023) (87)

Stap 11: Beoordeel de kwaliteit van richtlijnen:

Met behulp van het AGREE II instrument(10) werden volgende scores bekomen voor de richtlijnen:

Tabel 5. AGREE II-scores richtlijnen 22q11 deletie syndroom.

Towards a safety net for management of 22q11.2 deletion syndrome: guidelines for our times(89)				
AGREE II (score op 7)	Dr. M. Verbeke	Prof. Dr. J. Breckpot	Prof. A. Swillen	Gemiddelde
Onderwerp en doel	7	5	5	6
Betrokkenheid van belanghebbenden	4	3	5	4
Methodologie	3	3	4	3
Helderheid en presentatie	6	5	6	6
Toepassing	3	4	3	3
Onafhankelijkheid van de opstellers	5	7	6	6
Totaal	28	27	29	**28**

Practical guidelines for managing adults with 22q11.2 deletion syndrome(88)				
AGREE II (score op 7)	Dr. M. Verbeke	Prof. Dr. J. Breckpot	Prof. A. Swillen	Gemiddelde
Onderwerp en doel	7	6	5	6
Betrokkenheid van belanghebbenden	5	4	4	4

Methodologie	5	3	4	4
Helderheid en presentatie	6	4	6	5
Toepassing	4	3	3	3
Onafhankelijkheid van de opstellers	6	7	6	6
Totaal	33	27	28	**29**

Updated clinical practice recommendations for managing children with 22q11.2 deletion syndrome (86)				
AGREE II (score op 7)	Dr. M. Verbeke	Prof. Dr. J. Breckpot	Prof. A. Swillen	Gemiddelde
Onderwerp en doel	7	6	6	6
Betrokkenheid van belanghebbenden	7	5	5	6
Methodologie	6	5	6	6
Helderheid en presentatie	6	5	7	6
Toepassing	5	4	5	5
Onafhankelijkheid van de opstellers	7	7	7	7
Totaal	38	32	36	**35**

Updated clinical practice recommendations for managing adults with 22q11.2 deletion syndrome(87)				
AGREE II (score op 7)	Dr. M. Verbeke	Prof. Dr. J. Breckpot	Prof. A. Swillen	Gemiddelde
Onderwerp en doel	7	6	6	6
Betrokkenheid van belanghebbenden	7	5	5	6
Methodologie	6	5	6	6
Helderheid en presentatie	7	5	7	6
Toepassing	5	4	5	5
Onafhankelijkheid van de opstellers	7	7	7	7
Totaal	39	32	36	**36**

Op basis van de gemiddelde scores werd de volgende rangschikking opgesteld:

1. Updated clinical practice recommendations for managing adults with 22q11.2 deletion syndrome (2023)(87)
2. Updated clinical practice recommendations for managing children with 22q11.2 deletion syndrome (2023)(86)
3. Practical guidelines for managing adults with 22q11.2 deletion syndrome (2015)(88)
4. Towards a safety net for management of 22q11.2 deletion syndrome: guidelines for our times (2014)(89)

Stap 12: Beoordeel de actualiteit van de richtlijn

Alle vier studies werden geïncludeerd gezien ze binnen het vooropgestelde interval van tien jaar bij aanvang van het literatuuronderzoek (2013-heden) werden gepubliceerd.

Stap 13: Beoordeel de inhoud van de richtlijn

Een matrix van aanbevelingen werd opgesteld met vermelding van graad van evidentie indien vermeld (supplementaire tabel 2). Deze werd opgesteld door Dr. Marcellino Verbeke en beoordeeld door Prof. Dr. Jeroen Breckpot.

Stap 14: Beoordeel de consistentie van de richtlijnen

Prof. Dr. Jeroen Breckpot beoordeelde de consistentie van de vier richtlijnen omtrent 22q11DS aan de hand van tool 13 en 14 van de ADAPTE manual(7) (supplementaire tabel 7 en 8).

Stap 15: Beoordeel de aanvaardbaarheid en toepasbaarheid van de aanbevelingen.

Prof. Dr. Jeroen Breckpot beoordeelde de aanvaardbaarheid en toepasbaarheid van de vier richtlijnen omtrent 22q11DS aan de hand van tool 15 van de ADAPTE manual(7) (supplementaire tabel 9).

Resultaten 22q11 deletie syndroom

Stap 16: Bekijk de beoordelingen.

1) Towards a safety net for management of 22q11.2 deletion syndrome: guidelines for our times (2014)(89)

   - AGREE II: gemiddelde score 28/42, aanbevolen voor gebruik door alle reviewers.

   - Publicatiedatum van de studie: Deze studie werd gepubliceerd in 2014, wat binnen het vooropgestelde interval valt, en werd geïncludeerd.

   - Matrix: Voor het grootste deel van de stellingen van de matrix waren in elk van de vier studies aanbevelingen terug te vinden. Het merendeel van de aanbevelingen kan bijgevolg vergeleken worden tussen de studies.

   - Zoekstrategie beperkingen (tool 13): Er werden geen keywords gebruikt, onduidelijkheid omtrent screening op het internet buiten de databases, onduidelijk of er in verschillende talen werd gezocht. Details omtrent de zoekstrategieën ontbreken. Geen gebruik van de sneeuwbalmethode. Onduidelijk of de literatuurlijsten handmatig werden overlopen. Zeer beperkte documentatie omtrent diverse vormen van bias bij de selectie van studies.

   - Consistentie tussen evidentie, interpretatie en aanbevelingen beperkingen (tool 14): Er was een lage graad van evidentie bij de meeste aanbevelingen en een relatief groot aantal expert opinions en good practice aanbevelingen.

   - Er waren geen beperkingen omtrent aanvaardbaarheid en toepasbaarheid. (tool 15)

2) Practical guidelines for managing adults with 22q11.2 deletion syndrome (2015)(88)

   - AGREE II: gemiddelde score 29/42, aanbevolen voor gebruik door alle reviewers.

   - Publicatiedatum van de studie: Deze studie werd gepubliceerd in 2015, wat binnen het vooropgestelde interval valt, en werd geïncludeerd.

   - Matrix: Voor het grootste deel van de stellingen van de matrix waren in elk van de vier studies aanbevelingen terug te vinden. Het merendeel van de aanbevelingen kan bijgevolg vergeleken worden tussen de 4 studies.

   - Zoekstrategie beperkingen (tool 13): Onduidelijkheid omtrent screening op het internet buiten de databases, onduidelijk of er in verschillende talen werd gezocht. Onduidelijk of de sneeuwbalmethode gebruikt werd, inclusiecriteria en exclusiecriteria werden niet vermeld.

   - Consistentie tussen evidentie, interpretatie en aanbevelingen beperkingen (tool 14): De graad van evidentie werd niet vermeld bij de aanbevelingen.

   - Aanvaardbaarheid en toepasbaarheid beperkingen (tool 15): geen beperkingen naast deze gerelateerd aan de afwezigheid van graad van evidentie.

3) Updated clinical practice recommendations for managing children with 22q11.2 deletion syndrome (2023)(86)

   - AGREE II: gemiddelde score 35/42, aanbevolen voor gebruik door alle reviewers.

   - Publicatiedatum van de studie: Deze studie werd gepubliceerd in 2023, wat binnen het vooropgestelde interval valt, en werd geïncludeerd.

   - Matrix: Voor het grootste deel van de stellingen van de matrix waren in elk van de vier studies aanbevelingen terug te vinden. Het merendeel van de aanbevelingen kan bijgevolg vergeleken worden tussen de 4 studies.

   - Zoekstrategie beperkingen (tool 13): Er werden geen keywords gebruikt. Onduidelijkheid omtrent screening op het internet buiten de databases. Onduidelijk of de literatuurlijsten handmatig werden overlopen. Er werd niet gedocumenteerd hoeveel personen de data selecteerden en analyseerden. Onduidelijkheid omtrent het proces van selectie van evidentie.

   - Consistentie tussen evidentie, interpretatie en aanbevelingen beperkingen (tool 14): De graad van evidentie werd niet vermeld bij de aanbevelingen.

   - Aanvaardbaarheid en toepasbaarheid beperkingen (tool 15): geen beperkingen naast deze gerelateerd aan de afwezigheid van graad van evidentie.

4) Updated clinical practice recommendations for managing adults with 22q11.2 deletion syndrome (2023)(87)

   - AGREE II: gemiddelde score 36/42, aanbevolen voor gebruik door alle reviewers.

   - Publicatiedatum van de studie: Deze studie werd gepubliceerd in 2023, wat binnen het vooropgestelde interval valt, en werd geïncludeerd.

   - Matrix: Voor het grootste deel van de stellingen van de matrix waren in elk van de vier studies aanbevelingen terug te vinden. Het merendeel van de aanbevelingen kan bijgevolg vergeleken worden tussen de 4 studies.

   - Zoekstrategie beperkingen (tool 13): Er werden geen keywords gebruikt. Er werd geen screening op het internet buiten de databases uitgevoerd. Er werd niet gedocumenteerd hoeveel personen de data selecteerden en analyseerden. Onduidelijkheid omtrent het proces van selectie van evidentie.

   - Consistentie tussen evidentie, interpretatie en aanbevelingen beperkingen (tool 14): De graad van evidentie werd niet vermeld bij de aanbevelingen.

   - Aanvaardbaarheid en toepasbaarheid beperkingen (tool 15): geen beperkingen naast deze gerelateerd aan de afwezigheid van graad va

<u>Stap 17: Selecteer richtlijnen en aanbevelingen om een geadapteerde richtlijn te creëren.</u>

De aanbevelingen werden per orgaansysteem of per specialisme opgesomd in tabel (X) met vermelding van de evidentie en de rationale. De graad van evidentie werd enkel weergegeven in de studie uit 2014.(89) Hierbij werd gebruikgemaakt van graad A, B, C en D. Deze zijn gebaseerd op de evidentie graden van de SIGN 50(90)

- Graad A komt overeen met 2++ “Goed uitgevoerde case-control- of cohortstudies met een laag risico op confounding of bias en een matige waarschijnlijkheid dat het verband causaal is”.

- Graad B komt overeen met 2- “Case-control of cohort studies met een hoog risico op confounding of bias en een significant risico dat het verband niet causaal is”.

- Graad C komt overeen met 3 “Niet-analytische studies, bijvoorbeeld case reports en case series”.

- Graad D komt overeen met 4 “expert opinion”

Tabel 6. Overzicht van aanbevelingen per orgaansysteem/specialisme met evidentie en rationale voor 22q11 deletie syndroom.

Aanbeveling	Evidentie	Rationale
Cardiologie		
Bij diagnose: Hartauscultatie. Verwijs naar een (kinder)cardioloog voor echocardiografie.	Graad B Algemene richtlijnen van de ESC(91) en de AHA(92) voor de behandeling en opvolging van kinderen, adolescenten of volwassenen met aangeboren hartafwijkingen.	Congenitale hartafwijkingen zijn frequent bij kinderen met 22q11DS (60-80%)(93) en dienen tijdig opgespoord te worden om een behandelplan op te stellen.
Indien geen structurele hartafwijking gevonden werd, kan periodieke opvolging voor echocardiografie op volwassen leeftijd overwogen worden om aortadiameter te bepalen.	Associatie studie toont relatie aan tussen aortadilatatie en 22q11DS bij volwassenen.(94)	Een tijdige opsporing van een aortadilatatie kan een levensbedreigende aortadissectie of -ruptuur voorkomen.(95,96)
Bespreek antibiotica voor endocarditisprofylaxe met de cardioloog	Expert opinion/common practice	Een structurele hartafwijking is een risicofactor voor het ontwikkelen van endocarditis bij ingrepen (54,8 keer hoger risico met CI: 45,9-65,5)(97,98) (waaronder tandheelkunde)
Endocrinologie		
KINDEREN: **Bij diagnose:**	Expert opinion/common practice Associatie tussen 22q11DS en hypoparathyreoïdie(99)	Verhoogd risico op hypocalciëmie (32,8%-64,1%)(100), voornamelijk door hypoparathyreoïdie bij onderontwikkelde of afwezige bijschildklier. (mogelijks ook door

		hypomagnesiëmie)(101)
Bloedafname met bepalen van: - PTH - Calcium - Magnesium - Creatinine - TSH en T4 Daarna bloedafname **om de 2 jaar** met dezelfde bepalingen (of eerder bij symptomen van hypocalciëmie, hypomagnesiëmie of hypothyreoïdie) **VOLWASSENEN:** **Bij diagnose:** Bloedafname met bepalen van: - PTH - Calcium - Magnesium - Nierfunctie - TSH - Complet formule - Leverset - Lipiden - Vitamine D - Glucose met HbA1c Daarna bloedafname **jaarlijks** met dezelfde bepalingen. (Eerder bij symptomen)		Dit kan leiden tot insulten met een potentieel nefast effect op de ontwikkeling(102) en hartritmestoornissen.(103) Vitamine D speelt een cruciale rol in de calciumhomeostase.(104) Risico op hypothyreoïdie (44%) door onderontwikkelde of afwezige schildklier of hyperthyreoïdie (8%) door auto-immuniteit.(101) (Graves) 22q11DS is een onafhankelijke risicofactor voor type 2 diabetes mellitus.(OR 2,44 met 95% CI: 1,39-4,31)(105) Bepalen van de leverset in kader van potentiële leverschade door obesitas (steatose), auto-immuniteit (zoals SLE) en potentiële nevenwerkingen van medicatie zoals antipsychotica Bepalen van lipiden gezien risico op obesitas met toename van het cardiovasculair risico. (gegeneraliseerde obesitas: 32%, abdominale obesitas: 51,5% en metabool syndroom: 33%)(106)
Calciumsupplementen bij	<u>Graad C</u>	Preventie van

hypocalciëmie. Met monitoring ter preventie hypercalciëmie.	Geen dosis of frequentie vermeld.	hypocalciëmie-gerelateerde symptomen.(100,107)
Magnesiumsupplementen bij hypomagnesiëmie.	Expert opinion/common practice Geen dosis of frequentie vermeld.	Preventie van hypomagnesiëmie gerelateerde symptomen.(100)
Vitamine D supplementen bij hypovitaminose D	<u>Graad B</u> Geen dosis of frequentie vermeld.	Optimalisatie van de calciumhomeostase en potentieel immunomodulerend effect(108)
<u>Immunologie</u>		
Bij diagnose: Verwijs naar kinderarts of (kinder)immunoloog voor bepaling van T- en B-celfuncties en opsporen van eventuele humorale deficiënties. Verdere opvolging op advies van immunoloog.	<u>Graad B</u> Verwijzing naar klinische studies en reviews die een associatie tussen 22q11DS en immunodeficiëntie aantonen.(109–111)	Risico op immuundeficiënties door onderontwikkelde of afwezige thymus, met name T-cel dysfunctie en eventuele secundaire B-cel dysfunctie.(75–80% hebben neonataal een verlaagde hoeveelheid T-cellen) (109,112)
Basisvaccinatieschema wordt aanbevolen. MAAR levend afgezwakte vaccins (zoals MMR) enkel met goedkeuring immunoloog. Aanbevolen jaarlijkse COVID en griep vaccinatie voor zowel kinderen als	<u>Graad D:</u> Verwijzing naar klinische studies en reviews die een vaccinatiebeleid beschrijven.(113–115) COVID en griepvaccinatie: Expert opinion/common practice(116)	Risico op ernstige infecties door levend afgezwakte vaccins bij ernstige immunodeficiënties. (113–116)

volwassenen.		
<u>Nefrologie/urologie</u>		
Bij diagnose: Verwijs naar pediater of (kinder)nefroloog voor echografie van de nieren en blaas.	<u>Graad B:</u> Verwijzing naar review die associatie tussen 22q11DS en urogenitale afwijkingen beschrijft.(117)	Screening naar structurele afwijkingen van de nieren en/of urinewegen. (16%)(117,118)
Monitor voor hypercalciurie bij voorgeschiedenis van urolithiasis of inname calciumsupplementen	Expert opinion/common practice	Iatrogene calcium depositie in de nieren (door calcium supplementatie) kunnen leiden tot nierstenen en nierinsufficiëntie.(119)
<u>NKO/MKA</u>		
Bij diagnose: Verwijs naar multidisciplinair NKO team voor een audiometrie en opsporen van velofaryngeale insufficiëntie. (NKO arts, MKA arts en logopedist) Verdere opvolging volgens advies NKO arts. Overweeg daarna **om de 2 jaar** verwijzing voor audiometrie.	<u>Graad C</u> Verwijzing naar review die associatie tussen 22q11DS en hearing loss beschrijft.(120–122)	Verhoogd risico op gehoorverlies (6-63%) door frequente of chronische otitis media (2,2-89,8%) en op velofaryngeale insufficiëntie (~75%).(122,123) Dit ten gevolge van potentiële structurele defecten van de farynx of schisis.
<u>Oftalmologie</u>		
Bij diagnose: Verwijs naar oftalmoloog	<u>Graad C</u> Verwijzing naar systematic	Risico op diverse oogafwijkingen waaronder volgende een vroege

voor een algemeen onderzoek.	review voor associatie tussen 22q11DS en oogafwijkingen(124)	detectie en aanpak vereisen: - Refractieafwijkingen o Hypermetropie (6%-48%) o Astigmatisme (3%-23%) - Strabismus (12%-36%) - Amblyopie (2%-11%)(124)
<u>Orthopedie</u>		
Bij diagnose: controleer de rug op scoliose en verwijs indien vermoeden van scoliose. Overweeg regelmatig klinisch onderzoek van de rug voor scoliose.	<u>Graad D</u> Verwijzing naar observationele studies die een associatie tussen 22q11DS en scoliose beschrijven.(125–127)	Verhoogd risico op scoliose (9-24%, 3 tot 8 keer hoger risico)(89) vanwege diverse skeletale en bindweefselafwijkingen zoals wervelafwijkingen en hyperlaxiteit. Vroege opsporing kan in sommige gevallen de nood aan chirurgie vermijden door middel van conservatieve behandelingen zoals een brace.
<u>Hulp bij educatie en functioneren in de samenleving</u>		
Bij diagnose: Verwijs voor een ontwikkelingsbilan (bijvoorbeeld via COS) **KINDEREN:** Een verwijzing is aangewezen voor de leeftijd van 1 jaar en nogmaals voor de schoolstart. Herevaluatie is aangewezen bij overgang naar secundair onderwijs in het kader van	Expert opinion/common practice:	Personen met 22q11DS hebben vaak een mild tot matige cognitieve beperking met een randnormaal IQ. (~55% heeft een borderline tot normale intelligentie (FSIQ > 70) en ~45% heeft een milde tot matige cognitieve beperking.(FSIQ 55–70))(128–130) Het opsporen van deze beperkingen is noodzakelijk om een individueel leertraject uit te werken bij

de school oriëntatie. Herevaluatie is aangewezen bij overgang naar volwassenheid voor inschatten zelfstandigheid. Verder volgens indicatie. **VOLWASSENEN:** In functie van noodzaak: verwijzing sociaal assistent (bijvoorbeeld via OCMW) voor hulp bij complexere dagdagelijkse taken zoals administratie en financiën		kinderen. Bij volwassenen dient de nodige hulp bij de complexere dagdagelijkse taken voorzien te worden om hun zelfstandigheid te optimaliseren.
<u>Psychiatrie</u>		
Bij diagnose: Minstens éénmalige doorverwijzing naar de psychiater vanaf de leeftijd van 16-18 jaar Verwijs naar psycholoog of psychiater met ervaring in 22q11DS bij vermoeden van: - ASS - ADHD - emotie- en gedragsstoornissen - stemmingswisselingen - Psychose - Schizofrenie	<u>Graad D</u> Verwijzing naar reviews en andere richtlijnen of case series die associatie tussen 22q11DS en psychiatrische stoornissen aantonen.(131–136)	Risico op een psychiatrische aandoening (20–50 %) waaronder: - ASS (39%) - ADHD (37,1% bij kinderen) - Psychose (41% na de leeftijd van 25 jaar) - Schizofrenie (8,13 keer hoger risico met 95% CI: 3,65-18,09)(135,136)
<u>Gynaecologie</u>		
Bij diagnose: advies omtrent contraceptie en preconceptioneel advies vanaf reproductieve leeftijd.	Expert opinion/common practice	Gezien het risico op overdragen van de aandoening 50% bedraagt bij een ouder met 22q11DS is het informeren van de patiënt en eventuele partner

Bij zwangerschap: Verwijs naar gynaecoloog voor verdere opvolging		van groot belang. Gezien de diverse afwijkingen (vooral cardiale) bij zwangere vrouwen met 22q11DS is opvolging bij de gynaecoloog te overwegen om een eventuele hoog risico zwangerschap tijdig te detecteren en nauw op te volgen.(137)
<u>Klinische genetica:</u>		
Bij diagnose: Verwijs naar een klinisch geneticus voor genetische counseling en segregatieonderzoek.	<u>Graad B</u> Verwijzing naar andere richtlijnen.	De klinisch geneticus bespreekt het overervingspatroon en schat de noodzaak in tot genetische testen bij ouders en andere familieleden. Een 22q11 deletie is nieuw (de novo) ontstaan bij 90% van de personen met 22q11DS. Bij ongeveer 10% is de 22q11 deletie overgeërfd van een ouder met variabele symptomen van 22q11DS.(118)

22q11DS: 22q11 deletie syndroom, ADHD: attention deficit hyperactivity disorder, AHA: American Heart Association, ASS: autisme spectrum stoornis, COS: centrum voor ontwikkelingsstoornissen, CI: confidence interval, ESC: European Society of Cardiology, FSIQ: Full Scale Intelligence Quotient, MKA: Mond-, kaak- en aangezichtschirurgie, MMR: measles, mumps and rubella, NKO: Neus-, keel- en oorziekten, OCMW: Openbaar Centrum voor Maatschappelijk Welzijn, SLE: systemische lupus erythematodes

Stap 18: Stel een voorlopige versie op van de geadapteerde richtlijn.

1) Overzicht materiaal

- Gebruikte richtlijnen:
    - Towards a safety net for management of 22q11.2 deletion syndrome: guidelines for our times (2014)(89)
    - Practical guidelines for managing adults with 22q11.2 deletion syndrome (2015)(88)
    - Updated clinical practice recommendations for managing children with 22q11.2 deletion syndrome (2023)(86)
    - Updated clinical practice recommendations for managing adults with 22q11.2 deletion syndrome (2023)(87)
- Adaptatie panel:
    - Dr. Marcellino Verbeke: Huisarts in opleiding, KU Leuven
    - Prof. Dr. Jeroen Breckpot: Departement Menselijke Erfelijkheid, UZ Leuven
    - Prof. Dokter Griet Van Buggenhout: Departement Menselijke Erfelijkheid, UZ Leuven

2) Inleiding en achtergrond

Zie voorlopige versie.

3-5) Reikwijdte, doel, doelpubliek en doelpopulatie

Opstellen van richtlijnen voor Belgische huisartsen voor opvolging en doorverwijzing naar de tweede of derde lijn bij personen (kinderen of volwassenen) met 22q11DS.

6) Klinische vragen (Voor kinderen en volwassenen)

- Wat zijn de aandachtspunten tijdens de anamnese bij patiënten met 22q11DS?
- Wat zijn de aandachtspunten tijdens het klinisch onderzoek bij patiënten met 22q11DS?
- Wanneer zijn aanvullende onderzoeken binnen de huisartsensetting geïndiceerd bij patiënten met 22q11DS?
- Wat zijn de indicaties om een patiënt met 22q11DS door te verwijzen naar een specialist? Wanneer is dringende doorverwijzing nodig (alarmsymptomen)?

7-8) Aanbevelingen en ondersteunende evidentie

Zie stap 17

Voorlopige versie:

Inleiding:

Het 22q11.2 deletie syndroom (22q11DS), ook velocardiofaciaal syndroom of DiGeorge syndroom genoemd, is een chromosomale aandoening die wordt veroorzaakt door een microdeletie op chromosoom 22. Dit syndroom omvat naast een atypische psychomotore ontwikkeling, ook aangeboren afwijkingen in verschillende orgaanstelsels, onder andere afwijkingen van het hart en het verhemelte die worden toegeschreven aan een abnormale ontwikkeling van de derde en vierde kieuwboog. De aanwezigheid en ernst van ontwikkelingsvertraging, gedragsproblemen en aangeboren afwijkingen kunnen sterk variëren bij personen met 22q11DS. Dat betekent dat 22q11DS wordt gekenmerkt door een zeer variabel klinisch beeld, waardoor de herkenning en opvolging in de eerste lijn uitdagend kunnen zijn.

De prevalentie wordt geschat op ongeveer 1 op 2000 tot 4000 levendgeborenen (2,5 tot 7,8 per 10.000), waarmee 22q11DS het meest voorkomende microdeletiesyndroom is.(3) Bijgevolg zal een relatief groot deel van de huisartsen, ondanks het zeldzame karakter, geconfronteerd worden met personen met deze genetische aandoening.

Het klinisch beeld is breed en omvat zowel somatische als psychische problematiek. De meest voorkomende aangeboren kenmerken zijn aangeboren hartafwijkingen, (60-80%)(93) afwijkingen van het palatum (67%)(118), dysmorfe gelaatskenmerken en immuundeficiënties met verhoogde gevoeligheid voor infecties (77%).(118) Daarnaast komen endocriene problemen, auto-immuunstoornissen (o.a. .idiopathische thrombocytopenische purpura, juveniele idiopathische artritis, auto-immune hemolytische anemie, ziekte van Graves en ziekte van Hashimoto) en groeistoornissen frequenter voor. Op vlak van ontwikkeling wordt vaak een vertraagde motorische en spraak-taalontwikkeling, leerproblemen en een (meestal milde) verstandelijke beperking gezien. Neuropsychiatrische problemen zijn eveneens prominent, met een verhoogd risico op onder andere angststoornissen, autisme spectrum stoornis (ASS) en psychotische stoornissen op latere leeftijd.(118)

Gezien deze diverse problematiek is een gestructureerde, multidisciplinaire opvolging essentieel. Huisartsen kunnen hier een belangrijke rol in spelen als zorgcoördinator, waarbij vroegtijdige herkenning van alarmsymptomen, tijdige doorverwijzing naar de relevante specialisten en periodieke monitoring van zowel somatische als psychosociale aspecten cruciaal zijn voor een kwaliteitsvol leven voor deze patiënten.

Aanbevelingen per specialiteit:

Cardiologie:

Bij de diagnose van het 22q11 deletie syndroom is een systematische evaluatie van mogelijke cardiale afwijkingen essentieel, gezien de hoge prevalentie van congenitale hartafwijkingen binnen deze populatie. (60-80%)(93) Het type en de ernst van de hartafwijking kan sterk variëren. De meest voorkomende aangeboren hartafwijkingen bij 22q11DS zijn septumdefecten, tetralogie van Fallot en truncus arteriosus. Er wordt aanbevolen om elke patiënt bij diagnose te verwijzen naar een (kinder)cardioloog (graad B), ook bij afwezigheid van klinische tekens van een aangeboren hartafwijking. Vroegtijdige detectie van een hartafwijking maakt het mogelijk om tijdig een adequaat behandel- en opvolgplan op te stellen.

Deze aanbeveling is gebaseerd op de algemene richtlijnen van de European Society of Cardiology (ESC)(91) en de American Heart Association (AHA)(92) voor de behandeling en opvolging van patiënten met aangeboren hartafwijkingen.

Indien bij initiële evaluatie geen structurele hartafwijking wordt vastgesteld, kan overwogen worden om op volwassen leeftijd periodieke echocardiografische opvolging te voorzien bij de cardioloog, met bijzondere aandacht voor de aortadiameter. Deze aanbeveling steunt op een associatiestudie(94) die een verband aantoont tussen 22q11DS en aortadilatatie bij volwassenen. Vroege opsporing van een aortadilatatie kan levensbedreigende complicaties, zoals aortadissectie of -ruptuur, voorkomen door tijdige interventie of monitoring.(95,96)

Daarnaast wordt aanbevolen om het gebruik van antibiotica voor endocarditisprofylaxe te bespreken met de behandelend cardioloog (expert opinion / common practice). Personen met een structurele hartafwijking hebben een verhoogd risico op het ontwikkelen van infectieuze endocarditis, met name in het kader van invasieve ingrepen inclusief tandheelkundige procedures.(97,98) Een geïndividualiseerde risico-inschatting is daarom aangewezen om te bepalen of profylaxe geïndiceerd is.

Endocrinologie:

Bij kinderen met 22q11DS wordt aanbevolen om bij diagnose een bloedafname uit te voeren met bepaling van parathormoon (PTH), calcium, magnesium, creatinine en schildklierfunctie (TSH en T4). Nadien wordt een tweejaarlijkse opvolging met dezelfde parameters aanbevolen, of eerder indien klinische symptomen optreden.

Bij volwassenen wordt bij diagnose een uitgebreidere bloedanalyse aanbevolen, met bepaling van PTH, calcium, magnesium, nierfunctie, TSH, complet formule, leverset, lipidenprofiel, vitamine D en glucose met HbA1c. Vervolgens wordt een jaarlijkse controle met deze parameters aanbevolen, eveneens met mogelijkheid tot vervroegde evaluatie bij symptomen. (expert opinion / common practice)

De rationale voor deze systematische opvolging ligt in de verhoogde prevalentie van endocriene stoornissen bij personen met 22q11DS. Er bestaat een duidelijke associatie tussen 22q11DS en hypocalciëmie, meestal ten gevolge van hypoparathyreoïdie door onderontwikkelde of afwezige bijschildklieren.(100) Hypomagnesiëmie kan hierbij een bijkomende rol spelen.(101) Deze elektrolytstoornissen kunnen leiden tot ernstige complicaties zoals insulten met een potentieel nefast effect op de ontwikkeling(102) en hartritmestoornissen(103), wat het belang van regelmatige monitoring bevestigt. Ook vitamine D speelt een centrale rol in de calciumhomeostase. Vitamine D verhoogt de serumwaarde van calcium, waardoor opsporing en behandeling van hypovitaminose D noodzakelijk is.(104)

Daarnaast is er een verhoogd risico op schildklierstoornissen. Hypothyreoïdie (44%)(101) kan optreden door een congenitale onderontwikkeling of afwezigheid van de schildklier, terwijl hyperthyreoïdie (8%)(101), bijvoorbeeld in het kader van auto-immuniteit zoals de ziekte van Graves, eveneens vaker voorkomt. Regelmatige screening van de schildklierfunctie is bijgevolg aangewezen.

Bovendien komen structurele nierafwijkingen frequenter voor bij 22q11DS (16%)(117,118), wat kan leiden tot een verhoogd risico op nierinfecties of op een verminderde nierfunctie. Monitoring van de nierfunctie is daarom belangrijk.

Verder is 22q11DS een onafhankelijke risicofactor voor type 2 diabetes mellitus.(OR 2,44 met 95% CI: 1,39-4,31)(105) (en de bijhorende potentiële nierschade), wat de bepaling van de glycemie en HbA1c in de routinecontroles bij volwassenen kan rechtvaardigen.

Het bepalen van de leverset wordt aanbevolen in het kader van een verhoogd risico op leveraandoeningen, zoals steatose bij obesitas, auto-immuunziekten (bijvoorbeeld systemische lupus erythematodes) en mogelijke nevenwerkingen van medicatie, waaronder antipsychotica. Het lipidenprofiel wordt opgevolgd gezien het verhoogde risico op obesitas en diabetes, en de daarmee samenhangende toename van het cardiovasculair risico. (gegeneraliseerde obesitas: 32%, abdominale obesitas: 51,5% en metabool syndroom: 33%)(106)

De volgende bovenvermelde deficiënties kunnen worden behandeld binnen de huisartspraktijk mits overleg met de endocrinoloog. Calcium supplementen worden aanbevolen bij hypocalciëmie (graad C), met regelmatige monitoring om hypercalciëmie te voorkomen en hypercalciurie tijdig op te sporen. Magnesiumsuppletie wordt aanbevolen bij hypomagnesiëmie (expert opinion), ter preventie van gerelateerde symptomen. Daarnaast worden vitamine D-supplementen aanbevolen bij hypovitaminose D (graad B), met als doel de calciumhomeostase te optimaliseren en complicaties te voorkomen. Verder heeft vitamine D een potentieel immunomodulerend effect.(100,107,108) Voor deze supplementen zijn geen specifieke doseringen of frequenties vastgelegd in de bestudeerde richtlijnen, waardoor individuele aanpassingen noodzakelijk zijn op geleide van de bloedresultaten en in overleg met een endocrinoloog.

Immunologie:

Bij diagnose van 22q11DS wordt aanbevolen om patiënten te verwijzen naar een (kinder)immunoloog voor een grondige evaluatie van het immuunsysteem, inclusief de bepaling van T- en B-celfunctie en het opsporen van eventuele humorale deficiënties (graad B). Deze aanbeveling is gebaseerd op klinische studies en reviews die een associatie aantonen tussen 22q11DS en immuundeficiënties.(109–111) Personen met 22q11DS hebben frequent een onderontwikkelde of afwezige thymus, wat kan leiden tot een T-cel dysfunctie en secundaire stoornissen in de B-celfunctie. Dit verhoogt het risico op infecties en vereist een geïndividualiseerde evaluatie en opvolging. (75–80% hebben neonataal een verlaagde hoeveelheid T-cellen)(109,112)

De verdere opvolging dient te gebeuren volgens het advies van de immunoloog, afhankelijk van de ernst en aard van de vastgestelde immuunstoornissen. Dit laat toe om het beleid af te stemmen op het individuele risicoprofiel van de patiënt, met aandacht voor infectiepreventie en eventuele nood aan aanvullende therapieën.

Wat vaccinaties betreft, wordt het standaard basisvaccinatieschema grotendeels aanbevolen voor personen met 22q11DS. Echter, voor levend afgezwakte vaccins (zoals het MMR-vaccin en rotavirus vaccin) is voorzichtigheid geboden. Deze mogen enkel toegediend worden na expliciete goedkeuring door de behandelend immunoloog. (graad D) Deze aanbeveling steunt op klinische studies en reviews die het vaccinatiebeleid bij immuungecompromitteerde personen beschrijven. Levend afgezwakte vaccins bij patiënten met een ernstige immuundeficiëntie kunnen een risico vormen op het ontwikkelen van ernstige of zelfs levensbedreigende infecties.(113–115)

Verder wordt een jaarlijkse vaccinatie tegen COVID-19 en influenza aanbevolen voor zowel kinderen als volwassenen met 22q11DS (graad D)(116) gezien hun verhoogde vatbaarheid voor infecties en mogelijke complicaties.

Nefrologie:

Bij de diagnose van 22q11DS wordt aanbevolen om patiënten te verwijzen naar een pediater of (kinder)nefroloog voor het uitvoeren van een echografie van de nieren en blaas (graad B). Structurele afwijkingen van de nieren en urinewegen komen frequenter voor bij personen met 22q11DS (16%)(117,118), en kunnen vaak initieel asymptomatisch zijn. Vroege opsporing via echografisch onderzoek maakt het mogelijk om deze afwijkingen tijdig te identificeren, wat essentieel is voor het opstellen van een adequaat opvolg- en behandelplan. Dit kan mogelijks complicaties op lange termijn, zoals nierinsufficiëntie of recidiverende urineweginfecties, helpen voorkomen of beperken.

Bij personen met een voorgeschiedenis van urolithiasis of bij gebruik van calciumsupplementen wordt aanbevolen om te monitoren op hypercalciurie. (expert opinion / common practice). Een verhoogde calciumexcretie in de urine kan optreden, onder andere als gevolg van calcium substitutie. Deze iatrogene hypercalciurie kan leiden tot calcium depositie in de nieren, wat het risico verhoogt op de vorming van nierstenen en op termijn kan bijdragen aan het ontwikkelen van nierinsufficiëntie.(119) Regelmatige monitoring maakt het mogelijk om tijdig afwijkingen op te sporen en de dosering van calciumsupplementen in overleg met de endocrinoloog aan te passen om complicaties te voorkomen.

NKO/MKA:

Bij de diagnose van 22Q11DS wordt aanbevolen om patiënten te verwijzen naar een multidisciplinair NKO-team voor een audiometrisch onderzoek en het opsporen van velofaryngeale insufficiëntie. Dit team bestaat idealiter uit een NKO-arts, een MKA-arts en een logopedist. De verdere opvolging gebeurt volgens het advies van de NKO-arts. Daarnaast kan overwogen worden om nadien tweejaarlijks een controle-audiometrie uit te voeren (graad C). Personen met 22q11DS hebben een verhoogd risico op gehoorverlies (6-63%), vaak als gevolg van frequente of chronische otitis media (2,2-89,8%). Daarnaast komt velofaryngeale insufficiëntie frequent (~75%) voor, wat kan leiden tot spraak- en slikproblemen.(122,123) Deze problematiek is doorgaans het gevolg van structurele afwijkingen van de farynx of de aanwezigheid van een schisis. Vroege opsporing via multidisciplinaire evaluatie is noodzakelijk om tijdig gerichte interventies op te starten en zo de spraak-, taal- en gehoorontwikkeling optimaal te ondersteunen.

Oftalmologie:

Bij de diagnose van 22q11DS wordt aanbevolen om patiënten te verwijzen naar een oftalmoloog voor een algemeen oftalmologisch onderzoek (graad C). Personen met 22q11DS hebben een verhoogd risico op diverse oftalmologische problemen waaronder volgende een vroege detectie en aanpak vereisen: refractieafwijkingen zoals hypermetropie (6%-48%) en astigmatisme (3%-23%), strabismus (12%-36%) en amblyopie (2%-11%).(124) Deze aandoeningen kunnen in eerste instantie asymptomatisch zijn, maar kunnen op lange termijn een impact hebben op de visuele ontwikkeling en het dagdagelijks functioneren.

Orthopedie:

Bij de diagnose van 22q11DS wordt aanbevolen om een klinisch onderzoek van de rug uit te voeren met aandacht voor tekenen van scoliose, en bij een vermoeden hiervan gericht door te verwijzen naar een orthopedist voor verdere evaluatie. (graad D) Patiënten met 22q11DS hebben een verhoogd risico op het ontwikkelen van scoliose (9-24%, 3 tot 8 keer hoger risico)(89), onder meer ten gevolge van onderliggende skeletale en bindweefselafwijkingen zoals structurele wervelafwijkingen en hyperlaxiteit. Vroege opsporing van scoliose is van groot belang, aangezien tijdige detectie in sommige gevallen progressie kan beperken en de nood aan chirurgische interventie kan verminderen. Conservatieve behandelingen, zoals het dragen van een brace, kunnen bij vroege detectie effectief zijn en bijdragen aan een betere prognose.(125–127)

Hulp bij educatie en functioneren in de samenleving:

Bij diagnose wordt aanbevolen om door te verwijzen om een ontwikkelingsbilan op te stellen (bijvoorbeeld via een centrum voor ontwikkelingsstoornissen). Bij kinderen is een eerste evaluatie aangewezen vóór de leeftijd van één jaar en opnieuw voor de schoolstart. Verdere herevaluaties worden aanbevolen bij belangrijke overgangsmomenten, zoals de overstap naar het secundair onderwijs (in het kader van school oriëntatie) en de overgang naar volwassenheid (voor inschatting van zelfstandigheid). Verdere opvolging gebeurt volgens indicatie.

Bij volwassenen dient, afhankelijk van de noden, een verwijzing naar een sociaal assistent overwogen te worden (bijvoorbeeld via het OCMW) ter ondersteuning bij complexere dagelijkse taken zoals administratie en financiën (expert opinion / common practice).

Personen met 22q11DS hebben vaak een mild tot matige cognitieve beperking met een randnormaal IQ. ~55% heeft een borderline tot normale intelligentie (FSIQ > 70) en ~45% heeft een milde tot matige cognitieve beperking.(FSIQ 55–70). Tijdig opsporen van cognitieve en ontwikkelingsproblemen is noodzakelijk om een aangepast en individueel leertraject uit te werken bij kinderen. Op volwassen leeftijd is het belangrijk om gerichte ondersteuning te voorzien, zodat patiënten zo zelfstandig mogelijk kunnen functioneren en hun kwaliteit van leven geoptimaliseerd wordt.(128–130)

Psychiatrie:

Bij de diagnose van 22q11DS wordt aanbevolen om minstens éénmalig door te verwijzen naar een psychiater vanaf de leeftijd van 16 tot 18 jaar (graad D). Daarnaast wordt aanbevolen om bij vermoeden van psychiatrische of gedragsmatige problemen gericht te verwijzen naar een psycholoog of psychiater met ervaring in 22q11DS, in het bijzonder bij signalen van autismespectrumstoornis (ASS), ADHD, emotie- en gedragsstoornissen, stemmingswisselingen, psychose of schizofrenie. Personen met 22q11DS hebben een aanzienlijk verhoogde kwetsbaarheid voor een breed spectrum aan psychiatrische stoornissen, die zich vaak ontwikkelen tijdens de adolescentie of jongvolwassenheid. Het risico op een psychiatrische aandoening bedraagt 20–50% waaronder: ASS (39%), ADHD (37,1% bij kinderen), psychose (41% na de leeftijd van 25 jaar), en schizofrenie (8,13 keer hoger risico met 95% CI: 3,65-18,09).(135,136) Vroege detectie en interventie kunnen potentieel bijdragen aan een betere prognose, een aangepaste begeleiding en het beperken van de impact op het dagelijks functioneren en de levenskwaliteit.

Gynaecologie:

Bij diagnose wordt aanbevolen om vanaf de reproductieve leeftijd advies te geven omtrent contraceptie en preconceptionele counseling te voorzien. Bij zwangerschap dient verwezen te worden naar een gynaecoloog voor verdere opvolging (expert opinion / common practice).

22q11DS is een autosomaal dominante aandoening, waarbij het risico op overdragen naar kinderen 50% bedraagt indien één van de ouders een 22q11 deletie heeft. Het is bijgevolg belangrijk om patiënten en hun eventuele partner tijdig en correct te informeren, zodat zij bij kinderwens weloverwogen keuzes kunnen maken. Alternatieve reproductieve opties (zoals in vitro fertilisatie met preïmplantatie genetische testing) kunnen aangeboden worden. Daarnaast brengt 22q11DS, gezien de frequente aanwezigheid van onder andere cardiale, endocriene en auto-immune afwijkingen, een verhoogd risico op complicaties tijdens de zwangerschap met zich mee. Een nauwe opvolging door een gynaecoloog laat toe om een eventuele hoogrisicozwangerschap vroegtijdig te detecteren en adequaat te begeleiden.(137)

Klinische genetica:

Bij de diagnose wordt aanbevolen om te verwijzen naar een klinisch geneticus voor genetische counseling en segregatieonderzoek (graad B). Bij 90% van de personen met een 22q11DS is de deletie niet aanwezig bij de ouders, en dus nieuw (de novo) ontstaan. Bij 10% is de deletie overgeërfd via één van de ouders. Het klinisch beeld van de ouder met 22q11DS kan sterk verschillen van dat van het kind, en kan soms heel subtiel aanwezig zijn. Een klinisch geneticus kan het overervingspatroon toelichten, het herhalingsrisico inschatten en advies geven over de noodzaak van genetisch onderzoek bij ouders en andere familieleden. Dit is van groot belang voor het identificeren van andere mogelijk aangedane familieleden. Indien er kinderwens bestaat bij een persoon met 22q11DS, kan de nodige preconceptionele counseling worden voorzien via de klinisch geneticus en kunnen alternatieve reproductieve opties (zoals in vitro fertilisatie met preïmplantatie genetische testing) besproken worden.(118)

Discussie 22q11 deletie syndroom:

Deze geadapteerde richtlijn biedt een gestructureerd en multidisciplinair kader voor de opvolging van patiënten met 22q11DS binnen de eerstelijnszorg. De nadruk ligt op systematische opvolging van specifieke parameters, indicaties voor aanvullend onderzoek en vroegtijdige detectie van alarmsymptomen en tijdige doorverwijzing naar de tweede of derde lijn. Gezien het klinisch beeld bij 22q11DS sterk kan variëren, is een proactieve en gecoördineerde aanpak noodzakelijk.

Een van de belangrijke aspecten van deze aanbevelingen is het systematisch screenen op frequent voorkomende afwijkingen. Cardiale afwijkingen komen voor bij 60–80% van de patiënten(93), wat de aanbeveling verklaart om alle patiënten bij diagnose te verwijzen naar een (kinder)cardioloog voor echocardiografie. Daarnaast wordt, zelfs bij afwezigheid van een structurele afwijking, opvolging op volwassen leeftijd aanbevolen met aandacht voor aortadilatatie(94), gezien het risico op ernstige complicaties zoals aortadissectie(95,96)

Endocrinologische afwijkingen komen vaker voor bij personen met 22q11DS. Hypocalciëmie ten gevolge van hypoparathyreoïdie komt frequent voor(99,100) en kan leiden tot insulten en hartritmestoornissen(102,103) Daarom wordt regelmatige monitoring van calcium, magnesium

en PTH aanbevolen. Daarnaast is er een verhoogd risico op schildklierstoornissen(101) en type 2 diabetes(105), wat een screening via bloedonderzoek rechtvaardigt. Deze parameters vormen een essentieel onderdeel van de opvolging binnen de huisartspraktijk.

Immunologische dysfunctie is aanwezig bij een groot deel van de patiënten, vaak ten gevolge van een onderontwikkelde of afwezige thymus.(109) De initiële evaluatie door een immunoloog is cruciaal om de ernst van de immuundeficiëntie in te schatten en onder andere het vaccinatiebeleid te bepalen. Alarmsymptomen zoals recurrente of ernstige infecties vereisen een snelle herevaluatie. Het voorzichtig gebruik van levend verzwakte vaccins blijft een belangrijk aandachtspunt.(113,114) Op vlak van nefrologie wordt aanbevolen om structurele afwijkingen van de nieren en urinewegen te screenen via echografie.(117) Daarnaast is opvolging van hypercalciurie aangewezen bij patiënten onder calciumsupplementen, gezien het risico op nefrolithiasis en nierinsufficiëntie.(119)

NKO-problematiek, waaronder gehoorverlies en velofaryngeale insufficiëntie, komt frequent voor.(123) Audiometrie en multidisciplinaire evaluatie zijn essentieel, zeker bij alarmsymptomen zoals spraakproblemen of recidiverende otitis media. Eveneens wordt een oftalmologische screening aanbevolen gezien het verhoogde risico op refractieafwijkingen en strabismus.(124) Orthopedische opvolging richt zich voornamelijk op de vroege detectie van scoliose.(89) Klinische tekenen van scoliose vereisen verwijzing. Vroege interventie kan de nood aan chirurgische behandeling beperken.

Neuropsychiatrische en cognitieve problematiek vormen een belangrijk onderdeel van het klinisch beeld. Er is een verhoogd risico op ASS, ADHD en psychotische stoornissen.(135,136) Vroege detectie van gedragsveranderingen, cognitieve achteruitgang of psychotische symptomen is essentieel, aangezien tijdige interventie de prognose kan verbeteren. Daarom wordt een laagdrempelige verwijzing naar een psychiater en/of psycholoog aanbevolen.

Tot slot zijn genetische counseling en gynaecologische begeleiding van belang, gezien het autosomaal dominante overervingspatroon met 50% kans op overdraging.(118) Preconceptionele counseling en opvolging tijdens zwangerschap zijn noodzakelijk om risico's tijdig te identificeren.(137)

Deze richtlijn kent echter enkele beperkingen. Ten eerste is een aanzienlijk deel van de aanbevelingen gebaseerd op expert opinions of observationele studies, wat zich vertaalt in een lagere graad van evidentie voor bepaalde aanbevelingen. Dit is inherent aan zeldzame aandoeningen zoals 22q11DS, waar grootschalige gerandomiseerde studies vaak ontbreken.

Daarnaast is het klinisch beeld bij 22q11 deletie syndroom sterk variabel, waardoor niet alle aanbevelingen voor elke patiënt even relevant zijn. Individualisering van de zorg is essentieel, waarbij de richtlijnen dienen bekeken te worden vanuit het standpunt van de specifieke patiënt. Verder zijn er beperkte gegevens beschikbaar over de optimale frequentie van opvolging, bijvoorbeeld bij supplementatie van calcium of vitamine D. Tot slot is de implementatie in de praktijk afhankelijk van beschikbaarheid van gespecialiseerde zorg en multidisciplinaire samenwerking in de omgeving, wat niet in alle settings evident is.

Samengevat: deze richtlijnen kunnen de huisartsen ondersteunen in de gestructureerde opvolging van patiënten met 22q11DS en benadrukt het belang van vroege detectie, multidisciplinaire samenwerking en gepersonaliseerde zorg. Toekomstig onderzoek dient zich

te richten op het versterken van de evidentie, het optimaliseren van follow-up schema’s en het evalueren van de impact van deze richtlijnen op klinische uitkomsten.

Literatuuronderzoek neurofibromatose type 1

Methoden neurofibromatose type 1

Stap 7: Bepaal de klinische vragen

De klinische vragen werden opgesteld volgens de structuur van een consultatie: anamnese, klinisch onderzoek, aanvullende onderzoeken en beleid. Dit om bij te dragen aan het snel en efficiënt opzoeken van relevante informatie. Er werd gekozen om een onderscheid te maken tussen kinderen en volwassen gezien de aanbevelingen verschillen volgens de leeftijd.

Tabel 7. Klinische vragen omtrent patiënten met neurofibromatose type 1 met bijhorende PIPOH-elementen (Population, Intervention, Professional, Outcome en Healthcare setting)

Vraag 1	**Wat zijn de aandachtspunten tijdens de anamnese bij patiënten met NF1?**
Vraag 1A	Wat dient bevraagd te worden bij kinderen met NF1?
P	Patiënten met neurofibromatose type 1 onder de leeftijd van 18 jaar.
I	Bevragen van specifieke symptomen.
P	Huisartsen in België.
O	Tijdig opsporen van neurofibromatose type 1 gerelateerde pathologie.
H	Toepasbaar binnen de huisartsgeneeskunde.
Vraag 1B	Wat dient bevraagd te worden bij volwassenen met NF1?
P	Patiënten met neurofibromatose type 1 boven de leeftijd van 18 jaar.
I	Bevragen van specifieke symptomen.
P	Huisartsen in België.
O	Tijdig opsporen van neurofibromatose type 1 gerelateerde pathologie.
H	Toepasbaar binnen de huisartsgeneeskunde.
Vraag 2	**Wat zijn de aandachtspunten tijdens het klinisch onderzoek bij patiënten met NF1?**
Vraag 2A	Welke klinische testen dienen specifiek te worden uitgevoerd bij kinderen met NF1?
P	Patiënten met neurofibromatose type 1 onder de leeftijd van 18 jaar.
I	Uitvoeren van specifieke klinische testen tijdens het klinisch onderzoek.
P	Huisartsen in België.
O	Tijdig opsporen van neurofibromatose type 1 gerelateerde pathologie.
H	Toepasbaar binnen de huisartsgeneeskunde.
Vraag 2B	Welke klinische testen dienen specifiek te worden uitgevoerd bij volwassenen met NF1?
P	Patiënten met neurofibromatose type 1 boven de leeftijd van 18 jaar.
I	Uitvoeren van specifieke klinische testen tijdens het klinisch onderzoek.
P	Huisartsen in België.
O	Tijdig opsporen van neurofibromatose type 1 gerelateerde pathologie.
H	Toepasbaar binnen de huisartsgeneeskunde.

Vraag 3	**Wanneer zijn aanvullende onderzoeken binnen de huisartsensetting geïndiceerd bij patiënten met NF1?**
Vraag 3A	Welke aanvullende onderzoeken binnen de huisartsensetting zijn geïndiceerd bij kinderen met NF1?
P	Patiënten met neurofibromatose type 1 onder de leeftijd van 18 jaar.
I	Uitvoeren van aanvullende onderzoeken.
P	Huisartsen in België.
O	Tijdig opsporen van neurofibromatose type 1 gerelateerde pathologie.
H	Toepasbaar binnen de huisartsgeneeskunde.
Vraag 3B	Welke aanvullende onderzoeken binnen de huisartsensetting zijn geïndiceerd bij volwassenen met NF1?
P	Patiënten met neurofibromatose type 1 boven de leeftijd van 18 jaar.
I	Uitvoeren van aanvullende onderzoeken.
P	Huisartsen in België.
O	Tijdig opsporen van neurofibromatose type 1 gerelateerde pathologie.
H	Toepasbaar binnen de huisartsgeneeskunde.
Vraag 4	**Wat zijn de indicaties om een patiënt met NF1 door te verwijzen naar een specialist?**
Vraag 4A	Welke bevindingen zijn een indicatie om kinderen met NF1 door te verwijzen naar een specialist?
P	Patiënten met neurofibromatose type 1 onder de leeftijd van 18 jaar.
I	Doorverwijzing naar een specialist.
P	Huisartsen in België.
O	Tijdig opsporen van neurofibromatose type 1 gerelateerde pathologie.
H	Toepasbaar binnen de huisartsgeneeskunde.
Vraag 4B	Welke bevindingen zijn een indicatie om volwassenen met NF1 door te verwijzen naar een specialist?
P	Patiënten met neurofibromatose type 1 boven de leeftijd van 18 jaar.
I	Uitvoeren van aanvullende onderzoeken.
P	Huisartsen in België.
O	Tijdig opsporen van neurofibromatose type 1 gerelateerde pathologie.
H	Toepasbaar binnen de huisartsgeneeskunde.

Stap 8: Zoek naar richtlijnen en andere relevante documenten

Voor NF1 werden volgende zoektermen gehanteerd in de internationale databanken:

"Neurofibromatosis 1"[Mesh]) AND "Guideline" [Publication Type]

Voor Google scholar werd “neurofibromatosis type 1” in combinatie met “guidelines” gebruikt als zoektermen.

Via experte prof. dr. Denayer Ellen werden volgende bronnen bekomen:

- Cancer and Central Nervous System Tumor Surveillance in Pediatric Neurofibromatosis 1 (2017)(138)
- Health Supervision for Children With Neurofibromatosis Type 1 (2019)(139)
- ERN GENTURIS tumour surveillance guidelines for individuals with neurofibromatosis type 1 (2023)(140)

Via de Richtlijnendatabase werden geen richtlijnen gevonden.

Stap 9 + 10: Screen de gevonden richtlijnen + reduceer een groot aantal gevonden richtlijnen.

Bovenstaande zoekopdracht resulteerde in tien bronnen in de internationale databanken. Na een eerste screening op basis van relevantie van de titel werden in de internationale databanken 5 bronnen geselecteerd. Hiervan werden 3 bronnen geëxcludeerd gezien deze ouder waren dan tien jaar.

Via Google Scholar resulteerde dit in duizenden bronnen. Om dit aantal te reduceren werd gekozen om enkel de bronnen van de laatste tien jaar weer te geven en te filteren op relevantie.

Er werden 8 bronnen geselecteerd op basis van titel relevantie. Na een tweede screening op basis van abstract werden 5 bronnen geselecteerd. Twee van deze bronnen waren dezelfde bronnen als in de screening via de internationale databanken.

Op basis van een screening naar de inhoud van de richtlijnen met de bovenvermelde klinische vragen in het achterhoofd, werd besloten om volgende bronnen te includeren:

- Cancer and Central Nervous System Tumor Surveillance in Pediatric Neurofibromatosis 1 (2017)(138)
- Care of adults with neurofibromatosis type 1: a clinical practice resource of the American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG) (2018)(141)
- Health Supervision for Children With Neurofibromatosis Type 1 (2019)(139)
- Neurofibromatosis 1 French national guidelines based on an extensive literature review since 1966 (2020)(142)
- ERN GENTURIS tumour surveillance guidelines for individuals with neurofibromatosis type 1 (2023)(140)

Stap 11: Beoordeel de kwaliteit van richtlijnen:

Met behulp van het AGREE II instrument(10) werden volgende scores bekomen voor de richtlijnen:

Tabel 8. AGREE II-scores richtlijnen neurofibromatose type 1.

Cancer and Central Nervous System Tumor Surveillance in Pediatric Neurofibromatosis 1(138)				
AGREE II (score op 7)	Dr. M. Verbeke	Prof. Dr. Denayer	Prof. Dr. E. Legius	Gemiddelde
Onderwerp en doel	6	4	6	5
Betrokkenheid van belanghebbenden	3	2	3	3
Methodologie	4	2	3	3
Helderheid en presentatie	5	6	7	6
Toepassing	3	2	4	3
Onafhankelijkheid van de opstellers	5	3	5	4
	26	19	28	**24**

Care of adults with neurofibromatosis type 1: clinical practice resource of the American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG)(141)				
AGREE II (score op 7)	Dr. M. Verbeke	Prof. Dr. Denayer	Prof. Dr. E. Legius	Gemiddelde
Onderwerp en doel	7	6	7	7
Betrokkenheid van belanghebbenden	5	4	4	4
Methodologie	6	4	5	5

Helderheid en presentatie	6	7	7	7
Toepassing	5	2	4	4
Onafhankelijkheid van de opstellers	6	3	7	5
	35	26	34	**32**

Health Supervision for Children With Neurofibromatosis Type 1(139)				
AGREE II (score op 7)	Dr. M. Verbeke	Prof. Dr. Denayer	Prof. Dr. E. Legius	Gemiddelde
Onderwerp en doel	7	6	7	7
Betrokkenheid van belanghebbenden	5	3	4	4
Methodologie	5	2	4	4
Helderheid en presentatie	6	4	7	6
Toepassing	4	2	5	4
Onafhankelijkheid van de opstellers	5	5	7	6
	32	22	34	**29**

Neurofibromatosis 1 French national guidelines based on an extensive literature review since 1966(142)				
AGREE II (score op 7)	Dr. M. Verbeke	Prof. Dr. Denayer	Prof. Dr. E. Legius	Gemiddelde
Onderwerp en doel	7	6	5	6
Betrokkenheid van belanghebbenden	6	4	4	5
Methodologie	6	4	6	5
Helderheid en presentatie	6	6	6	6
Toepassing	4	2	5	4
Onafhankelijkheid van de opstellers	6	3	7	5
	35	25	33	**31**

ERN GENTURIS tumour surveillance guidelines for individuals with neurofibromatosis type 1(140)					
AGREE II (score op 7)	Dr. M. Verbeke	Prof. Dr. Denayer	Prof. Dr. E. Legius	Prof. Dr. Vogels	Gemiddelde
Onderwerp en doel	7	6	7	7	7
Betrokkenheid van belanghebbenden	6	5	7	4	6
Methodologie	7	6	7	5	6
Helderheid en Presentatie	7	7	7	7	7

Toepassing	6	3	5	4	5
Onafhankelijkheid van de opstellers	6	5	7	5	6
	39	32	40	32	**36**

Op basis van de gemiddelde scores werd de volgende rangschikking opgesteld.

1. ERN GENTURIS tumour surveillance guidelines for individuals with neurofibromatosis type 1 (2023)(140)
2. Neurofibromatosis 1 French national guidelines based on an extensive literature review since 1966 (2020)(142)
3. Care of adults with neurofibromatosis type 1: a clinical practice resource of the American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG) (2018)(141)
4. Health Supervision for Children With Neurofibromatosis Type 1 (2019)(139)
5. Cancer and Central Nervous System Tumor Surveillance in Pediatric Neurofibromatosis 1 (2017)(138)

Stap 12: Beoordeel de actualiteit van de richtlijn

Bovenstaande richtlijnen werden gepubliceerd in respectievelijk 2023, 2020, 2018, 2019 en 2017. Alle vijf studies werden geïncludeerd gezien ze binnen het interval van tien jaar bij aanvang van het literatuuronderzoek (2013-heden) werden gepubliceerd.

Stap 13: Beoordeel de inhoud van de richtlijn

Een matrix van aanbevelingen werd opgesteld met vermelding van graad van evidentie indien vermeld. (supplementaire tabel 3) Deze werd opgesteld door Dr. Marcellino Verbeke en beoordeeld door Prof. Dr. Ellen Denayer. (experte voor NF1)

Stap 14: Beoordeel de consistentie van de richtlijnen

Prof. Dr. Ellen Denayer beoordeelde de consistentie van onderstaande twee richtlijnen omtrent NF1:

- Cancer and Central Nervous System Tumor Surveillance in Pediatric Neurofibromatosis 1 (2017)(138)
- Care of adults with neurofibromatosis type 1: a clinical practice resource of the American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG) (2018)(141)

Prof. Dr. Jeroen Beckpot beoordeelde de consistentie van onderstaande twee richtlijnen omtrent NF1:

- Health Supervision for Children With Neurofibromatosis Type 1 (2019)(139)
- Neurofibromatosis 1 French national guidelines based on an extensive literature review since 1966 (2020)(142)

Prof. Dr. Annick Vogels beoordeelde de consistentie van volgende richtlijn omtrent NF1:

- ERN GENTURIS tumour surveillance guidelines for individuals with neurofibromatosis type 1 (2023)(140)

Prof. Dr. Eric Legius beoordeelde ook de consistentie van volgende richtlijn omtrent NF1:

- Health Supervision for Children With Neurofibromatosis Type 1 (2019)(139)
- Neurofibromatosis 1 French national guidelines based on an extensive literature review since 1966 (2020)(142)
- ERN GENTURIS tumour surveillance guidelines for individuals with neurofibromatosis type 1 (2023)(140)

Deze beoordeling werd gemaakt aan de hand van tool 13 en 14 van de ADAPTE manual(7) (Supplementaire tabel 10 en 11).

<u>Stap 15: Beoordeel de aanvaardbaarheid en toepasbaarheid van de aanbevelingen.</u>

Prof. Dr. Ellen Denayer beoordeelde de aanvaardbaarheid en toepasbaarheid van onderstaande twee richtlijnen omtrent NF1:

- Cancer and Central Nervous System Tumor Surveillance in Pediatric Neurofibromatosis 1 (2017)(138)
- Care of adults with neurofibromatosis type 1: a clinical practice resource of the American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG) (2018)(141)

Prof. Dr. Jeroen Breckpot beoordeelde de aanvaardbaarheid en toepasbaarheid van onderstaande twee richtlijnen omtrent NF1:

- Health Supervision for Children With Neurofibromatosis Type 1 (2019)(139)
- Neurofibromatosis 1 French national guidelines based on an extensive literature review since 1966 (2020)(142)

Prof. Dr. Annick Vogels beoordeelde de aanvaardbaarheid en toepasbaarheid van volgende richtlijn omtrent NF1:

- ERN GENTURIS tumour surveillance guidelines for individuals with neurofibromatosis type 1 (2023)(140)

Prof. Dr. Eric Legius beoordeelde ook de aanvaardbaarheid en toepasbaarheid van onderstaande drie richtlijnen omtrent NF1:

- Health Supervision for Children With Neurofibromatosis Type 1 (2019)(139)
- Neurofibromatosis 1 French national guidelines based on an extensive literature review since 1966 (2020)(142)
- ERN GENTURIS tumour surveillance guidelines for individuals with neurofibromatosis type 1 (2023)(140)

Deze beoordeling werd gemaakt aan de hand van tool 15 van de ADAPTE manual(7) (supplementaire tabel 12).

Resultaten neurofibromatose type 1

Stap 16: Bekijk de beoordelingen.

1) Cancer and Central Nervous System Tumor Surveillance in Pediatric Neurofibromatosis 1 (2017)(138)
   - AGREE II: gemiddelde score 24/42, aanbevolen voor gebruik door alle reviewers mits grondige bestudering van referenties.
   - Publicatiedatum van de studie: Deze studie werd gepubliceerd in 2017, wat binnen het vooropgestelde interval valt, en werd geïncludeerd.
   - Matrix: Voor het grootste deel van de stellingen van de matrix waren in elk van de vier studies aanbevelingen terug te vinden. Het merendeel van de aanbevelingen kan bijgevolg vergeleken worden tussen de 5 studies.
   - Zoekstrategie beperkingen (tool 13): Onduidelijkheid omtrent de volledige zoekstrategie. Bronnen en zoektermen zijn niet terug te vinden. Inclusie en exclusiecriteria worden niet vermeld.
   - Consistentie tussen evidentie, interpretatie en aanbevelingen beperkingen (tool 14): Onduidelijkheid omtrent zoekstrategie en kwaliteitsbeoordeling van de gebruikte bronnen. Uit de referenties blijkt wel een goede samenhang tussen de evidentie en de aanbevelingen.
   - Aanvaardbaarheid en toepasbaarheid beperkingen (tool 15): Naast de onduidelijkheid omtrent de sterkte van evidentie, waren er geen beperkingen op vlak van aanvaardbaarheid en toepasbaarheid.
2) Care of adults with neurofibromatosis type 1: a clinical practice resource of the American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG) (2018)(141)
   - AGREE II: gemiddelde score 32/42, aanbevolen voor gebruik door alle reviewers.
   - Publicatiedatum van de studie: Deze studie werd gepubliceerd in 2018, wat binnen het vooropgestelde interval valt, en werd geïncludeerd.

- Matrix: Voor het grootste deel van de stellingen van de matrix waren in elk van de vier studies aanbevelingen terug te vinden. Het merendeel van de aanbevelingen kan bijgevolg vergeleken worden tussen de 5 studies.

- Zoekstrategie beperkingen (tool 13): Onduidelijkheid omtrent screening op het internet buiten de databases, onduidelijk of er in verschillende talen werd gezocht. Zoekstrategieën werden niet in detail beschreven. Onduidelijk of de sneeuwbalmethode gebruikt werd. Onduidelijk of lokale experten of verenigingen werden betrokken. Inclusie en exclusiecriteria werden niet vermeld.

- Consistentie tussen evidentie, interpretatie en aanbevelingen beperkingen (tool 14): Onduidelijkheid omtrent de zoekstrategie. Uit de referenties blijkt wel een goede samenhang tussen de evidentie en de aanbevelingen.

- Aanvaardbaarheid en toepasbaarheid beperkingen (tool 15): Naast de onduidelijkheid omtrent de sterkte van evidentie, waren er geen beperkingen op vlak van aanvaardbaarheid en toepasbaarheid.

3) Health Supervision for Children With Neurofibromatosis Type 1 (2019)(139)

- AGREE II: gemiddelde score 29/42, aanbevolen voor gebruik door alle reviewers.

- Publicatiedatum van de studie: Deze studie werd gepubliceerd in 2019, wat binnen het vooropgestelde interval valt, en werd geïncludeerd.

- Matrix: Voor het grootste deel van de stellingen van de matrix waren in elk van de vier studies aanbevelingen terug te vinden. Het merendeel van de aanbevelingen kan bijgevolg vergeleken worden tussen de 5 studies.

- Zoekstrategie beperkingen (tool 13): Onduidelijkheid omtrent de volledige zoekstrategie. Bronnen en zoektermen zijn niet terug te vinden. Inclusie en exclusiecriteria worden niet vermeld.

- Consistentie tussen evidentie, interpretatie en aanbevelingen beperkingen (tool 14): Onduidelijkheid omtrent de zoekstrategie. Uit de referenties blijkt wel een goede samenhang tussen de evidentie en de aanbevelingen.

- Aanvaardbaarheid en toepasbaarheid beperkingen (tool 15): Naast de onduidelijkheid omtrent de sterkte van evidentie, waren er geen beperkingen op vlak van aanvaardbaarheid en toepasbaarheid.

4) Neurofibromatosis 1 French national guidelines based on an extensive literature review since 1966 (2020)(142)

- AGREE II: gemiddelde score 31/42, aanbevolen voor gebruik door alle reviewers.

- Publicatiedatum van de studie: Deze studie werd gepubliceerd in 2020, wat binnen het vooropgestelde interval valt, en werd geïncludeerd.

- Matrix: Voor het grootste deel van de stellingen van de matrix waren in elk van de vier studies aanbevelingen terug te vinden. Het merendeel van de aanbevelingen kan bijgevolg vergeleken worden tussen de 5 studies.

- Zoekstrategie beperkingen (tool 13): Onduidelijkheid omtrent screening op het internet buiten de databases. Onduidelijk of de sneeuwbalmethode gebruikt werd. Onduidelijk of lokale experten of verenigingen werden betrokken.

- Consistentie tussen evidentie, interpretatie en aanbevelingen beperkingen (tool 14): Onduidelijkheid omtrent het beoordelen van de kwaliteit van de gebruikte studies, de sterkte van evidentie wordt niet vermeld. Uit de referenties blijkt wel een goede samenhang tussen de evidentie en de aanbevelingen.

- Aanvaardbaarheid en toepasbaarheid beperkingen (tool 15): Naast de onduidelijkheid omtrent de sterkte van evidentie, waren er geen beperkingen op vlak van aanvaardbaarheid en toepasbaarheid.

5) ERN GENTURIS tumour surveillance guidelines for individuals with neurofibromatosis type 1 (2023)(140)

   - AGREE II: gemiddelde score 36/42, aanbevolen voor gebruik door alle reviewers.

   - Publicatiedatum van de studie: Deze studie werd gepubliceerd in 2023, wat binnen het vooropgestelde interval valt, en werd geïncludeerd.

   - Matrix: Voor het grootste deel van de stellingen van de matrix waren in elk van de vier studies aanbevelingen terug te vinden. Het merendeel van de aanbevelingen kan bijgevolg vergeleken worden tussen de 5 studies.

   - Zoekstrategie beperkingen (tool 13): Onduidelijkheid omtrent screening op het internet buiten de databases. Er werd niet in verschillende talen gezocht. Onduidelijk wie de data analyseerde.

   - Consistentie tussen evidentie, interpretatie en aanbevelingen beperkingen (tool 14): Onduidelijk of de referenties een antwoord bieden op de vragen van de studie. Een evaluatie omtrent de kwaliteit van de gebruikte studies werd niet vermeld. Onduidelijk of de doelpopulaties in de gebruikte studies overeenkomen met de doelpopulatie van de aanbevelingen. Onduidelijkheid omtrent de consistentie tussen de verschillende gebruikte studies.

   - Er waren geen beperkingen omtrent aanvaardbaarheid en toepasbaarheid. (tool 15)

Stap 17: Selecteer richtlijnen en aanbevelingen om een geadapteerde richtlijn te creëren.

De aanbevelingen werden per orgaansysteem of per specialisme opgesomd in tabel (X) met vermelding van de evidentie en de rationale. Enkel de ERN GENTURIS richtlijnen vermelden de graad van evidentie.(140)

Een sterke aanbeveling kwam overeen met expert consensus en consistente evidentie. Een matige aanbeveling met expert consensus en inconsistente evidentie. Een zwakke aanbeveling kwam overeen met een meerderheidsbeslissing van de experten zonder consistente evidentie.

Tabel 9. Overzicht van aanbevelingen per orgaansysteem/specialisme met evidentie en rationale voor neurofibromatose type 1.

Aanbeveling	**Evidentie**	**Rationale**
Algemeen		
Aanbevolen jaarlijks: hartauscultatie, bepalen van bloeddruk, lengte, gewicht en screening scoliose Bij kinderen: ook hoofdomtrek en puberale ontwikkeling	Expert opinion/common practice	Personen met NF1 hebben een verhoogd risico op hypertensie: hazard ratio: 1,64 met 95% CI: 1,34-2,00 Voor secundaire hypertensie (bijvoorbeeld door een feochromocytoom): hazard ratio: 3,76 met 95% CI: 1,77-7,95 Voor essentiële hypertensie: hazard ratio 1,73 met 95% CI: 1,39-2,14) Verder hebben ze een verhoogd risico op een kleinere lengte. 8% van de kinderen had een lengte 2 standaarddeviaties onder het voorspelde gemiddelde na correctie voor pseudartrose en scoliose. Kinderen met NF1 hebben een verhoogd risico op macrocefalie (23% heeft een

		hoofdomtrek boven percentiel 97). Daarnaast hebben ze een verhoogd risico op scoliose (zie aanbevelingen orthopedie) en op pubertas praecox die vaak gerelateerd is aan een OPG (zie aanbevelingen oftalmologie).(143–146)
Oncologie		
Een MRI van het hele lichaam wordt aangeraden eenmalig bij de transitie van adolescentie naar volwassenheid Hiervoor kan verwezen worden naar een oncoloog.	Zwak aanbevolen Er wordt verwezen naar een review of eerdere richtlijnen waarin de aanbeveling is opgenomen.(147–149)	Personen met NF1 hebben een sterk verhoogd risico op diverse types tumoren waaronder verschillende maligniteiten (zie infra) Een MRI van het hele lichaam kan gebruikt worden als screening om deze tumoren vroegtijdig op te sporen zodat sneller kan worden ingegrepen bij detectie van maligniteiten.(150–153)
Neurologie		
Verwijs naar een kinderneuroloog of pediater met ervaring met NF1 voor een jaarlijks onderzoek. Screening naar onder andere psychomotorische ontwikkelingsachterstand en leerproblemen. Bij voorkeur voor de start in het lager onderwijs.	Matig aanbevolen Er wordt verwezen naar een review of eerdere richtlijnen waarin de aanbeveling is opgenomen.(154–157)	Personen met NF1 hebben een verhoogde kans op neurocognitieve problemen zoals leerproblemen (52%), gedragsproblemen, ADHD (33-49,5%) en ASS (29%)(156,158–160)

Screening voor maligne perifere zenuwschede tumoren (MPNST) via anamnese en klinisch onderzoek. Alarmsymptomen: - Snelle groei neurofibroom - Neurologische uitval - Toename van de pijn - Veranderde consistentie van het neurofibroom. Deze alarmsymptomen dienen meegedeeld te worden aan de patiënt in het kader van zelfcontrole. Verwijs bij neurofibromen verdacht voor MPNST naar een oncoloog of neuroloog voor beeldvorming. Een FDG-PET CT/MRI wordt hiervoor aangeraden.	<u>Sterk aanbevolen</u> Er wordt verwezen naar een review of eerdere richtlijnen waarin de aanbeveling is opgenomen.(147,161–166) <u>Matig aanbevolen</u>(167)	Personen met NF1 hebben een sterk verhoogd risico op diverse types maligniteiten (cumulatief risico op een maligniteit tot de leeftijd van 50 jaar is 20% (95% CI: 14-29%) MPNST kunnen ontstaan ter hoogte van de perifere zenuwen. Benigne neurofibromen kunnen ontaarden tot een MPNST. (Incidentie van 4,6% en een SIR van 2,056 met 95% CI: 1,561-2,658). Vroege detectie kan bijdragen aan een betere prognose.(161,163,168–170)
MRI hersenen te overwegen bij alarmsymptomen voor een maligniteit: - Uitval - Ontstaan van insulten - Progressief toenemende hoofdpijn ondanks pijnstilling - Tekenen van stijgende ICP - Tekenen van CVA of TIA - Troebel zicht, strabisme of gezichtsvelddefecten - Vroegtijdige puberteit of abnormaal snelle groei - Plexiforme neurofibromen in de hoofd- en halsregio die toenemen in grootte of bij ontstaan van pijn. - Cognitieve achteruitgang	Expert opinion/common practice	Personen met NF1 hebben een verhoogd risico op tumoren in het centraal zenuwstelsel. De meest voorkomende zijn laaggradige gliomen (~20%). Dit zijn meestal optic pathway gliomas. (OPG) 40–50%van de kinderen met een OPG ondervinden symptomen, waarvan circa de helft nood heeft aan een behandeling omwille van progressie van de symptomen. Vroege detectie kan

- Uitgesproken asymmetrie van het lichaam (bv beenlengte verschil) NIET aanbevolen: - Als screening voor optic pathway glioma - Bij hoofdpijn zonder neurologische afwijkingen die goed reageert op pijnstilling.		bijdragen aan een betere prognose.(171–176)
Verwijzing multidisciplinair pijncentrum wordt aanbevolen bij vermoeden chronische neuropatische pijn	Expert opinion/common practice	Personen met NF1 hebben een verhoogd risico op chronische neuropatische pijn. (25%). Verwijzing naar een multidisciplinair pijncentrum is essentieel om de pijnbehandeling op punt te zetten en de levenskwaliteit te optimaliseren.(177,178)
Oftalmologie		
Verwijzing oftalmoloog: 2 keer per jaar tot de leeftijd van 8 jaar. Daarna jaarlijks tot volwassenheid.	Sterk aanbevolen: - Fundoscopie - Visusonderzoek Matig aanbevolen: - Frequentie controles - Gezichtsveldonderzoek - Optic coherence tomography(179–182)	Gezien het verhoogd risico op OPG bij personen met NF1 (zie supra), is oftalmologische screening noodzakelijk om deze vroegtijdig op te sporen en zo nodig te behandelen. Vroegtijdige detectie en behandeling kunnen visusverlies en hun impact op de ontwikkeling reduceren.(179–182)

Dermatologie		
Bij cutane neurofibromen: Overweeg verwijzing voor verwijdering via dermatoloog of plastisch chirurg indien esthetisch of functioneel storend. Dit kan met laser of elektrocoagulatie afhankelijk van de voorkeur van de patiënt en de arts die deze uitvoert.	Expert opinion/common practice	Personen met NF1 ontwikkelen zeer frequent minstens 1 cutaan neurofibroom (95%). Het aantal is sterk variabel en kan oplopen tot duizenden. Indien deze als storend worden ervaren (zowel esthetisch of functioneel) kunnen deze verwijderd worden met laser of elektrocoagulatie.(183–186)
Gynaecologie		
Screening voor borstkanker wordt aangeraden door middel van jaarlijkse MRI in de leeftijdscategorie 30 tot 50 jaar. Daarna volgens nationale richtlijnen. Hiervoor kan verwezen worden naar een multidisciplinair borstcentrum. Indien er contra-indicaties zijn voor een MRI wordt mammografie aangeraden als alternatief.	Matig aanbevolen Er wordt verwezen naar een review of eerdere richtlijnen waarin de aanbeveling is opgenomen.(187–191)	Vrouwen met NF1 hebben een verhoogd risico op het ontwikkelen van borstkanker: 30-39 jaar: 6,5 keer hoger risico met 95% confidence interval 2,6-13,5 40-49 jaar: 4,4 keer hoger risico met 95% confidence interval: 2,5-7 Vroege detectie en behandeling kunnen mogelijks de prognose verbeteren.(187–191)
Orthopedie		
Verwijzing orthopedie wordt aanbevolen bij tekenen van scoliose en dysplasie van de lange beenderen (bowing tibia)	Expert opinion/common practice	Personen met NF1 hebben een verhoogd risico op scoliosis (26,6%) door wervelafwijkingen en mogelijk ook op andere skeletale afwijkingen zoals bowing en pseudartrose van

RX tibia aanbevolen bij tekenen van kromming van de tibia voor het kind begint te lopen.		de tibia.(192–197)
<u>Gastro-enterologie/oncologie:</u>		
Verwijs bij vermoeden van een gastro-intestinale stromale tumor (GIST) naar een gastro-enteroloog/ oncoloog voor beeldvorming. Een CT/MRI abdomen wordt hiervoor aangeraden. Mogelijke symptomen van een GIST: - Buikpijn - Nausea/braken - Onverklaard gewichtsverlies - Vol gevoel na kleine portie - Opgezet abdomen/voelbare massa - Anemie - Veranderd stoelgangpatroon - Onverklaarde koorts - Nachtzweten	<u>Matig aanbevolen</u> Er wordt verwezen naar een review of eerdere richtlijnen waarin de aanbeveling is opgenomen.(198–202)	Personen met NF1 hebben vermoedelijk een verhoogd risico om een gastro-intestinale stromale tumor te ontwikkelen. De prevalentie wordt geschat op 3.9-25%. Vroege detectie en behandeling kunnen mogelijks de prognose verbeteren.(203)
<u>Klinische genetica</u>		
Verwijs naar een klinisch geneticus bij kinderwens en vraag naar preconceptioneel advies omtrent NF1	Expert opinion/common practice	Een klinisch geneticus kan preconceptioneel advies bieden waarbij onder andere de optie tot IVF met PGT kan besproken worden. Verder kan familiale counseling plaatsvinden waarbij predictief onderzoek wordt gedaan bij familieleden die momenteel geen symptomen hebben om dragerschap op te sporen. Dit kan bijvoorbeeld interessant zijn voor andere

		familieleden met een potentiële kinderwens.

ADHD: attention deficit hyperactivity disorder, ASS: autisme spectrum stoornis, CI: confidence interval, CVA: cerebrovasculair accident, FDG-PET: fluorodeoxyglucose-18 positron emission tomography, GIST: gastro-intestinale stromale tumor, ICP: intracranial pressure, IVF: in-vitrofertilisatie, MPNST: maligne perifere zenuwschede tumoren, NF1: neurofibromatose type 1, OPG: optic pathway glioma, PGT: pre-implantatie genetische testing, SIR: Standardized Incidence Ratio, TIA: Transient Ischemic Attack

Stap 18: Stel een voorlopige versie op van de geadapteerde richtlijn.

1) Overzicht materiaal

- Gebruikte richtlijnen:
    - Cancer and Central Nervous System Tumor Surveillance in Pediatric Neurofibromatosis 1 (2017)(138)
    - Care of adults with neurofibromatosis type 1: a clinical practice resource of the American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG) (2018)(141)
    - Health Supervision for Children With Neurofibromatosis Type 1 (2019)(139)
    - Neurofibromatosis 1 French national guidelines based on an extensive literature review since 1966 (2020)(142)
    - ERN GENTURIS tumour surveillance guidelines for individuals with neurofibromatosis type 1 (2023)(140)
- Adaptatie panel:
    - Dr. Marcellino Verbeke: Huisarts in opleiding, KU Leuven
    - Prof. Dr. Jeroen Breckpot: Departement Menselijke Erfelijkheid, UZ Leuven
    - Prof. Dokter Griet Van Buggenhout: Departement Menselijke Erfelijkheid, UZ Leuven

2) Inleiding en achtergrond

Zie voorlopige versie.

3-5) Reikwijdte, doel, doelpubliek en doelpopulatie

Opstellen van richtlijnen voor Belgische huisartsen voor opvolging en doorverwijzing naar de tweede of derde lijn bij personen (kinderen of volwassenen) met NF1.

6) Klinische vragen (Voor kinderen en volwassenen)

- Wat zijn de aandachtspunten tijdens de anamnese bij patiënten met NF1?
- Wat zijn de aandachtspunten tijdens het klinisch onderzoek bij patiënten met NF1?
- Wanneer zijn aanvullende onderzoeken binnen de huisartsensetting geïndiceerd bij patiënten met NF1?
- Wat zijn de indicaties om een patiënt met NF1 door te verwijzen naar een specialist? Wanneer is dringende doorverwijzing nodig (alarmsymptomen)?

7-8) Aanbevelingen en ondersteunende evidentie

Zie stap 17

Voorlopige versie:

Inleiding:

Neurofibromatose type 1 (NF1) is een autosomaal dominante genetische aandoening die wordt veroorzaakt door mutaties in het NF1-gen op chromosoom 17, wat leidt tot een verstoorde regulatie van celgroei. Deze aandoening tast verschillende orgaanstelsels aan en heeft een zeer variabele expressie, waardoor de klinische presentatie sterk kan verschillen tussen patiënten.

De prevalentie van NF1 wordt geschat op ongeveer 1 op 3000 personen, waardoor het één van de meest voorkomende erfelijke neurologische aandoeningen is. Bijgevolg zal een relatief groot deel van de huisartsen, ondanks het zeldzame karakter, geconfronteerd worden met personen met deze genetische aandoening.

De aandoening wordt gekenmerkt door een combinatie van cutane, neurologische, oftalmologische en skeletale problemen. De meest voorkomende klinische kenmerken zijn café au lait vlekken, axillaire of inguinale sproeten en cutane neurofibromen. Daarnaast kunnen plexiforme neurofibromen voorkomen, die aanleiding kunnen geven tot pijn, functionele beperkingen of maligne ontaarding. Oftalmologisch kunnen onschuldige Lisch noduli ontstaan. Daarnaast kunnen optic pathway gliomen optreden met verstoring van de visus.(204)

Er worden frequenter diverse cognitieve problemen gezien zoals leerstoornissen, ADHD en ASS.(156,158–160) Skeletale afwijkingen, zoals scoliose en pseudoartrose, komen eveneens frequenter voor.(192–197) Verder hebben patiënten met NF1 een verhoogd risico op het ontwikkelen van zowel benigne als maligne tumoren, waaronder maligne perifere zenuwschedetumoren.(161,163,168–170)

Gezien de diverse mogelijke problemen met potentieel levensbedreigende maligniteiten is een gestructureerde en multidisciplinaire opvolging essentieel. Voor huisartsen ligt de focus vooral op het vroegtijdig herkennen door screening voor alarmsymptomen en het coördineren van zorg via tijdige en correcte verwijzing, met als doel de morbiditeit en mortaliteit te beperken en de levenskwaliteit van patiënten met NF1 te optimaliseren.

Aanbevelingen per specialiteit:

Algemeen:

Bij personen met neurofibromatose type 1 (NF1) wordt aanbevolen om jaarlijks een klinische evaluatie uit te voeren, bestaande uit hartauscultatie, bloeddrukmeting, bepaling van lengte en gewicht en screening op scoliose. Bij kinderen dient deze evaluatie uitgebreid te worden met meting van de hoofdomtrek en beoordeling van de puberale ontwikkeling.

Personen met NF1 hebben een verhoogd risico op cardiovasculaire aandoeningen, in het bijzonder hypertensie. Studies tonen een verhoogd risico aan op zowel essentiële als secundaire hypertensie, onder andere ten gevolge van een feochromocytoom.(143) Regelmatige bloeddrukcontrole en cardiale evaluatie zijn daarom essentieel voor vroegtijdige opsporing en behandeling.

Daarnaast vertonen kinderen met NF1 vaak afwijkingen in de groei. Zo is er een verhoogde kans op een kleinere gestalte, waarbij een deel van de kinderen een lengte heeft die significant onder het verwachte gemiddelde ligt. (8% van de kinderen had een lengte 2 standaarddeviaties onder het voorspelde gemiddelde na correctie voor pseudartrose en scoliose.) Tegelijkertijd komt macrocefalie frequenter voor (23% heeft een hoofdomtrek boven percentiel 97), wat het belang van opvolging van de hoofdomtrek benadrukt.

Verder hebben personen met NF1 een verhoogd risico op skeletale afwijkingen zoals scoliose, wat regelmatige screening noodzakelijk maakt. Tot slot is er bij kinderen een verhoogde kans op pubertas praecox, vaak geassocieerd met een onderliggend optic pathway glioom.(144–146)

Oncologie:

Bij personen met NF1 wordt aanbevolen om eenmalig een MRI van het volledige lichaam uit te voeren bij de overgang van adolescentie naar volwassenheid. Hiervoor kan verwezen worden naar een oncoloog. De rationale achter deze aanbeveling is dat patiënten met NF1 een sterk verhoogd risico hebben op het ontwikkelen van verschillende tumoren, zowel benigne als maligne. Dit omvat onder andere plexiforme neurofibromen, optic pathway gliomen en maligne perifere zenuwschede tumoren, maar ook andere maligniteiten zoals gastro-intestinale stromale tumoren en feochromocytomen. Een whole-body MRI kan fungeren als screeningsinstrument om deze letsels vroegtijdig op te sporen, vaak nog vóór het optreden van klinische symptomen. Vroege detectie kan een belangrijke impact hebben op de verdere opvolging en behandeling, wat kan bijdragen aan het beperken van morbiditeit en het verbeteren van de prognose.(150–153)

Neurologie:

Bij personen met NF1 wordt verder aanbevolen om systematisch te screenen op maligne perifere zenuwschede tumoren (MPNST) via anamnese en klinisch onderzoek. Hierbij dienen alarmsymptomen opgespoord te worden zoals een snelle groei van een bestaand neurofibroom, neurologische uitval, toenemende pijn of een verandering in de consistentie van het letsel. Het is belangrijk om deze alarmsymptomen te bespreken met de patiënt zodat zelfcontrole kan worden toegepast. Bij klinische verdenking van een MPNST wordt aanbevolen om te verwijzen naar een oncoloog of neuroloog voor verdere evaluatie met beeldvorming, waarbij een FDG-PET CT of MRI wordt aanbevolen. Patiënten met NF1 hebben een sterk verhoogd risico op het ontwikkelen van maligniteiten, met een cumulatief risico tot ongeveer 20% tegen de leeftijd van 50 jaar. MPNST zijn hierbij een belangrijke en ernstige complicatie, die kunnen ontstaan uit perifere zenuwen en in sommige gevallen uit maligne ontaarding van bestaande benigne neurofibromen. De incidentie bedraagt 4,6% met een SIR van 2,056 met 95% CI: 1,561-2,658. Gezien het agressief karakter is vroege detectie van verdachte veranderingen cruciaal. Een tijdige diagnose en behandeling kan de prognose verbeteren.(161,163,168–170)

Bij personen met NF1 wordt aanbevolen om een MRI van de hersenen te overwegen bij aanwezigheid van alarmsymptomen die kunnen wijzen op een intracraniële tumor. Dergelijke symptomen omvatten onder andere: neurologische uitval, het ontstaan van insulten, progressief toenemende hoofdpijn ondanks pijnstilling, tekenen van verhoogde intracraniële druk, symptomen passend bij een CVA of TIA, visusstoornissen (zoals troebel zicht, strabisme

of gezichtsvelddefecten), vroegtijdige puberteit of abnormaal snelle groei, progressie of pijn van plexiforme neurofibromen in de hoofd- en halsregio, cognitieve achteruitgang en uitgesproken asymmetrie van het lichaam. Een MRI van de hersenen wordt niet aanbevolen als screeningsonderzoek voor optic pathway gliomen, noch bij geïsoleerde hoofdpijn zonder neurologische afwijkingen die goed reageert op pijnstilling. Naast het verhoogd risico op een MPNST is er een verhoogd risico op tumoren van het centraal zenuwstelsel, waarvan laaggradige gliomen de meest voorkomende zijn. Optic pathway gliomen vormen hierbij een belangrijke subgroep en komen frequent voor bij kinderen met NF1. Hoewel een aanzienlijk deel van deze tumoren asymptomatisch blijft, ontwikkelt ongeveer 40–50% van de kinderen symptomen, en heeft circa de helft van hen een behandeling nodig wegens progressie. Gerichte beeldvorming bij klinische alarmsymptomen laat toe om tumoren tijdig te detecteren en op te volgen, wat kan bijdragen aan een betere prognose en het beperken van neurologische problemen.(171–176)

Bij personen met NF1 wordt aanbevolen om bij vermoeden van chronische neuropathische pijn te verwijzen naar een multidisciplinair pijncentrum. Dit komt voor bij ongeveer een kwart van de patiënten. Deze pijn kan het gevolg zijn van zenuwbeschadiging of -compressie, bijvoorbeeld door neurofibromen, en heeft vaak een belangrijke impact op het dagelijks functioneren en de levenskwaliteit. Een multidisciplinaire aanpak is noodzakelijk, gezien de behandeling van neuropathische pijn vaak complex is en verschillende therapeutische strategieën vereist, waaronder medicamenteuze behandeling, psychologische ondersteuning en revalidatie. Tijdige verwijzing kan bijdragen aan een betere pijncontrole en het optimaliseren van de levenskwaliteit van de patiënt.(177,178)

Oftalmologie:

Bij kinderen met NF1 wordt aanbevolen om te verwijzen naar een oftalmoloog voor regelmatige opvolging, met controles twee keer per jaar tot de leeftijd van 8 jaar en nadien jaarlijks tot volwassenheid. Er is een verhoogd risico op oftalmologische complicaties bij personen met NF1, waaronder op het ontwikkelen van optic pathway gliomen (OPG), die vaak asymptomatisch beginnen maar kunnen leiden tot progressief visusverlies. Regelmatige oftalmologische screening maakt het mogelijk om tekenen van OPG vroegtijdig te detecteren. Tijdige diagnose en behandeling kunnen de progressie van visusverlies beperken en zo de impact op de visuele algemene cognitieve ontwikkeling van het kind verminderen.(179–182)

Dermatologie:

Bij personen NF1 wordt aanbevolen om bij cutane neurofibromen een verwijzing naar een dermatoloog of plastisch chirurg te overwegen indien deze esthetisch of functioneel storend zijn. Verwijdering kan gebeuren via technieken zoals lasertherapie of elektrocoagulatie, afhankelijk van de voorkeur van de patiënt en de behandelende arts. Cutane neurofibromen zeer frequent voorkomen bij personen met NF1, waarbij tot 95% van de patiënten minstens één letsel ontwikkelt. Het aantal kan sterk variëren en in sommige gevallen oplopen tot honderden of zelfs duizenden letsels. Hoewel deze meestal benigne zijn, kunnen ze soms een aanzienlijke impact hebben op het psychosociaal welzijn en het dagelijks functioneren, bijvoorbeeld door hinder bij beweging, irritatie of cosmetische bezwaren. Het aanbieden van deze behandelingsopties kan bijdragen aan een verbetering van het comfort, zelfbeeld en de levenskwaliteit van de patiënt.(183–186)

Gynaecologie:

Bij vrouwen met NF1 wordt aanbevolen om te screenen op borstkanker aan de hand van een jaarlijkse MRI in de leeftijdscategorie van 30 tot 50 jaar. Nadien wordt verdere screening aanbevolen volgens de nationale richtlijnen. Hiervoor kan verwezen worden naar een multidisciplinair borstcentrum. Indien er contra-indicaties bestaan voor MRI, kan mammografie als alternatief overwogen worden. Vrouwen met NF1 hebben een verhoogd risico op het ontwikkelen van borstkanker, vooral op jongere leeftijd. Zo is het risico tussen 30 en 39 jaar 6,5 keer hoger (met 95% confidence interval 2,6-13,5) en tussen 40 en 49 jaar 4,4 keer hoger (95% confidence interval: 2,5-7). Vroege en systematische screening maakt het mogelijk om borstkanker in een vroeg stadium op te sporen, wat de behandelingsmogelijkheden vergroot en de prognose potentieel kan verbeteren. Een multidisciplinaire aanpak binnen een gespecialiseerd centrum kan bijdragen aan een optimale opvolging en behandeling afgestemd op het individuele risicoprofiel van de patiënt.(187–191)

Orthopedie:

Bij personen met NF1 wordt aanbevolen om te verwijzen naar een orthopedist bij tekenen van scoliose of dysplasie van de lange beenderen (zoals bowing van de tibia). Daarnaast wordt een RX van de tibia aanbevolen wanneer er klinische tekenen zijn van tibiale bowing, bij voorkeur vóór het kind start met lopen. Personen met NF1 hebben een verhoogd risico op skeletale afwijkingen. Scoliose komt frequenter voor (tot ongeveer 26,6%) en is vaak het gevolg van onderliggende wervelafwijkingen. Daarnaast kunnen ook afwijkingen van de lange beenderen optreden, zoals tibiale bowing en pseudartrose van de tibia. Vroege detectie van deze afwijkingen is belangrijk om tijdige orthopedische opvolging en behandeling op te starten. Zo kan de progressie van deformiteiten beperkt worden en in sommige gevallen kunnen complicaties zoals fracturen of functionele beperkingen voorkomen worden.(192–197)

Gastro-enterologie:

Bij personen met NF1 wordt aanbevolen om bij vermoeden van een gastro-intestinale stromale tumor (GIST) te verwijzen naar een gastro-enteroloog of oncoloog voor verdere beeldvorming. Een CT- of MRI-scan van het abdomen wordt hierbij aanbevolen. De verwijzing is geïndiceerd bij voldoende symptomen die kunnen passen bij een GIST, zoals buikpijn, nausea of braken, onverklaard gewichtsverlies, een vroeg verzadigd gevoel, een opgezette buik of palpabele massa, anemie, een veranderd stoelgangpatroon, onverklaarde koorts en nachtzweten. Patiënten met NF1 hebben vermoedelijk een verhoogd risico op het ontwikkelen van gastro-intestinale stromale tumoren, met een gerapporteerde prevalentie tussen 3,9% en 25%. Vroege detectie via gerichte beeldvorming bij vermoeden van GIST is belangrijk, aangezien tijdige diagnose en behandeling mogelijks kunnen bijdragen aan een betere prognose en het beperken van complicaties.(198–203)

Klinische genetica:

Bij personen met NF1 wordt aanbevolen om bij een kinderwens te verwijzen naar een klinisch geneticus voor preconceptioneel advies. Hierbij kan onder andere de optie tot IVF met PGT besproken worden. Daarnaast kan familiale counseling worden aangeboden, waarbij ook predictief genetisch onderzoek bij asymptomatische familieleden kan worden overwogen. Dit

laat toe om dragerschap in kaart te brengen bij familieleden die momenteel geen symptomen vertonen, wat relevant kan zijn voor personen met een (toekomstige) kinderwens. Zo kunnen personen met NF1, hun partner en eventuele familie met een kinderwens een geïnformeerde beslissing nemen.

Discussie neurofibromatose type 1:

Deze geadapteerde richtlijn voor de opvolging van patiënten met NF1 benadrukt het belang van een gestructureerde, systematische en multidisciplinaire aanpak binnen de eerstelijnszorg. Gezien de multisystemische aard van NF1 en de grote klinische variabiliteit, ligt de nadruk op vroegtijdige detectie van complicaties, gerichte beeldvorming en tijdige doorverwijzing naar gespecialiseerde zorg.

Een eerste aandachtspunt binnen deze richtlijn is de jaarlijkse klinische evaluatie, waarbij parameters zoals bloeddruk, groei (lengte en gewicht), en screening naar scoliose systematisch worden opgevolgd. Deze opvolging is klinisch relevant gezien het verhoogde risico op hypertensie bij NF1, zowel essentieel als secundair.(143) Ook groeistoornissen, macrocefalie en pubertas praecox komen frequenter voor(144–146), wat de noodzaak van regelmatige monitoring bij kinderen bevestigd. Deze parameters zijn eenvoudig te evalueren binnen de huisartspraktijk en vormen een belangrijke basis voor vroegtijdige detectie van afwijkingen.

Wat betreft indicaties voor doorverwijzing, vormen neurologische en oncologische alarmsymptomen een essentieel aandachtspunt. Patiënten dienen actief bevraagd en geïnformeerd te worden over symptomen die kunnen wijzen op ernstige complicaties, zoals maligne perifere zenuwschede tumoren (MPNST). Specifieke alarmsymptomen, waaronder snelle groei van een neurofibroom, toenemende pijn, verandering in consistentie en neurologische uitval, vereisen een dringende verwijzing voor beeldvorming, bij voorkeur met FDG-PET CT/MRI.(161,163) Deze nadruk op patiënteneducatie en zelfmonitoring is cruciaal, gezien het cumulatieve risico op maligniteiten oploopt tot 20% tegen de leeftijd van 50 jaar.(168)

Daarnaast worden indicaties gesteld voor een MRI hersenen bij symptomen suggestief voor intracraniële pathologie, zoals insulten, progressieef toenemende hoofdpijn, visusstoornissen of tekenen van verhoogde intracraniële druk. Het niet aanbevelen van routinematige MRI-screening voor optic pathway gliomen (OPG) zonder symptomen weerspiegelt een evenwicht tussen vroegdetectie en het vermijden van overdiagnostiek.(171,172) In plaats daarvan wordt gekozen voor intensieve oftalmologische opvolging, wat als een meer kosteneffectieve strategie kan worden beschouwd.

Een bijkomend aandachtspunt binnen deze richtlijn betreft de gynaecologische opvolging van vrouwen met NF1. De aanbeveling tot jaarlijkse screening voor borstkanker met MRI tussen de leeftijd van 30 en 50 jaar weerspiegelt het verhoogde risico op borstkanker in deze populatie, met een relatief risico dat een stuk hoger ligt dan in de algemene bevolking, vooral op jongere leeftijd.(187,188) Dit impliceert dat huisartsen een proactieve rol dienen op te nemen in het tijdig initiëren van deze screening en het coördineren van verwijzing naar een multidisciplinair borstcentrum.

De keuze voor MRI als primaire screening modaliteit is gebaseerd op de hogere sensitiviteit bij jongere vrouwen met dens klierweefsel, hoewel praktische beperkingen zoals kostprijs, beschikbaarheid en contra-indicaties (bijvoorbeeld claustrofobie of aanwezigheid van metalen implantaten) een impact kunnen hebben op de implementatie. In dergelijke gevallen wordt mammografie als alternatief voorgesteld, hoewel dit mogelijk gepaard gaat met een verhoogde stralenbelasting en mogelijks een lagere detectiegraad in deze leeftijdsgroep. De indicatie tot doorverwijzing is hier voornamelijk gebaseerd op leeftijd en risicoprofiel, eerder dan op alarmsymptomen, wat een verschil vormt met andere domeinen binnen deze richtlijn. Toch blijft het belangrijk alert te zijn voor klinische tekenen van borstkanker die steeds een dringende verdere evaluatie vereisen.

Een beperking binnen deze aanbeveling is dat de onderliggende evidentie voornamelijk gebaseerd is op observationele studies en cohortanalyses, met beperkte prospectieve data over de impact van intensieve screening op mortaliteit. Daarnaast is er weinig informatie beschikbaar over de optimale screening strategie na de leeftijd van 50 jaar specifiek voor NF1-patiënten, waardoor wordt teruggevallen op de lokale algemene populatie richtlijnen. Verdere studies zijn nodig om de kosteneffectiviteit en klinische meerwaarde van deze intensieve screening strategie beter te onderbouwen en om gepersonaliseerde risico-inschatting mogelijk te maken.

Binnen andere disciplines werden eveneens verwijzingscriteria opgesteld. Zo wordt bij vermoeden van een gastro-intestinale stromale tumor (GIST) aanbevolen om gericht door te verwijzen bij aanwezigheid van alarmsymptomen, gevolgd door beeldvorming. (CT/MRI abdomen)(198,203) Binnen de orthopedie is verwijzing geïndiceerd bij tekenen van scoliose of tibiale dysplasie, waarbij vroege detectie essentieel is om progressie en complicaties zoals pseudartrose te beperken.(192,197)

Verder wordt een eenmalige whole-body MRI bij de overgang naar volwassenheid als screeningsinstrument voorgesteld(150), hoewel deze aanbeveling slechts zwak ondersteund wordt door evidentie. Dit illustreert het conflict tussen de wens tot vroegdetectie van tumoren en de beperkte beschikbaarheid van data over de impact op mortaliteit en morbiditeit.

Deze richtlijn kent echter verschillende beperkingen. Ten eerste is een deel van de aanbevelingen gebaseerd op expert opinion of een lage graad van evidentie, wat inherent is aan zeldzame aandoeningen zoals NF1. Grote gerandomiseerde studies ontbreken, en veel aanbevelingen zijn gebaseerd op observationele studies of extrapolatie van kleinere cohorten. Dit beperkt de sterkte van de aanbevelingen en bevestigt de nood aan verder onderzoek.

Daarnaast is er een belangrijke diversiteit in klinische expressie van NF1, waardoor een uniforme opvolgstrategie niet voor alle patiënten optimaal is. Individualisatie van zorg blijft essentieel, maar wordt slechts beperkt aangekaart binnen gestandaardiseerde richtlijnen. Ook kan de implementatie van bepaalde aanbevelingen, zoals whole-body MRI, MRI voor borstkanker of frequente specialistische opvolging, beperkt worden door beschikbaarheid van middelen, kosten en regionale verschillen in zorgorganisatie.

Tot slot kan er sprake zijn van overbelasting van zowel patiënt als zorgsysteem door frequente controles en verwijzingen, vooral bij patiënten met een mild fenotype. Het blijft daarom belangrijk om een evenwicht te bewaren tussen adequate surveillance en het vermijden van overmedicalisering.

Samengevat: Deze aanbevelingen bieden een gestructureerd kader voor de opvolging van NF1 binnen de eerstelijnszorg, met nadruk op vroegtijdige detectie van complicaties, de nodige verwijzingscriteria en gerichte beeldvorming. De implementatie ervan vereist echter een evaluatie van de noden van de individuele patiënt en aandacht voor de beperkingen van de huidige evidentie. Verdere prospectieve studies zijn noodzakelijk om de effectiviteit van deze opvolg strategieën te onderbouwen en te optimaliseren.

Conclusie:

Deze studie toont aan dat er nood is aan het ontwikkelen van geadapteerde richtlijnen voor huisartsen omtrent frequentere genetische aandoeningen zoals downsyndroom, 22q11 deletie syndroom en neurofibromatose type 1. De voorgestelde richtlijnen bieden een gestructureerd kader voor systematische opvolging van klinische parameters, vroegtijdige detectie van complicaties met behulp van alarmsymptomen en indicaties voor doorverwijzing om de zorg voor deze patiënten te optimaliseren. De huidige aanbevelingen zijn echter vaak gebaseerd op beperkte evidentie en expert opinions, wat de noodzaak tot klinische interpretatie en individualisatie van de zorg benadrukt. Verdere validatie en onderzoek zijn noodzakelijk om de effectiviteit en kostenefficiëntie van deze aanbevelingen te evalueren en om de kwaliteit van de onderliggende evidentie te versterken.

Bibliografie:

1. Geef je toekomst een unieke richting - Artsvg Opleiding [Internet]. [cited 2026 Apr 28]. Available from: https://artsvgopleiding.nl/

2. Van Den Bogaert K, Lannoo L, Brison N, Gatinois V, Baetens M, Blaumeiser B, et al. Outcome of publicly funded nationwide first-tier noninvasive prenatal screening. Genet Med [Internet]. 2021 Jun 1 [cited 2026 Apr 28];23(6):1137–42. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33564150/

3. Blagojevic C, Heung T, Theriault M, Tomita-Mitchell A, Chakraborty P, Kernohan K, et al. Estimate of the contemporary live-birth prevalence of recurrent 22q11.2 deletions: a cross-sectional analysis from population-based newborn screening. C open [Internet]. 2021 Jul 1 [cited 2026 Apr 28];9(3):E802–9. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34404688/

4. Liao M, Lee HL, Liu YL, Wong TT. Neurofibromatosis Type 1 : A General Review. J Korean Neurosurg Soc [Internet]. 2025 Nov 1 [cited 2026 Apr 28];68(6):644–51. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/40393479/

5. MJ B, T T, SL S, C C, RW G, LW B, et al. Health Supervision for Children and Adolescents With Down Syndrome. Pediatrics [Internet]. 2022 May 1 [cited 2026 Apr 28];149(5). Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35490285/

6. McDonald-McGinn DM, Sullivan KE, Marino B, Philip N, Swillen A, Vorstman JAS, et al. 22q11.2 deletion syndrome. Nat Rev Dis Prim [Internet]. 2015 Nov 19 [cited 2026 Apr 28];1. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27189754/

7. The ADAPTE Collaboration (2009). The ADAPTE Process: Resource Toolkit for Guideline Adaptation. Version 2.0. Available from: http://www.g-i-n.net.

8. Galle K. Downpas Zevende herziene druk. Kontich: Downsyndroom Vlaanderen; 2019.

9. Elsing C et al. Downpas 18+. Kontich: Downsyndroom Vlaanderen; 2019.

10. AGREE Next Steps Consortium. AGREE II. Instrument voor de beoordeling van richtlijnen. Mei 2009.

11. Prasad M. Introduction to the GRADE tool for rating certainty in evidence and recommendations. Clin Epidemiol Glob Heal [Internet]. 2024 Jan 1 [cited 2026 Apr 29];25:101484. Available from: https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2213398423002713

12. Global Down Syndrome Foundation. GLOBAL Medical Care Guidelines for Adults with Down Syndrome | Global Down Syndrome Foundation [Internet]. [cited 2026 Apr 28]. Available from: https://www.globaldownsyndrome.org/medical-care-guidelines-for-adults/

13. European Down Syndrome Association. Health care guidelines for people with Down syndrome [Internet]. [cited 2026 Apr 28]. Available from: https://www.edsa.eu/wp-content/uploads/2015/06/edsa_essentials_2_healthcare.pdf

14. Federatie Medisch Specialisten. Medische begeleiding van kinderen met downsyndroom [Internet]. [cited 2026 Apr 28]. Available from: https://richtlijnendatabase.nl/richtlijn/medische_begeleiding_van_kinderen_met_downsyndroom/startpagina_medische_begeleiding_van_kinderen_met_downsyndroom.html

15. Kortenhorst MSQ, Hazekamp MG, Rammeloo LAJ, Schoof PH, Ottenkamp J. [Complete atrioventricular septal defect in children with Down's syndrome: good results of surgical correction at younger and younger ages]. Ned Tijdschr Geneeskd. 2005 Mar 12;149(11):589–93.

16. Vis JC, Duffels MGJ, Winter MM, Weijerman ME, Cobben JM, Huisman SA, et al. Down syndrome: a cardiovascular perspective. J Intellect Disabil Res [Internet]. 2009 [cited 2026 Apr 28];53(5):419–25. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19228275/

17. Weijerman ME, van Furth AM, Vonk Noordegraaf A, van Wouwe JP, Broers CJM, Gemke RJBJ. Prevalence, Neonatal Characteristics, and First-Year Mortality of Down Syndrome: A National Study. J Pediatr [Internet]. 2008 Jan [cited 2026 Apr 28];152(1):15–9. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18154890/

18. Weijerman ME, Van Furth AM, Van Der Mooren MD, Van Weissenbruch MM, Rammeloo L, Broers CJM, et al. Prevalence of congenital heart defects and persistent pulmonary hypertension of the neonate with Down syndrome. Eur J Pediatr [Internet]. 2010 Oct [cited 2026 Apr 28];169(10):1195–9. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20411274/

19. Sobey CG, Judkins CP, Sundararajan V, Phan TG, Drummond GR, Srikanth VK. Risk of Major Cardiovascular Events in People with Down Syndrome. PLoS One [Internet]. 2015 Sep 30 [cited 2026 Apr 28];10(9). Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26421620/

20. BCFI | Folia | Beschermt nirsevimab zuigelingen tegen ziekenhuisopname [Internet]. [cited 2026 Apr 28]. Available from: https://www.bcfi.be/nl/articles/4383?folia=4379

21. BCFI | Folia | Nieuw advies van de Hoge Gezondheidsraad over [Internet]. [cited 2026 Apr 28]. Available from: https://www.bcfi.be/nl/articles/4787?folia=4770&matches=prevenar

22. BCFI | Folia | Nieuw advies van de Hoge Gezondheidsraad over [Internet]. [cited 2026 Apr 28]. Available from: https://www.bcfi.be/nl/articles/4592?folia=4585&matches=prevenar

23. BCFI | Folia | Influenzavaccinatie: nieuw advies van de HGR voor [Internet]. [cited 2026 Apr 28]. Available from: https://www.bcfi.be/nl/articles/4783?folia=4770&matches=griepvaccins%7Cgriepvaccin%7Cinfluenza

24. Costa-Carvalho BT, Martinez RMA, Dias ATN, Kubo CA, Barros-Nunes P, Leiva L, et al. Antibody response to pneumococcal capsular polysaccharide vaccine in Down syndrome patients. Brazilian J Med Biol Res = Rev Bras Pesqui medicas e Biol [Internet]. 2006 [cited 2026 Apr 28];39(12):1587–92. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17160268/

25. Familiar-Macedo D, Dias HG, Carvalho FR, Pauvolid-Corrêa A, da Silveira MN, Oliveira MC de, et al. Serological investigation of vaccine-induced antibodies for measles, rubella, and yellow fever viruses in children vertically exposed to Zika virus or with down syndrome. Front Pediatr [Internet]. 2023 Feb 9 [cited 2026 Apr 28];11. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38155740/

26. Ferreira CT, Leite JC, Taniguchi A, Vieira SM, Pereira-Lima J, Silveira TR da. Immunogenicity and safety of an inactivated hepatitis A vaccine in children with Down syndrome. J Pediatr Gastroenterol Nutr [Internet]. 2004 [cited 2026 Apr 28];39(4):337–40. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15448421/

27. Joshi AY, Abraham RS, Snyder MR, Boyce TG. Immune evaluation and vaccine

responses in Down syndrome: Evidence of immunodeficiency? Vaccine [Internet]. 2011 Jul 12 [cited 2026 Apr 28];29(31):5040–6. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21596078/

28. Van Trotsenburg ASP, Heymans HSA, Tijssen JGP, De Vijlder JJM, Vulsma T. Comorbidity, hospitalization, and medication use and their influence on mental and motor development of young infants with Down syndrome. Pediatrics [Internet]. 2006 Oct [cited 2026 Apr 28];118(4):1633–9. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17015556/

29. Garrison MM, Jeffries H, Christakis DA. Risk of death for children with Down syndrome and sepsis. J Pediatr [Internet]. 2005 Dec [cited 2026 Apr 28];147(6):748–52. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16356424/

30. Ram G, Chinen J. Infections and immunodeficiency in Down syndrome. Clin Exp Immunol [Internet]. 2011 Apr [cited 2026 Apr 28];164(1):9–16. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21352207/

31. Hammitt LL, Dagan R, Yuan Y, Baca Cots M, Bosheva M, Madhi SA, et al. Nirsevimab for Prevention of RSV in Healthy Late-Preterm and Term Infants. N Engl J Med [Internet]. 2022 Mar 3 [cited 2026 Apr 28];386(9):837–46. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35235726/

32. Ferdinands JM, Blanton LH, Alyanak E, Chung JR, Trujillo L, Taliano J, et al. Protection against influenza hospitalizations from enhanced influenza vaccines among older adults: A systematic review and network meta-analysis. J Am Geriatr Soc [Internet]. 2024 Dec 1 [cited 2026 Apr 28];72(12):3875–89. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39230284/

33. Pardo-Seco J, Rodríguez-Tenreiro-Sánchez C, Giné-Vázquez I, Mallah N, Mirás-Carballal S, Piñeiro-Sotelo M, et al. High-Dose Influenza Vaccine to Reduce Hospitalizations. N Engl J Med [Internet]. 2025 Dec 11 [cited 2026 Apr 28];393(23):2303–12. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/40888694/

34. Bulkhi A, Khadawardi HA, Dairi MS, Alwafi H, Alim HM, Turkistani YA, et al. Effectiveness of pneumococcal vaccination in reducing hospitalization and mortality among the elderly: A systematic review and meta-analysis. Hum Vaccin Immunother [Internet]. 2025 [cited 2026 Apr 28];21(1). Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/40988121/

35. Presa J, Arranz-Herrero J, Alvarez-Losa L, Rius-Rocabert S, Pozuelo MJ, Lalueza A, et al. Influenza vaccine outcomes: a meta-analysis revealing morbidity benefits amid low infection prevention. Eur Respir Rev [Internet]. 2025 Jan 1 [cited 2026 Apr 28];34(175). Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39778922/

36. Lee CF, Lee CH, Hsueh WY, Lin MT, Kang KT. Prevalence of Obstructive Sleep Apnea in Children With Down Syndrome: A Meta-Analysis. J Clin Sleep Med [Internet]. 2018 May 1 [cited 2026 Apr 28];14(5):867–75. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29734982/

37. Brockmann PE, Damiani F, Nuñez F, Moya A, Pincheira E, Paul MA, et al. Sleep-disordered breathing in children with Down syndrome: Usefulness of home polysomnography. Int J Pediatr Otorhinolaryngol [Internet]. 2016 Apr 1 [cited 2026 Apr 28];83:47–50. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26968052/

38. Bull MJ, Saal HM, Braddock SR, Enns GM, Gruen JR, Perrin JM, et al. Health supervision for children with Down syndrome. Pediatrics [Internet]. 2011 [cited 2026 Apr 28];128(2):393–406. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21788214/

39. de Weger C, Boonstra N, Goossens J. Effects of bifocals on visual acuity in children with Down syndrome: a randomized controlled trial. Acta Ophthalmol [Internet]. 2019 Jun 1 [cited 2026 Apr 28];97(4):378–93. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30367541/

40. de Weger C, Boonstra N, Goossens J. Bifocals reduce strabismus in children with Down syndrome: Evidence from a randomized controlled trial. Acta Ophthalmol [Internet]. 2020 Feb 1 [cited 2026 Apr 28];98(1):89–97. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31313886/

41. de Weger C, Boonstra FN, Goossens J. Differences between children with Down syndrome and typically developing children in adaptive behaviour, executive functions and visual acuity. Sci Rep [Internet]. 2021 Dec 1 [cited 2026 Apr 28];11(1). Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33828124/

42. Stephen E, Dickson J, Kindley AD, Scott CC, Charleton PM. Surveillance of vision and ocular disorders in children with Down syndrome. Dev Med Child Neurol [Internet]. 2007 Jul [cited 2026 Apr 28];49(7):513–5. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17593123/

43. Kreicher KL, Weir FW, Nguyen SA, Meyer TA. Characteristics and Progression of Hearing Loss in Children with Down Syndrome. J Pediatr [Internet]. 2018 Feb 1 [cited 2026 Apr 28];193:27-33.e2. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29174076/

44. Yahia S, Metawea M, Megahed A, ELshawaf W, Wahba Y, Mahmoud R. The prevalence of hearing impairment in infants and children with down syndrome a cross sectional study in a Tertiary Care Center. Sci Rep [Internet]. 2025 Dec 1 [cited 2026 Apr 28];15(1). Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/40038479/

45. Comisi FF, Esposito E, Savasta S. Rethinking Otorhinolaryngologic Care Pathways in Children with Down Syndrome: A Multidisciplinary Framework for Early Diagnosis and Management. J Clin Med [Internet]. 2025 Jun 1 [cited 2026 Apr 28];14(11). Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/40507652/

46. Tenenbaum A, Yaakov A Ben, Peled Y, Cohen-Cymberknoh M, Averbuch D, Brodie R, et al. Middle Ear Disorders in Children with Down Syndrome: The Detrimental Effect on Speech and Language Development. Child (Basel, Switzerland) [Internet]. 2025 May 1 [cited 2026 Apr 28];12(5). Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/40426737/

47. Trudeau S, Anne S, Otteson T, Hopkins B, Georgopoulos R, Wentland C. Diagnosis and patterns of hearing loss in children with severe developmental delay. Am J Otolaryngol [Internet]. 2021 May 1 [cited 2026 Apr 28];42(3). Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33486206/

48. Seager E, Sampson S, Sin J, Pagnamenta E, Stojanovik V. A systematic review of speech, language and communication interventions for children with Down syndrome from 0 to 6 years. Int J Lang Commun Disord [Internet]. 2022 Mar 1 [cited 2026 Apr 28];57(2):441–63. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35191587/

49. Białek-Dratwa A, Żur S, Sokal A, Staśkiewicz-Bartecka W, Kowalski O. Feeding Challenges in Trisomy 21: Prevalence and Characteristics of Feeding Disorders and Food Neophobia-A Cross-Sectional Study of Polish Children and Adolescents with Down Syndrome. Nutrients [Internet]. 2025 Jun 1 [cited 2026 Apr 28];17(12). Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/40573140/

50. Palaska PK, Antonarakis GS. Prevalence and patterns of permanent tooth agenesis in individuals with Down syndrome: a meta-analysis. Eur J Oral Sci [Internet]. 2016 Aug 1 [cited 2026 Apr 28];124(4):317–28. Available from:

https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27311636/

51. López-Pérez R, López-Morales P, Borges-Yáñez SA, Maupomé G, Parés-Vidrio G. Prevalence of bruxism among Mexican children with Down syndrome. Down's Syndr Res Pract J Sarah Duffen Cent [Internet]. 2007 [cited 2026 Apr 28];12(1):45–9. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17692187/

52. Goud EVSS, Gulati S, Agrawal A, Pani P, Nishant K, Pattnaik SJ, et al. Implications of Down's syndrome on oral health status in patients: A prevalence-based study. J Fam Med Prim care [Internet]. 2021 Nov [cited 2026 Apr 28];10(11):4247–52. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35136797/

53. NTG-EDSD Screening Tool Documents | The NTG [Internet]. [cited 2026 Apr 28]. Available from: https://www.the-ntg.org/ntg-edsd/documents

54. Coppus A, Evenhuis H, Verberne GJ, Visser F, Van Gool P, Eikelenboom P, et al. Dementia and mortality in persons with Down's syndrome. J Intellect Disabil Res [Internet]. 2006 Oct [cited 2026 Apr 28];50(Pt 10):768–77. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16961706/

55. Fortea J, Vilaplana E, Carmona-Iragui M, Benejam B, Videla L, Barroeta I, et al. Clinical and biomarker changes of Alzheimer's disease in adults with Down syndrome: a cross-sectional study. Lancet [Internet]. 2020 Jun 27 [cited 2026 Apr 28];395(10242):1988–97. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32593336/

56. McCarron M, McCallion P, Reilly E, Dunne P, Carroll R, Mulryan N. A prospective 20-year longitudinal follow-up of dementia in persons with Down syndrome. J Intellect Disabil Res [Internet]. 2017 Sep 1 [cited 2026 Apr 28];61(9):843–52. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28664561/

57. Mysliwiec A, Posłuszny A, Saulicz E, Doroniewicz I, Linek P, Wolny T, et al. Atlanto-Axial Instability in People with Down's Syndrome and its Impact on the Ability to Perform Sports Activities - A Review. J Hum Kinet [Internet]. 2015 Dec 1 [cited 2026 Apr 28];48(1):17–24. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26834869/

58. Maclean MJ, Sims S, Bower C, Leonard H, Stanley FJ, O'Donnell M. Maltreatment Risk Among Children With Disabilities. Pediatrics [Internet]. 2017 Apr 1 [cited 2026 Apr 28];139(4). Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28264988/

59. Bergholdt R, Eising S, Nerup J, Pociot F. Increased prevalence of Down's syndrome in individuals with type 1 diabetes in Denmark: A nationwide population-based study. Diabetologia [Internet]. 2006 Jun [cited 2026 Apr 28];49(6):1179–82. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16575558/

60. 9. Pharmacologic Approaches to Glycemic Treatment: Standards of Care in Diabetes-2026. Diabetes Care [Internet]. 2026 Jan 1 [cited 2026 Apr 28];49(Supplement_1):S183–215. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/41358900/

61. Amr NH. Thyroid Disorders in Subjects with Down Syndrome: An Update. Acta Biomed [Internet]. 2018 Mar 30 [cited 2026 Apr 28];89(1):132–9. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29633736/

62. Bonamico M, Mariani P, Danesi HM, Crisogianni M, Failla P, Gemme G, et al. Prevalence and clinical picture of celiac disease in italian down syndrome patients: a multicenter study. J Pediatr Gastroenterol Nutr [Internet]. 2001 [cited 2026 Apr 28];33(2):139–43. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11568513/

63. Carnicer J, Farré C, Varea V, Vilar P, Moreno J, Artigas J. Prevalence of coeliac disease in Down's syndrome. Eur J Gastroenterol Hepatol [Internet]. 2001 [cited 2026 Apr 28];13(3):263–7. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11293446/

64. Growth Charts for Children with Down Syndrome | Birth Defects | CDC [Internet]. [cited 2026 Apr 28]. Available from: https://www.cdc.gov/birth-defects/hcp/down-syndrome-growth-charts/?CDC_AAref_Val=https://www.cdc.gov/ncbddd/birthdefects/downsyndrome/growth-charts.html

65. van Gameren-Oosterom HBM, van Dommelen P, Oudesluys-Murphy AM, Buitendijk SE, van Buuren S, van Wouwe JP. Healthy growth in children with Down syndrome. PLoS One [Internet]. 2012 Feb 17 [cited 2026 Apr 28];7(2). Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22363551/

66. Padoan F, Stifano R, Brugnara M, Guarnaroli M, Piazza M, Lauriola S, et al. Kidney Function and Size in Children With Down Syndrome: A Cross-Sectional Study. Nephrology (Carlton) [Internet]. 2025 Feb 1 [cited 2026 Apr 28];30(2). Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39970950/

67. Kupferman JC, Druschel CM, Kupchik GS. Increased prevalence of renal and urinary tract anomalies in children with Down syndrome. Pediatrics [Internet]. 2009 [cited 2026 Apr 28];124(4). Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19752083/

68. Chew G, Hutson JM. Incidence of cryptorchidism and ascending testes in trisomy 21: a 10 year retrospective review. Pediatr Surg Int [Internet]. 2004 Oct [cited 2026 Apr 28];20(10):744–7. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15517292/

69. Wang Q, Zhou H Bin, Ao L, Jiang Y, Zhou XC. Down syndrome with cryptorchidism and retroperitoneal mixed germ cell tumour in an adult patient: a case report and literature review. World J Surg Oncol [Internet]. 2025 Dec 1 [cited 2026 Apr 28];23(1). Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39856688/

70. Power R, David M, Strnadová I, Touyz L, Basckin C, Loblinzk J, et al. Cervical screening participation and access facilitators and barriers for people with intellectual disability: a systematic review and meta-analysis. Front psychiatry [Internet]. 2024 [cited 2026 Apr 28];15. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39132316/

71. Egea-Gámez RM, Galán-Olleros M, Martínez-Caballero I, Ramírez-Barragán A, Serrano JI, Palazón-Quevedo Á, et al. Scoliosis in Adolescent Patients With Down Syndrome: Correlation Between Curve Magnitude and Functional Level. Clin spine Surg [Internet]. 2023 Dec 1 [cited 2026 Apr 28];36(10):E471–7. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37448188/

72. Carfì A, Liperoti R, Fusco D, Giovannini S, Brandi V, Vetrano DL, et al. Bone mineral density in adults with Down syndrome. Osteoporos Int [Internet]. 2017 Oct 1 [cited 2026 Apr 28];28(10):2929–34. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28685282/

73. Rakasiwi T, Ryan C, Stein A, Vu A, Dykman M, Shah I, et al. Dermatologic Conditions in Down Syndrome: A Multi-Site Retrospective Review of International Classification of Diseases Codes. Pediatr Dermatol [Internet]. 2024 Nov 1 [cited 2026 Apr 29];41(6):1047–52. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39327647/

74. Rork JF, McCormack L, Lal K, Wiss K, Belazarian L. Dermatologic conditions in Down syndrome: A single-center retrospective chart review. Pediatr Dermatol [Internet]. 2020 Sep 1 [cited 2026 Apr 28];37(5):811–6. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32519435/

75. Wentworth AB, Hand JL, Davis DM, Tollefson MM. Skin concerns in patients with trisomy 21 (Down syndrome): A Mayo Clinic 22-year retrospective review. Pediatr Dermatol [Internet]. 2021 Nov 1 [cited 2026 Apr 28];38 Suppl 2(S2):73–8. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34409638/

76. Lam M, Lu J Di, Elhadad L, Sibbald C, Alhusayen R. Common Dermatologic Disorders in Down Syndrome: Systematic Review. JMIR dermatology [Internet]. 2022 Jan 1 [cited 2026 Apr 28];5(1). Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39475820/

77. Barwe SP, Kolb EA, Gopalakrishnapillai A. Down syndrome and leukemia: An insight into the disease biology and current treatment options. Blood Rev [Internet]. 2024 Mar 1 [cited 2026 Apr 29];64. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38016838/

78. Baruchel A, Bourquin JP, Crispino J, Cuartero S, Hasle H, Hitzler J, et al. Down syndrome and leukemia: from basic mechanisms to clinical advances. Haematologica [Internet]. 2023 Oct 1 [cited 2026 Apr 28];108(10):2570–81. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37439336/

79. Onnivello S, Pulina F, Locatelli C, Marcolin C, Ramacieri G, Antonaros F, et al. Cognitive profiles in children and adolescents with Down syndrome. Sci Rep [Internet]. 2022 Dec 1 [cited 2026 Apr 28];12(1). Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35121796/

80. European Society of Cardiology. SCORE2 and SCORE2-OP calculators [Internet]. [cited 2026 Apr 28]. Available from: https://www.escardio.org/guidelines/practice-tools/cvd-prevention-toolbox/score-risk-charts/

81. Arnett DK, Blumenthal RS, Albert MA, Buroker AB, Goldberger ZD, Hahn EJ, et al. 2019 ACC/AHA Guideline on the Primary Prevention of Cardiovascular Disease: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. J Am Coll Cardiol [Internet]. 2019 Sep 10 [cited 2026 Apr 29];74(10):e177–232. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30894318/

82. Ferreira R, Michel RC, Greghi SLA, De Resende MLR, Sant'Ana ACP, Damante CA, et al. Prevention and Periodontal Treatment in Down Syndrome Patients: A Systematic Review. PLoS One [Internet]. 2016 Jun 1 [cited 2026 Apr 29];11(6). Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27355338/

83. Rossetti CM, Simonetti GD, Bianchetti MG, Lava SAG, Treglia G, Agostoni C, et al. Kidney and urogenital abnormalities in Down syndrome: a meta-analysis. Ital J Pediatr [Internet]. 2024 Dec 1 [cited 2026 Apr 29];50(1). Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38641829/

84. Verma A, Lupo PJ, Shah NN, Hitzler J, Rabin KR. Management of Down Syndrome-Associated Leukemias: A Review. JAMA Oncol [Internet]. 2023 Sep 21 [cited 2026 Apr 29];9(9):1283–90. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37440251/

85. Bassett AS, McDonald-McGinn DM, Devriendt K, Digilio MC, Goldenberg P, Habel A, et al. Practical guidelines for managing patients with 22q11.2 deletion syndrome. J Pediatr [Internet]. 2011 [cited 2026 Apr 28];159(2). Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21570089/

86. Óskarsdóttir S, Boot E, Crowley TB, Loo JCY, Arganbright JM, Armando M, et al. Updated clinical practice recommendations for managing children with 22q11.2 deletion syndrome. Genet Med [Internet]. 2023 Mar 1 [cited 2026 Apr 28];25(3). Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36729053/

87. Boot E, Óskarsdóttir S, Loo JCY, Crowley TB, Orchanian-Cheff A, Andrade DM, et al.

Updated clinical practice recommendations for managing adults with 22q11.2 deletion syndrome. Genet Med [Internet]. 2023 Mar 1 [cited 2026 Apr 28];25(3). Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36729052/

88. Fung WLA, Butcher NJ, Costain G, Andrade DM, Boot E, Chow EWC, et al. Practical guidelines for managing adults with 22q11.2 deletion syndrome. Genet Med [Internet]. 2015 Aug 6 [cited 2026 Apr 28];17(8):599–609. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25569435/

89. Habel A, Herriot R, Kumararatne D, Allgrove J, Baker K, Baxendale H, et al. Towards a safety net for management of 22q11.2 deletion syndrome: guidelines for our times. Eur J Pediatr [Internet]. 2014 [cited 2026 Apr 28];173(6):757–65. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24384789/

90. SIGN 50: a guideline developer's handbook [Internet]. [cited 2026 Apr 28]. Available from: https://www.sign.ac.uk/using-our-guidelines/methodology/sign-50-a-guideline-developers-handbook/

91. Baumgartner H, de Backer J, Babu-Narayan S V., Budts W, Chessa M, Diller GP, et al. 2020 ESC Guidelines for the management of adult congenital heart disease. Eur Heart J [Internet]. 2021 Feb 7 [cited 2026 Apr 28];42(6):563–645. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32860028/

92. Warnes CA, Williams RG, Bashore TM, Child JS, Connolly HM, Dearani JA, et al. ACC/AHA 2008 Guidelines for the Management of Adults With Congenital Heart Disease. J Am Coll Cardiol [Internet]. 2008 Dec 2 [cited 2026 Apr 28];52(23). Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19038677/

93. Goldmuntz E. 22q11.2 deletion syndrome and congenital heart disease. Am J Med Genet C Semin Med Genet [Internet]. 2020 Mar 1 [cited 2026 Apr 28];184(1):64–72. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32049433/

94. John AS, McDonald-McGinn DM, Zackai EH, Goldmuntz E. Aortic root dilation in patients with 22q11.2 deletion syndrome. Am J Med Genet A [Internet]. 2009 May [cited 2026 Apr 28];149A(5):939–42. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19353635/

95. Abe T, Terazawa S, Ito H, Tokuda Y, Fujimoto K, Mutsuga M, et al. Clinical outcomes and quality of life after surgery for dilated ascending aorta at the time of aortic valve replacement; wrapping versus graft replacement. Nagoya J Med Sci [Internet]. 2017 Nov 1 [cited 2026 Apr 28];79(4):443–51. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29238100/

96. Cecchi AC, Boerio ML, Marin I, Pinard A, Milewicz DM. Preventing Acute Aortic Dissections: The Power of Familial Screening and Risk Assessment. J Am Heart Assoc [Internet]. 2022 Apr 19 [cited 2026 Apr 28];11(8). Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35383462/

97. Fedchenko M, Giang KW, Snygg-Martin U, Dellborg M, Mandalenakis Z. Risk and predictors of first-time infective endocarditis in adult patients with congenital heart disease—A nationwide, register-based study. Int J Cardiol [Internet]. 2025 May 1 [cited 2026 Apr 28];426. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39983874/

98. Havers-Borgersen E, Østergaard L, Holgersson CK, Stahl A, Schmidt MR, Smerup M, et al. Infective endocarditis with or without congenital heart disease: clinical features and outcomes. Eur Heart J [Internet]. 2024 Nov 21 [cited 2026 Apr 28];45(44):4704–15. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39217474/

99. Rayannavar A, Levitt Katz LE, Crowley TB, Lessig M, Grand K, Goldmuntz E, et al.

Association of hypocalcemia with congenital heart disease in 22q11.2 deletion syndrome. Am J Med Genet A [Internet]. 2018 Oct 1 [cited 2026 Apr 28];176(10):2099–103. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30277015/

100. Cheung ENM, George SR, Costain GA, Andrade DM, Chow EWC, Silversides CK, et al. Prevalence of hypocalcaemia and its associated features in 22q11·2 deletion syndrome. Clin Endocrinol (Oxf) [Internet]. 2014 [cited 2026 Apr 28];81(2):190–6. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24735350/

101. Soubry E, David K, Swillen A, Vergaelen E, Docx Op de Beeck M, Hulsmans M, et al. Endocrine manifestations in adults with 22q11.2 deletion syndrome: a retrospective single-center cohort study. J Endocrinol Invest [Internet]. 2024 Jul 1 [cited 2026 Apr 28];47(7):1827–36. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38308768/

102. Cheung ENM, George SR, Andrade DM, Chow EWC, Silversides CK, Bassett AS. Neonatal hypocalcemia, neonatal seizures, and intellectual disability in 22q11.2 deletion syndrome. Genet Med [Internet]. 2014 [cited 2026 Apr 28];16(1):40–4. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23765047/

103. Newman DB, Fidahussein SS, Kashiwagi DT, Kennel KA, Kashani KB, Wang Z, et al. Reversible cardiac dysfunction associated with hypocalcemia: a systematic review and meta-analysis of individual patient data. Heart Fail Rev [Internet]. 2014 Mar [cited 2026 Apr 28];19(2):199–205. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23355181/

104. Fleet JC. The role of vitamin D in the endocrinology controlling calcium homeostasis. Mol Cell Endocrinol [Internet]. 2017 Sep 15 [cited 2026 Apr 28];453:36–45. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28400273/

105. Van L, Heung T, Malecki SL, Fenn C, Tyrer A, Sanches M, et al. 22q11.2 microdeletion and increased risk for type 2 diabetes. EClinicalMedicine [Internet]. 2020 Sep 1 [cited 2026 Apr 28];26. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33089125/

106. Jaspers Faijer-Westerink H, von Scheibler ENMM, van Rossum EFC, van Haelst MM, Vingerhoets C, van Amelsvoort TAMJ, et al. Obesity and metabolic syndrome in adults with a 22q11.2 microdeletion. Int J Obes (Lond) [Internet]. 2025 Apr 1 [cited 2026 Apr 28];49(4):642–8. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39616274/

107. Cabrer M, Serra G, Gogorza MS, Pereg V. Hypocalcemia due to 22q11.2 deletion syndrome diagnosed in adulthood. Endocrinol diabetes Metab case reports [Internet]. 2018 Jan 8 [cited 2026 Apr 28];2018. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29340157/

108. Legitimo A, Bertini V, Costagliola G, Baroncelli GI, Morganti R, Valetto A, et al. Vitamin D status and the immune assessment in 22q11.2 deletion syndrome. Clin Exp Immunol [Internet]. 2020 Jun 1 [cited 2026 Apr 28];200(3):272–86. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32149392/

109. Morsheimer M, Brown Whitehorn TF, Heimall J, Sullivan KE. The immune deficiency of chromosome 22q11.2 deletion syndrome. Am J Med Genet A [Internet]. 2017 Sep 1 [cited 2026 Apr 28];173(9):2366–72. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28627729/

110. Björk AH, Óskarsdóttir S, Andersson BA, Friman V. Antibody deficiency in adults with 22q11.2 deletion syndrome. Am J Med Genet A [Internet]. 2012 Aug [cited 2026 Apr 28];158A(8):1934–40. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22786729/

111. Gennery AR, Barge D, O'Sullivan JJ, Flood TJ, Abinun M, Cant AJ. Antibody deficiency and autoimmunity in 22q11.2 deletion syndrome. Arch Dis Child [Internet]. 2002 [cited 2026 Apr 28];86(6):422–5. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12023174/

112. Gennery AR. Immunological aspects of 22q11.2 deletion syndrome. Cell Mol Life Sci [Internet]. 2012 Jan [cited 2026 Apr 28];69(1):17–27. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21984609/

113. Perez EE, Bokszczanin A, McDonald-McGinn D, Zackai EH, Sullivan KE. Safety of live viral vaccines in patients with chromosome 22q11.2 deletion syndrome (DiGeorge syndrome/velocardiofacial syndrome). Pediatrics [Internet]. 2003 [cited 2026 Apr 28];112(4). Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14523220/

114. Hofstetter AM, Jakob K, Klein NP, Dekker CL, Edwards KM, Halsey NA, et al. Live vaccine use and safety in DiGeorge syndrome. Pediatrics [Internet]. 2014 [cited 2026 Apr 28];133(4). Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24685951/

115. Moylett EH, Wasan AN, Noroski LM, Shearer WT. Live viral vaccines in patients with partial DiGeorge syndrome: Clinical experience and cellular immunity. Clin Immunol [Internet]. 2004 [cited 2026 Apr 28];112(1):106–12. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15207787/

116. Jawad AF, Prak EL, Boyer J, McDonald-McGinn DM, Zackai E, McDonald K, et al. A prospective study of influenza vaccination and a comparison of immunologic parameters in children and adults with chromosome 22q11.2 deletion syndrome (digeorge syndrome/velocardiofacial syndrome). J Clin Immunol [Internet]. 2011 Dec [cited 2026 Apr 28];31(6):927–35. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21863400/

117. Van Batavia JP, Crowley TB, Burrows E, Zackai EH, Sanna-Cherchi S, McDonald-McGinn DM, et al. Anomalies of the genitourinary tract in children with 22q11.2 deletion syndrome. Am J Med Genet A [Internet]. 2019 Mar 1 [cited 2026 Apr 28];179(3):381–5. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30582277/

118. McDonald-McGinn DM, Hain HS, Emanuel BS, Zackai EH. 22q11.2 Deletion Syndrome. 1993.

119. Messa P, Castellano G, Vettoretti S, Alfieri CM, Giannese D, Panichi V, et al. Vitamin D and Calcium Supplementation and Urolithiasis: A Controversial and Multifaceted Relationship. Nutrients [Internet]. 2023 Apr 1 [cited 2026 Apr 28];15(7). Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37049567/

120. Suzuki N, Kanzaki S, Suzuki T, Ogawa K, Yamagishi H. Clinical features of 22q11.2 deletion syndrome related to hearing and communication. Acta Otolaryngol [Internet]. 2020 Sep 1 [cited 2026 Apr 28];140(9):736–40. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32493099/

121. Ford LC, Sulprizio SL, Rasgon BM. Otolaryngological manifestations of velocardiofacial syndrome: a retrospective review of 35 patients. Laryngoscope [Internet]. 2000 [cited 2026 Apr 28];110(3 Pt 1):362–7. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10718420/

122. Dyce O, McDonald-McGinn D, Kirschner RE, Zackai E, Young K, Jacobs IN. Otolaryngologic manifestations of the 22q11.2 deletion syndrome. Arch Otolaryngol Head Neck Surg [Internet]. 2002 Dec 1 [cited 2026 Apr 28];128(12):1408–12. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12479730/

123. Verheij E, Derks LSM, Stegeman I, Thomeer HGXM. Prevalence of hearing loss and clinical otologic manifestations in patients with 22q11.2 deletion syndrome: A literature review. Clin Otolaryngol [Internet]. 2017 Dec 1 [cited 2026 Apr 28];42(6):1319–28. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28322025/

124. von Scheibler ENMM, van der Valk Bouman ES, Nuijts MA, Bauer NJC, Berendschot TTJM, Vermeltfoort P, et al. Ocular findings in 22q11.2 deletion syndrome: A systematic literature review and results of a Dutch multicenter study. Am J Med Genet A [Internet]. 2022 Feb 1 [cited 2026 Apr 28];188(2):569–78. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34773366/

125. Homans JF, Tromp IN, Colo D, Schlösser TPC, Kruyt MC, Deeney VFX, et al. Orthopaedic manifestations within the 22q11.2 Deletion syndrome: A systematic review. Am J Med Genet A [Internet]. 2018 Oct 1 [cited 2026 Apr 28];176(10):2104–20. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29159873/

126. Homans JF, Baldew VGM, Brink RC, Kruyt MC, Schlösser TPC, Houben ML, et al. Scoliosis in association with the 22q11.2 deletion syndrome: an observational study. Arch Dis Child [Internet]. 2019 Jan 1 [cited 2026 Apr 28];104(1):19–24. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29627765/

127. de Reuver S, Homans JF, Schlösser TPC, Houben ML, Deeney VFX, Crowley TB, et al. 22q11.2 Deletion Syndrome as a Human Model for Idiopathic Scoliosis. J Clin Med [Internet]. 2021 Nov 1 [cited 2026 Apr 28];10(21). Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34768342/

128. Fiksinski AM, Bearden CE, Bassett AS, Kahn RS, Zinkstok JR, Hooper SR, et al. A normative chart for cognitive development in a genetically selected population. Neuropsychopharmacology [Internet]. 2022 Jun 1 [cited 2026 Apr 28];47(7):1379–86. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33782512/

129. Swillen A, McDonald-Mcginn D. Developmental trajectories in 22q11.2 deletion. Am J Med Genet C Semin Med Genet [Internet]. 2015 Jun 1 [cited 2026 Apr 28];169(2):172–81. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25989227/

130. De Smedt B, Devriendt K, Fryns JP, Vogels A, Gewillig M, Swillen A. Intellectual abilities in a large sample of children with Velo-Cardio-Facial Syndrome: an update. J Intellect Disabil Res [Internet]. 2007 Sep [cited 2026 Apr 28];51(Pt 9):666–70. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17845235/

131. Green T, Gothelf D, Glaser B, Debbane M, Frisch A, Kotler M, et al. Psychiatric disorders and intellectual functioning throughout development in velocardiofacial (22q11.2 deletion) syndrome. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry [Internet]. 2009 Nov [cited 2026 Apr 28];48(11):1060–8. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19797984/

132. Antshel KM, Fremont W, Roizen NJ, Shprintzen R, Higgins AM, Dhamoon A, et al. ADHD, major depressive disorder, and simple phobias are prevalent psychiatric conditions in youth with velocardiofacial syndrome. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry [Internet]. 2006 [cited 2026 Apr 28];45(5):596–603. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16670654/

133. Vorstman JAS, Morcus MEJ, Duijff SN, Klaassen PWJ, Heineman-De Boer JA, Beemer FA, et al. The 22q11.2 deletion in children: High rate of autistic disorders and early onset of psychotic symptoms. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry [Internet]. 2006 [cited 2026 Apr 28];45(9):1104–13. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16926618/

134. Bassett AS, Chow EWC. Schizophrenia and 22q11.2 deletion syndrome. Curr Psychiatry Rep [Internet]. 2008 Apr [cited 2026 Apr 28];10(2):148–57. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18474208/

135. Schneider M, Debbané M, Bassett AS, Chow EWC, Fung WLA, Van Den Bree MBM, et al. Psychiatric disorders from childhood to adulthood in 22q11.2 deletion syndrome: results

from the International Consortium on Brain and Behavior in 22q11.2 Deletion Syndrome. Am J Psychiatry [Internet]. 2014 Jun 1 [cited 2026 Apr 28];171(6):627–39. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24577245/

136. Vangkilde A, Olsen L, Hoeffding LK, Pedersen CB, Mortensen PB, Werge T, et al. Schizophrenia Spectrum Disorders in a Danish 22q11.2 Deletion Syndrome Cohort Compared to the Total Danish Population--A Nationwide Register Study. Schizophr Bull [Internet]. 2016 May 1 [cited 2026 Apr 28];42(3):824–31. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26738530/

137. Blagowidow N, Nowakowska B, Schindewolf E, Grati FR, Putotto C, Breckpot J, et al. Prenatal Screening and Diagnostic Considerations for 22q11.2 Microdeletions. Genes (Basel) [Internet]. 2023 Jan 1 [cited 2026 Apr 28];14(1). Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36672900/

138. Evans DGR, Salvador H, Chang VY, Erez A, Voss SD, Schneider KW, et al. Cancer and Central Nervous System Tumor Surveillance in Pediatric Neurofibromatosis 1. Clin Cancer Res [Internet]. 2017 Jun 15 [cited 2026 Apr 28];23(12):e46–53. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28620004/

139. Miller DT, Freedenberg D, Schorry E, Ullrich NJ, Viskochil D, Korf BR, et al. Health Supervision for Children With Neurofibromatosis Type 1. Pediatrics [Internet]. 2019 May 1 [cited 2026 Apr 28];143(5). Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31010905/

140. Carton C, Evans DG, Blanco I, Friedrich RE, Ferner RE, Farschtschi S, et al. ERN GENTURIS tumour surveillance guidelines for individuals with neurofibromatosis type 1. eClinicalMedicine [Internet]. 2023 Feb 1 [cited 2026 Apr 28];56. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36684394/

141. Stewart DR, Korf BR, Nathanson KL, Stevenson DA, Yohay K. Care of adults with neurofibromatosis type 1: A clinical practice resource of the American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG). Genet Med [Internet]. 2018 Jul 1 [cited 2026 Apr 28];20(7):671–82. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30006586/

142. Bergqvist C, Servy A, Valeyrie-Allanore L, Ferkal S, Combemale P, Wolkenstein P, et al. Neurofibromatosis 1 French national guidelines based on an extensive literature review since 1966. Orphanet J Rare Dis [Internet]. 2020 Feb 3 [cited 2026 Apr 28];15(1). Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32014052/

143. Loponen N, Ylä-Outinen H, Kallionpää RA, Valtanen M, Auranen K, Järveläinen H, et al. Hypertension in NF1: A closer look at the primacy of essential hypertension versus secondary causes. Mol Genet genomic Med [Internet]. 2024 Jan 1 [cited 2026 Apr 28];12(1). Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38131619/

144. Soucy EA, Van Oppen D, Nejedly NL, Gao F, Gutmann DH, Hollander AS. Height assessments in children with neurofibromatosis type 1. J Child Neurol [Internet]. 2013 Mar [cited 2026 Apr 28];28(3):303–7. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22752476/

145. Mandal AS, Shinohara RT, Jung B, Gardner M, Akouri HE, Yerys BE, et al. NF1-specific growth charts for head circumference over the first three years of life. medRxiv Prepr Serv Heal Sci [Internet]. 2025 Jun 23 [cited 2026 Apr 28]; Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/40666364/

146. Katz J, Ratnam S, Listernick RH, Habiby RL, Gutmann DH. Precocious Puberty in Children with Neurofibromatosis Type 1. J Pediatr [Internet]. 2025 Mar 1 [cited 2026 Apr 28];278. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39674537/

147. Nguyen R, Jett K, Harris GJ, Cai W, Friedman JM, Mautner VF. Benign whole body tumor volume is a risk factor for malignant peripheral nerve sheath tumors in neurofibromatosis type 1. J Neurooncol [Internet]. 2014 Jan [cited 2026 Apr 28];116(2):307–13. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24166582/

148. Mautner VF, Asuagbor FA, Dombi E, Fünsterer C, Kluwe L, Wenzel R, et al. Assessment of benign tumor burden by whole-body MRI in patients with neurofibromatosis 1. Neuro Oncol [Internet]. 2008 Aug [cited 2026 Apr 28];10(4):593–8. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18559970/

149. Ahlawat S, Fayad LM, Khan MS, Bredella MA, Harris GJ, Evans DG, et al. Current whole-body MRI applications in the neurofibromatoses: NF1, NF2, and schwannomatosis. Neurology [Internet]. 2016 Aug 16 [cited 2026 Apr 28];87(7 Suppl 1):S31–9. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27527647/

150. Thakur U, Ramachandran S, Mazal AT, Cheng J, Le L, Chhabra A. Multiparametric whole-body MRI of patients with neurofibromatosis type I: spectrum of imaging findings. Skeletal Radiol [Internet]. 2025 Mar 1 [cited 2026 Apr 28];54(3):407–22. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39105762/

151. Van Meerbeeck SFL, Verstraete KL, Janssens S, Mortier G. Whole body MR imaging in neurofibromatosis type 1. Eur J Radiol [Internet]. 2009 Feb [cited 2026 Apr 28];69(2):236–42. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19091504/

152. Kang E, Kim YM, Choi Y, Lee Y, Kim JY, Choi IH, et al. Whole-body MRI evaluation in neurofibromatosis type 1 patients younger than 3 years old and the genetic contribution to disease progression. Orphanet J Rare Dis [Internet]. 2022 Dec 1 [cited 2026 Apr 28];17(1). Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35093157/

153. Schmalhofer ML, Farschtschi S, Kluwe L, Mautner VF, Adam G, Well L, et al. Whole-body MRI-based long-term evaluation of pediatric NF1 patients without initial tumor burden with evidence of newly developed peripheral nerve sheath tumors. Orphanet J Rare Dis [Internet]. 2024 Dec 1 [cited 2026 Apr 28];19(1). Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39497113/

154. Acosta MT, Gioia GA, Silva AJ. Neurofibromatosis type 1: new insights into neurocognitive issues. Curr Neurol Neurosci Rep [Internet]. 2006 Mar [cited 2026 Apr 28];6(2):136–43. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16522267/

155. Descheemaeker MJ, Plasschaert E, Frijns JP, Legius E. Neuropsychological profile in adults with neurofibromatosis type 1 compared to a control group. J Intellect Disabil Res [Internet]. 2013 Sep [cited 2026 Apr 28];57(9):874–86. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23095048/

156. Hyman SL, Shores EA, North KN. Learning disabilities in children with neurofibromatosis type 1: subtypes, cognitive profile, and attention-deficit-hyperactivity disorder. Dev Med Child Neurol [Internet]. 2006 Dec [cited 2026 Apr 28];48(12):973–7. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17109785/

157. Payne JM, Haebich KM, MacKenzie R, Walsh KS, Hearps SJC, Coghill D, et al. Cognition, ADHD Symptoms, and Functional Impairment in Children and Adolescents With Neurofibromatosis Type 1. J Atten Disord [Internet]. 2021 Jun 1 [cited 2026 Apr 28];25(8):1177–86. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31838937/

158. Hou Y, Yu L, Liu D, Wilson-Lemoine E, Wu X, Moreira JP, et al. Systematic Review and Meta-Analysis: Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder Symptoms in Children With Neurofibromatosis Type 1. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry [Internet]. 2025 Apr 1 [cited

2026 Apr 28];64(4):447–62. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39709008/

159. Cohen R, Halevy A, Aharon S, Shuper A. Attention Deficit Hyperactivity Disorder in Neurofibromatosis Type 1: Evaluation with a Continuous Performance Test. J Clin Neurol [Internet]. 2018 Apr 1 [cited 2026 Apr 28];14(2):153–7. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29629523/

160. Nupan MMT, Van Meerbeke AV, Cabra CAL, Gomez PMH. Cognitive and Behavioral Disorders in Children with Neurofibromatosis Type 1. Front Pediatr [Internet]. 2017 Oct 30 [cited 2026 Apr 28];5. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29164079/

161. Uusitalo E, Rantanen M, Kallionpää RA, Pöyhönen M, Leppävirta J, Ylä-Outinen H, et al. Distinctive Cancer Associations in Patients With Neurofibromatosis Type 1. J Clin Oncol [Internet]. 2016 Jun 10 [cited 2026 Apr 28];34(17):1978–86. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26926675/

162. Ferner RE, Gutmann DH. International consensus statement on malignant peripheral nerve sheath tumors in neurofibromatosis. Cancer Res. 2002 Mar 1;62(5):1573–7.

163. van Noesel MM, Orbach D, Brennan B, Kelsey A, Zanetti I, de Salvo GL, et al. Outcome and prognostic factors in pediatric malignant peripheral nerve sheath tumors: An analysis of the European Pediatric Soft Tissue Sarcoma Group (EpSSG) NRSTS-2005 prospective study. Pediatr Blood Cancer [Internet]. 2019 Oct 1 [cited 2026 Apr 28];66(10). Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31241238/

164. Miettinen MM, Antonescu CR, Fletcher CDM, Kim A, Lazar AJ, Quezado MM, et al. Histopathologic evaluation of atypical neurofibromatous tumors and their transformation into malignant peripheral nerve sheath tumor in patients with neurofibromatosis 1-a consensus overview. Hum Pathol [Internet]. 2017 Sep 1 [cited 2026 Apr 28];67:1–10. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28551330/

165. Pourtsidis A, Doganis D, Baka M, Bouhoutsou D, Varvoutsi M, Synodinou M, et al. Malignant peripheral nerve sheath tumors in children with neurofibromatosis type 1. Case Rep Oncol Med [Internet]. 2014 [cited 2026 Apr 28];2014:1–6. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25317349/

166. Martin E, Coert JH, Flucke UE, Slooff WBM, van de Sande MAJ, van Noesel MM, et al. Neurofibromatosis-associated malignant peripheral nerve sheath tumors in children have a worse prognosis: A nationwide cohort study. Pediatr Blood Cancer [Internet]. 2020 Apr 1 [cited 2026 Apr 28];67(4). Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31889416/

167. Ferner RE, Golding JF, Smith M, Calonje E, Jan W, Sanjayanathan V, et al. [18F]2-fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography (FDG PET) as a diagnostic tool for neurofibromatosis 1 (NF1) associated malignant peripheral nerve sheath tumours (MPNSTs): A long-term clinical study. Ann Oncol [Internet]. 2008 [cited 2026 Apr 28];19(2):390–4. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17932395/

168. Walker L, Thompson D, Easton D, Ponder B, Ponder M, Frayling I, et al. A prospective study of neurofibromatosis type 1 cancer incidence in the UK. Br J Cancer [Internet]. 2006 Jul 17 [cited 2026 Apr 28];95(2):233–8. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16786042/

169. Iasella MP, Ruttens D, Hompes D, Vandecaveye V, Sciot R, Deroose C, et al. Close Follow-Up of Patients with Neurofibromatosis Type 1 Reduces the Incidence of Malignant Peripheral Nerve Sheath Tumour. Cancers (Basel) [Internet]. 2025 Apr 1 [cited 2026 Apr 28];17(8). Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/40282482/

170. Meany H, Dombi E, Reynolds J, Whatley M, Kurwa A, Tsokos M, et al. 18-fluorodeoxyglucose-positron emission tomography (FDG-PET) evaluation of nodular lesions in patients with Neurofibromatosis type 1 and plexiform neurofibromas (PN) or malignant peripheral nerve sheath tumors (MPNST). Pediatr Blood Cancer [Internet]. 2013 Jan [cited 2026 Apr 28];60(1):59–64. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22645095/

171. Lobbous M, Bernstock JD, Coffee E, Friedman GK, Metrock LK, Chagoya G, et al. An Update on Neurofibromatosis Type 1-Associated Gliomas. Cancers (Basel) [Internet]. 2020 Jan 1 [cited 2026 Apr 28];12(1). Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31906320/

172. Mahdi J, Shah AC, Sato A, Morris SM, McKinstry RC, Listernick R, et al. A multi-institutional study of brainstem gliomas in children with neurofibromatosis type 1. Neurology [Internet]. 2017 Apr 18 [cited 2026 Apr 28];88(16):1584–9. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28330960/

173. Friedrich RE, Nuding MA. Optic Pathway Glioma and Cerebral Focal Abnormal Signal Intensity in Patients with Neurofibromatosis Type 1: Characteristics, Treatment Choices and Follow-up in 134 Affected Individuals and a Brief Review of the Literature. Anticancer Res [Internet]. 2016 Aug 1 [cited 2026 Apr 28];36(8):4095–121. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27466519/

174. Guillamo JS, Créange A, Kalifa C, Grill J, Rodriguez D, Doz F, et al. Prognostic factors of CNS tumours in Neurofibromatosis 1 (NF1): a retrospective study of 104 patients. Brain [Internet]. 2003 Jan 1 [cited 2026 Apr 28];126(Pt 1):152–60. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12477702/

175. Hernáiz Driever P, Von Hornstein S, Pietsch T, Kortmann R, Warmuth-Metz M, Emser A, et al. Natural history and management of low-grade glioma in NF-1 children. J Neurooncol [Internet]. 2010 Nov [cited 2026 Apr 28];100(2):199–207. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20352473/

176. Nicolin G, Parkin P, Mabbott D, Hargrave D, Bartels U, Tabori U, et al. Natural history and outcome of optic pathway gliomas in children. Pediatr Blood Cancer [Internet]. 2009 Dec 15 [cited 2026 Apr 28];53(7):1231–7. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19621457/

177. Bellampalli SS, Khanna R. Towards a neurobiological understanding of pain in neurofibromatosis type 1: mechanisms and implications for treatment. Pain [Internet]. 2019 May 1 [cited 2026 Apr 28];160(5):1007–18. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31009417/

178. Kongkriangkai AM, King C, Martin LJ, Wakefield E, Prada CE, Kelly-Mancuso G, et al. Substantial pain burden in frequency, intensity, interference and chronicity among children and adults with neurofibromatosis Type 1. Am J Med Genet A [Internet]. 2019 Apr 1 [cited 2026 Apr 28];179(4):602–7. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30737893/

179. Listernick R, Ferner RE, Liu GT, Gutmann DH. Optic pathway gliomas in neurofibromatosis-1: controversies and recommendations. Ann Neurol [Internet]. 2007 Mar [cited 2026 Apr 28];61(3):189–98. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17387725/

180. de Blank PMK, Fisher MJ, Liu GT, Gutmann DH, Listernick R, Ferner RE, et al. Optic Pathway Gliomas in Neurofibromatosis Type 1: An Update: Surveillance, Treatment Indications, and Biomarkers of Vision. J Neuroophthalmol [Internet]. 2017 Sep 1 [cited 2026 Apr 28];37 Suppl 1(Suppl 1):S23–32. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28806346/

181. Fisher MJ, Avery RA, Allen JC, Ardern-Holmes SL, Bilaniuk LT, Ferner RE, et al.

Functional outcome measures for NF1-associated optic pathway glioma clinical trials. Neurology [Internet]. 2013 [cited 2026 Apr 28];81(21 Suppl 1). Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24249802/

182. Cassiman C, Legius E, Spileers W, Casteels I. Ophthalmological assessment of children with neurofibromatosis type 1. Eur J Pediatr [Internet]. 2013 Oct [cited 2026 Apr 28];172(10):1327–33. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23708214/

183. Duong TA, Bastuji-Garin S, Valeyrie-Allanore L, Sbidian E, Ferkal S, Wolkenstein P. Evolving pattern with age of cutaneous signs in neurofibromatosis type 1: a cross-sectional study of 728 patients. Dermatology [Internet]. 2011 Jun [cited 2026 Apr 28];222(3):269–73. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21540571/

184. Ortonne N, Wolkenstein P, Blakeley JO, Korf B, Plotkin SR, Riccardi VM, et al. Cutaneous neurofibromas: Current clinical and pathologic issues. Neurology [Internet]. 2018 Jul 10 [cited 2026 Apr 28];91(2 Suppl 1):S5–13. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29987130/

185. Lutterodt CG, Mohan A, Kirkpatrick N. The use of electrodessication in the treatment of cutaneous neurofibromatosis: A retrospective patient satisfaction outcome assessment. J Plast Reconstr Aesthet Surg [Internet]. 2016 Jun 1 [cited 2026 Apr 28];69(6):765–9. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27105548/

186. Levine SM, Levine E, Taub PJ, Weinberg H. Electrosurgical excision technique for the treatment of multiple cutaneous lesions in neurofibromatosis type I. J Plast Reconstr Aesthetic Surg [Internet]. 2008 Aug [cited 2026 Apr 28];61(8):958–62. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17531563/

187. Howell SJ, Hockenhull K, Salih Z, Evans DG. Increased risk of breast cancer in neurofibromatosis type 1: current insights. Breast cancer (Dove Med Press [Internet]. 2017 Aug 21 [cited 2026 Apr 28];9:531–6. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28860858/

188. Madanikia SA, Bergner A, Ye X, Blakeley JON. Increased risk of breast cancer in women with NF1. Am J Med Genet A [Internet]. 2012 [cited 2026 Apr 28];158A(12):3056–60. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23165953/

189. Seminog OO, Goldacre MJ. Age-specific risk of breast cancer in women with neurofibromatosis type 1. Br J Cancer [Internet]. 2015 Apr 28 [cited 2026 Apr 28];112(9):1546–8. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25742481/

190. Sharif S, Moran A, Huson SM, Iddenden R, Shenton A, Howard E, et al. Women with neurofibromatosis 1 are at a moderately increased risk of developing breast cancer and should be considered for early screening. J Med Genet [Internet]. 2007 Aug [cited 2026 Apr 28];44(8):481–4. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17369502/

191. Uusitalo E, Kallionpää RA, Kurki S, Rantanen M, Pitkäniemi J, Kronqvist P, et al. Breast cancer in neurofibromatosis type 1: overrepresentation of unfavourable prognostic factors. Br J Cancer [Internet]. 2017 Jan 17 [cited 2026 Apr 28];116(2):211–7. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27931045/

192. Welborn M, Tambe A, Adeyemi A, Dupuis M, Simoneau D, Brandi ML. Burden of disease and unmet needs associated with scoliosis in neurofibromatosis type 1: a systematic literature review. JBMR plus [Internet]. 2025 Aug 1 [cited 2026 Apr 28];9(8). Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/40703410/

193. Wang D, Zhang BH, Wen X, Chen KH, Xiao HT, Xu XW, et al. Clinical features and

surgical treatments of scoliosis in neurofibromatosis type 1: a systemic review and meta-analysis. Eur Spine J [Internet]. 2024 Jul 1 [cited 2026 Apr 28];33(7):2646–65. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38526628/

194. Neifert SN, Khan HA, Kurland DB, Kim NC, Yohay K, Segal D, et al. Management and surgical outcomes of dystrophic scoliosis in neurofibromatosis type 1: a systematic review. Neurosurg Focus [Internet]. 2022 [cited 2026 Apr 28];52(5):1–21. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35535821/

195. Toro G, Santoro C, Ambrosio D, Landi G, Scilipoti M, Moretti A, et al. Natural History of Scoliosis in Children with NF1: An Observation Study. Healthc (Basel, Switzerland) [Internet]. 2021 Jul 1 [cited 2026 Apr 28];9(7). Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34356257/

196. Todderud JE, Carlson SW, Larson AN. Guided Growth to Treat Anterolateral Tibial Bowing Associated with Congenital Pseudarthrosis of the Tibia. J Pediatr Orthop [Internet]. 2024 Jul 1 [cited 2026 Apr 28];44(6):e560–5. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38835290/

197. Stevenson DA, Viskochil DH, Carey JC, Slater H, Murray M, Sheng X, et al. Tibial geometry in individuals with neurofibromatosis type 1 without anterolateral bowing of the lower leg using peripheral quantitative computed tomography. Bone [Internet]. 2009 Apr [cited 2026 Apr 28];44(4):585–9. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19118659/

198. Nishida T, Tsujimoto M, Takahashi T, Hirota S, Blay JY, Wataya-Kaneda M. Gastrointestinal stromal tumors in Japanese patients with neurofibromatosis type I. J Gastroenterol [Internet]. 2016 Jun 1 [cited 2026 Apr 28];51(6):571–8. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26511941/

199. Salvi PF, Lorenzon L, Caterino S, Antolino L, Antonelli MS, Balducci G. Gastrointestinal stromal tumors associated with neurofibromatosis 1: a single centre experience and systematic review of the literature including 252 cases. Int J Surg Oncol [Internet]. 2013 [cited 2026 Apr 28];2013. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24386562/

200. Yamamoto H, Tobo T, Nakamori M, Imamura M, Kojima A, Oda Y, et al. Neurofibromatosis type 1-related gastrointestinal stromal tumors: a special reference to loss of heterozygosity at 14q and 22q. J Cancer Res Clin Oncol [Internet]. 2009 Jun [cited 2026 Apr 28];135(6):791–8. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19020900/

201. Blay JY, Bonvalot S, Casali P, Choi H, Debiec-Richter M, Dei Tos AP, et al. Consensus meeting for the management of gastrointestinal stromal tumors. Report of the GIST Consensus Conference of 20-21 March 2004, under the auspices of ESMO. Ann Oncol [Internet]. 2005 [cited 2026 Apr 28];16(4):566–78. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15781488/

202. Landi B, Blay JY, Bonvalot S, Brasseur M, Coindre JM, Emile JF, et al. Gastrointestinal stromal tumours (GISTs): French Intergroup Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatments and follow-up (SNFGE, FFCD, GERCOR, UNICANCER, SFCD, SFED, SFRO). Dig Liver Dis [Internet]. 2019 Sep 1 [cited 2026 Apr 28];51(9):1223–31. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31387778/

203. Hurley RH, McCormick M, Elhassan M, Nicholson G. Gastrointestinal stromal tumour as a rare association with neurofibromatosis type 1. J Surg case reports [Internet]. 2018 Feb 1 [cited 2026 Apr 28];2018(2). Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29492250/

204. Karaconji T, Whist E, Jamieson R V., Flaherty MP, Grigg JRB. Neurofibromatosis

Type 1: Review and Update on Emerging Therapies. Asia-Pacific J Ophthalmol (Philadelphia, Pa) [Internet]. 2019 Jan 1 [cited 2026 Apr 29];8(1):62–72. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30387339/

Belangenvermenging:

Geen.

Financiële transparantie:

Geen.

Financiering:

Geen.

Erkenning:

Allereerst mijn oprechte dank aan mijn promotor prof. dr. Jeroen Breckpot en mijn co-promotor prof. Dr. Griet Van Buggenhout voor de begeleiding, hulp en het advies doorheen het hele traject van deze masterpaper. Verder wens ik de artsen uit UZ Leuven te bedanken die bijgedragen hebben aan deze masterproef via het verspreiden van de vragenlijsten en door middel van hulp bij de evaluatie van de richtlijnen: prof. dr. Ellen Denayer, prof. dr. Lieven Lagae, prof. dr. Eric Legius, dr. Lieve Sevenants, prof. Ann Swillen en dr. Tim Wessels. Verder wil ik alle personen die de vragenlijsten invulden bedanken voor hun deelname. Ten slotte wil ik de patiëntenverenigingen: Downsyndroom Vlaanderen (Allard Claessens), Vecarfa (Steven De Vlaminck) en Neurofibromatose Vereniging Nederland (Ine Israel) ook van harte bedanken voor de hulp bij het contacteren van personen met een van de genetische aandoeningen en hun familieleden.

Aanvullende gegevens:

Bijlage 1: Vragenlijst patiënten

Zorgcoördinatie voor mensen met 3 vaker voorkomende genetische aandoeningen in de huisartsenpraktijk. Vragenlijst voor patiënten met downsyndroom, 22q11 deletie syndroom of neurofibromatose type 1

Er zijn 22 vragen in deze enquête.

Veel dank voor uw deelname aan deze vragenlijst. Deze neemt ongeveer 10 à 15 minuten van uw tijd in beslag. De antwoorden zullen volledig anoniem verwerkt worden. Er worden geen persoonlijke gegevens bewaard.

Graag stel ik me even voor: ik ben Marcellino Verbeke, huisarts in opleiding aan de KU Leuven. Deze vragenlijst is een onderdeel van mijn masterthesis. Dit is een project om de zorg te verbeteren voor kinderen en volwassenen met één van de 3 meer voorkomende genetische aandoeningen in de huisartspraktijk: namelijk downsyndroom, 22q11 deletie syndroom en neurofibromatose type 1. Met deze vragenlijst willen we uw verwachtingen en noden bevragen over de opvolging van deze genetische aandoeningen via de huisarts. Op basis hiervan worden voor deze aandoeningen richtlijnen voor huisartsen ontwikkeld. Deze masterthesis wordt begeleid door prof. dr. Jeroen Breckpot en prof . dr. Griet Van Buggenhout, beiden specialisten in de klinische genetica in UZ Leuven.

Extra informatie omtrent de studie:

De kennis over genetische aandoeningen is vooral beschikbaar in de genetische centra in de universitaire ziekenhuizen. De genetische centra zoeken naar de genetische oorzaak van zeldzame aandoeningen, maar zijn niet voorzien om de dagelijkse zorgen van personen met deze aandoeningen op te vangen. Hierdoor komen de genetische centra steeds meer onder druk te staan met langere wachttijden en minder kwaliteitsvolle zorg als gevolg.

De huisarts zou kunnen bijdragen tot deze zorg. Een mogelijke oplossing is de opleiding van huisartsen die zich toeleggen op de zorg voor deze genetische aandoeningen. De huisarts zou hierbij geholpen worden door universitaire of niet-universitaire experten (artsen en paramedici (psychologen, orthopedagogen...). De huisarts zou bij vragen dan steeds terecht kunnen bij deze experten en krijgt duidelijke richtlijnen wanneer en naar wie een persoon met een genetische aandoening dient doorverwezen te worden.

Het doel van dit onderzoek is de zorg voor personen met genetische aandoeningen via de huisarts te verbeteren. Hierbij zouden we beginnen met de zorg voor 3 meer voorkomende genetische aandoeningen, namelijk downsyndroom, 22q11.2 deletie syndroom en neurofibromatose type 1. Om dit mogelijk te maken zullen richtlijnen voor de huisarts worden opgesteld. Deze richtlijnen zullen enerzijds gebaseerd zijn op een grondig onderzoek naar de huidige kennis over de opvolging van deze aandoeningen. Ten tweede willen we graag de noden en de verwachtingen van personen met deze aandoeningen en/of hun familieleden kennen. Hiervoor dient onderstaande vragenlijst. Deze bevraging is volledig anoniem. Ten slotte zal ook een anonieme bevraging van de noden en verwachtingen van de huisartsen gedaan worden.

Indien ouders van een persoon met een genetische aandoening deze vragenlijst zouden invullen, stellen wij voor dat beide ouders de vragenlijst samen of elk apart invullen. De noden of verwachtingen kunnen immers verschillend zijn tussen twee ouders.

Meer informatie over deze studie kunt U terugvinden via de volgende link:

Informatiebrief link

Veel dank voor uw medewerking!

Indien u nog vragen of opmerkingen heeft over dit onderzoek, kan u een e-mail sturen naar: marcellino.verbeke@student.kuleuven.be

Deze studie werd goedgekeurd door de Ethische commissie Onderzoek UZ/KU Leuven: MP033346

Alvast bedankt voor uw hulp!

Met vriendelijke groeten

Marcellino Verbeke

master huisartsgeneeskunde

Ik heb de informatiebrief gelezen en ga akkoord met deelname aan deze vragenlijst.

Kies één van de volgende antwoorden

Kies één van de volgende mogelijkheden:

Akkoord, ik wens de vragenlijst in te vullen
Niet akkoord

Dit is de helptekst bij een vraag.

Informatie over u

Wie vult deze vragenlijst in?

Kies één van de volgende antwoorden

Kies één van de volgende mogelijkheden:

Persoon met een genetische aandoening
Familie van een persoon met een genetische aandoening
Persoon met een genetische aandoening samen met familie of begeleider

Indien deze vragenlijst ingevuld wordt door een begeleider of familielid, wat is uw relatie met de patiënt?

Alles selecteren wat van toepassing is

Kies alle voor u geldende mogelijkheden:

Ouder
Grootouder
Broer of zus
Kind of kleinkind
Begeleider
Niet van toepassing. Ik heb zelf een genetische afwijking
Overige:

Welke van onderstaande genetische aandoeningen is voor u of uw familielid van toepassing?

Alles selecteren wat van toepassing is

Kies alle voor u geldende mogelijkheden:

Downsyndroom
22q11 deletie syndroom
Neurofibromatose type 1
Overige:

Hoe oud is de persoon met de genetische aandoening?

Kies één van de volgende antwoorden

Kies één van de volgende mogelijkheden:

0 tot 6 jaar
7 tot 12 jaar
13 tot 18 jaar
19 tot 30 jaar
31 tot 50 jaar
50 tot 65 jaar
65+ jaar

Op welke leeftijd werd de genetische aandoening vastgesteld?

Kies één van de volgende antwoorden

Kies één van de volgende mogelijkheden:

0 tot 6 jaar
7 tot 12 jaar
13 tot 18 jaar
19 tot 30 jaar
31 tot 50 jaar
50 tot 65 jaar
65+ jaar

Vragen over de opvolging van uw genetische aandoening bij de specialist arts of het gespecialiseerd team

Bij welke artsen wordt u opgevolgd voor uw genetische aandoening?

Alles selecteren wat van toepassing is

Kies alle voor u geldende mogelijkheden:

Huisarts
Specialist in het ziekenhuis (anders dan een geneticus)
Geneticus
Ik word niet specifiek opgevolgd voor mijn genetische aandoening

Weet u bij welke (universitaire of niet-universitaire) specialist arts of gespecialiseerd team U terecht kan voor deze genetische aandoening?

Kies één van de volgende antwoorden

Kies één van de volgende mogelijkheden:

Ja
Neen

Hoe vaak doet u beroep op een arts of een multidisciplinair team dat gespecialiseerd is in uw genetische aandoening?

Kies één van de volgende antwoorden

Kies één van de volgende mogelijkheden:

Wekelijks
Om de 2 weken
Maandelijks
Om de 3 maanden
Om de 6 maanden
Jaarlijks
Langer dan 1 jaar tussen controles
Enkel bij vragen of nieuwe problemen
Ik wordt niet specifiek opgevolgd voor mijn genetische aandoening

Hoe tevreden bent u van de service die u ontvangt van deze arts of van dit multidisciplinair team?

1 = niet tevreden

10 = zeer tevreden

Kies het toepasselijke antwoord voor elk onderdeel:

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10

Hoe zou volgens u deze service verbeterd kunnen worden?

Alles selecteren wat van toepassing is

Kies alle voor u geldende mogelijkheden:

Sneller een afspraak bij de arts-specialist of bij het expertenteam voor deze aandoening
Sneller een antwoord bij (dringende) vragen aan het team via telefoon of via e-mail
Duidelijkere communicatie over de belangrijkste kenmerken van uw aandoening
Duidelijkere afspraken over de nodige opvolging en de behandeling
Betere samenwerking tussen het expertenteam en de huisarts
Betere samenwerking tussen het expertenteam en andere arts-specialisten in uw buurt
Overige:

Vragen over uw opvolging bij de huisarts en uw verwachtingen ten opzichte van de huisarts.

Hoe tevreden bent u van de zorgen die u ontvangt van de huisarts voor uw genetische aandoening?

1 = niet tevreden

10 = zeer tevreden

Kies het toepasselijke antwoord voor elk onderdeel:

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10

Heeft u het gevoel dat uw huisarts voldoende vertrouwd is met uw genetische aandoening?

1 = helemaal niet vertrouwd

10 = zeer sterk vertrouwd

Kies het toepasselijke antwoord voor elk onderdeel:

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10

Hoe vaak wordt u opgevolgd voor uw genetische aandoening bij de huisarts?

Kies één van de volgende antwoorden

Kies één van de volgende mogelijkheden:

Wekelijks
Om de 2 weken
Maandelijks
Om de 3 maanden
Om de 6 maanden
Jaarlijks
Langer dan 1 jaar tussen controles
Enkel bij vragen of nieuwe problemen
Ik wordt niet specifiek opgevolgd voor mijn genetische aandoening

Wat verwacht U van Uw huisarts wat de kennis en opvolging van uw aandoening betreft?

Alles selecteren wat van toepassing is

Kies alle voor u geldende mogelijkheden:

De huisarts heeft een goede basiskennis over de genetische aandoening
De huisarts is vertrouwd met de overerving/het herhalingsrisico van de genetische aandoening
De huisarts kent de alarmsymptomen waarbij (mogelijks dringende) doorverwijzing noodzakelijk is: zowel lichamelijke als psychische redenen om door te verwijzen

De huisarts weet welke onderzoeken nodig zijn bij de opvolging van uw genetische aandoening.
De huisarts werkt vlot samen met alle experten (arts specialist, kinesist, logopedist, pedagoog, psycholoog etc.) voor deze aandoening
De huisarts is beschikbaar bij dringende vragen met betrekking tot uw genetische aandoening
De huisarts heeft voldoende tijd indien U nood heeft aan een gesprek (psychologische ondersteuning voor u en uw familie)
Overige:

Hoe belangrijk vindt u de volgende zaken voor de opvolging van uw genetische aandoening bij de huisarts?

Kies het toepasselijke antwoord voor elk onderdeel:

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
De huisarts heeft een goede basiskennis over de genetische aandoening										
De huisarts is vertrouwd met de overerving/het herhalingsrisico van de genetische aandoening										
De huisarts kent de alarmsymptomen waarbij (mogelijks dringende) doorverwijzing noodzakelijk is: zowel lichamelijke als psychische redenen om door te verwijzen										

De huisarts weet welke onderzoeken nodig zijn bij de opvolging van uw genetische aandoening.										
De huisarts werkt vlot samen met alle experten (arts specialist, kinesist, logopedist, pedagoog, psycholoog etc.) voor deze aandoening										
De huisarts is beschikbaar bij dringende vragen met betrekking tot uw genetische aandoening										
De huisarts heeft voldoende tijd indien U nood heeft aan een gesprek (psychologische ondersteuning voor u en uw familie)										

Hoe zou volgens u de opvolging van uw aandoening via de huidige huisarts verbeterd kunnen worden?

Alles selecteren wat van toepassing is

Kies alle voor u geldende mogelijkheden:

Duidelijke richtlijnen voor de huisarts omtrent de opvolging en de behandeling van uw aandoening
Betere samenwerking tussen het gespecialiseerd team en de huisarts
Sneller beschikbaar bij dringende problemen die verband houden met uw aandoening

Betere paramedische ondersteuning via de huisarts (psycholoog, sociaal assistent…)
Specifieke consultaties voor personen met Uw aandoening (meer tijd per raadpleging)
Aanbieden van een opleiding voor huisartsen om hen te specialiseren in uw genetische aandoening
Overige:

Vragen over opvolging bij een huisarts gespecialiseerd in uw genetische aandoening

Deze huisartsen zullen een opleiding krijgen over de opvolging van personen met een ontwikkelingsstoornis of met een genetische aandoening. Hier zullen de huisartsen leren over de volgende onderwerpen:

- Basiskennis over verschillende genetische aandoeningen.

- Overerving/herhalingsrisico van de genetische aandoening

- Alarmsymptomen waarbij (mogelijks dringende) doorverwijzing noodzakelijk is: zowel lichamelijk als psychisch

- Organisatie van de opvolgingsonderzoeken

- Samenwerking en overleg met de experten (arts specialist, kinesist, logopedist, pedagoog, psycholoog etc.) in de aandoening

- Psychologische ondersteuning voor u en uw familie

Etc.

Zou u graag opgevolgd worden bij een huisarts gespecialiseerd in uw genetische aandoening?

Kies één van de volgende antwoorden

Kies één van de volgende mogelijkheden:

Ja, enkel voor jaarlijkse opvolging met de nodige onderzoeken
Ja, enkel indien nieuwe problemen optreden die mogelijks gerelateerd zijn aan mijn genetische aandoening
Ja, als vaste huisarts voor alle dagdagelijkse problemen (bijvoorbeeld bij een verkoudheid)

Neen, ik wens niet opgevolgd te worden bij een huisarts met een opleiding voor genetische aandoeningen en/of verstandelijke beperkingen.

Zou u graag opgevolgd kunnen worden bij een huisarts die ook tewerk is gesteld in een voorziening? (Bv. een huisarts die ook werkt in een instelling voor mensen met een beperking.)

Kies één van de volgende antwoorden

Kies één van de volgende mogelijkheden:

Ja, enkel voor jaarlijkse opvolging met de nodige onderzoeken
Ja, enkel indien nieuwe problemen optreden die mogelijks gerelateerd zijn aan mijn genetische aandoening
Ja, als vaste huisarts voor alle dagdagelijkse problemen (bijvoorbeeld bij een verkoudheid)
Neen, ik wens niet opgevolgd te worden bij een huisarts die tewerk is gesteld in een voorziening

Hoe ver zou u maximaal reizen om op controle te gaan bij een huisarts voor uw genetische aandoening

Kies één van de volgende antwoorden

Kies één van de volgende mogelijkheden:

Minder dan 5 minuten
5 tot 15 minuten
15 tot 30 minuten
30 tot 60 minuten
Meer dan een uur

Hoe waarschijnlijk is het dat u een huisarts met een opleiding voor uw genetische aandoening zou consulteren?

1 = zeer onwaarschijnlijk

10 = zeer waarschijnlijk

Kies het toepasselijke antwoord voor elk onderdeel:

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10

Heeft u nog andere suggesties of opmerkingen voor deze toekomstige gespecialiseerde huisartsen?

Vul uw antwoord hier in:

Bijlage 2: Vragenlijst artsen

Zorgcoördinatie voor kinderen en volwassenen met 3 frequente genetische syndromen in de huisartsenpraktijk. Vragenlijst voor artsen.

Er zijn 30 vragen in deze enquête.

Veel dank voor uw deelname aan deze vragenlijst. Deze neemt ongeveer 10 à 15 minuten van uw tijd in beslag. De antwoorden zullen volstrekt anoniem verwerkt worden. Er worden geen persoonsgegevens bewaard.

Graag stel ik me even voor: ik ben Marcellino Verbeke, huisarts in opleiding aan de KU Leuven. Deze vragenlijst is een onderdeel van mijn masterthesis. Dit is een project om de zorg te verbeteren voor kinderen en volwassenen met één van de 3 meer voorkomende genetische aandoeningen in de huisartspraktijk, namelijk downsyndroom, 22q11 deletie syndroom en neurofibromatose type 1. Met deze vragenlijst willen we uw verwachtingen en noden bevragen omtrent de opvolging van patiënten met één van bovenstaande genetische aandoeningen. Op basis hiervan worden richtlijnen voor huisartsen ontwikkeld voor elk van deze aandoeningen. Deze masterthesis wordt begeleid door prof. dr. Jeroen Breckpot en prof. dr. Griet Van Buggenhout, beiden klinisch genetici in UZ Leuven.

Extra informatie omtrent de studie:

De kennis over genetische aandoeningen is vooral geconcentreerd in de genetische centra in de universitaire ziekenhuizen. De genetische centra richten zich vooral op de diagnose van genetische aandoeningen, maar zijn niet voorzien om de dagelijkse zorgnoden van deze patiënten op te vangen. Hierdoor komen de genetische centra steeds meer onder druk te staan met langere wachttijden en minder kwaliteitsvolle zorg als gevolg.

De huisarts is een mogelijke kandidaat om bij te dragen tot deze zorg. In 2024 werd een overleg gestart tussen de huisartsen en de specialisten genetica om een opleiding voor huisartsen te voorzien, gericht op de zorg voor personen met een genetische aandoening. Ondersteuning van de huisarts door universitaire of niet-universitaire experten (medici en paramedici) is hierbij cruciaal. Dit omvat de uitbouw van een doorverwijsmodel tussen huisartsen en arts-specialisten (klinisch geneticus, cardioloog, endocrinoloog, oncologisch chirurg, neurochirurg, radioloog…) en van een overlegmodel tussen de huisarts, de genetici en de andere betrokken specialisten.

De doelstelling van het huidige onderzoek is de ontwikkeling van een zorgcoördinatie-model voor de huisarts voor 3 genetische aandoeningen: downsyndroom, 22q11 deletie syndroom en neurofibromatose type 1. Dit omvat het opstellen van klinische richtlijnen voor de opvolging en verwijzing van deze patiënten via (1) een uitgebreid literatuuronderzoek, (2) een bevraging van de noden en verwachtingen van patiënten met deze aandoeningen en/of hun familieleden, (3) een bevraging van de noden en verwachtingen van de huisartsen om dergelijke rol te kunnen opnemen.

Meer informatie over deze studie kunt U terugvinden via de volgende link:

Informatiebrief link

Veel dank voor uw gewaardeerde medewerking en hulp!

Indien u nog vragen of opmerkingen heeft omtrent dit onderzoek kan u een mail sturen naar volgend e-mail adres:
marcellino.verbeke@student.kuleuven.be

Deze studie werd goedgekeurd door de Ethische commissie Onderzoek UZ/KU Leuven: MP033346

Alvast bedankt voor uw hulp!

Met vriendelijke groeten

Marcellino Verbeke

master huisartsgeneeskunde

Ik heb de informatiebrief gelezen en ga akkoord met deelname aan deze vragenlijst.

Kies één van de volgende mogelijkheden:

Akkoord, ik wens de vragenlijst in te vullen
Niet akkoord

Vragen omtrent uw praktijk.

Hoeveel artsen zijn aanwezig in uw praktijk?

Kies één van de volgende mogelijkheden:

Solopraktijk
Duopraktijk

Groepspraktijk (3 of meer)
Overige

Zijn er andere zorgprofessionals aanwezig in uw praktijk?

Kies alle voor u geldende mogelijkheden:

Verpleegkundige
Diëtist
Kinesist
Psycholoog
Overige:

Hoeveel jaar ervaring heeft u in de huisartspraktijk?

Kies één van de volgende mogelijkheden:

Huisarts in opleiding
0 tot 5 jaar
5 tot 10 jaar
10 tot 20 jaar
Meer dan 20 jaar

Vragen omtrent de patiëntenpopulatie

Hoe frequent ziet u patiënten met zeldzame genetische aandoeningen op consultatie of huisbezoek?

Kies één van de volgende mogelijkheden:

Dagelijks
Meermaals per week
Wekelijks
Meermaals per maand
Maandelijks
Meermaals per jaar
Jaarlijks
Nooit

Hoeveel patiënten met volgende aandoeningen zijn er bij benadering in uw praktijk ingeschreven?

Kies het toepasselijke antwoord voor elk onderdeel:

	Geen	1 tot 2	2 tot 5	Meer dan 5
Downsyndroom				
22q11 deletie syndroom				
Neurofibromatose type 1				

Hoe frequent ziet u patiënten met volgende aandoeningen op consultatie of huisbezoek?

Kies het toepasselijke antwoord voor elk onderdeel:

	Wekelijks	Maandelijks	Jaarlijks	Nooit
Downsyndroom				
22q11 deletie syndroom				
Neurofibromatose type 1				

Heeft u de indruk dat er voldoende tijd wordt ingepland voor consultaties met patiënten met een genetische aandoening?

Kies één van de volgende mogelijkheden:

Ja
Neen

Ervaart u een consultatie voor een persoon met een genetische ontwikkelingsstoornis als een grotere uitdaging dan een standaard raadpleging?

Kies alle voor u geldende mogelijkheden:

Ja, omwille van onzekerheid wegens gebrek aan kennis over de aandoening
Ja, omwille van hun vaak complexere medische voorgeschiedenis
Ja, dit vergt een grotere inspanning om anamnese en klinisch onderzoek uit te voeren
Ja dit vergt een grotere inspanning om uitleg te geven aan deze personen, zeker indien er sprake is van een ontwikkelingsbeperking
Ja, dit vergt meer tijd dan een gemiddelde consultatie
Neen
Overige:

Heeft u een methode om deze, vaak langere, consultaties op te vangen?

Kies één van de volgende mogelijkheden:

Ja (Bv. opeenvolgende tijdsloten inplannen, langere sloten inplannen, buffers inplannen etc.)
Neen, deze worden via standaard tijdsloten ingepland

Heeft u patiënten waarbij u langsgaat in een voorziening?

Kies één van de volgende mogelijkheden:

Ja, ik ben tewerkgesteld in een voorziening voor de opvolging van patiënten die daar verblijven
Ja, ik heb patiënten die verblijven in een voorziening en ga hier op huisbezoek
Neen, ik ga niet op huisbezoek in voorzieningen

Vragen omtrent consultaties met patiënten met genetische aandoeningen

Hoe vaak moet u beroep doen op een arts of een multidisciplinair team dat gespecialiseerd is in downsyndroom?

Kies één van de volgende mogelijkheden:

wekelijks
maandelijks
jaarlijks
nooit

Weet u voor downsyndroom bij welke (universitaire of niet-universitaire) expert of gespecialiseerd team U terecht kan?

Kies één van de volgende mogelijkheden:

Ja
Neen

Indien Ja op vorige vraag

Hoe tevreden bent u van de service die U ontvangt van deze arts of van dit multidisciplinair team?

1 = niet tevreden

10 = zeer tevreden

Kies het toepasselijke antwoord voor elk onderdeel:

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10

Hoe schat u uw gemiddelde kennis in omtrent downsyndroom?

1 = zeer beperkt

10 = zeer uitgebreid

Kies het toepasselijke antwoord voor elk onderdeel:

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10

Hoe comfortabel voelt u zich om bij patiënten met downsyndroom:

1 = Helemaal niet comfortabel, ik weet niet hoe ik dit best aanpak

10 = Zeer comfortabel, ik weet exact hoe ik dit moet aanpakken

Kies het toepasselijke antwoord voor elk onderdeel:

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
een anamnese af te nemen										
een specifiek klinisch onderzoek uit te voeren										
een correct beleid op te stellen voor specifieke problemen										

Hoe vaak moet u beroep doen op een arts of een multidisciplinair team dat gespecialiseerd is in 22q11 deletie syndroom?

Kies één van de volgende mogelijkheden:

wekelijks
maandelijks
jaarlijks
nooit

Weet u voor 22q11 deletie syndroom bij welke (universitaire of niet-universitaire) expert of gespecialiseerd team U terecht kan?

Kies één van de volgende mogelijkheden:

Ja
Neen

Indien Ja op vorige vraag

Hoe tevreden bent u van de service die u ontvangt van deze arts of van dit multidisciplinair team?

1 = niet tevreden

10 = zeer tevreden

Kies het toepasselijke antwoord voor elk onderdeel:

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10

Hoe schat u uw gemiddelde kennis in omtrent 22q11 deletie syndroom?

1 = zeer beperkt

10 = zeer uitgebreid

Kies het toepasselijke antwoord voor elk onderdeel:

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10

Hoe comfortabel voelt u zich om bij patiënten met 22q11 deletie syndroom:

1 = Helemaal niet comfortabel, ik weet niet hoe ik dit best aanpak

10 = Zeer comfortabel, ik weet exact hoe ik dit moet aanpakken

Kies het toepasselijke antwoord voor elk onderdeel:

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
een anamnese af te nemen										
een specifiek klinisch onderzoek uit te voeren										
een correct beleid op te stellen voor specifieke problemen										

Weet u voor neurofibromatose type 1 bij welke (universitaire of niet-universitaire) expert of gespecialiseerd team U terecht kan?

Kies één van de volgende mogelijkheden:

Ja
Neen

Indien Ja op vorige vraag

Hoe tevreden bent u van de service die U ontvangt van deze arts of van dit multidisciplinair team?

1 = niet tevreden

10 = zeer tevreden

Kies het toepasselijke antwoord voor elk onderdeel:

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10

Hoe schat u uw gemiddelde kennis in omtrent neurofibromatose type 1?

1 = zeer beperkt

10 = zeer uitgebreid

Kies het toepasselijke antwoord voor elk onderdeel:

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10

Hoe comfortabel voelt u zich om bij patiënten met neurofibromatose type 1:

1 = Helemaal niet comfortabel, ik weet niet hoe ik dit best aanpak

10 = Zeer comfortabel, ik weet exact hoe ik dit moet aanpakken

Kies het toepasselijke antwoord voor elk onderdeel:

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
een anamnese af te nemen										
een specifiek klinisch onderzoek uit te voeren										
een correct beleid op te stellen voor specifieke problemen										

Hoe zou de samenwerking tussen de huisarts en de specialist omtrent de opvolging van deze personen verbeterd kunnen worden?

Kies alle voor u geldende mogelijkheden:

- Betere zichtbaarheid van de experten of multidisciplinaire teams voor deze aandoening in Vlaanderen
- Rechtstreekse toegankelijkheid tot de expert of het multidisciplinaire teams (grotere beschikbaarheid)
- Snellere respons bij (dringende) vragen
- Mogelijkheid tot snellere doorverwijzing naar de expert of het expertenteam
- Duidelijkere communicatie omtrent de belangrijkste kenmerken van deze aandoening
- Duidelijkere communicatie omtrent de aandachtspunten bij opvolging van deze aandoening
- Duidelijkere communicatie van adviezen in verband met diagnostiek/therapie

Overige:

Vragen omtrent de richtlijnen die zullen worden opgesteld.

Wat wenst u terug te kunnen vinden in de richtlijnen die zullen worden opgesteld met betrekking tot de bovenvermelde genetische aandoeningen?

Kies alle voor u geldende mogelijkheden:

Informatie omtrent belangrijkste kenmerken van de genetische aandoening en overervingsmechanisme
Aandachtspunten voor anamnese en klinisch onderzoek
Advies omtrent het opstellen van een beleid voor de meest voorkomende problemen gerelateerd aan de genetische aandoeningen
Advies omtrent wanneer doorverwijzen en naar welke specialist
Advies omtrent technische onderzoeken (bv. bloedafnames en beeldvorming)
Een aparte sectie voor kinderen en volwassenen
Advies voor opvolging van relaties, kinderwens en anticonceptie bij mensen met deze genetische aandoeningen.
Informatie omtrent pre-implantatie genetische diagnostiek met IVF ter preventie van overdragen voor patiënt en familieleden
Bijzonderheden bij zwangerschapsopvolging bij mensen met deze genetische aandoeningen
Overige:

Hoe belangrijk vind u volgende zaken in de richtlijnen:

1 = niet belangrijk

10 = zeer belangrijk

Kies het toepasselijke antwoord voor elk onderdeel:

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10

Informatie omtrent belangrijkste kenmerken van de genetische aandoening en overervingsmechanisme											
Aandachtspunten voor anamnese en klinisch onderzoek											
Advies omtrent het opstellen van een beleid voor de meest voorkomende problemen gerelateerd aan de genetische aandoeningen											
Advies omtrent wanneer doorverwijzen en naar welke specialist											
Advies omtrent technische onderzoeken (bv. bloedafnames en beeldvorming)											
Een aparte sectie voor kinderen en volwassenen											
Advies voor opvolging van relaties, kinderwens en anticonceptie bij mensen met deze											

genetische aandoeningen.										
Informatie omtrent pre-implantatie genetische diagnostiek met IVF ter preventie van overdragen voor patiënt en familieleden										
Bijzonderheden bij zwangerschapsopvolging bij mensen met deze genetische aandoeningen										

Hoe waarschijnlijk is het dat u gebruik zal maken van deze richtlijnen in de toekomst als iemand met een van deze genetische aandoeningen op consultatie komt?

1 = zeer onwaarschijnlijk

10 = zeer waarschijnlijk

Kies het toepasselijke antwoord voor elk onderdeel:

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10

Heeft u nog andere suggesties of opmerkingen omtrent deze toekomstige richtlijnen?

Vul uw antwoord hier in:

Supplementaire tabel 1: Matrix downsyndroom met aanbevelingen gegroepeerd per vakgebied met graad van evidentie indien beschikbaar

	Downpas 18+ (2015)	Downpas zevende herziene druk (2019)	Global Down Syndrome Foundation Medical Care Guidelines for Adults with Down Syndrome. (2020)	Health Supervision for Children and Adolescents With Down Syndrome (2022)	Medische begeleiding van kinderen met downsyndroom (2025)
Cardiologie					
Periodieke controle bij cardioloog	Aanbevolen (tijdsinterval niet gespecificeerd)	Aanbevolen eerste controle voor de leeftijd van 2 maanden. Na de leeftijd van 18 jaar om de 2 jaar.	Aanbevolen (tijdsinterval niet gespecificeerd)	Aanbevolen eerste controle voor de leeftijd van 1 maand.	Eerste controle voor de leeftijd van 4 weken.
Screening cardiovasculair risico voor opstart statines			Aanbevolen om de 5 jaar vanaf de leeftijd van 40 jaar indien er geen voorgeschiedenis is van atherosclerotische cardiovasculaire ziekte. Hierbij gebruik makende van 10 jaar risico scores zoals voor de bevolking zonder downsyndroom.		

Management van risicofactoren voor hartinfarct			Aanbevolen met management volgens de American Heart Association/American Stroke Association's Guidelines for the Primary Prevention of Stroke.		
Pneumologie					
Vaccinatie en profylaxe	Griep en pneumococcen vaccinatie aanbevolen			RSV vaccinatie aanbevolen jaarlijks tot de leeftijd van 2 jaar.	Griepvaccinatie sterk aanbevolen bij kinderen verblijvend in een instelling. Te overwegen indien niet verblijvend in een instelling. Pneumococcen vaccinatie te overwegen vanaf de leeftijd van 2 jaar bij frequente of ernstige luchtweginfecties. COVID vaccinatie zwak afgeraden bij kinderen. RSV profylaxe met

					palivizumab te overwegen voor de leeftijd van 2 jaar.
OSAS	Slaaponderzoek aanbevolen bij tekenen van OSAS			Aanbevolen anamnese naar ademhalingsproblemen bij het slapen bij elke consultatie. Aanbevolen polysomnografie op de leeftijd van 3 tot 5 jaar.	Verwijs naar een NKO arts bij vermoeden van OSAS.
Oftalmologie					
Periodieke controle bij oftalmoloog	Aanbevolen om de 2 jaar	Aanbevolen na de geboorte, op de leeftijd van 6 maanden en 2 jaar, daarna om de 2 jaar. Vanaf de leeftijd van 35		Aanbevolen bij voorkeur een eerste controle voor de leeftijd van 6 maanden. Daarna jaarlijks tot de leeftijd van 5 jaar. Daarna	Eerste controle voor de leeftijd van 2 maanden. Daarna op de leeftijd van 1, 3, 4 en 6 jaar. Vanaf de leeftijd van 8

		jaar om de 5 jaar.		om de 2 jaar.	jaar om de 2 jaar.
NKO					
Audiometrie	Aanbevolen minstens om de 2 jaar	Aanbevolen ALGO gehoorscreening test volgens standaard screening op de leeftijd van 1 maand, daarna jaarlijks audiometrie	Aanbevolen gehoorscreening test idealiter tegen de leeftijd van 1 maand, maar mogelijk tot de leeftijd van 6 maanden. Daarna om de 6 maanden, bij normaal gehoor jaarlijks. Aanbevolen na behandeling van otitis media.		Tot de leeftijd van 5 jaar aanbevolen jaarlijks. Daarna op indicatie.
Otoscopie	Aanbevolen minstens jaarlijks	Aanbevolen vanaf de leeftijd van 6 maanden 2 keer per jaar, vanaf de leeftijd van 3 jaar jaarlijks			Zwak aanbevolen screening naar cerumenproppen en otitis media.
Verwijzing logopedist of lactatiedeskundige		Aanbevolen bij voedingsproblemen		Aanbevolen bij problemen met spraak, fijne motoriek of grove motoriek. Bij	Voor de leeftijd van 3 maanden verwijzing logopedist ter opvolging

				voorkeur voor de leeftijd van 3 jaar.	ontwikkeling. Verwijzing bij voedingsproblemen.
Periodieke controle bij NKO arts.					1 keer per jaar tot de leeftijd van 5 jaar, daarna om de 2 jaar tot de leeftijd van 10 jaar, daarna om de 3 jaar.
MKA					
Periodieke controle bij tandarts	Aanbevolen 2 keer per jaar	Aanbevolen 2 keer per jaar vanaf 2-jarige leeftijd			
Verwijzing tandarts		Te overwegen op 8-jarige leeftijd voor RX tanden			2 keer per jaar. Vanaf de leeftijd van 6 jaar met RX. Verwijzing orthodontist op indicatie vanaf de leeftijd van 6 jaar.
Neurologie					
Verwijzing	Aanbevolen bij tekenen van dementie na		Aanbevolen bij tekenen van		Aanbevolen bij vermoeden van

neuroloog	uitsluiten van andere potentiële oorzaken.		een neurologische stoornis		infantiele spasmen, cerebrovasculaire problematiek of hersentumor
Zoek een alternatieve diagnose dan dementie			Aanbevolen bij vermoeden van dementie onder de leeftijd van 40 jaar gezien lage prevalentie		
Periodieke screening voor dementie			STERK aanbevolen jaarlijks vanaf de leeftijd van 40 jaar met behulp van de NTG-EDSD		
Psychiatrie					
Verwijzing psychiater	Aanbevolen bij tekenen van autisme		Aanbevolen bij tekenen van een psychiatrische stoornis		
Gebruik van DSM-V			Aanbevolen bij tekenen van een psychiatrische stoornis, eventueel met adaptatie van de criteria via de DM-ID-2		

Gastro-enterologie					
Verwijzing slikonderzoek	Aanbevolen bij tekenen van slikproblemen				
Bloedafname	Aanbevolen bij tekenen van coeliakie	Aanbevolen op de leeftijd van 4 en 6 jaar. Screening coeliakie.			Te overwegen voor de leeftijd van 2 jaar. Bepalen van HLA-DQ2 en HLA-DQ8. Vanaf de leeftijd van 2 jaar aanbevolen om de 2 jaar indien HLA positief of ongekend is. Bepalen van IgA en IgA tTGA.
Endocrinologie					
Bloedafname	Aanbevolen om de 2 jaar Bepaling van nuchtere glycemie en schildkliertesten	Aanbevolen op de leeftijd van 6 en 12 maanden, daarna jaarlijks. Bepaling van nuchtere glycemie, TSH en anti-TPO.	Aanbevolen om de 3 jaar vanaf de leeftijd van 30 jaar. Bepaling van nuchtere glycemie en/of HbA1c. Aanbevolen om de 2 à 3 jaar vanaf de leeftijd van	Aanbevolen bij de geboorte, 2 keer per jaar tot de leeftijd van 1 jaar. Daarna jaarlijks. Bepaling van TSH. (Indien anti TPO positief: 2 keer per jaar.)	Tijdens de eerste levensmaand en op de leeftijd van 6 en 12 maanden. Daarna jaarlijks. Bepalen van TSH en T4. Indien afwijkend: herhaal

			21 jaar indien obesitas als comorbiditeit. Bepaling van nuchtere glycemie en/of HbA1c. Aanbevolen om de 1 à 2 jaar vanaf de leeftijd van 21 jaar. Bepaling van TSH.		bloedafname. Bepaal TSH, T4, anti-TPO en eventueel anti-TG.
Verwijzing diëtist	Aanbevolen bij overgewicht	Aanbevolen bij overgewicht			Te overwegen ter preventie van obesitas.
Monitoring groeiparameters			Bij volwassenen aanbevolen jaarlijks met berekening van BMI.	Bij kinderen aanbevolen monitoring gewicht, lengte, hoofdomtrek en BMI volgens CDC downsyndroom specifieke groeicurves. Vanaf 10 jaar via standaard groeicurves voor BMI.	Minstens 1 keer per jaar screening gewicht
Urologie/nefrologie					
Bloedafname	Aanbevolen (tijdsinterval niet gespecificeerd)	Aanbevolen op de leeftijd van 6 en 12			

	Opvolgen nierfunctie	maanden, daarna jaarlijks. Opvolgen nierfunctie			
Urineafname	Aanbevolen (tijdsinterval niet gespecificeerd) Opvolgen nierfunctie				
Teelbal onderzoek	Aanbevolen jaarlijks	Aanbevolen (tijdsinterval niet gespecificeerd)			Aanbevolen jaarlijks, vooral vanaf de leeftijd van 15 jaar.
Verwijzing uroloog		Aanbevolen indien niet ingedaalde teelballen, vanaf 2 jarige leeftijd chirurgie te overwegen			
Gynaecologie					
Uitstrijkje	Aanbevolen volgens bevolkingsonderzoek				
Bespreken risico kindermisbruik				Aanbevolen om minstens 3 keer te bespreken voor de volwassen leeftijd.	Aanbevolen.

Plan opstellen rond menarche, seksualiteit en contraceptie + risico's bespreken rond zwangerschap bij personen met downsyndroom				Aanbevolen wanneer voldoende ontwikkeld om deze info te kunnen verwerken.	Aanbevolen wanneer voldoende ontwikkeld om deze info te kunnen verwerken. Depot Provera wordt afgeraden als anticonceptie.
Orthopedie					
Lichaamsbeweging	Aanbevolen om minstens 150 minuten per week te sporten				Verwijzing fysiotherapie voor de leeftijd van 3 maanden.
MRI cervicale wervelzuil	Aanbevolen bij tekenen van atlanto-axiale instabiliteit, screening niet aanbevolen.				
RX wervelkolom			Afgeraden als screening bij asymptomatische patiënten	Aanbevolen bij tekenen van myelopathie vanaf de leeftijd van 1 jaar.	Aanbevolen bij vermoeden van scoliose.
RX bekken					Eenmalig vanaf het kind

					stabiel kan lopen.
Anamnestische en klinische screening voor cervicale myelopathie			Aanbevolen jaarlijks.	Aanbevolen bij elk bezoek tot de leeftijd van 1 jaar, daarna om de 2 jaar.	Aanbevolen jaarlijks.
Botdensitometrie	Aanbevolen periodieke screening (tijdsinterval niet gespecificeerd)		Noch aangeraden, noch aanbevolen.		
Opsporen secundaire oorzaken osteoporose.			Aanbevolen bij fragiliteit fracturen.		
Dermatologie					
Verwijzing dermatoloog					Screen regelmatig op huidafwijkingen. Verwijs naar dermatoloog bij onduidelijke diagnose of falen van eerstelijnstherapie.

Hematologie					
Bloedafname				Aanbevolen bij neiging tot bloedingen en hematomen, botpijn of herhaaldelijk koorts. Bepalen van complet formule met differentiatie Aanbevolen jaarlijks vanaf de leeftijd van 1 jaar. Bepaling ijzerstatus en CRP.	Screening voor hematologische afwijkingen niet aanbevolen. Wel aanbevolen bij symptomen.
Ijzersupplementen				Aanbevolen bij slaapproblemen in combinatie met een ferritine lager dan 50 µg/l	
Algemeen					
Bespreken overgang van onderwijs naar werk, financiën, voogdij, medische zorg en zelfstandig leven				Aanbevolen vanaf de leeftijd van 10 jaar bij elke consultatie volgens relevant stadium in het leven.	

Controle bij de pediater					Jaarlijks tot de leeftijd van 18 jaar.
Consult multidisciplinair downteam					1 keer per jaar tot de leeftijd van 10 jaar, daarna om de 2 jaar.

Supplementaire tabel 2: Matrix 22q11 deletie syndroom met aanbevelingen gegroepeerd per vakgebied met graad van evidentie indien beschikbaar

	Towards a safety net for management of 22q11.2 deletion syndrome: guidelines for our times (2014)	Practical guidelines for managing adults with 22q11.2 deletion syndrome (2015)	Updated clinical practice recommendations for managing children with 22q11.2 deletion syndrome (2023)	Updated clinical practice recommendations for managing adults with 22q11.2 deletion syndrome (2023)
Cardiologie				
Verwijzing cardioloog	Aanbevolen (**GRAAD B**) na stellen diagnose voor cardiologisch nazicht, ECG en echocardiogram.	Aanbevolen op indicatie voor ECG of echocardiografie	Aanbevolen na stellen diagnose voor cardiologisch nazicht: ECG en echocardiogram.	Aanbevolen na stellen diagnose voor cardiologisch nazicht; ECG en echocardiogram.
Follow-up cardioloog	Bij normale bevindingen is geen verdere opvolging nodig. BIj een afwijking dient een gepersonaliseerd opvolgplan opgesteld te worden naargelang de pathologie.	Periodieke controle indien vaststelling van congenitale hartafwijking. Tijdsinterval volgens diagnose.	Periodieke controle indien vaststelling van congenitale hartafwijking	Opvolging van bloeddruk en cardiovasculaire risicofactoren. Periodieke controle voor opsporen aortadilatatie, ook in afwezigheid van CHD.
Endocrinologie				

Bloedafname	Aanbevolen (**GRAAD B**) na stellen diagnose: Bepaal calcium en schildklierfunctie. Aanbevolen (**GRAAD D**) om de 3 maanden tijdens de kindertijd (leeftijd niet gespecificeerd), daarna jaarlijks. Bepaal (geïoniseerd) calcium en fosfaat Bij laag calcium en hoog fosfaat: Bijbepaling PTH en vitamine D. Aanbevolen (**GRAAD D**) bij afvlakken van groeicurves. Bepaal schildklierfunctie en groeihormoon.	Aanbevolen na stellen diagnose, daarna jaarlijks of om de 2 jaar. Bepaal complet formule, elektrolyten, TSH, (geïoniseerd) calcium, magnesium, PTH, creatinine, leverfunctietesten, lipiden, glucose en HbA1c.	Aanbevolen bij diagnose. Daarna jaarlijks of om de 2 jaar. Bepalen van: PTH, calcium, geïoniseerd calcium, magnesium, creatinine, TSH en T4. (Groeihormoon zo nodig)	Aanbevolen bij diagnose. Daarna jaarlijks of om de 2 jaar. Bepalen van: complet formule, TSH, calcium, magnesium, nierfunctie, leverset, lipiden, glucose met HbA1c en PTH.

Supplementatie calcium	Aanbevolen (**GRAAD C**) bij laag calcium CAVE monitoring aanbevolen bij structurele renale pathologie zoals agenese of dysplasie	Aanbevolen dagelijks voor alle volwassen mits monitoring ter preventie van hypercalciëmie	Calcium and vitamin D supplements should be considered if dietary intake is insufficient and/or calcium levels are low. Patients on long term calcium and/or calcitriol should be monitored with annual urinary calcium and renal ultrasound every few years	Aanbevolen mits monitoring ter preventie van hypercalciëmie.
Supplementatie vitamine D	Aanbevolen (**EXPERT OPINION**) op alle leeftijden. Aanbevolen (**GRAAD B**) dosis aan te passen volgens de vitamine D status.	Aanbevolen dagelijks voor alle volwassenen.	vitamin D supplements should be considered if dietary intake is insufficient and/or calcium levels are low.	Aanbevolen dagelijks voor alle volwassenen.
Supplementatie magnesium		Aanbevolen bij hypomagnesiëmie		
Immunologie				

			Aanbevolen bij stellen diagnose: B en T cel fenotypering.	
	Aanbevolen (**GRAAD B**) na stellen diagnose: Bepalen van complet formule met WBC differentiatie, lymfocyten fenotypering, IgG, IgA en IgM. Indien beschikbaar: lymfocyten proliferatie test, T-cel telling en tetanus + HiB antistoffen na immunisatie.		Aanbevolen voor de leeftijd van 1 jaar, nogmaals voor de leeftijd van 5 jaar en nogmaal voor de leeftijd van 18 jaar: B en T cel fenotypering + IgG, IgA, IgM, IgE levels (vanaf 6 maanden) Aanbevolen voor de leeftijd van 1 jaar en nogmaals voor de leeftijd van 5 jaar: vaccinatierespons.	
Bloedafname	Aanbevolen (**EXPERT OPINION**) jaarlijks: bepalen van complet formule		Aanbevolen bij diagnose en jaarlijks of om de 2 jaar: Complet formule met differentiatie.	

Bloedproducten	Aanbevolen (**GRAAD C**) gebruik van bestraald CMV negatief bloed bij immuungecompromitteerde patiënten of indien de immuunstatus ongekend is.			
Vaccinatie	Aanbevolen (**GRAAD D**) basisvaccinatieschema inclusief MMR vaccin, zelfs bij laag CD4 aantal. Afgeraden (**EXPERT OPINION**) varicella vaccinatie bij CD4 aantal onder de 200/ml		Aanbevolen basisvaccinatieschema. T cell evaluations are also warranted to determine whether and when there are sufficient T cells to safely allow the administration of live viral vaccines	Aanbevolen basisvaccinatieschema. Aanbevolen jaarlijkse COVID en griep vaccinatie.
Verwijzing immunoloog	Aanbevolen (**GRAAD C**) urgente verwijzing bij afwezigheid van T-cellen.			
Antibiotica profylaxe	Te overwegen (**EXPERT OPINION**) tijdens de winter bij recidiverende bovenste luchtweginfecties.			
Gastro-enterologie				
Echo abdomen		Aanbevolen op indicatie.		

Urologie/ **Nefrologie**				
Echo abdomen	Aanbevolen (**GRAAD B**) na stellen diagnose: screening voor renale of urinewegen pathologie.	Aanbevolen op indicatie. Met aandacht voor renale agenese.	Aanbevolen bij diagnose. Screening voor renale of urineweg pathologie.	Aanbevolen bij diagnose. Screening voor renale of urineweg pathologie.
NKO				
Verwijzing NKO arts	Aanbevolen (**GRAAD C**) na stellen diagnose voor gehoortest. Aanbevolen (**GRAAD C**) bij tekenen van vertraagde spraak en taalontwikkeling.	Aanbevolen na stellen diagnose, daarna jaarlijks of om de 2 jaar voor gehoortest.	Aanbevolen bij diagnose, daarna jaarlijks of om de 2 jaar voor gehoortest.	Aanbevolen bij diagnose, daarna jaarlijks of om de 2 jaar.
Verwijzing logopedist			Aanbevolen bij diagnose voor spraaktherapie en slikproblematiek. Aanbevolen bij diagnose voor cognitieve evaluatie en capaciteit om dagelijkse activiteiten uit te	

			voeren. Nogmaals voor de leeftijd van 5 jaar, nogmaals voor de leeftijd van 12 jaar en nogmaals voor de leeftijd van 18 jaar. Periodieke bezoeken volgens noodzaak.	
Verwijzing voor slaaponderzoek			Aanbevolen bij velofaryngeale dysfunctie pre- en postoperatief.	Aanbevolen op indicatie bij diagnose, daarna jaarlijks of om de 2 jaar inschatten noodzaak.
MKA				
Periodieke tandartscontrole	Aanbevolen regelmatig (tijdsinterval niet gespecificeerd)	Aanbevolen na stellen diagnose, daarna jaarlijks of om de 2 jaar.	Aanbevolen + speekselsecretie test voor de leeftijd van 5 jaar. Nogmaals voor de leeftijd van 12 jaar en nogmaals voor de leeftijd van 18 jaar.	Aanbevolen bij diagnose, daarna jaarlijks of om de 2 jaar.
Verwijzing MKA arts			Aanbevolen bij diagnose ter evaluatie schisis door een	

			multidisciplinair schisis team. Periodieke controle zo nodig.	
Oftalmologie				
Verwijzing oftalmoloog	Aanbevolen (**GRAAD C**) na stellen diagnose voor oftalmologisch onderzoek Aanbevolen orthoptisch en refractair onderzoek op de leeftijd van 3 jaar. Controle oftalmoloog op indicatie.	Aanbevolen op indicatie.	Aanbevolen bij diagnose, daarna nogmaals voor de leeftijd van 1 jaar en nogmaals voor de leeftijd van 5 jaar.	Aanbevolen bij diagnose, daarna jaarlijks of om de 2 jaar.
Orthopedie/ Reumatologie				
Klinisch onderzoek voor scoliose	Aanbevolen (**GRAAD D**) na stellen diagnose en op de leeftijd van 10 tot 12 jaar.		Aanbevolen periodieke controle vanaf de leeftijd van 6 jaar. Routine scoliosis screening is recommended, with scoliometer and with x-ray when clinically indicated, with some sites screening from age 6 years with radiography at 2-year intervals until skeletal maturity.	

RX wervelkolom			Aanbevolen vanaf de leeftijd van 12 jaar bij klinisch vermoeden scoliose. Aanbevolen eenmalig rond de leeftijd van 4 jaar voor cervicale wervelzuil ter evaluatie instabiliteit.	
Bloedafname	Aanbevolen (**EXPERT OPINION**) bij vermoeden reumatologische aandoening. Bepaal inflammatoire parameters en auto-immuun serologie (niet gespecificeerd)			
Echo gewricht	Aanbevolen (**EXPERT OPINION**) bij vermoeden arthritis.			
Verwijzing orthopedie		Aanbevolen op indicatie.		
Verwijzing (kinder)reumatoloog en gespecialiseerde	Aanbevolen (**EXPERT OPINION)** bij vermoeden auto-immune			

fysiotherapeut	gewrichtsaandoening met vertraagde motorische ontwikkeling			
Neurologie				
Verwijzing neurologie		Aanbevolen bij vermoeden (epileptisch) insult. CAVE hypocalciëmie	Aanbevolen bij vermoeden (epileptisch) insult. CAVE hypocalciëmie	Aanbevolen op indicatie zoals vermoeden (epileptisch) insult of bewegingsstoornissen.
EEG + CT en/of MRI hersenen		Aanbevolen bij vermoeden (epileptisch) insult.		
Psychiatrie				
Verwijzing psychiater	Aanbevolen (**GRAAD D**) bij vermoeden ASS, ADHD, emotie- en gedragsstoornissen, psychose of schizofrenie.	Aanbevolen na stellen diagnose en op indicatie zoals vermoeden van schizofrenie, ASS, ADHD en angststoornissen.	Aanbevolen bij stellen diagnose, nogmaals voor de leeftijd van 5 jaar, nogmaals voor de leeftijd van 12 jaar en nogmaals voor de leeftijd van 18 jaar.	Aanbevolen op indicatie zoals vermoeden angststoornis of psychose)
Verwijzing psycholoog	Aanbevolen (**EXPERT OPINION**) op indicatie			
Antipsychotica		Te overwegen om voorkeur te geven aan antipsychotica met minder extrapiramidale		

		bijwerkingen zoals clozapine en quetiapine indien deze geïndiceerd zijn. (omwille van potentieel verhoogd risico Parkinson)		
Gynaecologie				
Zwangerschap en contraceptie advies		Aanbevolen na stellen diagnose, daarna jaarlijks of om de 2 jaar		Aanbevolen bij diagnose, daarna jaarlijks of om de 2 jaar.
Bloedafname		Te overwegen tijdens zwangerschap. Bepaal regelmatig complet formule en calcium.		Aanbevolen regelmatig tijdens de zwangerschap. Bepalen van complet formule en calcium.
SOA test		Aanbevolen op indicatie.		
Uitstrijkje		Aanbevolen volgens bevolkingsonderzoek.		
Dermatologie				
Verwijzing				Op indicatie zoals vermoeden

dermatoloog				autoimmune huidpathologie. Bijvoorbeeld vitiligo en psoriasis.
Genetica				
Genetische testing	Aanbevolen (**GRAAD B**) om ouders te screenen op 22q11 afwijkingen. Indien afwijkend: screen andere kinderen.			
Verwijzing genetica		Aanbevolen bij vermoeden van diagnose.		
Periodieke controle genetica		Aanbevolen jaarlijks of om de 2 jaar.	Aanbevolen jaarlijks of om de 2 jaar.	Aanbevolen jaarlijks of om de 2 jaar.
Algemeen				
Lengte en gewicht opvolgen	Aanbevolen (**GRAAD D**) frequent tot de leeftijd van 2 jaar, daarna jaarlijks.	Aanbevolen na stellen diagnose, daarna jaarlijks of om de 2 jaar.	Aanbevolen bij stellen diagnose, nogmaals voor de leeftijd van 5 jaar, nogmaals voor de leeftijd van 12 jaar en nogmaals voor de leeftijd van 18 jaar.	
Hulp bij educatie	Aanbevolen (**EXPERT OPINION**) naargelang de nood. Samenwerking van		Aanbevolen volgens noodzaak.	Aanbevolen volgens noodzaak.

	gespecialiseerde psychologen met leerkrachten en bijles coördinatoren.			
Bloedafname		Te overwegen pre- en postoperatief. Bepaal complet formule en calcium.		Aanbevolen preoperatief en postoperatief Bepalen van complet formule en calcium.
Hulp bij complexere dagdagelijkse taken zoals adminsitratie en financieën.	Aanbevolen (**EXPERT OPINION**) op indicatie en volgens intelligentie niveau	Aanbevolen op indicatie en volgens intelligentie niveau	Aanbevolen volgens noodzaak.	Aanbevolen volgens noodzaak.

Supplementaire tabel 3: Matrix neurofibromatose type 1 met aanbevelingen gegroepeerd per vakgebied met graad van evidentie indien beschikbaar

	Cancer and Central Nervous System Tumor Surveillance in Pediatric Neurofibromatosis 1 (2017)	Care of adults with neurofibromatosis type 1: a clinical practice resource of the American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG) (2018)	Health Supervision for Children With Neurofibromatosis Type 1 (2019)	Neurofibromatosis 1 French national guidelines based on an extensive literature review since 1966 (2020)	ERN GENTURIS tumour surveillance guidelines for individuals with neurofibromatosis type 1 (2023)
Neurologie					
Neurologisch onderzoek (screening)	Aanbevolen jaarlijks of op indicatie.		Aanbevolen jaarlijks of op indicatie (bv. ontwikkelingsachterstand)	Aanbevolen jaarlijks of op indicatie. Opsporen van psychomotorische ontwikkelingsachterstand en leerproblemen. Bij voorkeur voor start lager onderwijs.	MATIG aanbevolen bij elke consultatie.
Screening voor maligne perifere zenuwschede tumoren via anamnese en klinisch	Aanbevolen jaarlijks: opvolgen van niet dermale neurofibromen. Alarmsymptomen zijn snelle groei,	Aanbevolen met meegeven van alarmsymptomen met de patiënt ter zelfcontrole.	Aanbevolen: opvolgen van niet-dermale neurofibromen. Alarmsymptomen zijn snelle groei, neurologische uitval,	Aanbevolen: opvolgen van niet-dermale neurofibromen. Alarmsymptomen zijn snelle groei, neurologische uitval,	STERK aanbevolen bij elke consultatie.

onderzoek.	neurologische uitval, toename van de pijn of veranderde consistentie van het neurofibroom.		toename van de pijn of veranderde consistentie van het neurofibroom. Deze worden best meegedeeld aan de patiënt ikv zelfcontrole.	toename van de pijn of veranderde consistentie van het neurofibroom. Deze worden best meegedeeld aan de patiënt ikv zelfcontrole.	
MRI van een specifiek neurofibroom		Te overwegen als baseline, vooral bij dieper liggende plexiforme neurofibromen om de uitgebreidheid en kenmerken van potentiële maligniteit in te schatten. Aanbevolen bij alarmsymptomen voor MPNST	Te overwegen als baseline bij plexiforme neurofibromen om de uitgebreidheid en kenmerken van potentiële maligniteit in te schatten.	Aanbevolen bij alarmsymptomen voor MPNST	

MRI hersenen	Niet aanbevolen voor screening naar optic pathway glioma. Wel aanbevolen bij gezichtsvelddefecten die meer dan 2 weken aanhouden. Bij diagnose optic pathway glioma aanbevolen om de 3 tot 6 maanden.		Niet aanbevolen voor screening naar optic pathway glioma. Niet aanbevolen bij hoofdpijn met afwezigheid van neurologische afwijkingen die goed reageert op pijnstilling indicaties voor MRI hersenen bij kinderen met NF1: • sensorische of motorische uitval • ontstaan van insulten • progressief toenemende hoofdpijn ondanks pijnstilling • Tekenen van stijgende ICP	Niet aanbevolen voor screening naar optic pathway glioma. Enkel bij klinisch vermoeden. Aanbevolen bij tekenen van epilepsie, hydrocefalie, intracraniële overdruk, CVA of verdachte hoofdpijn.	

			• Tekenen van CVA of TIA • Troebel zicht of gezichtsvelddefecten • Vroegtijdige puberteit of abnormaal snelle groei • plexiforme neurofibromen in de hoofd- en halsregio die toenemen in grootte of ontstaan van pijn. • Cognitieve achteruitgang • Uitgesproken asymmetrie van het lichaam (bv beenlengte verschil)		
Verwijzing pijnkliniek		Aanbevolen bij klinisch vermoeden chronische neuropathische pijn, bv. thv de extremiteiten.		Aanbevolen bij klinisch vermoeden chronische neuropathische pijn, bv. thv de extremiteiten.	

Oftalmologie					
Controle bij de oftalmoloog	Aanbevolen 1 of 2 keer per jaar tot de leeftijd van 8 jaar. Daarna 1 keer per jaar of om de 2 jaar tot de leeftijd van 20 jaar.		Aanbevolen 1 of 2 keer per jaar tot de leeftijd van 6 jaar. Daarna 1 keer per jaar.	Aanbevolen minstens jaarlijks tot de leeftijd van 13 jaar, daarna op indicatie.	STERK aanbevolen voor fundoscopie en visusonderzoek. MATIG aanbevolen voor gezichtsveldonderzoek en optic coherence tomography. Minstens jaarlijks tot de leeftijd van 8 jaar. MATIG aanbevolen voor jaarlijks visusonderzoek tussen de leeftijd van 8 jaar en volwassenheid.
Dermatologie					
Huidonderzoek via dermatoloog (screening)	Aanbevolen jaarlijks		Aanbevolen jaarlijks.	Aanbevolen jaarlijks	
Cutane neurofbromen		overweeg verwijzing voor verwijdering via chirurgie,		overweeg verwijzing voor verwijdering via chirurgie,	STERK aanbevolen klinisch onderzoek bij elk consult.

		laser of elektrocoagulatie afhankelijk van de voorkeur van de patiënt en de arts die deze uitvoert.		laser of elektrocoagulatie afhankelijk van de voorkeur van de patiënt en de arts die deze uitvoert.	
Gynaecologie					
Screening borstcarcinoom	Aanbevolen om te screenen als hoog risico patiënt. Frequentere beeldvorming volgens huidige richtlijnen.	Aanbevolen om een jaarlijkse mammografie uit te voeren vanaf de leeftijd van 30 jaar. Te overwegen om een MRI met contrast van de borsten uit te voeren bij vrouwen tussen de leeftijd van 30 en 50 jaar met een klinische diagnose van NF1. Shared-decision met patiënte gezien beperkte data omtrent de accuraatheid van deze onderzoeken bij NF1.			MATIG aanbevolen: jaarlijkse MRI op de leeftijd van 30 tot 50 jaar. Daarna volgens nationale richtlijnen. Mammografie als alternatief indien MRI gecontraindiceerd.
Preventieve mastectomie		Te overwegen op basis van familiale voorgeschiedenis. multipele eerste of tweedegraads verwanten			

		met een borstcarcinoom op jonge leeftijd of bilateraal kunnen het risico op borstcarcinoom sterk verhogen.			
Zwangerschap		Aanbevolen: Informeer bij kinderwens dat de aandoening autosomaal dominant wordt overgedragen en deze bijgevolg 50% kans geeft op overerving bij een natuurlijke zwangerschap. Bespreek de mogelijkheid tot IVF met PGT. Verwijzing gynaecoloog voor hoog risico zwangerschappen aanbevolen voor vrouwen met NF1. Screening voor neurofibromen spinaal of	Aanbevolen: Informeer bij kinderwens dat de aandoening autosomaal dominant wordt overgedragen en deze bijgevolg 50% kans geeft op overerving bij een natuurlijke zwangerschap. Bespreek de mogelijkheid tot IVF met PGT.	Aanbevolen: nauwe opvolging door gynaecoloog. Regelmatig controleren van de bloeddruk gezien verhoogd risico op hypertensie en pre-eclampsie.	

		paraspinaal ikv anesthesie tijdens de bevalling wordt niet aanbevolen.			
Orthopedie					
Verwijzing orthopedist		Aanbevolen bij klinische tekenen van scoliose.	Aanbevolen bij tekenen van scoliose en dysplasie van de lange beenderen	Aanbevolen bij klinische tekenen van scoliose.	
Beeldvorming			RX tibia aanbevolen bij tekenen van kromming van de tibia voor het kind begint te lopen.	RX aanbevolen bij klinisch afwijkende bevindingen van de lange beenderen. (Bv dysplasie of fracturen)	
Endocrinologie/ oncologie					

Feochromocytoom		Overweeg feochromocytoom bij volgende patiënten met hypertensie en NF1: Ouder dan 30 jaar, zwanger, paroxysmale hypertensie, hoofdpijn door hypertensie, palpitaties en overmatig zweten. Overweeg investigaties voor een andere oorzaak voor de hypertensie bij volgende patiënten: jonger dan 30 jaar, zwanger en abdominaal geruis. Bv. MRA voor renale hypertensie. (of CT bij CKD)	Investigaties voor een andere oorzaak voor hypertensie aanbevolen bij kinderen. Dit door middel van: Echo Doppler van de aorta and renale arteries, Renal arteriografie of MRA voor renale hypertensie.	Renale CT angio en/of CT abdomen aanbevolen bij hypertensie ter opsporen van alternatieve oorzaken. Aanbevolen bloedafname en/of urine bij vermoeden feochromocytoom bij volwassenen ter opsporen metanefrines en bepalen nierfunctie en ionen.	MATIG aanbevolen bloedafname bij hypertensie ZWAK aanbevolen bloedafname bij zwangere vrouwen en bij ingrepen met nood aan algemene verdoving.
Bloedname	Routine biochemische screening voor tumoren met een absoluut risico tijdens de kindertijd onder 1% wordt	Screening voor feochromocytoom bij asymptomatische patiënten wordt niet aanbevolen.	Screening voor feochromocytoom bij kinderen met een plotse stijging van de hartfrequentie of	Bij kinderen met een juveniel xanthogranuloom is een bloedafname voor complet formule aanbevolen.	

	niet aanbevolen. (bv. feochromocytoom, NET, MPNST en non optic glioom)	Bij klinisch vermoeden van feochromocytoom is bepalen van vrij metanefrine te overwegen. Indien positief, maar lager dan 4 keer de bovengrens is er nood aan een 24 uur urine collectie met catecholamines and metanefrines	bloeddruk wordt aanbevolen.	Aanbevolen hemostase testen voor chirurgische ingrepen, tandheelkundige ingrepen of gynaecologische ingrepen.	
Genetica					
Verwijzing genetica	Aanbevolen bij 6 of meer café-au-lait vlekken of minstens 2 van de NIH diagnostische criteria voor NF1	Te overwegen bij ernstige cognitieve beperkingen ter opsporen van potentiële alternatieve gendefecten.			
Algemeen					
Anamnese en klinisch onderzoek	Aanbevolen jaarlijks: hartauscultatie, bepalen van bloeddruk, lengte, gewicht en puberale ontwikkeling	Aanbevolen jaarlijks: bepalen van bloeddruk, lengte, gewicht en evaluatie van scoliose. Overweeg bevragen van	Aanbevolen jaarlijks: hartauscultatie, bepalen van bloeddruk, lengte, gewicht, scoliose en	Aanbevolen jaarlijks: hartauscultatie, bepalen van bloeddruk, lengte, hoofdomtrek, gewicht, scoliose en puberale	ZWAK aanbevolen bij elke consultatie: bevragen van algemeen psychologisch welzijn.

		chronische pijn thv de vingertoppen of tenen ikv potentiële glomustumoren.	puberale ontwikkeling	ontwikkeling	
Beeldvorming	Routine screening met specifieke beeldvorming voor tumoren met een absoluut risico tijdens de kindertijd onder 1% wordt niet aanbevolen. (bv. feochromocytoom, NET, MPNST en non optic glioom)	Routine screening met specifieke beeldvorming voor zeldzame NF1 geassocieerde tumoren bij asymptomatische patiënten wordt niet aanbevolen.	Bij neurofibromen verdacht voor MPNST: MRI aanbevolen, PET-CT te overwegen.	Bij neurofibromen verdacht voor MPNST: FDG PET CT aanbevolen.	Bij neurofibromen verdacht voor MPNST: MATIG aanbevolen: FDG PET MRI of FDG PET CT MATIG aanbevolen: MRI of CT abdomen bij klinisch vermoeden van een GIST tumor.
Whole-body MRI	Eenmalig te overwegen tussen de leeftijd van 16 en 20 jaar ter evaluatie van interne tumoren om een follow up plan op te stellen bij volwassen leeftijd. Routine MRI wordt niet aanbevolen tenzij ter opvolging van een			Niet aanbevolen als screeningsmiddel voor interne neurofibromen.	ZWAK aanbevolen eenmalig bij de transitie van adolescentie naar volwassenheid

	symptomatische tumor die reeds vastgesteld werd.				

Supplementaire tabel 4: Tool 13: Evaluation Sheet – Search and Selection of Evidence voor downsyndroom

	Global Down Syndrome Foundation Medical Care Guidelines for Adults with Down Syndrome. (2020)			**Health Supervision for Children and Adolescents With Down Syndrome (2022)**			**Medische begeleiding van kinderen met downsyndroom (2025)**		
	Yes	Unsure	No	Yes	Unsure	No	Yes	Unsure	No
Overall, was the search for evidence comprehensive?	X				X		X		
The authors had a clearly focused question (population, intervention, outcome)	X			X			X		
Appropriate databases were searched for source guidelines	X			X			X		
Internet sites were searched for source guidelines	X			X			X		
Years covered in search	X					X	X		
Languages covered in search	X					X	X		
Keywords used			X			X	X		
Combinations of keywords			X			X			X

Detailed search strategies are provided with the guideline	X					X	X		
Snowball methods were used	X				X			X	
A hand search of the reference lists was completed	X			X			X		
Local experts and/or societies were asked for guideline recommendations	X			X			X		
Overall, was bias in the selection of articles avoided?	X					X	X		
Inclusion and exclusion criteria reported	X					X	X		
The number of persons who selected and analysed the data is documented	X					X			X
The procedure to solve disagreement is described	X				X			X	
The number of references analysed is documented	X					X	X		
The number of excluded references is	X					X	X		

documented									
The reasons for excluding references are given	X					X	X		
The criteria for inclusion and exclusion are clinically and methodologically valid	X					X	X		
The reasons for exclusion conform to the selection and exclusion criteria	X					X	X		
The process for selection of evidence is adequately described	X					X	X		

Supplementaire tabel 5: Tool 14: Evaluation Sheet – Scientific Validity of Guidelines (Consistency between Evidence, Its Interpretation and Recommendations) voor downsyndroom.

	Global Down Syndrome Foundation Medical Care Guidelines for Adults with Down Syndrome. (2020)			**Health Supervision for Children and Adolescents With Down Syndrome (2022)**			**Medische begeleiding van kinderen met downsyndroom (2025)**		
	Yes	Unsure	No	Yes	Unsure	No	Yes	Unsure	No
Overall, the evidence was valid	X				X		X		
Given the search strategy, the risk that relevant evidence has been missed is low	X				X		X		
The criteria for selecting the evidence is explicit	X					X	X		
Settings and protocols of selected studies fit with the health question	X			X			X		
The outcomes were considered clinically sound (e.g., duration of disease free survival might be considered too weak as evidence compared to overall survival)	X			X			X		

The criteria used for assessing the quality and validity of the selected studies are adequately reported (type of studies, randomization methods, patient retention in groups etc.)	X					X	X		
The risk that biased evidence has been reported is low	X			X			X		
When a meta-analysis was performed, statistical analyses were appropriate. Sensitivity analysis and test of heterogeneity was performed		X				X	X		
Coherence between the evidence and recommendations	X			X			X		
The evidence was direct. Patients and interventions included in the studies were comparable to those targeted by the recommendation	X			X			X		

Conclusions were supported by data and/or the analysis; results were consistent from study to study. When inconsistencies existed in data, considered judgment was applied and reported.	X			X			X		
The conclusions are clinically relevant. (Statistical significance is not always equal to clinical significance)	X			X			X		
The conclusions derived from data point to effectiveness/ineffectiveness of the intervention and the recommendation is written accordingly	X				X		X		
There is some justification to recommend/not recommend the intervention even though the evidence is weak	X			X			X		
The hierarchy of strength of evidence is adequately described	X					X	X		

Overall, the scientific quality of this recommendation does not present risks of bias	X					X	X		
The strength of evidence attributed to the recommendation is adequately described and justified	X					X	X		
Risks and benefits have been weighed	X				X		X		

Supplementaire tabel 6: Tool 15: Evaluation sheet – Acceptability/Applicability voor downsyndroom

	Global Down Syndrome Foundation Medical Care Guidelines for Adults with Down Syndrome. (2020)			**Health Supervision for Children and Adolescents With Down Syndrome (2022)**			**Medische begeleiding van kinderen met downsyndroom (2025)**		
	Yes	Unsure	No	Yes	Unsure	No	Yes	Unsure	No
Overall, the recommendation is acceptable	X			X			X		
The strength of evidence and the magnitude of effect adequately support the grade of the recommendation	X				X		X		
There is sufficient benefit of the intervention, compared with other available management	X			X			X		
The recommendation is compatible with the culture and values in the setting where it is to be used	X			X			X		
Overall, the recommendation is applicable	X			X			X		
The intervention is applicable to the patients in the context of use	X			X			X		
The intervention/equipment is available in the context of use	X			X			X		

The necessary expertise is available in the context of use	X			X			X		
There are no constraints, legislation, policies, or resources in the health care setting of use that would impede the implementation of the recommendation	X			X			X		

Supplementaire tabel 7: Tool 13: Evaluation Sheet – Search and Selection of Evidence voor 22q11DS

	Towards a safety net for management of 22q11.2 deletion syndrome: guidelines for our times (2014)			**Practical guidelines for managing adults with 22q11.2 deletion syndrome (2015)**			**Updated clinical practice recommendations for managing children with 22q11.2 deletion syndrome (2023)**			**Updated clinical practice recommendations for managing adults with 22q11.2 deletion syndrome (2023)**		
	Yes	Unsure	No	Yes	Unsure	No	Yes	Unsure	No	Yes	Unsure	No
Overall, was the search for evidence comprehensive?		X			X		X			X		
The authors had a clearly focused question (population, intervention, outcome)	X			X			X			X		
Appropriate databases were searched for source guidelines	X			X			X			X		
Internet sites were searched for source guidelines		X			X			X				X

Years covered in search	X			X			X			X		
Languages covered in search		X			X		X			X		
Keywords used			X	X					X			X
Combinations of keywords			X	X					X			X
Detailed search strategies are provided with the guideline			X		X		X			X		
Snowball methods were used			X		X		X			X		
A hand search of the reference lists was completed		X		X				X			X	
Local experts and/or societies were asked for guideline recommendations	X					X	X			X		
Overall, was bias in the selection of articles avoided?			X		X		X			X		

Inclusion and exclusion criteria reported			X			X	X			X		
The number of persons who selected and analysed the data is documented			X	X					X			X
The procedure to solve disagreement is described			X			X			X			X
The number of references analysed is documented			X	X			X			X		
The number of excluded references is documented			X	X			X			X		
The reasons for excluding references are given			X	X			X			X		
The criteria for inclusion and exclusion are clinically and methodologically valid		X			X		X			X		
The reasons for exclusion conform to the selection and exclusion criteria		X			X		X			X		
The process for selection of evidence is adequately described	X				X			X			X	

Supplementaire tabel 8: Tool 14: Evaluation Sheet – Scientific Validity of Guidelines (Consistency between Evidence, Its Interpretation and Recommendations) voor 22q11DS

	Towards a safety net for management of 22q11.2 deletion syndrome: guidelines for our times (2014)			**Practical guidelines for managing adults with 22q11.2 deletion syndrome (2015)**			**Updated clinical practice recommendations for managing children with 22q11.2 deletion syndrome (2023)**			**Updated clinical practice recommendations for managing adults with 22q11.2 deletion syndrome (2023)**		
	Yes	Unsure	No	Yes	Unsure	No	Yes	Unsure	No	Yes	Unsure	No
Overall, the evidence was valid		X			X			X			X	
Given the search strategy, the risk that relevant evidence has been missed is low		X		X			X			X		
The criteria for selecting the evidence is explicit	X				X			X			X	
Settings and protocols of selected studies fit with the health question	X			X			X			X		
The outcomes were considered clinically sound (e.g., duration of	X			X			X			X		

disease free survival might be considered too weak as evidence compared to overall survival)												
The criteria used for assessing the quality and validity of the selected studies are adequately reported (type of studies, randomization methods, patient retention in groups etc.)			X			X			X			X
The risk that biased evidence has been reported is low		X			X			X			X	
When a meta-analysis was performed, statistical analyses were appropriate. Sensitivity analysis and test of heterogeneity was performed		X			X			X			X	
Coherence between the evidence and	X				X			X			X	

recommendations												
The evidence was direct. Patients and interventions included in the studies were comparable to those targeted by the recommendation			X			X			X			X
Conclusions were supported by data and/or the analysis; results were consistent from study to study. When inconsistencies existed in data, considered judgment was applied and reported.	X			X			X			X		
The conclusions are clinically relevant. (Statistical significance is not always equal to clinical significance)	X			X			X			X		

The conclusions derived from data point to effectiveness/ineffectiveness of the intervention and the recommendation is written accordingly		X			X			X			X	
There is some justification to recommend/not recommend the intervention even though the evidence is weak	X			X			X			X		
The hierarchy of strength of evidence is adequately described	X					X			X			X
Overall, the scientific quality of this recommendation does not present risks of bias		X			X			X			X	
The strength of evidence attributed to the recommendation is adequately described and justified		X			X			X			X	

Risks and benefits have been weighed	X			X			X			X		

Supplementaire tabel 9: Tool 15: Evaluation sheet – Acceptability/Applicability voor 22q11DS

	Towards a safety net for management of 22q11.2 deletion syndrome: guidelines for our times (2014)			**Practical guidelines for managing adults with 22q11.2 deletion syndrome (2015)**			**Updated clinical practice recommendations for managing children with 22q11.2 deletion syndrome (2023)**			**Updated clinical practice recommendations for managing adults with 22q11.2 deletion syndrome (2023)**		
	Yes	Unsure	No	Yes	Unsure	No	Yes	Unsure	No	Yes	Unsure	No
Overall, the recommendation is acceptable	X			X			X			X		
The strength of evidence and the magnitude of effect adequately support the grade of the recommendation	X					X			X			X
There is sufficient benefit of the intervention, compared with other available management	X			X			X			X		
The recommendation is compatible with the culture and values in the setting	X			X			X			X		

where it is to be used												
Overall, the recommendation is applicable	X			X			X			X		
The intervention is applicable to the patients in the context of use	X			X			X			X		
The intervention/equipment is available in the context of use	X			X			X			X		
The necessary expertise is available in the context of use	X			X			X			X		
There are no constraints, legislation, policies, or resources in the health care setting of use that would impede the implementation of the recommendation	X			X			X			X		

Supplementaire tabel 10: Tool 13: Evaluation Sheet – Search and Selection of Evidence voor NF1

	Cancer and Central Nervous System Tumor Surveillance in Pediatric Neurofibromatosis 1 (2017)			**Care of adults with neurofibromatosis type 1: a clinical practice resource of the American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG) (2018)**			**Health Supervision for Children With Neurofibromatosis Type 1 (2019)**			**Neurofibromatosis 1 French national guidelines based on an extensive literature review since 1966 (2020)**			**ERN GENTURIS tumour surveillance guidelines for individuals with neurofibromatosis type 1 (2023)**		
	Yes	Unsure	No	Yes	Unsure	No	Yes	Unsure	No	Yes	Unsure	No	Yes	Unsure	No
Overall, was the search for evidence comprehensive?		X			X				X	X			X		
The authors had a clearly focused question (population, intervention, outcome)	X			X			X			X			X		
Appropriate databases were searched for source guidelines		X		X				X		X			X		

Internet sites were searched for source guidelines		X			X			X			X			X		
Years covered in search		X			X				X	X			X			
Languages covered in search		X			X				X	X					X	
Keywords used		X		X					X	X			X			
Combinations of keywords		X			X				X	X			X			
Detailed search strategies are provided with the guideline			X			X			X	X			X			
Snowball methods were used		X			X				X		X		X			
A hand search of the reference lists was completed		X			X			X		X				X		
Local experts and/or societies were asked for guideline	X				X		X				X		X			

recommendations															
Overall, was bias in the selection of articles avoided?			X			X			X		X			X	
Inclusion and exclusion criteria reported			X			X			X		X		X		
The number of persons who selected and analysed the data is documented			X	X					X	X					X
The procedure to solve disagreement is described			X			X			X	X					X
The number of references analysed is documented			X			X			X	X			X		
The number of excluded references is documented			X			X			X	X			X		

The reasons for excluding references are given			X			X			X		X		X		
The criteria for inclusion and exclusion are clinically and methodologically valid		X			X			X			X		X		
The reasons for exclusion conform to the selection and exclusion criteria		X			X			X			X		X		
The process for selection of evidence is adequately described			X			X			X	X			X		

Supplementaire tabel 11: Tool 14: Evaluation Sheet – Scientific Validity of Guidelines (Consistency between Evidence, Its Interpretation and Recommendations) voor NF1

	Cancer and Central Nervous System Tumor Surveillance in Pediatric Neurofibromatosis 1 (2017)			**Care of adults with neurofibromatosis type 1: a clinical practice resource of the American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG) (2018)**			**Health Supervision for Children With Neurofibromatosis Type 1 (2019)**			**Neurofibromatosis 1 French national guidelines based on an extensive literature review since 1966 (2020)**			**ERN GENTURIS tumour surveillance guidelines for individuals with neurofibromatosis type 1 (2023)**		
	Yes	Unsure	No	Yes	Unsure	No	Yes	Unsure	No	Yes	Unsure	No	Yes	Unsure	No
Overall, the evidence was valid		X			X			X		X			X		
Given the search strategy, the risk that relevant evidence has been missed is low		X			X			X		X			X		
The criteria for selecting the evidence is explicit			X			X			X	X			X		
Settings and protocols of selected studies fit with the health question	X			X			X			X				X	

The outcomes were considered clinically sound (e.g., duration of disease free survival might be considered too weak as evidence compared to overall survival)		X			X		X			X					X
The criteria used for assessing the quality and validity of the selected studies are adequately reported (type of studies, randomization methods, patient retention in groups etc.)			X			X			X		X				X
The risk that biased evidence has been reported is low		X			X			X		X			X		

When a meta-analysis was performed, statistical analyses were appropriate. Sensitivity analysis and test of heterogeneity was performed	X			X				X			X			X	
Coherence between the evidence and recommendations	X			X			X			X			X		
The evidence was direct. Patients and interventions included in the studies were comparable to those targeted by the recommendation	X			X			X			X				X	
Conclusions were supported by data and/or the analysis; results were consistent from study to study. When inconsistencies	X			X			X			X				X	

existed in data, considered judgment was applied and reported.															
The conclusions are clinically relevant. (Statistical significance is not always equal to clinical significance)	X			X			X			X			X		
The conclusions derived from data point to effectiveness/ineffectiveness of the intervention and the recommendation is written accordingly	X			X			X			X			X		
There is some justification to recommend/not recommend the intervention even though the evidence is weak	X			X			X			X			X		

The hierarchy of strength of evidence is adequately described			X			X			X			X	X		
Overall, the scientific quality of this recommendation does not present risks of bias		X			X			X			X		X		
The strength of evidence attributed to the recommendation is adequately described and justified			X			X			X			X	X		
Risks and benefits have been weighed	X			X			X			X				X	

Supplementaire tabel 12: Tool 15: Evaluation sheet – Acceptability/Applicability voor NF1

	Cancer and Central Nervous System Tumor Surveillance in Pediatric Neurofibromatosis 1 (2017)			**Care of adults with neurofibromatosis type 1: a clinical practice resource of the American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG) (2018)**			**Health Supervision for Children With Neurofibromatosis Type 1 (2019)**			**Neurofibromatosis 1 French national guidelines based on an extensive literature review since 1966 (2020)**			**ERN GENTURIS tumour surveillance guidelines for individuals with neurofibromatosis type 1 (2023)**		
	Yes	Unsure	No	Yes	Unsure	No	Yes	Unsure	No	Yes	Unsure	No	Yes	Unsure	No
Overall, the recommendation is acceptable	X			X			X			X			X		
The strength of evidence and the magnitude of effect adequately support the grade of the recommendation		X			X				X		X		X		
There is sufficient benefit of the intervention, compared with other available	X			X			X			X			X		

management														
The recommendation is compatible with the culture and values in the setting where it is to be used	X			X			X			X			X		
Overall, the recommendation is applicable	X			X			X			X			X		
The intervention is applicable to the patients in the context of use	X			X			X			X			X		
The intervention/ equipment is available in the context of use	X			X			X			X			X		
The necessary expertise is available in the context of use	X			X			X			X			X		

There are no constraints, legislation, policies, or resources in the health care setting of use that would impede the implementation of the recommendation	X			X			X			X			X		

Bijlage 3: Goedgekeurd protocol

MASTERPAPER PROTOCOL: PROSPECTIVE STUDY USING AN ANONYMOUS SURVEY

Belangrijke informatie met betrekking tot het invullen van deze template

Hoewel het formulier in het Engels is, kan de aanvraag zowel in het **Nederlands** als in het **Engels** worden voorbereid. De blauwe tekstvakken die uitleg bieden bij elk onderdeel mogen verwijderd worden bij het indienen van de aanvraag.

Hou het toelichtingendocument bij de hand terwijl je deze template invult. Alle nodige **informatie, voorbeelden en tekstsuggesties** bij de verschillende onderdelen staan in dat document (https://gbiomed.kuleuven.be/nl/obc/documenten)

Bij het indienen van dit protocol bij de OBC worden de **vereisten** met betrekking tot dataverwerking van de **AVG** (Algemene Verordening Gegevensbescherming) **getoetst**. Wanneer goedkeuring verleend wordt door de OBC is er **geen** aparte **privacy evaluatie** nodig. Indien deze template wordt gebruikt om het protocol in te dienen bij **EC Onderzoek** (en niet OBC) is het echter nodig om ook de **privacy toets** te doen op www.kuleuven.be/pret.

Elke **herindiening of amendement** moet in '**track changes'** of in **highlight** worden gemaakt zodat aanpassingen duidelijk zijn. Verder dient ook de bestandsnaam aangepast te worden naar 'herindiening_MP###_versie#' of 'amendement_MP###_versie#'. Het MP-nummer kan je terugvinden via SCONE (overzicht masterproef), het versienummer bepaal je zelf: te beginnen bij 1 en telkens met 1 te verhogen wanneer gevraagd wordt om nieuwe aanpassingen te doen.

Important information regarding this template and how to fill it in correctly

This application can be prepared in **Dutch** or in **English**. The blue text boxes with explanation can be deleted when submitting the application.

Read the explanatory document carefully when filling out this template. You can find all **information, examples and text suggestion** belonging to the various sections in this document. (https://gbiomed.kuleuven.be/english/obc/documents-templates)

When submitting this protocol to the OBC, the data processing **requirements** of the **GDPR** (General Data Protection Regulation) **are checked**. When approval is granted by the OBC, **no** separate **privacy evaluation** is **required**. However, if this template is used to submit the protocol to **EC Research** (and not OBC), it is also **necessary** to do the **privacy screening** at www.kuleuven.be/pret.

Every resubmission or amendment should be done in '**track changes' or in 'highlight'** in order to identify the changes. The file name must also be changed to 'resubmission_MP###_version#' or 'amendment_MP##_version#'. The MP-number can be found via SCONE (overview master thesis), the version number is up to you: starting at 1 and increasing by 1 each time you are asked to make new changes.

1. APPLICANTS

Protocol - full title	Optimalisatie van de opvolging van personen met genetische aandoeningen via de huisartspraktijk, toegepast op Down syndroom, 22q11 deletie syndroom en Neurofibromatosis type 1

Version 1: Date submission	Date:9/11/2024
Version 2: Date resubmission	Date:7/12/2024
Version 3: Date third submission	(to add in case of third submission) Date:Click here to enter a date.
Principal Investigator – Promotor	**Name: Jeroen Breckpot**
	Telephone: + 32 16 34 59 03
	E-mail: jeroen.breckpot@uzleuven.be
Following both questions should be answered:	
The principal investigator is a health professional according to the Law of 10 May 2015. YES X	
The supervisor has read and approved the submission for ethics approval. YES X	
Co-Investigator – Co-Promoter	**Name: Griet Van Buggenhout**
	Telephone: + 32 16 34 59 03
	E-mail: griet.vanbuggenhout@uzleuven.be
The co- investigator is a health professional according to the Law of 10 May 2015. YES X	
Sub-investigator – Student(s)	**Name: Marcellino Verbeke**
	Student r0702062
	Telephone: +32 471 27 95 48
	E-mail: marcellino.verbeke@student.kuleuven.be
	Name:
	Student number:
	Telephone:
	E-mail:
	Name:
	Student number:
	Telephone:
	E-mail:

2. BACKGROUND AND RATIONALE

Explain the background and scientific relevance of the planned research. This should be done in a sufficiently elaborated way so that readers can get a sufficient understanding of the performed research in the area and the research questions of this project. References should be added at the end of this template.

De huidige kennis over zeldzame en frequente genetische aandoeningen bevindt zich vooral in de universitaire centra. De genetische centra zijn gespecialiseerd in de genetische diagnostiek en de counseling van personen met zeldzame of familiale aandoeningen en hun familieleden. De capaciteit van deze centra is echter niet voorzien op de dagelijkse zorg en opvolging van deze patiënten. Het huidige zorgmodel voor personen met genetische syndromen komt steeds meer onder druk te staan met langere wachttijden en suboptimale zorgverlening tot gevolg. In Nederland bestaat een specifieke opleiding tot arts voor mensen met een verstandelijke beperking (AVG-arts). Dit is een manco in de huidige Belgische gezondheidszorg.

De huisarts is een potentiële kandidaat om de zorgcoördinatie voor een deel van deze patiënten op zich te nemen. De ontwikkeling van een nieuw zorgmodel vereist ten eerste een kennisoverdracht van genetische centra naar de huisartspraktijk via een opleiding van huisartsen die zich wensen te bekwamen in de opvolging van frequente genetische syndromen. In 2024 werd daarom een overleg gestart tussen de afdeling huisartsgeneeskunde en klinische genetica om een opleiding uit te bouwen en een eerste lessencyclus wordt verwacht in het academiejaar 2024-2025. Klinische richtlijnen voor een coördinerende rol van de huisarts is echter enkel mogelijk mits ondersteuning vanuit de genetische expertisecentra en mits de ontwikkeling van een samenwerkings- en doorverwijsmodel met universitaire en niet-universitaire arts-specialisten (cardioloog, endocrinoloog, oncologisch en neurochirurg, radioloog…). Dit vereist een systematisch multidisciplinair overlegmodel tussen de huisarts, de genetische expert en de betrokken arts-specialisten, waarbij advies kan ingewonnen worden of patiënten tijdig verwezen kunnen worden. Met het huidig onderzoek beogen we de ontwikkeling van dergelijk zorgcoördinatie-model via de huisarts voor 3 genetische aandoeningen: Downsyndroom (DownS), 22q11.2 deletie syndroom (22q11.2DS) en Neurofibromatose type 1 (NF1). Met een respectievelijke incidentie van 1 op 700, 1 op 3,000 en 1 op 2,500 geboortes zijn deze 3 genetische syndromen relatief frequent. Voor deze aandoeningen is er bovendien multidisciplinaire expertise aanwezig in UZ Leuven (klinisch geneticus, kinderarts, psychiater, orthopedagoog, cardioloog, radioloog oncochirurg, neurochirurg…) en bestaat een goede samenwerking met de patiënten- en oudervereniging in Vlaanderen (Downsyndroom Vlaanderen, Vecarfa vzw en association neurofibromatose belgique). Daarnaast werd geopteerd voor deze aandoeningen omdat ze op basis van hun symptomen model zouden kunnen staan voor het uitwerken van toekomstige zorgmodellen voor andere genetische aandoeningen.

Downsyndroom wordt gekenmerkt door een matige ontwikkelingsbeperking en een verhoogd risico op gedragsproblemen (vb. autisme) en aangeboren afwijkingen (vb. hart-, gastro-intestinale en oogafwijkingen), maar ook op verworven afwijkingen (vb. hypothyreoïdie, auto-immune aandoeningen, herhaalde otitiden, obstructieve slaapapnoe en Alzheimer dementie). Door de beperking in cognitieve vaardigheden gaat Downsyndroom gepaard met een sterk gereduceerde zelfstandigheid en wordt de zorg grotendeels gedragen door familieleden (ouders, siblings of andere mantelzorgers) of door instituten. Op dat vlak kan de ontwikkeling van een zorgmodel voor Downsyndroom gebruikt worden als een pilootproject voor de zorg van andere personen met een matige tot ernstige ontwikkelingsbeperking.[1]

Personen met 22q11.2DS hebben daarentegen vaker geen of eerder een milde ontwikkelingsbeperking. Aangeboren afwijkingen (hartafwijkingen, velofaryngeale insufficiëntie of immuundysfunctie), en de medische zorgen die hiermee gepaard gaan, alsook een grotere vatbaarheid voor psychologisch (vb. stressbestendigheid) of psychiatrische problemen (psychose/schizofrenie bij 15 à 20% van de volwassenen), kunnen echter een belangrijke impact hebben op het dagelijks functioneren. Deze mensen zijn zelf vragende partij naar laagdrempelige toegang tot een huisarts met kennis over 22q11.2DS.[2]

Tenslotte werd gekozen voor NF1 als voorbeeld van een genetische aandoening, die gekenmerkt wordt door een verhoogde vatbaarheid voor tumoren (neurofibromen). Systematische opvolging van kinderen en volwassenen met NF1 is aangewezen wegens het risico op maligne ontaarding, arteriële hypertensie, skeletale problemen en endocrinologische manifestaties. NF1 is een voorbeeld van een aandoening waarbij een zorgcoördinatie via de huisarts gekoppeld zou kunnen worden aan een systematisch multidisciplinair overleg- en doorverwijsmodel met het universitair team.[3]

3. STUDY OBJECTIVES

Explain the aims and objectives of your study. Describe the research questions and hypotheses of your study.

De doelstelling van deze HAIO masterthesis is het ontwikkelen van een opvolg- en doorverwijsmodel voor personen met 3 frequente genetische aandoeningen (namelijk DownS, 22q11.2DS en NF1) via de huisartspraktijk. We beogen het opstellen van klinische richtlijnen voor de opvolging en verwijzing van deze patiënten via (1) een uitgebreid literatuuronderzoek, (2) een bevraging van de noden en verwachtingen van patiënten met deze aandoeningen en/of hun familieleden, (3) een bevraging van de noden van de huisartsen om dergelijke rol te kunnen opnemen.

4. RESEARCH METHOD

Present the survey and explain potential ethical implications of the planned methodology.

We beogen het opstellen van klinische richtlijnen voor de opvolging en verwijzing van deze patiënten via:

(1) een uitgebreid literatuuronderzoek,

(2) een bevraging van de noden en verwachtingen van patiënten met deze aandoeningen en/of hun familieleden,

(3) een bevraging van de noden van de huisartsen om dergelijke rol te kunnen opnemen.

Literatuuronderzoek:

Het doel van dit literatuuronderzoek is het aflijnen van de medische (aangeboren of verworven) en de gedrags- en ontwikkelingsproblemen die zich frequent stellen bij patiënten met bovenvermelde aandoeningen. Hierbij dienen de meest frequent voorkomende medische problemen per genetische aandoening bevraagd en opgevolgd te worden, maar dienen ook de meer zeldzame alarmsymptomen van elke genetische aandoening tijdig opgespoord te worden. Voorbeelden hiervan zijn: feochromocytoom bij NF1, psychose bij 22q11.2DS, en auto-immuunziekte bij Downsyndroom. Reeds beschikbare guidelines voor de opvolging van deze aandoeningen zullen opgezocht en samengevoegd worden. Hiermee kan bepaald worden welke aandachtspunten er zijn, en welke onderzoeken uitgevoerd moeten worden na het stellen van een nieuwe

diagnose of bij lange termijn opvolging rekening houdend met specifieke noden naargelang de leeftijdscategorie van de patiënt.

Veldonderzoek:

Om na te gaan wat de verwachtingen zijn omtrent guidelines voor deze genetische aandoeningen zullen we een bevraging uitvoeren via online questionnaires van zowel patiënten met desbetreffende aandoeningen, hun familieleden als hun huisartsen. Om de inclusie van het aantal deelnemende families te optimaliseren zal samengewerkt worden met de overeenkomstige patiënten- en oudervereenigingen van elke aandoening (Downsyndroom Vlaanderen voor Down Syndroom, Vecarfa voor 22q11.2DS en Association Neurofibromatose Belgique voor NF1). Anderzijds kunnen patiënten en hun familieleden op de hoogte gebracht worden van deze studie via hun huisarts, die flyers kunnen voorzien in de wachtzaal en vragenlijsten kunnen verspreiden onder de patiënten die zij reeds volgen. Tenslotte zal de studie ook voorgesteld worden op symposia voor patiënten (vb. jaarlijks 22q11.2DS symposium in Leuven) bijvoorbeeld via flyers of via QR-codes die geprojecteerd worden tijdens of tussen presentaties van verschillende sprekers. De informatiebrieven (op papier of per email), de flyers en de online questionnaires voor de patiënten/ouders zijn beschikbaar in de bijlage van dit document. De questionnaires zullen volledig geanonimiseerd worden. Er zal enkel gevraagd worden naar het jaar van diagnose van de genetische aandoening, omdat de leeftijdsklasse (zuigeling, kinderleeftijd, adolescent, volwassene) van de patiënt belangrijk is om de antwoorden te kunnen interpreteren. De noden van de patiënt kunnen immers leeftijdsafhankelijk zijn.

Daarnaast kunnen huisartsen op verschillende manieren betrokken worden. Ten eerste kunnen patiënten die de vragenlijst invullen, zich engageren om hun huisarts aan te spreken om de huisartsen-questionnaire in te vullen. Ten tweede kunnen huisartsen in opleiding op de hoogte gebracht worden van deze masterproef via de nieuwsbrief voor HAIO's die over heel Vlaanderen verspreid wordt. Hierbij kunnen de HAIO's zich engageren om collega's (bv. binnen groepspraktijken) aan te moedigen om deze in te vullen. Ten slotte kunnen de verschillende huisartspraktijken rechtstreeks worden gecontacteerd via wetenschappelijke symposia of via e-mail. Omdat questionnaires tijdrovend kunnen zijn, zal geopteerd worden voor een bondige vragenlijst per genetische aandoening. De informatiebrieven en de online questionnaires voor de huisartsen zijn beschikbaar in de bijlage van dit document. De online questionnaires zullen volledig geanonimiseerd worden. Er zal wel geïnformeerd worden hoeveel jaren ervaring elke huisarts heeft, omdat dit belangrijk is om de antwoorden goed te kunnen interpreteren.

De guidelines/brochures voor opvolging en zorgcoördinatie van deze patiënten zullen vervolgens opgesteld worden, rekening houdend met de resultaten van de literatuurstudie en de resultaten van de bevraging van de artsen en de patiënten/hun ouders.

5. SELECTION AND WITHDRAWAL OF PARTICIPANTS

5.1 Inclusion and exclusion criteria

List details such as age, sex, disease, characteristics etc., under which a participant is deemed to be suitable (eligible) to participate in the study.

Een uitnodiging voor het invullen van de vragenlijsten zal verstuurd worden naar alle huisartsen die werkzaam zijn in Vlaanderen. Er zal geen onderscheid gemaakt worden op basis van leeftijd of geslacht.

Er zal geprobeerd worden om zoveel mogelijk personen met 22q11DS, Down syndroom en NF1 en/of hun ouders te bereiken. Er zal geen onderscheid gemaakt worden op basis van leeftijd of geslacht. Voor personen met Down syndroom zal het voor de meeste patiënten niet mogelijk zijn om de vragenlijsten zelf in te vullen, gezien Down syndroom doorgaans geassocieerd is met een matige ontwikkelingsbeperking. 22q11DS en NF1 hebben een minder belangrijke cognitieve impact. Voor meerderjarige personen met 22q11DS en NF1 zal daarom gevraagd worden dat de vragenlijsten door hen zelf ingevuld zullen worden. Voor minderjarige (of wilsonbekwame) personen met 22q11DS en NF1 zal de vragenlijst gericht worden aan de ouders. Bij voorkeur worden de vragenlijst door de beide ouders online ingevuld, ofwel samen ofwel elk afzonderlijk.

5.2 Sample size and population

Give the number of participants to be enrolled, together with the rationale for the sample size and how it relates to the total population. Does the ratio between sample size and population size makes it easy to identify participants? In case of working with a small population describe which measures will be taken to prevent identification.

Aantal huisartsen: we beogen minstens 50 responders in de groep van de huisartsen

Aantal patiënten: we beogen minstens 50 responders van elke groep (Down syndroom, 22q11DS, NF1)

5.3 Recruitment

Specify who will recruit the participants, how this will happen, and by whom the participants will be approached for inclusion and obtainment of information letter and survey.

Om na te gaan wat de verwachtingen zijn omtrent guidelines voor deze genetische aandoeningen zullen we een bevraging uitvoeren via online questionnaires van zowel patiënten met desbetreffende aandoeningen, hun familieleden als hun huisartsen. Om de inclusie van het aantal deelnemende families te optimaliseren zal samengewerkt worden met de overeenkomstige patiënten- en oudervereniging van elke aandoening (Downsyndroom Vlaanderen voor Down Syndroom, Vecarfa voor 22q11.2DS en Association Neurofibromatose Belgique voor NF1). Anderzijds kunnen patiënten en hun familieleden op de hoogte gebracht worden van deze studie via hun huisarts, die flyers kunnen voorzien in de wachtzaal en vragenlijsten kunnen verspreiden onder de patiënten die zij reeds volgen. Tenslotte zal de studie ook voorgesteld worden op symposia voor patiënten (vb. jaarlijks 22q11.2DS symposium in Leuven) bijvoorbeeld via flyers of via QR-codes die geprojecteerd worden tijdens of tussen presentaties van verschillende sprekers. De informatiebrieven (op papier of per email), de flyers en de online questionnaires voor de patiënten/ouders zijn beschikbaar in de bijlage van dit document. De questionnaires zullen volledig geanonimiseerd worden. Er zal enkel gevraagd worden naar het jaar van diagnose van de genetische aandoening, omdat de leeftijdsklasse (zuigeling, kinderleeftijd, adolescent, volwassene) van de patiënt belangrijk is om de antwoorden te kunnen interpreteren. De noden van de patiënt kunnen immers leeftijdsafhankelijk zijn.

Daarnaast kunnen huisartsen op verschillende manieren betrokken worden. Ten eerste kunnen patiënten die de vragenlijst invullen, zich engageren om hun huisarts aan te spreken om de huisartsen-questionnaire in te vullen. Ten tweede kunnen huisartsen in opleiding op de hoogte gebracht worden van deze masterproef via de nieuwsbrief voor HAIO's die over heel Vlaanderen verspreid wordt. Hierbij kunnen de HAIO's zich engageren om collega's (bv. binnen groepspraktijken) aan te moedigen om deze in te vullen. Ten slotte kunnen de verschillende huisartspraktijken rechtstreeks worden gecontacteerd via wetenschappelijke symposia of via e-mail. Omdat questionnaires tijdrovend kunnen zijn, zal geopteerd worden voor een bondige vragenlijst

per genetische aandoening. De informatiebrieven en de online questionnaires voor de huisartsen zijn beschikbaar in de bijlage van dit document. De online questionnaires zullen volledig geanonimiseerd worden. Er zal wel geïnformeerd worden hoeveel jaren ervaring elke huisarts heeft, omdat dit belangrijk is om de antwoorden goed te kunnen interpreteren.

Bij de start van de vragenlijst zal de deelnemer de informatiebrief te lezen krijgen waarin duidelijkheid gegeven wordt over de doelstelling, methode en implicaties van het onderzoek; de mogelijke voordelen, risico's, en nadelen verbonden aan de deelname; de mogelijke externe financiering van het onderzoek, de verwerking van de persoonsgegevens, alsook de bewaartermijn en opslag van deze gegevens. Enkel wanneer de deelnemer instemt met het onderzoek en (door middel van aanduiden van akkoord met deelname als eerste vraag in de vragenlijst) zal de afname van de vragenlijst van start gaan. Zowel in de informatiebrief als bij de start van de vragenlijst wordt duidelijk vermeld dat de persoon in kwestie niet verplicht is om deel te nemen. Zowel voor het deelnemen als het niet deelnemen, als voor het vroegtijdig beëindigen van het onderzoek zijn er geen negatieve gevolgen voor de persoon in kwestie. Daarbij kan de vragenlijst op elk moment op vraag van de deelnemer worden beëindigd. De data van niet afgeronde vragenlijsten zullen niet worden opgenomen in de data-analyse en zullen worden vernietigd.

5.4 Expected duration

Specify the expected duration of the whole study, and define the beginning and ending of the study for the study participant.

De verwachte duur van dit project is 3 jaar.

- De questionnaires zullen verstuurd worden begin 2025. Een eindevaluatie van de questionnaires wordt verwacht eind 2025.
- De literatuurstudie is gestart. We verwachten dat dit afgerond is begin 2026.
- Guidelines zullen ontwikkeld en gepubliceerd worden tegen het einde van het project (mei 2026).

De verwachte duur voor het invullen van de vragenlijsten bedraagt 10 à 15 minuten.

6. ANALYSIS

Describe methods for data analysis in detail. Describe the measures taken to avoid, or at least minimize, biases.

Literatuurstudie:

Er werd een zoekstrategie voor de wetenschappelijke literatuur uitgewerkt (Pubmed + MESH, Cochrane), voor de medische databanken (Trip Medical database, Up-to-date), en voor de webpagina's van de verschillende nationale en internationale patiëntenorganisaties. In deze databronnen zal gezocht worden naar aanbevelingen betreffende de opvolging van personen met één van de 3 geselecteerde aandoeningen (NF1, 22q11.2DS en Down S). Indien er conflicten zijn tussen verschillende databronnen omtrent bepaalde aanbevelingen, dan zal dit besproken worden

met verschillende universitaire experten voor de 3 geselecteerde aandoeningen in UZ Leuven (Prof. Griet Van Buggenhout (DownS, co-promotor), Prof. Ann Swillen (22q11.2DS), Prof. Ellen Denayer (NF1) en Prof. Jeroen Breckpot (22q11.2DS, promotor), en/of met internationale experten voor deze aandoeningen.

Vragenlijst:

De data van de Google forms wordt anoniem verzameld en uitgezet in een google spreadsheet. Op basis van deze resultaten kunnen we evalueren welke verwachtingen de huisartsen hebben ten opzichte van de richtlijnen en welke verwachtingen de patiënten hebben ten opzichte van de huisartsen. De data wordt louter kwalitatief beoordeeld. Er wordt geen statistiek uitgevoerd op de data.

7. DATA HANDLING AND MANAGEMENT

7.1 Data storage and management

Explain which type of data you are using, how the data is safely stored, and what will happen to the data at the end of the project.

*Voorbeeldteksten zijn te vinden in het **document met toelichtingen** op de website van de OBC. Kies de voorbeeldtekst die van toepassing is op jouw onderzoek.*

Voor de verzameling en opslag van mijn data maak ik gebruik van (**duid aan wat van toepassing is**):

☒Project- of teamgebonden opslaglocatie op de beveiligde server van KU Leuven of UZ Leuven via mijn promotor of begeleider

☐REDCap, aangeboden door KU Leuven en UZ Leuven

☒OneDrive for Business, aangeboden aan studenten door KU Leuven

☒Persoonlijke computer, beveiligd met een sterk wachtwoord, tweestapsverificatie of gespecialiseerd programma (7-Zip, AEScrypt, …)

☐Andere, mits beargumentering, namelijk: ……..

---

*A text example that you can use here can be found **in the document with explanations** on the OBC website. Choose the example text that fits your research.*

For the collection and storage of my data I use (indicate what is applicable):

☐ Project or team-related storage location on the secure server of KU Leuven or UZ Leuven via my supervisor or supervisor

☐ REDCap, offered by KU Leuven and UZ Leuven

☐ OneDrive for Business, offered by KU Leuven

☐ Personal computer, protected with a strong password, two-step verification or specialized program (7-Zip, AEScrypt, …)

☐ Other, if substantiated, namely: .....

7.2 Declaration of Confidentiality and Careful Management of Information and Personal Data

Please read carefully following section. By participating in this project you commit to following declaration.

In the framework of his / her Master's thesis, the student(s) will have access to all kinds of data, information, results and documents. In order to ensure the confidentiality of this Information and the privacy of those involved, within the framework of his / her Master's thesis the student(s) should always deal with the Information with the greatest care and discretion.

Data collected in the framework of a Master's thesis requires the utmost of care and discretion. Therefore, at all times the student must observe complete confidentiality with respect to the Information he / she has collected during the course of his / her Master's thesis.

In performing this research, the student(s) commit(s) him/herself to the following confidentiality obligations:

- *He / she accepts, during and after the completion of the Master's thesis,* ***the obligation to strictly observe the confidentiality of the Information he / she has collected*** *and the activities to which he / she has participated, and regarding the patients, healthy volunteers and the staff members with whom he / she comes into contact;*
- *He / she will only process and collect data that is* ***relevant*** *and* ***necessary*** *for his / her Master's thesis;*
- *He / she will* ***not share information*** *with persons not directly involved within the framework of his / her research; only the* ***investigator, possible group members*** *and his/her* ***supervisor*** *will have access to the data*
- *He / she will take* ***all necessary steps*** *to protect the confidentiality of Information and the privacy of those involved;*
- *He / she will handle with* ***care and responsibility*** *the Information and the access granted to him/her to information systems and digital media.*
- *He/ she will discuss the* ***confidentiality****,* ***storage*** *and* ***sharing*** *of files with his/her supervisor.*

- *He / she will take all necessary steps to **prevent (re-)identification of participants**. Even when working with anonymous data, precautions will be taken in order to minimize the risk of re-identification.*

- *Wherever possible, he/she will use a **project based or team based storage location** for storing and exchanging data. He/she will contact his/her supervisor to discuss the possibility of using an internal or external service of KU Leuven or UZ Leuven to save data. If not possible, he/she will use OneDrive for Business, provided by KU Leuven, REDCap,provided by KU Leuven and UZ Leuven, or a password protected device for storing collected data. Applications such as **Google Drive, a personal OneDrive (except OneDrive for Business, provided by KU Leuven) or WeTransfer will be avoided at all times**.*

- *He/she will always encrypt confidential information and files with a **password**, **two-step verification** or **specialized program** such as 7-Zip or AEScrypt.*

- *When sharing a copy of strictly confidential data, he/she will always **encrypt** the data with a secure password or unique code. For sharing large files, a **secure application** such as Belnet Filesender will be used.*

- *In the event of a **data breach** he/she will immediately contact his/her supervisor*

All investigators shall treat all information and data relating to the study as confidential and shall not disclose such information to third parties or use such information for any purpose other than the performance of the study

*Since this study will not collect any personal data and the GDPR does not apply to anonymous data, **no separate privacy application should be submitted for this type of studies.** When approval is given by the Ethics Committee, this application can be considered as in accordance with the GDPR. There is no objection to start the processing operations.*

8. ASSESSMENT OF RISKS AND SAFETY

In case of safety issues (adverse events / serious adverse events) the student will promptly contact the Principal Investigator / Promotor who will be responsible for follow up. Please describe possible adverse events following your research and confirm that the name of the Principal Investigator and other relevant point of contacts have been integrated in the information letter to the participants.

Er worden geen ernstige veiligheidsissues verwacht.

9. APPROVAL

Data can only be collected in an institution if the head of the institution or department where the data will be collected has been informed of the study and has approved the study. If applicable, please confirm this approval.

NVT

*Indien van toepassing: Voorbeeldtekst die je mag gebruiken (**vul aan met de naam van de organisatie**):*

Hierbij bevestigen we dat de gegevensverzameling wordt uitgevoerd met goedkeuring van het hoofd van de respectieve eenheid (eenheden) of afdeling (afdelingen) waar de gegevensverzameling plaatsvindt, namelijk ….

If applicable: Sample text you may use **(complete with name organisation)**:

Hereby we confirm that data collection is performed with approval of the head of the respective unit(s) or department(s) where data collecting is taking place, namely ….

10. PUBLICATION POLICY

Please read carefully following section. By participating in this project you commit to following declaration.

Publications will be coordinated by the Principal Investigator. Authorship to publications will be determined in accordance with the KU Leuven policy on authorship.

11. DIRECT ACCESS TO SOURCE DATA AND DOCUMENTS

Please read carefully following section

The investigator(s) and the institution(s) will permit study-related monitoring, audits, ethical review and regulatory inspections (where appropriate) by providing direct access to source data.

12. REFERENCES

Please add references here

1. Tsou, A. Y. *et al.* Medical Care of Adults With Down Syndrome: A Clinical Guideline. *JAMA* **324**, 1543–1556 (2020).

2. Óskarsdóttir, S. *et al.* Updated clinical practice recommendations for managing children with 22q11.2 deletion syndrome. *Genet. Med.* **25**, (2023).

3. Carton, C. *et al.* ERN GENTURIS tumour surveillance guidelines for individuals with neurofibromatosis type 1. *EClinicalMedicine* **56**, (2023).

13. ANNEXES

1. *A template of the **information letter** has been developed and is available on Documenten OBC — Groep Biomedische Wetenschappen (kuleuven.be) Those must be used as a basis and adapted where necessary.*

In case an alternative template is being used, a motivation should be provided here.
Please copy your information letter here.

2. *Please add the **questionnaire**. An approval will not be given if an application doesn't contain the questionnaire.*
3. *Every **advertisement, flyer, poster**, etc. that will be used in the study should be added.*
   *If recruitment will be done through **social media** or by **mail**, please also add the text or illustration that will be used.*
4. *Other (if applicable)*

Zie additionele opgeladen documenten: informatiebrief voor artsen, informatiebrief voor patiënten, flyer voor artsen, flyer voor patiënten, vragenlijst voor artsen en vragenlijst voor patiënten.

Bijlage 4: Goedkeuring ethische commissie

GROEP BIOMEDISCHE WETENSCHAPPEN
HERESTRAAT 49, O&N II – BUS 700
BE-3000 LEUVEN

English version below.

Ons kenmerk: MP033346
Uw kenmerk: Masterproef studie: kwaliteitsverbeterend project gericht op de zorgcoördinatie voor kinderen en volwassenen met 3 frequentere genetische syndromen in de huisartsenpraktijk: Downsyndroom, 22q11.2 deletiesyndroom en neurofibromatose type 1. **Leuven,** 12-12-2024

GEEN BEZWAAR BRIEF

Geachte Professor Porf. Dr. Jeroen Breckpot
Geachte Marcellino Verbeke

De Ethische Commissie Onderzoek UZ/KU Leuven bevestigt hierbij dat er geen bezwaren zijn tegen het uitvoeren van de voorgestelde studie, zoals ze werd beschreven in het protocol. De Commissie is van oordeel dat er vanuit ethisch standpunt geen bezwaren zijn bij de voorgestelde studie. De studie werd goedgekeurd op 12-12-2024

De Onderwijs-Begeleidings-Commissie voor Medische Ethiek (OBC) heeft in delegatie van het EC Onderzoek UZ/KU Leuven het vermeld protocol onderzocht en besproken op haar vergadering.

Het betreft een anonieme vragenlijst bij huisartsen en patiënten met een bepaalde genetische aandoening. De doelstelling van deze HAIO masterthesis is het ontwikkelen van een opvolg- en doorverwijsmodel voor personen met 3 frequente genetische aandoeningen (namelijk DownS, 22q11.2DS en NF1) via de huisartspraktijk. We beogen het opstellen van klinische richtlijnen voor de opvolging en verwijzing van deze patiënten via (1) een uitgebreid literatuuronderzoek, (2) een bevraging van de noden en verwachtingen van patiënten met deze aandoeningen en/of hun familieleden, (3) een bevraging van de noden van de huisartsen om dergelijke rol te kunnen opnemen. De studie is goed opgemaakt. Er zijn geen bezwaren.

EC Onderzoek heeft geen bezwaar tegen het project mits vertrouwelijke behandeling van de gegevens en naleving van de Belgische wetgeving omtrent privacy. EC wenst de hoofdonderzoeker/promotor van de studie te wijzen op zijn/haar verantwoordelijkheid betreft de privacy van de persoons-/patiëntgegevens bij contact met levende personen, patiënten en/of inzage in het elektronisch medisch dossier, inclusief de correcte implementatie hiervan door medewerkers en studenten.

Deze geen bezwaar brief betreft de indiening van 10-12-2024 en wordt gegeven voor de duur van de Masterproef van de betrokken student(en). Elke wijziging aan het protocol doet dit advies vervallen. U dient in dat geval tijdig een amendement voor advies voor te leggen aan de OnderwijsBegeleidings-Commissie (OBC) die de initiële studie heeft geëvalueerd.

EC bevestigt dat ze werkt in overeenstemming met de ICH-GCP principes (International Conference on Harmonization Guidelines on Good Clinical Practice), met de meest recente versie van de Verklaring van Helsinki en met de van toepassing zijnde wetten en regelgeving.

EC bevestigt dat in geval van belangenconflict, de betrokken leden niet deelnemen aan de besluitvorming omtrent de studie.

Met vriendelijke groet,

Prof. dr. Minne Casteels
Voorzitter
Ethische Commissie Onderzoek UZ/KU Leuven

Prof. dr. Pascal Borry
Voorzitter
Onderwijs-BegeleidingsCommissie voor Medische Ethiek KU Leuvenv

---

Aandachtspunten (indien van toepassing)

EC benadrukt dat een GCP-opleiding van elke hoofdonderzoeker verwacht wordt. EC benadrukt tevens dat de hoofdonderzoeker/promotor verantwoordelijk is voor de uitvoering van het projectvoorstel in overeenstemming met de van toepassing zijnde wetten en voorschriften, waaronder, maar niet beperkt tot, de EU-verordening 2016/679 (Algemene Verordening Gegevensbescherming), de Belgische wet betreffende de rechten van patiënten van 22/8/2002, en het beleid van de instelling waar het onderzoek zal worden uitgevoerd.

Bij gebruik van elektronisch medische gegevens is een formeel akkoord van de dienstraad vereist. De opdrachtgever is verantwoordelijk voor de conformiteit van de anderstalige documenten met de Nederlandstalige documenten.

Dit advies van EC houdt niet in dat zij de verantwoordelijkheid voor de geplande studie op zich neemt. U blijft hiervoor zelf verantwoordelijk.

Bovendien dient u als hoofdonderzoeker erover te waken dat de resultaten van dit onderzoek, correct worden weergegeven in publicaties, rapporten voor de overheid enz.

U wordt eraan herinnerd dat bij klinische studies iedere door u waargenomen ernstige verwikkeling onmiddellijk zaan EC moet worden gemeld, ook al is het oorzakelijke verband met de studie onduidelijk.

Your reference: Master's thesis study: kwaliteitsverbeterend project gericht op de zorgcoördinatie voor kinderen en volwassenen met 3 frequentere genetische syndromen in de huisartsenpraktijk: Downsyndroom, 22q11.2 deletiesyndroom en neurofibromatose type 1.
Leuven, 12-12-2024

DEFINITIVE FAVOURABLE ADVICE

Dear Professor Porf. Dr. Jeroen Breckpot
Dear Marcellino Verbeke

The Research Ethics Committee UZ/KU Leuven hereby confirms that there are no objections to conducting the proposed study, as it was described in the protocol. After a thorough ethical review, the Commission found no concerns regarding the study. The study was approved on 12-12-2024

De Onderwijs-Begeleidings-Commissie voor Medische Ethiek (OBC) heeft in delegatie van het EC Onderzoek UZ/KU Leuven het vermeld protocol onderzocht en besproken op haar vergadering.

Het betreft een anonieme vragenlijst bij huisartsen en patiënten met een bepaalde genetische aandoening. De doelstelling van deze HAIO masterthesis is het ontwikkelen van een opvolg- en doorverwijsmodel voor personen met 3 frequente genetische aandoeningen (namelijk DownS, 22q11.2DS en NF1) via de huisartspraktijk. We beogen het opstellen van klinische richtlijnen voor de opvolging en verwijzing van deze patiënten via (1) een uitgebreid literatuuronderzoek, (2) een bevraging van de noden en verwachtingen van patiënten met deze aandoeningen en/of hun familieleden, (3) een bevraging van de noden van de huisartsen om dergelijke rol te kunnen opnemen. De studie is goed opgemaakt. Er zijn geen bezwaren.

The Committee has no objection to the project provided that the data are handled confidentially and there is compliance with the Belgian legislation concerning privacy. The Research Ethics Committee UZ/KU Leuven reminds the principal investigator/promotor of the study of their responsibilities with regard to the privacy of personal / patient details, when in contact with living persons, patients, and / or contained within electronic medical records, including the correct implementation by employees and students.

This letter of no objection concerns the submission of 10-12-2024v and is given for the duration of the Master's thesis of the student(s) concerned. Any amendment to the protocol will invalidate this advice. In that case, you must submit an amendment for advice to the committee that previously approved your file must be submitted.

The Committee confirms that they work in accordance with the ICH-GCP principles (International Conference on Harmonisation Guidelines on Good Clinical Practice), with the most recent version of the Helsinki Declaration, and with applicable laws and regulations.

The Committee confirms that in case of a conflict of interest, the members concerned have not participated in decision regarding the study.

Yours sincerely,

Prof. dr. Minne Casteels
President / Chairperson
Research Ethics Committee UZ/KU Leuven

Prof. dr. Pascal Borry
President / Chairperson
Education-Support Committee for Medical Ethics KU Leuven

Points of Interests (if applicable)

EC Research emphasizes that GCP-training is expected from every principal investigator. EC Research refers also to the Belgian legislation (Law from 8/12/1992 for the protection of personal privacy and Law from 22/8/2002 regarding the rights of the patient), and the General Data Protection Regulation (which comes into effect on May 25th 2018).

For use of electronic medical data, a formal agreement from the clinical departmental board is required. The study promotor is responsible for the conformity of foreign language documents with the Dutch language version.

This opinion from EC Research does not imply that it takes responsibility for the planned study. You remain responsible for this yourself. In addition, as the principal investigator, you must ensure that the results of this research are correctly displayed in publications, reports for the government, etc.

You are reminded that any serious complication you observe must be reported immediately to the Ethics Committee, even if the causal link with the study is unclear.