

NASJONALT MEDISINSK KVALITETSREGISTER FOR CYSTISK FIBROSE

ÅRSRAPPORT 2018

<https://oslo-universitetssykehus.no/CFkvalitetsregistrebiobank>

Innhold

Forord.....	2
Fagråd for Norsk CF-register	3
Forkortelser og ordforklaringer.....	3
Oppsummert statistikk for 2018 (med 2017-data til sammenlikning).....	4
Demografi.....	5
Genetikk	7
Mikrobiologi	9
Ernæring	11
Lungefunksjon	13
Komplikasjoner.....	15
Behandling.....	15
Prosjekter	16
Oppsummering.....	16
Takk til	16

Liste over tabeller og figurer

Tabell 1: Kjønnfordeling

Tabell 2: Alder ved diagnose

Tabell 3: KMI voksne fordelt på aldersgrupper

Tabell 4: KMI, lengde og vekt z-score, barn

Tabell 5: Komplikasjoner

Tabell 6: CF-relatert diabetes

Tabell 7: Personer med CF som lever med transplantat

Figur 1: Fordeling barn og voksne

Figur 2: Inkluderte personer i registeret fordelt på helseregion

Figur 3: Vanligste mutasjoner i Norge, vist som allelfrekvens

Figur 4: Homozygote, heterozygote og uten F508del-mutasjonen hos inkluderte i registeret

Figur 5: *Pseudomonas aeruginosa* infeksjon hos voksne

Figur 6: *Pseudomonas aeruginosa* infeksjon hos barn

Figur 7: Behandling med pankreaszymer

Figur 8: Lungefunksjon fordelt etter aldersklasser

Figur 9: Lungefunksjon fordelt på alder og alvorlighetsgrad

Forord

Vi er i en annerledes tid. Mange har vært bekymret for egen eller andres helse i forbindelse med Covid-19-pandemien. Pasienter med cystisk fibrose (CF) hører til risikogruppene og det var tidlig et initiativ fra behandlingsmiljøene i Europa å følge med på dette. I starten var det mest personlig korrespondanse mellom ulike behandlere, men etter hvert kom den europeiske CF-foreningen (ECFS) på banen med et eget prosjekt i regi av det europeiske CF-registeret (ECFSPR). Dette prosjektet kan du finne her: <https://www.ecfs.eu/covid-cf-project-europe>. Det viser at bare 851 CF-pasienter i Europa har hatt Covid-19 og 7 er døde. Dette er heldigvis lave dødstall. Prosjektet viser også at det er viktig med samarbeid i Europa for å ha god oversikt over de personer med CF som lever her.

Covid-19 pandemien har satt sitt preg på oss på mange vis, og har gitt oss en del utfordringer med både klinisk aktivitet og registerarbeidet, både på nasjonalt og europeisk nivå. Vi har likevel lært mye, og en del endringer som økt bruk av digitale verktøy og møter har vært positive tilskudd. Norsk CF register har per februar 2021 over 350 inkluderte pasienter og en estimert dekningsgrad på ca. 90 %. Vi har levert data til ECFSPR i 2016-2019. ECFSPR er en viktig samarbeidspartner som gjør det mulig å sammenligne data fra nærmere 50.000 europeiske CF-pasienter og mer enn 30 europeiske. ECFSPR brukes aktivt til forskning og kvalitetsforbedring av omsorgen for pasienter med CF. Norsk CF-register arbeider for raskere innsamling og rapportering av data. Registerets fagråd hadde et digitalt møte den 28.10.20. Fagrådet har en viktig roll i vurdering av forskningsprosjekter og prosedyrer for registeret.

Vi er svært glade for endelig å kunne presentere årsrapporten fra Norsk CF-register for 2018. Den er basert på 290 pasienter der tilstrekkelig informasjon for å kunne dele data med ECFSPR var tilgjengelig. Rapporten er forsinket i forhold til tidligere år pga. pandemi og oppgradering av databaser.

Vi vil takke alle dere som har gitt deres samtykke til å delta i registeret. Det er helt nødvendig for å kunne tilby kvalitet i diagnostikk, oppfølging og behandling av CF-pasienter i Norge at Norsk CF-register utvikles og vedlikeholdes i årene fremover. Vi ser nå at dette krever store ressurser fra Norsk senter for cystisk fibrose (NSCF) både personalmessig og i form av kostnader til databaseutvikling etc. Vi får veldig god hjelp fra våre samarbeidspartnere på sykehus rundt om i landet, noe vi er veldig takknemlige for.

Vennlig hilsen

Egil Bakkeheim, leder av Norsk CF-register

Fagråd for Norsk CF-register

Anne Reigstad, lungelege ved Nordlandssykehuset i Bodø, representant for Helse Nord,

Anne Hildur Henriksen, lungelege ved St. Olav's Hospital, representant for Helse Midt-Norge

Bjørn Skrede, lungelege ved Oslo universitetssykehus (OUS), representant for lungeavdelingen OUS

Torild Skrivarhaug, barnelege ved OUS, representant for OUS

Peder Olai Bjerkeseth, barnelege ved sykehuset i Telemark, representant for Helse Sør-Øst

Rune Rose Tronstad, barnelege Haukeland Universitetssykehus, representant for Helse Vest

Ann Iren Kjønnøy, representant fra Norsk forening for cystisk fibrose

NY: Christine Sachs-Olsen, barnelege, Norsk senter for cystisk fibrose (NSCF), representant for NSCF

Forkortelser og ordforklaringer

ABPA: Allergisk bronkopulmonal aspergillose

Barn: < 18 år

CF: Cystisk fibrose

ECFSPR: European cystic fibrosis patient registry

FEV 1: Forsert ekspiratorisk volum på et sekund

Homozygot: Begge mutasjoner i CFTR-genet er like

Heterozygot: Mutasjonene i CFTR-genet er ulike

IRT: Immunoreaktivt trypsinogen

KMI: Kroppsmasse index (Engelsk: Body mass index)

MRSA: Meticillin resistent *Staphylococcus aureus*

PA: *Pseudomonas aeruginosa*

Voksen: ≥18 år

Oppsummert statistikk for 2018 (med 2017-data til sammenlikning)

	2018	%	2017	%
Inkluderte pasienter med sikker diagnose og årsrapport	290	80	254	73
Inkluderte pasienter ikke sett ila siste år	4			
Median alder	24.2		25.3	
Barn	104	35.7	89	35.2
Kvinner	133	45,7	116	45.9
Antall ≤ 5 år med utført nyfødtscreening	36	97,3		
Antall utført DNA analyse	290	100	254	100
Antall med komplett genotype	287	99.1	253	99.6
Pasienter inkl. i registeret som døde ila året	3		1	0.4

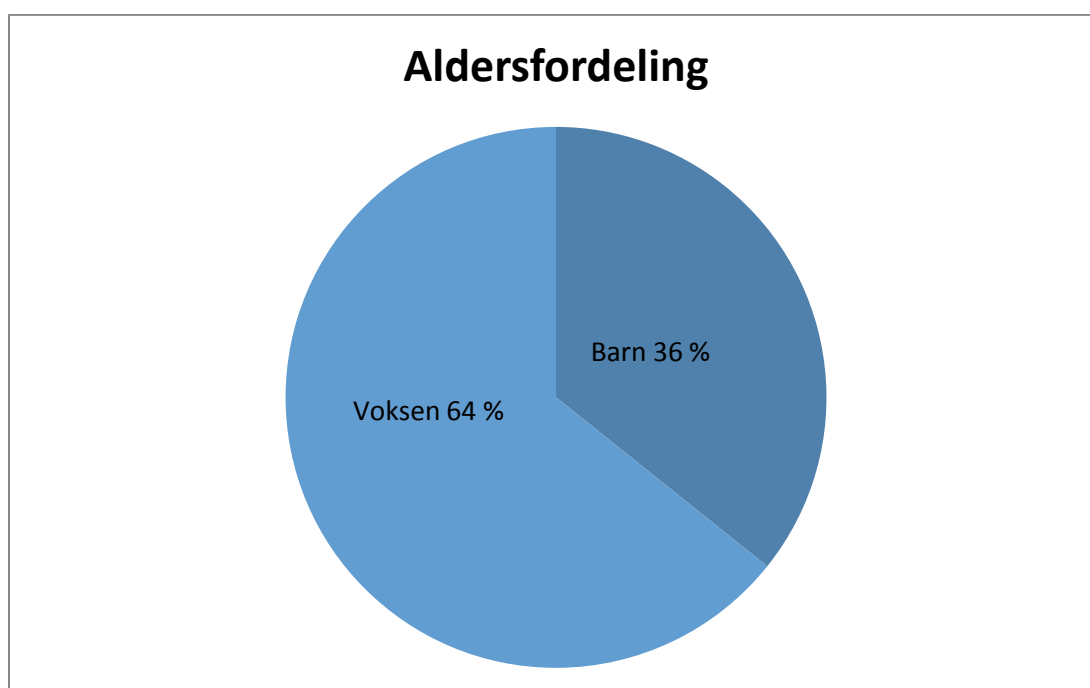
Estimert dekningsgrad i Norsk CF-register var 80 % ved innsamling av 2018 data

Demografi

300 pasienter var inkludert i Norsk CF-register medio 2018. Av disse hadde 294 diagnosen bekreftet med enten svettetester eller funn av sykdomsgivende mutasjoner. Fire av de 300 var ikke fulgt opp for sin CF ilt 2018. Det er dermed informasjon om 290 pasienter som er grunnlaget for denne rapporten. I 2016 var til sammenlikning grunnlaget for analyser 230 pasienter og i 2017, 283 pasienter.

Av alle inkluderte i Norsk CF register med bekreftet CF-diagnose i 2018, var 64 % over 18 år (figur 1). Fordelingen mellom kvinner og menn er uendret sammenliknet med 2016 og 2017 (tabell 1). Tabell 2 viser at 50,2 % av de inkluderte i registeret fikk CF-diagnosen før de var fylt ett år, mot 45,6 % i 2016 og 47,7 % i 2017. Foreløpig er det kun 15 % prosent av alle inkluderte som er screenet for CF, men av de som er 5 år eller yngre har 97,3 % deltatt i Nyfødtscreeningen.

Fig 1: Fordeling barn og voksne



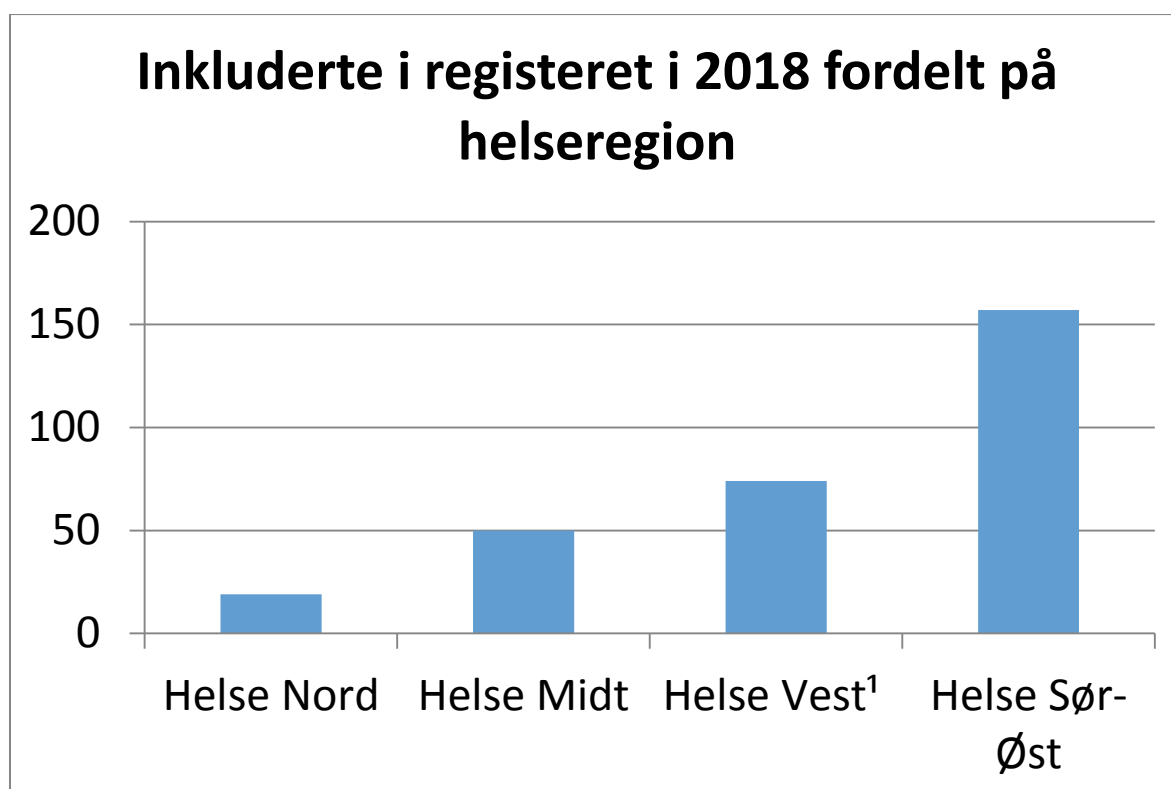
Tabell 1: Kjønnfordeling

Kjønn	Antall	Prosent
Mann	158	54
Kvinne	133	46

Tabell 2: Alder ved diagnose

Alder ved diagnose	Antall	Prosent
<1 år	140	50
1-18 år	106	38
>18 år	33	12

Fig 2: Inkluderte personer i registeret fordelt på helseregion



*N=300

¹ Inkluderer personer med sikker og usikker diagnose

Genetikk

Medfødte mutasjoner i CFTR-genet er årsaken til sykdom ved cystisk fibrose. Kunnskap om ulike mutasjoner og konsekvenser av disse har stor betydning i utredning og behandling av CF-sykdom. Mutasjonene kan grupperes på ulike måter, men en mye brukt klassifisering er basert på hvordan mutasjonen forårsaker feil på CFTR-proteinet¹:

Klasse	Konsekvens	Eksempel
I	Ingen produksjon av protein	R553X
II	Feil i prosessering av protein i cellen	F508del
III	Feil i åpning av klorkanalen	G551D
IV	Funksjonsdefekter i proteinet	R117C
V	Redusert mengde protein	A455E
VI	Redusert protein stabilitet	S1455X

¹Ratjen F, Bell SC, Rowe SM, Goss CH, Quittner AL, Bush A. Cystic fibrosis. *Nat Rev Dis Primers*. 2015;1:15010. Published 2015 May 14. doi:10.1038/nrdp.2015.10

De vanligste mutasjonene rapportert i registeret er vist i **figur 3**. Det er fra 1.mars 2012 innført nyfødtscreening for CF i Norge. Det gjøres genetisk undersøkelse dersom barnet har forhøyet immunoreaktivt trypsinogen (IRT) i blod. Forhøyet IRT er en indikasjon på CF-sykdom. Bekreftende genetiske undersøkelser utføres i hovedsak ved Avdeling for klinisk genetikk ved Oslo universitetssykehus. I 2017 hadde 99 % av de 290 pasientene som er inkludert i denne rapporten komplett genotype.

Mutasjonen som forekommer hyppigst hos personer med cystisk fibrose i Norge er F508del. Slik vi ser i **figur 4** har 114 (39,3 %) personer i registeret to alleler med F508del, dvs. de er homozygote for denne mutasjonen. Genetiske undersøkelser har påvist mer enn 45 ulike mutasjoner hos de inkluderte i Norsk CF-register.

Informasjon om ulike mutasjoner og konsekvenser av disse er samlet i databasen CFTR2:

<https://cftr2.org/>.

Fig 3: Vanligste mutasjoner i Norsk CF-register 2018, vist som allelfrekvens

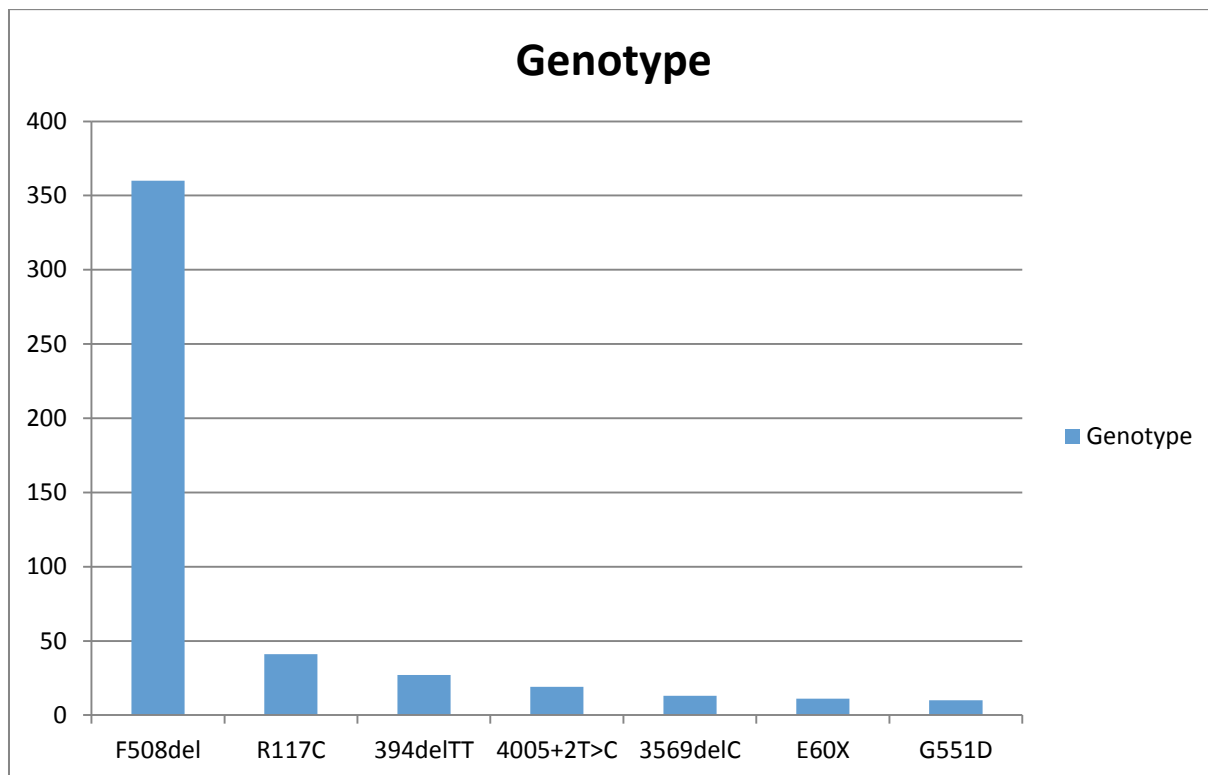
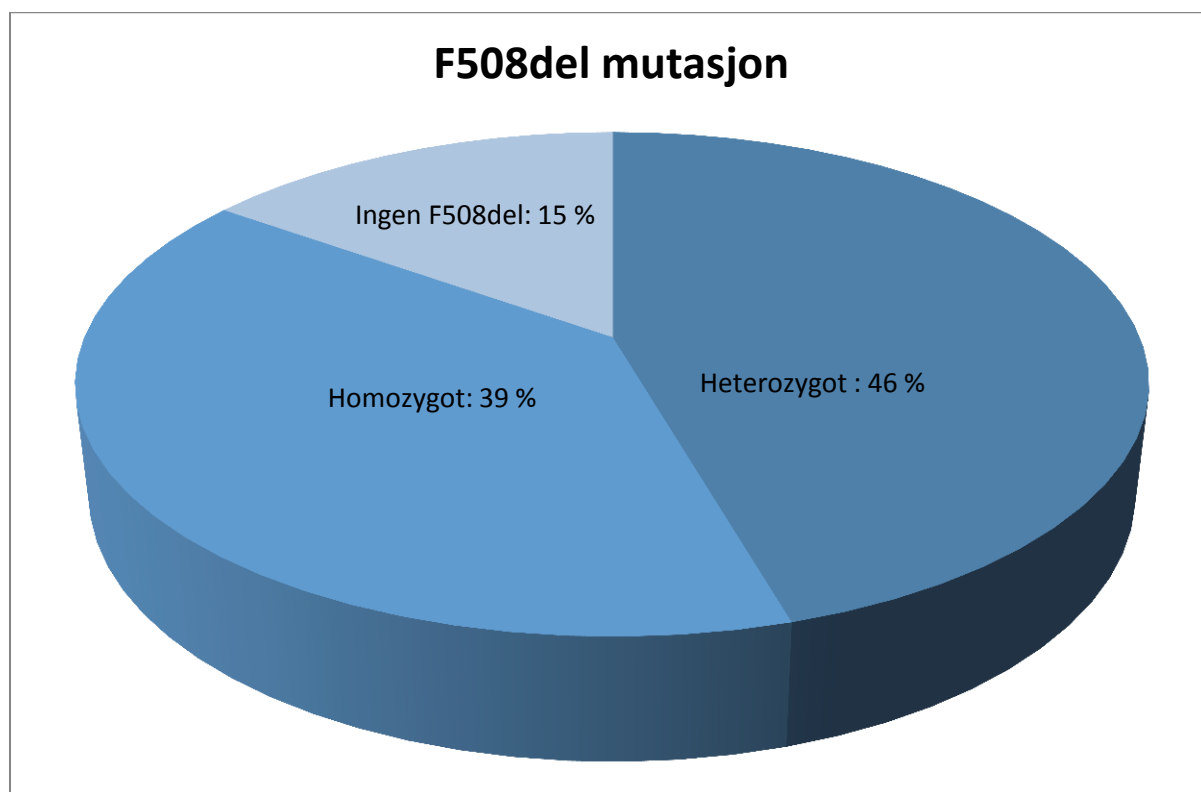


Fig 4: Homozygote, heterozygote og andel uten F508del-mutasjon i Norsk CF-register



Mikrobiologi

Kronisk infeksjon i nedre luftveier ved cystisk fibrose er her definert som oppvekst av aktuell bakterie i over halvparten av prøvene tatt i løpet av et år, dersom det er tatt minst 4 prøver i løpet av året. Norsk CF-register registrerer data på infeksjon med *Pseudomonas aeruginosa* (PA), *Staphylococcus aureus*, *Burkholderia species*, *Stenotrophomonas maltophilia*, *MRSA*, *Hemophilus influenzae*, *Achromobacter spp* og ikke-tuberkuløse mykobakterier.

Figur 5 og 6 viser prosentvis fordeling av registerdeltagere som ikke er lungetransplanterte over og under 18 år med eller uten kronisk PA-infeksjon. Som i tidligere år er det få barn, kun 6 % av de registrerte, som har kronisk PA-infeksjon. Gjennomsnittet for barn i Europa er 14 %. For voksne er det 33 % registrerte med kronisk PA infeksjon. I 2017 manglet data på 16 %, mens i 2018 er andelen ukjente falt til 12 %.

Ikke-tuberkuløse mykobakterier (NTM) har fått økende fokus de siste årene. I 2018 så vi at 3 av 104 (2,9 %) barn, og 13 av 156 (8,33 %) voksne hadde hatt funn av NTM minst en gang ila året. Til sammenligning var andelen hos voksne 6,5 % i Danmark og 6,9 % i Sverige.

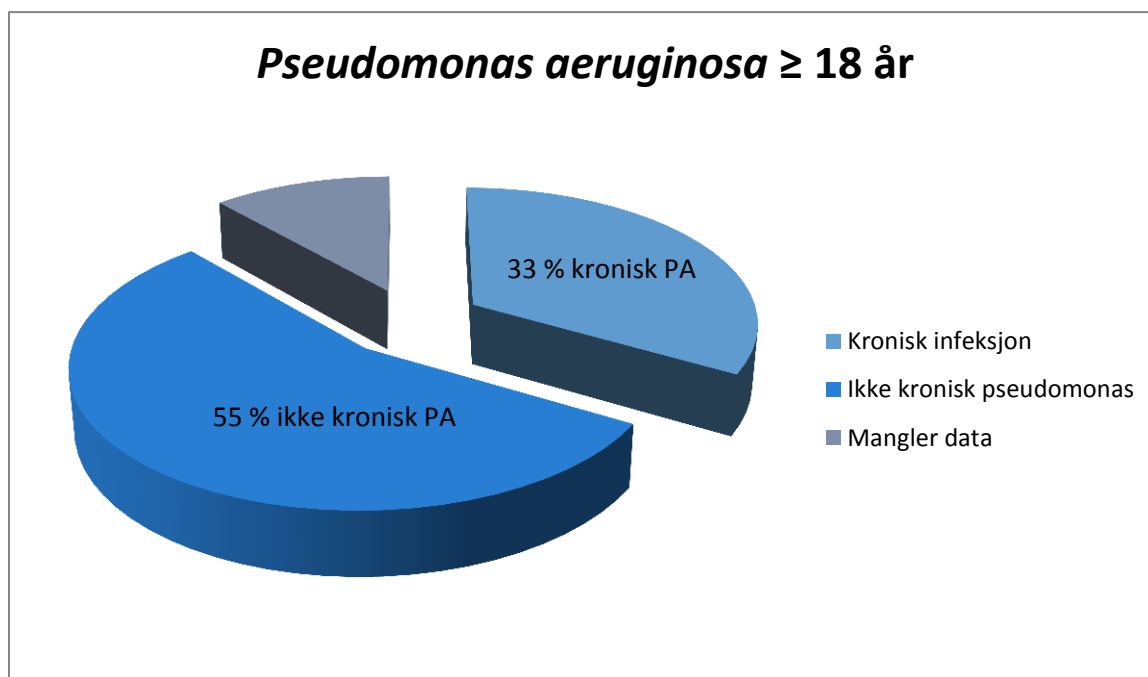
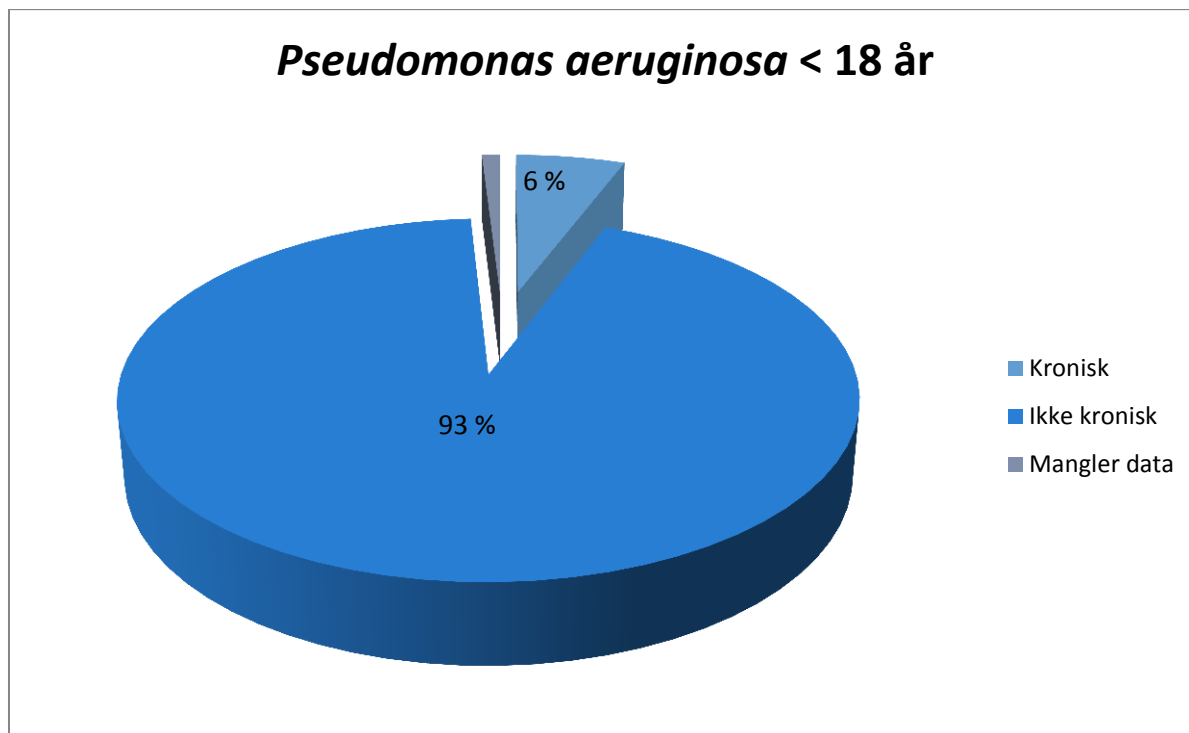


Fig 5: *Pseudomonas aeruginosa* (PA) infeksjon hos voksne

Fig 6: *Pseudomonas aeruginosa* (PA) infeksjon hos barn



Ernæring

Kroppsmasseindeks (KMI) er en formel som viser balansen mellom høyde og vekt, og gir et tall på under-, over- og normalvekt. I følge WHO er normalvekt angitt som $KMI = 18,5-24,9 \text{ kg/m}^2$. ECFS Standards of Care guidelines anbefaler $BMI > 20 \text{ kg/m}^2$ for voksne og 50 percentilen for ungdom og barn over 2 år. For barn som opp til 2 år anbefales vekt og lengde som for friske barn i samme alder.

Hos barn beskrives vekstavvik som standardavvik fra en gitt normal (z-score). Normalmaterialet brukt for å beregne z-score i denne rapporten er av sammenlikningshensyn det samme som brukes i ECFSPR¹.

Bukspyttkjertelsvikt defineres som lavt nivå av elastase i avføring i to prøver, alternativt forhøyet fettverdi i avføring. Fordi det er mangelfulle data på bukspyttkjertelfunksjon, blir behandling med pankreasenzymer her brukt som markør på bukspyttkjertelsvikt.

Tabell 3: Kroppsmasseindeks (KMI): 18 år og eldre fordelt på aldersgrupper

	Antall	Gjennomsnitt	Min	Median	Max
18-21	19	21,2	15,8	20,6	29,9
22-27	35	22,3	16,8	21,6	37,7
28-31	17	21,8	18,3	21,1	29,2
32-37	22	23,2	15,9	23,0	33,5
38+	57	23,9	17,1	23,2	35,1

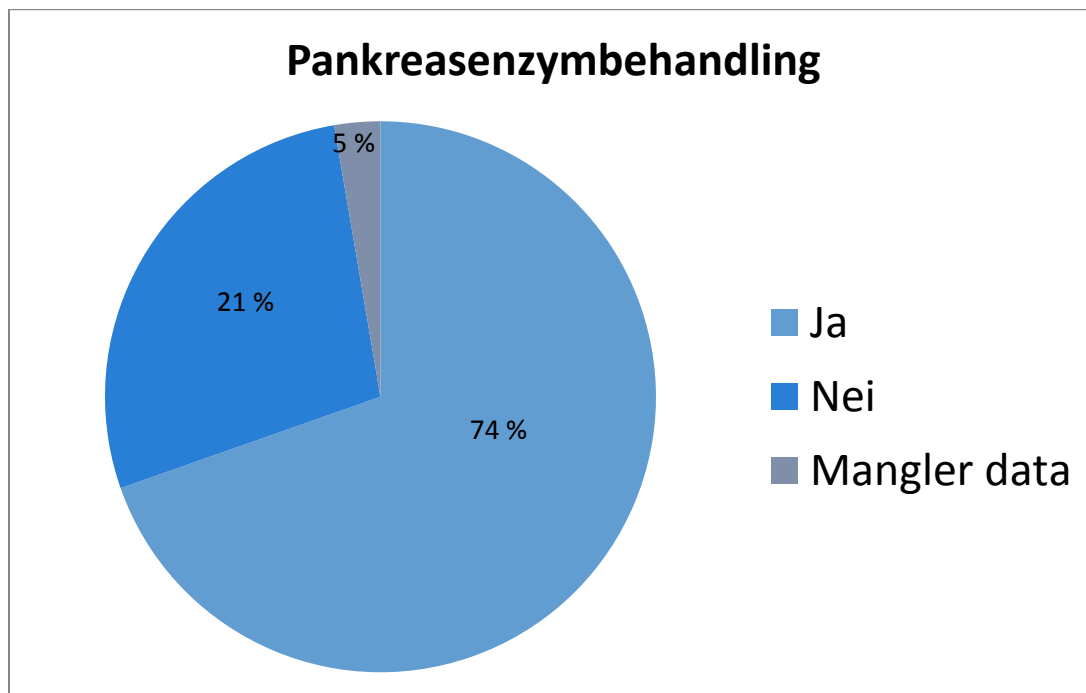
Tabell 4: Z-score for KMI, vekt og lengde for pasienter 0-17 år som ikke er transplantert

Alder	Antall	Gjennomsnitt	Min	Median	Max
BMI	90	-0,3	-2,3	-0,3	1,5
Vekt	108	-0,2	-2,3	-0,1	1,9
Lengde	107	0,1	-2,1	0,2	2,3

¹ Kuczumski RJ, Ogden CL, Guo SS, et al. 2000 CDC growth charts for the United States: Methods and development. National Center for Health Statistics. Vital Health Stat 11(246). 2002

Figur 7: Behandling med pankreaszymer

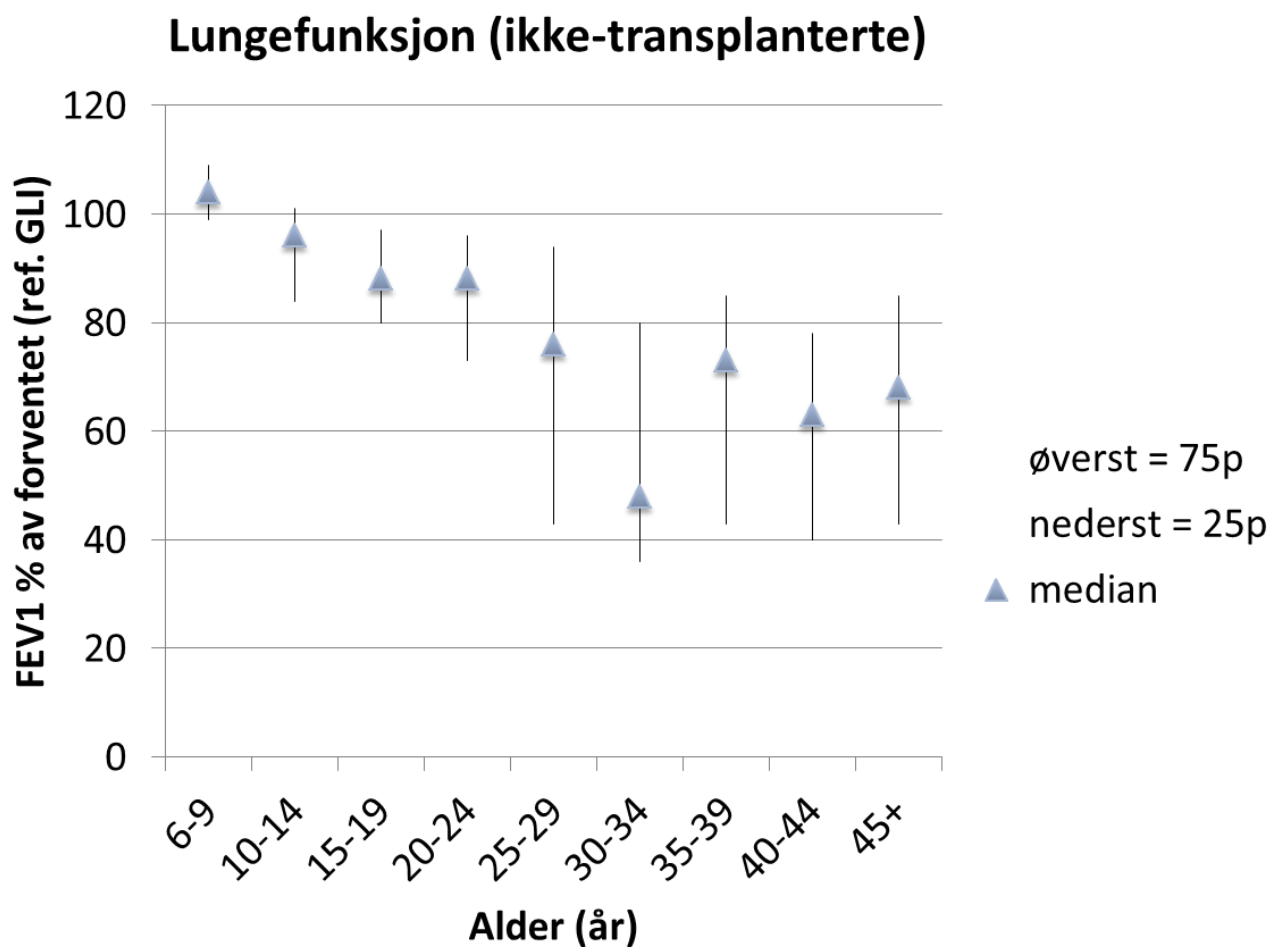
Figur 7 viser fordeling av pasienter som bruker pankreaszymer. De som ikke bruker pankreaszymer antas å ha bevart bukspyttkjertelfunksjon.



Lungefunksjon

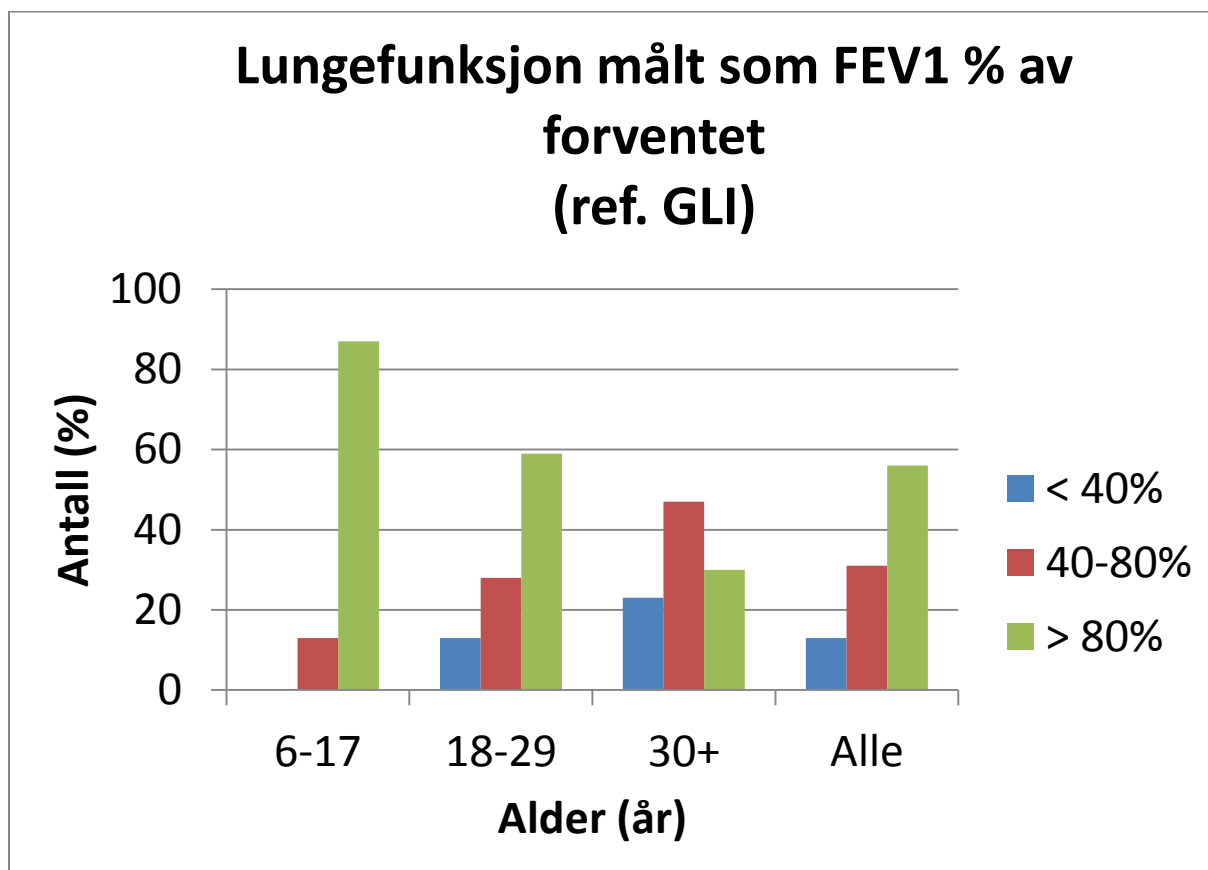
Figur 8 viser at lungefunksjon for de yngste pasientene er godt bevart, men at fallet i lungefunksjon starter allerede i skolealder. I aldersgruppen 30-34 år er det lavest median lungefunksjon. Fra 35 år ser man en stabilisering av lungefunksjonen med økende alder. Figuren gir ikke oversikt om hvordan lungefunksjonen er for de som er transplantert, da disse er tatt ut av analysen.

Figur 8: Lungefunksjon fordelt etter aldersklasser



I figur 9 (under) er lungefunksjon delt inn i grupper. FEV1 % på over 80 % av forventet kan defineres som bevart lungefunksjon. Vi ser at hos barn og ungdom mellom 6-17 år er lungefunksjon bevart hos nesten 90 % av CF-pasientene. Tapet av lungefunksjon er tydelig med økende alder, og i gruppen 18-29 år har nesten 60 % av personene FEV1 % over 80 % av forventet, mens i gruppen med alder 30+ er andelen sunket til litt under 30 %.

Figur 9: Lungefunksjon fordelt på alder og alvorlighetsgrad



Komplikasjoner

Komplikasjoner ved cystisk fibrose er tilleggssykdommer som ansees å være en følge av diagnosen. Tallene inkluderer ikke-transplanterte pasienter.

Allergisk bronkopulmonal aspergillose (ABPA) er i registeret definert som akutt eller subakutt klinisk forverring uten annen kjent årsak, total IgE > 500 IU/ml og positiv prikktest for *Aspergillus* antigen eller positiv spesifikk IgE for *Aspergillus fumigatus*.

Tabell 5: Komplikasjoner

Tilstand	Frekvens	%
Pneumothoraks beh. med dren	3	1,2
Hemoptyse, major	2	0,8
Oksygentilskudd	5	1,9
Lever sykdom, alle typer	21	8,1
ABPA	5	1,92

Tabell 6: CF-relatert diabetes (% i parentes)

Alder	Insulinbehandling	Diettbehandling	Ikke diabetes	Mangler data
Barn	3 (2,9)	0	99 (95,2)	2 (1,9)
Voksne	23 (14,7)	3 (1,9)	130 (83,3)	0
Totalt	26	3	229	2

Behandling

CFTR-modulerende behandling med Ivacaftor og Ivacaftor/Lumacaftor var tilgjengelig for utvalgte pasientgrupper i 2018. Av pasienter i registeret ble 11 behandlet med Ivacaftor (Kalydeco) og 25 med Lumacaftor/Ivacaftor (Orkambi).

Tabell 7: Personer med CF som lever med transplantat

Alder	Antall (%)
Lunge	27 (9,4)
Lever	3 (1,1)
Nyre	4 (1,4)
Annet organ	2 (0,7)

Prosjekter

Forskningsfondet for Cystisk Fibrose tildelte i 2017 forskningsstipend til prosjektet "Early childhood events, co-morbidities and life-long disability in cystic fibrosis". Studien tar utgangspunkt i registerdata, og midlene er benyttet til å styrke registeret ved å samle inn og å implementere pasientrapporterte data på livskvalitet og mental helse. Med støtte fra Nasjonal kompetansetjeneste for sjeldne diagnoser (NKSD) er studien nå etablert som et Ph.D. prosjekt med tittelen: Life-long disability in cystic fibrosis – implications of early adverse events and modification by precision medicine. NKSD tildelte i 2017 også midler til prosjektet «Screening for tykktarmkreft ved Cystisk Fibrose i Norge og Skandinavia.» Prosjektleder er Audun Os som samarbeider med Gastromedisinsk avdeling og Scandinavian Cystic Fibrosis Study Consortium (SCFSC). Formålet er å samle de kliniske opplysningene fra denne rutinescreeningen i registeret og ta vare på vevsprøver fra tarmen i CF-biobank for fremtidige forskningsformål.

Oppsummering

Andelen voksne pasienter med CF er tilnærmet uendret gjennom registerets levetid. Median alder ved undersøkelsestidspunkt var i dette registeråret på 24.2 år, og var fortsatt blant de høyeste i Europa. Registeret gir en god oversikt over mutasjoner i den norske CF-populasjonen, og det er kun 14 % som ikke har minst en F508del-mutasjonen. Dette er av stor betydning når vi forhåpentligvis snart kan ta i bruk ny, mer effektiv årsaksrettet behandling mot cystisk fibrose. Det har fortsatt vært utfordrende å samle inn mikrobiologiske data, men vi ser allikevel at antall pasienter med kronisk *Pseudomonas aeruginosa* infeksjon er lavere i Norge enn i mange andre land. Lungefunksjonen er god hos barn og unge med CF, men vi ser et markant fall i gruppen 30-34 år, og vi har nå satt i gang et prosjekt for å se nærmere på dette. Det meste av informasjonen presentert her er også å finne i rapporten til det Europeiske CF-registeret¹. Der sammenliknes norske data med de fleste andre land i Europa. Vi planlegger nå å sammenligne et større datasett (benchmarking) mellom Norge, Sverige og Danmark bl.a. for å finne årsaker til kvalitetsforskjeller mellom de skandinaviske landene. Slike data er svært viktig for å kunne evaluere og forbedre norsk CF-omsorg.

I tillegg til denne årsrapporten kan vi anbefale at du leser den mer kortfattede og forhåpentligvis lettlest rapporten som vi kaller «Visste du at». Alle pasienter som har samtykket til å være med i registeret skal ha mottatt den i sin postkasse. Du finner den også på våre nettsider:

<https://oslo-universitetssykehus.no/avdelinger/barne-og-ungdomsklinikken/avdeling-for-sjeldne-diagnoser/norsk-senter-for-cystisk-fibrose>

¹ECFSPR Annual Report 2018, Zolin A, Orenti A, Naehrlich L, Jung A, van Rens J et al, 2020

Takk til

En spesiell takk til hver og en person med CF og/eller foresatt som har samtykket i å dele informasjon om sin helse med Norsk CF-register. Vi vil takke Norsk forening for cystisk fibrose for uvurderlig hjelp med å spre informasjon om registeret. Takk til Barne- og lungemedisinske klinikker rundt om i landet for assistanse med å innhente data.

Sist men ikke minst takk til statistikere ved ECFSPR, **Annalisa Orenti** and **Anna Zolin**, (Department of Clinical Sciences and Community Health, University of Milan) for bearbeidelse av data.

