

Nederlandse Cystic Fibrosis Registratie



Rapportage over het jaar 2013

NCFS • November 2014

Copyright NCFS © 2014
De gegevens uit deze rapportage mogen worden
gebruikt voor publicaties en presentaties,
echter uitsluitend met vermelding van de bron:
Nederlandse CF Registratie 2013
www.ncfs.nl



NEDERLANDSE
CYSTIC FIBROSIS
STICHTING

Voorwoord

Dankzij de medewerking van zeer veel mensen met Cystic Fibrosis (CF) en de inzet van veel mensen in de CF-centra is deze zevende rapportage van de Nederlandse CF Registratie tot stand gekomen. Hierin zijn de gegevens opgenomen van 1476 van de naar schatting 1500 mensen met CF en CF gerelateerde ziekte in Nederland. Dit betreft dus 98% van de Nederlandse patiënten met CF.

CF is een complex ziektebeeld en er zijn veel factoren die het verloop van de ziekteverschijnselen beïnvloeden. De behandeling is zo'n factor. Om gegevens over de behandeling van verschillende centra te kunnen vergelijken en interpreteren, moet goed gekeken worden naar mogelijke daarmee samenhangende factoren.

In deze rapportage van het jaar 2013 is aan de gegevens per CF centrum ook de naam van het centrum toegevoegd om de transparantie te bevorderen. Ik wil benadrukken dat het interpreteren van de tabellen en grafieken met grote zorg moet gebeuren. De kwaliteit van de zorg in een CF-centrum wordt door veel factoren bepaald en laat zich niet vangen in één getal of grafiek. In de registratie zijn gegevens opgenomen over een aantal van deze factoren. Daarnaast bepalen andere factoren ook de kwaliteit van de zorg.

In deze rapportage zijn de gegevens per centrum en tevens op landelijk niveau gepresenteerd. De CF-centra hebben elk een overzicht ontvangen van hun data ten opzichte van de landelijke gemiddelden. De Nederlandse Cystic Fibrosis Stichting organiseert jaarlijks bijeenkomsten met kinderlongartsen, longartsen, kindermaagdarmleverartsen en kinderdiëtisten van de centra; daar worden de behandeling, uitkomsten en verschillen tussen de centra in een open en positieve sfeer besproken. Wanneer op een aantal gebieden relevante verschillen worden gezien, worden die nader uitgediept en waar mogelijk uitgewerkt in richtlijnen. In het najaar van 2014 wordt gestart met de ontwikkeling van een nieuwe kwaliteitsstandaard, waarin alle aspecten van de diagnostiek, behandeling en begeleiding bij CF worden opgenomen.

De gezamenlijke ambitie van de CF-centra en de NCFS blijft gehandhaafd: een betere zorg die leidt tot een beter en langer leven voor mensen met CF.

November 2014

Jacquelien Noordhoek, voorzitter Stuurgroep Nederlandse CF Registratie

Samenstelling van de Stuurgroep Nederlandse CF Registratie

Mw. J.J. Noordhoek-van der Staay MA MSc, directeur NCFS, voorzitter Stuurgroep

Prof. Dr. G.H. Koppelman, kinderlongarts, CF-centrum Groningen

Dr. J. Kraan, longarts, CF-centrum Groningen

Mw. Dr. M.H.E. Reijers, longarts, CF-centrum Oost Nederland

Dr. J.H.E. Hendriks, kinderlongarts, CF-centrum Maastricht

Mw. D. Holtslag, CF-verpleegkundige, CF-centrum Maastricht

Prof. Dr. C.K. van der Ent, kinderlongarts, CF-centrum Utrecht

Mw. Dr. I. Bronsveld, longarts, CF-centrum Utrecht

Mw. Dr. M.W.H. Pijnenburg, kinderlongarts, CF-centrum Rotterdam

Mw. Dr. M. Nuijsink, kinderlongarts, CF-centrum Den Haag

Prof. Dr. W.M.C. van Aalderen, kinderlongarts, CF-centrum Amsterdam

Dr. V.A.M. Gulmans, coördinator onderzoek NCFS, secretaris Stuurgroep

Inhoud

Voorwoord	1
Inhoud	2
Samenvatting belangrijke bevindingen	3
1 Inleiding	4
2 Methoden	5
3 Demografische gegevens	7
4 Diagnose	9
5 Overzicht kinderen (jonger dan 18 jaar)	13
5.1 Longfunctie	13
5.2 Micro-organismen	16
5.3 Voedingstoestand	18
5.4 Comorbiditeit.....	22
5.5 Behandeling	23
5.6 Transplantaties	24
5.7 Overleden patiënten.....	24
6 Volwassenen (18 jaar en ouder)	25
6.1 Longfunctie	25
6.2 Micro-organismen	28
6.3 Voedingstoestand	30
6.4 Comorbiditeit.....	32
6.5 Behandeling	33
6.6 Transplantaties	34
6.7 Overleden patiënten.....	34
6.8 Sociaalmaatschappelijke situatie.....	35
7. Longfunctie kinderen en volwassenen	36
Bijlage 1 : Verzoeken voor data uit de registratie	37

Samenvatting

Belangrijke bevindingen van de Nederlandse CF Registratie over 2013:

Er zijn in Nederland ongeveer **1500 mensen met CF** of CF-gerelateerde ziekte *. Meer dan de helft van hen is ouder dan 17 jaar. De oudste patiënt met CF in Nederland is 73 jaar.

Bij de helft van de kinderen is de **diagnose** voor de leeftijd van 4 maanden gesteld. Bij bijna 6 % van de patiënten is de diagnose na de leeftijd van 18 jaar gesteld.

Er zijn in Nederland **meer mannen** (55 %) dan vrouwen (45%) met CF.

Zevenentachtig procent heeft ten minste één **F508del mutatie**.

In 2013 hebben 22 mensen met CF, waarvan 2 kinderen, een **longtransplantatie** ondergaan. Aan het eind van 2013 stonden minder mensen met CF (22) op de **wachlijst** voor een longtransplantatie dan de jaren daarvoor.

In 2013 zijn negentien mensen met CF **overleden**. De helft van hen was jonger dan 31 jaar. Daarvan waren vier kinderen jonger dan 18 jaar.

Bijna de helft van de kinderen heeft een **longfunctie (FEV1)** groter dan 90% van de voorspelde waarde.

De helft van de volwassenen heeft een **longfunctie (FEV1)** groter dan 65% van de voorspelde waarde. Bij volwassenen zien we de laatste jaren een gemiddelde toename van de longfunctie. De verschillen tussen de centra zijn afgenomen.

De **voedingstoestand** (verhouding van lengte en gewicht) van kinderen met CF is gemiddeld genomen vergelijkbaar met die van gezonde leeftijdsgenoten. De **lengtegroei** van kinderen met CF is gemiddeld minder dan die van gezonde leeftijdsgenoten. De gemiddelde voedingstoestand van volwassenen met CF blijft de laatste jaren gelijk. De verschillen tussen de centra zijn afgenomen.

De helft van de kinderen en bijna 40% van de volwassenen met CF gebuikt **voedingssupplementen**.

Een derde van alle patiënten heeft een chronische infectie met **Pseudomonas aeruginosa**. Vooral bij volwassenen neemt het percentage de laatste jaren af.

Iets meer dan 20% heeft **CF-gerelateerde leverziekte**.

CF-gerelateerde diabetes komt voor bij 11% van de kinderen en 34% van de volwassenen.

Een op de vijf patiënten (zowel kinderen als volwassenen) heeft een **antibioticakuur per infuus** gehad in het ziekenhuis. Zes procent van de kinderen heeft een infuuskuur in thuiszorg gehad. Van de volwassenen is dit 22%.

Van de volwassenen neemt 62% deel aan het **arbeidsproces** of volgt een opleiding. Anderhalf procent is gepensioneerd.

* Voor de registratie wordt de diagnose CF aangehouden wanneer twee mutaties bekend zijn, waarvan is vastgesteld dat ze CF veroorzaken (volgens de CFTR mutatie database [CFTR2](#)); en/of wanneer het chloridegehalte in de zweettest 60 mmol of hoger is. Bij 1353 (92%) van de 1476 geregistreerde patiënten is de diagnose CF bevestigd.

Inleiding

De Nederlandse Cystic Fibrosis Stichting (NCFS) coördineert, beheert en financiert de Nederlandse CF Registratie sinds 2007 .

De Stuurgroep van de Registratie is samengesteld uit vertegenwoordigers van alle CF-centra en de NCFS. De Stuurgroep bepaalt het beleid rond de Registratie.

Alle informatie die uit de landelijke registratie verkregen wordt, is geanonimiseerd. Alleen de behandelaar van het eigen CF-centrum van een patiënt, kan gegevens naar een individuele patiënt herleiden.

Ieder CF-centrum voert gegevens van zijn patiënten in en houdt deze bij om het verloop in de tijd te volgen. De kwaliteit van de data wordt systematisch gecontroleerd door de coördinator bij de NCFS en bij de statistici van de Europese Registratie . Strikte controles worden uitgevoerd om er zeker van te zijn dat patiëntgegevens voor anderen niet herleidbaar zijn. De Nederlandse en Europese wet- en regelgeving zijn hierbij van toepassing.

De Nederlandse CF Registratie is aangemeld bij het College Bescherming Persoonsgegevens, dat er op toeziet dat de wetgeving rondom privacy wordt nageleefd. Mensen met CF zijn geïnformeerd over de Registratie en hebben schriftelijk toestemming geven voor opname van hun (geanonimiseerde) gegevens in de Registratie. Een klein aantal patiënten (17) heeft deelname aan de Registratie geweigerd.

In veel landen worden gegevensbestanden (registraties) bijgehouden die medische informatie over mensen met Cystic Fibrosis (CF) bevatten. Het doel hiervan is om het wetenschappelijk onderzoek te ondersteunen en om de zorg en behandeling van patiënten met CF te verbeteren.

De Nederlandse CF Registratie levert ook gegevens aan de Europese CF Registratie (<http://www.ecfs.eu/projects/ecfs-patient-registry/intro>)

De Nederlandse CF Registratie heeft de definities van de Europese CF Registratie overgenomen (<http://www.ecfs.eu/projects/ecfs-patient-registry/Variables-Definitions>). Daardoor zijn bij enkele items (bijvoorbeeld het vóórkomen van *Pseudomonas aeruginosa*) verklaarbare verschillen opgetreden in de waarden over 2008 en 2009.

Het gebruik van enige informatie van de Nederlandse of Europese Registratie vereist de goedkeuring van de Nederlandse Stuurgroep of de Europese toetsingscommissie. Deze bestaan uit landelijke, respectievelijk Europese CF-specialisten en deskundigen op het gebied van juridische en ethische aspecten van persoonsgegevens. Verzoeken voor gegevens uit de Nederlandse of Europese registratie kunnen worden ingediend via aanvraagformulieren die beschikbaar zijn op de websites <http://www.cfonderzoek.nl/cf-registratie> en <http://www.ecfs.eu/>.

In bijlage 1 zijn de verzoeken uit 2013 voor data uit de registratie weergegeven.

Ieder jaar wordt een rapportage opgesteld. Deze zijn beschikbaar op de website van de NCFS <http://www.cfonderzoek.nl/cf-registratie>. Vanaf 2010 is tevens een rapportage in het Engels te downloaden.

Voor vragen of opmerkingen kan men terecht bij de coördinator onderzoek van de NCFS via info@ncfs.nl

1 Methoden

In de Nederlandse CF Registratie worden medische en sociale variabelen van mensen met CF geregistreerd. De Stuurgroep van de Nederlandse Registratie heeft vastgesteld welke parameters met bijbehorende definities vastgelegd worden en baseerde zich daarbij voornamelijk op de variabelen die in de Europese Registratie worden gemeten. Zo ontstaat een database met gegevens van ongeveer 33.000 Europese mensen met CF. De definities die per parameter aangehouden worden komen nagenoeg overeen met de definities van de Amerikaanse CF registratie; daarin zijn de gegevens van nog eens 25.000 mensen met CF opgenomen.

Ten behoeve van de rapportage van het jaar 2013 hebben de zeven Nederlandse CF-centra gegevens over ongeveer 150 variabelen ingevoerd in een Excel-bestand. De gegevens zijn gedurende het jaar verzameld. Voor de longfunctie wordt, aansluitend bij de Europese definities, de hoogste waarde over het jaar geregistreerd.

Sommige CF centra konden niet alle variabelen aanleveren, omdat die niet worden vastgelegd in het betreffende centrum.

Wat betreft de longfunctie zijn voor alle centra sinds 2008 dezelfde referentiewaarden aangehouden, namelijk Quanjer (1995) voor kinderen en adolescenten en EGKS/ERS aangepast Quanjer (1993) voor volwassenen.

Over 2013 zijn tevens de nieuwe internationale referentiewaarden volgens de Global Lung Initiative (GLI 2012; <http://erj.ersjournals.com/content/early/2012/06/27/09031936.00080312.abstract?papetoc>) toegepast en vergeleken met die van Quanjer uit 1993 en 1995. De verschillen tussen de gebruikte referentiewaarden in FEV1 % van voorspelde waarde bedragen bij kinderen 0 en 1,3 procent per centrum, terwijl het verschil bij volwassenen per centrum varieert tussen de 1,0 en 4,1 procent.

Voor de berekening van Z-scores voor de groei bij kinderen (gewicht naar lengte en BMI) is gebruik gemaakt van de applicatie Growth Analyser van de Stichting Kind en Groei te Rotterdam. De referentiewaarden van de Nederlandse populatie uit 2010 (Talma) worden aangehouden.

Voor verschillende items zijn percentages en gemiddelden of medianen per centrum bepaald. Belangrijke uitkomst parameters, zoals de longfunctiewaarde FEV1 en de Body Mass Index voor de voedingstoestand zijn als ongecorrigeerde waarde weergegeven, alleen voor patiënten met een bevestigde diagnose CF en bij wie geen longtransplantatie heeft plaatsgevonden. FEV1 en Body Mass Index zijn eveneens per leeftijdsgroep weergegeven.

Uitkomst parameters en Confounderanalyse

Uitkomst parameters zoals FEV1, BMI en Gewicht naar lengte zeggen iets over de kwaliteit van de zorg aan patiënten. Er zijn echter veel factoren die FEV1, BMI en gewicht naar lengte bepalen. Sommige daarvan zijn door het centrum te beïnvloeden (bijvoorbeeld de behandeling), maar andere zijn een gegeven en niet te beïnvloeden. Dat worden ook wel confounders genoemd. De Stuurgroep heeft als mogelijke confounders gedefinieerd: geslacht, leeftijd, leeftijd bij diagnose, etnische achtergrond, ernst van de mutatieklasse, meconium ileus, pancreasinsufficiëntie en longtransplantatie in het verleden. Socio-economische status kan een confounder zijn, maar hierover zijn geen gegevens in de Registratie opgenomen.

In overleg met een klinisch epidemioloog van het Julius Centrum te Utrecht zijn centrumverschillen in FEV1, BMI, BMI Standaard Deviatie Score (SDS) en Gewicht naar lengte SDS gecorrigeerd voor de meeste confounders (geslacht, leeftijd, pancreasinsufficiëntie, meconium ileus, ernst van de mutatieklasse (1,2,3 versus 4,5) en etnische achtergrond). De analyses zijn voor kinderen en volwassenen apart gedaan. Patiënten die in het verleden een longtransplantatie hebben ondergaan zijn niet bij de analyses betrokken.

De variabele “leeftijd van diagnose” is niet in de analyse betrokken, omdat bij een aantal centra onvoldoende gegevens beschikbaar waren. De mediane leeftijd waarop de diagnose gesteld wordt, verschilt overigens nauwelijks tussen de centra waarvan de gegevens wel beschikbaar waren.

Er is gekeken naar de verschillen tussen de centra met een multivariabel lineair regressiemodel, voor zowel kinderen als volwassenen. De mogelijke invloed van confounders werd getoetst door ze toe te voegen aan het model.

Verschillen tussen centra veranderen niet noemenswaardig (niet significant) na correctie (adjustering) voor mogelijke confounders. Dit is in overeenstemming met de conclusies uit de analyses van de Amerikaanse CF Registratie. Dit biedt ruimte voor een nadere analyse van mogelijke voorspellers van centrumverschillen.

Bij de diverse paragrafen over longfunctie en voedingstoestand bij kinderen en volwassenen zijn de resultaten in grafieken weergegeven.

In de figuren 7, 12 en 15 zijn voor de gemiddelden van respectievelijk FEV1 % van voorspeld, BMI Z-score en Gewicht naar Lengte Z-score bij kinderen de ongecorrigeerde centrumverschillen weergegeven ten opzichte van het grootste centrum als referentiecentrum en de verschillen gecorrigeerd (geadjusteerd) voor geslacht, leeftijd, meconium ileus, pancreassufficiëntie, etnische achtergrond en ernst van de mutatieklasse (1,2,3 versus 4,5).

In de figuren 19 en 25 zijn voor de gemiddelden van respectievelijk FEV1 % van voorspeld en absolute BMI bij volwassenen de verschillen weergegeven ten opzichte van het grootste centrum als referentiecentrum. De verschillen zijn ongecorrigeerd weergegeven en geadjusteerd voor geslacht, leeftijd, pancreassufficiëntie en ernst van de mutatieklasse (1,2,3 versus 4,5). Meconium ileus en etnische achtergrond zijn niet in het model opgenomen omdat er teveel missende waarden waren.

Alle genoemde mogelijke confounders laten bij multivariabele correctie geen significante veranderingen zien in de centrumverschillen.

2 Demografische gegevens

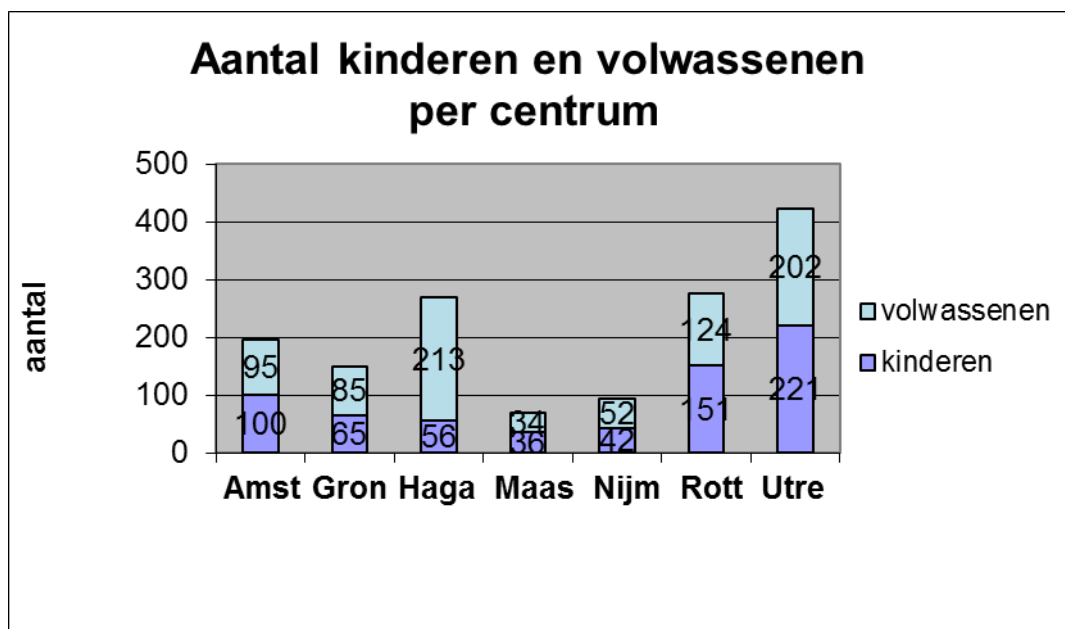
In de 'Richtlijn Diagnostiek en Behandeling van CF' (2007) en in het rapport "Centrumzorg" (NCFS 2003), wordt aanbevolen dat mensen met CF ten minste eenmaal per jaar een CF-centrum bezoeken. De zeven Nederlandse CF-centra hadden in 2013 bij benadering 1500 mensen met CF (92%) en CF-gerelateerde ziekte in behandeling, al dan niet in gedeelde zorg met een algemeen ziekenhuis. Meer dan de helft (56%) van deze mensen is ouder dan 18 jaar. Het aantal volwassenen neemt geleidelijk toe, terwijl het aantal kinderen de laatste vijf jaar redelijk constant blijft. De gegevens van 1476 (98%) patiënten met CF en CF-gerelateerde ziekte zijn opgenomen in de Registratie van het jaar 2013. Achttien mensen (1,2 %) hebben geen toestemming gegeven voor opname van hun gegevens. Gegevens van een klein aantal mensen na longtransplantatie ontbreken nog. Waar over volwassenen wordt gesproken, gaat het consequent om mensen van 18 jaar of ouder.

Bij de presentatie van de volgende overzichten worden de gegevens gebruikt van alle geregistreerde patiënten.

	2008	2009	2010	2011	2012	2013
Aantal patiënten in de Registratie	1205	1299	1346	1374	1452	1476
Aantal volwassenen (≥18 jaar)	571	649	714	745	804	821
Aantal kinderen (< 18 jaar)	634	650	632	629	648	655
Percentage mannen	53,3	53,6	53,6	53,5	53,4	54,1
Percentage vrouwen	46,7	46,4	46,4	46,5	46,6	45,9
Aantal overleden patiënten						
Kinderen	2	2	2	1	1	4
Volwassenen	16	8	15	11	16	15
Mediane leeftijd bij overlijden	-	30	37	34	38	31
Mediane leeftijd in jaren						
Kinderen	10,1	9,8	10,0	9,9	9,8	10,1
Volwassenen	29,8	29,7	29,1	28,9	29,8	27,9
Totaal	17,1	18,0	18,8	19,2	20,0	18,2
Gemiddelde leeftijd in jaren	20,1	20,6	21,0	21,2	21,8	20,3
Standaard deviatie	13,3	13,6	13,7	13,9	14,3	13,7

Aantal patiënten in de Registratie per centrum

	2008	2009	2010	2011	2012	2013
CF-centrum UMC Utrecht						
Kinderen	202	225	221	221	220	221
Volwassenen	135	135	166	165	204	202
CF-centrum Erasmus MC						
Kinderen	130	132	126	137	147	151
Volwassenen	62	112	121	131	133	124
CF-centrum HagaZiekenhuis						
Kinderen	47	47	50	49	56	56
Volwassenen	166	187	197	203	210	213
CF-centrum Amsterdam						
Kinderen	112	113	99	90	95	100
Volwassenen	73	72	80	83	89	95
CF-centrum UMC Groningen						
Kinderen	73	71	70	63	63	65
Volwassenen	70	74	75	80	81	85
CF-centrum Oost Nederland						
Kinderen	32	29	32	41	39	42
Volwassenen	33	37	42	47	48	52
CF-centrum Maastricht UMC						
Kinderen	31	33	30	28	33	36
Volwassenen	39	32	37	36	34	34
Totaal	<u>1205</u>	<u>1299</u>	<u>1346</u>	<u>1374</u>	<u>1452</u>	<u>1476</u>



4. Diagnose

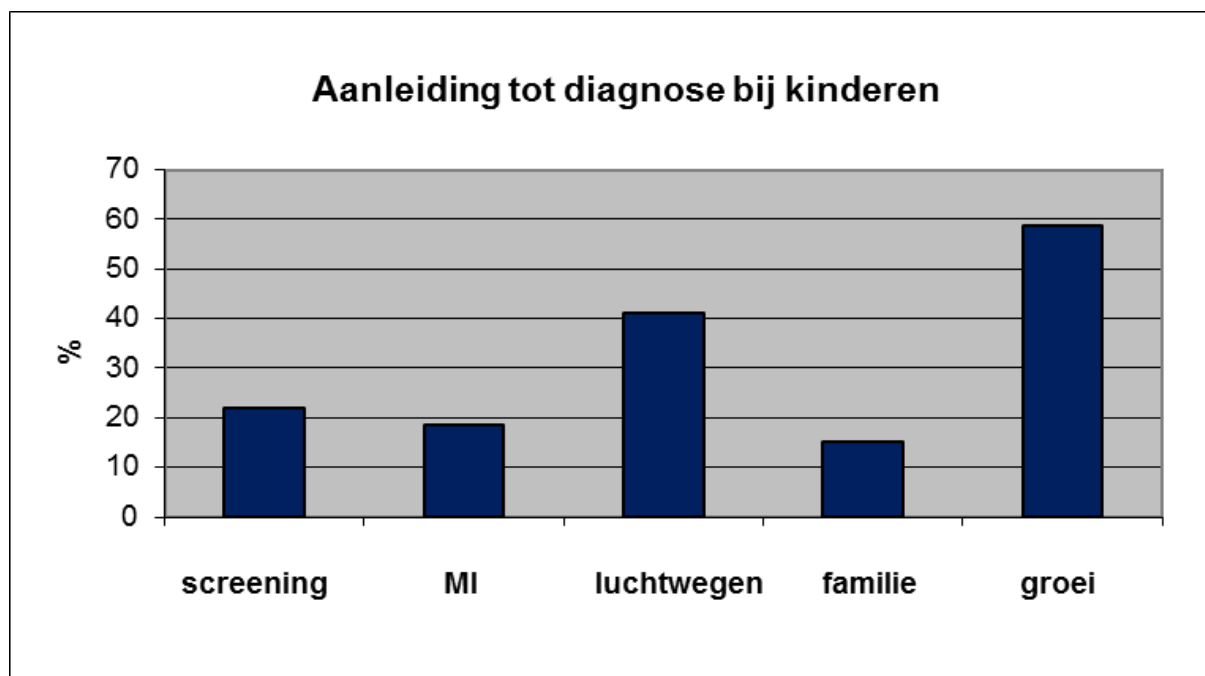
De diagnose CF wordt vaak op jonge leeftijd gesteld, maar in toenemende mate bij een aantal patiënten ook op de volwassen leeftijd. Bij 50% van de huidige groep kinderen werd de diagnose CF gesteld vóór de leeftijd van 4 maanden. Echter bij 5,9 % van de huidige patiënten is de diagnose gesteld na de leeftijd van 18 jaar.

Screening

Bij 22 % van de kinderen is de diagnose CF gesteld na screening op CF via de hielprik. Sinds 2008 werden pasgeborenen in een aantal provincies bij wijze van proef op CF gescreend bij de hielprik na de geboorte. Deze screening wordt vanaf 1 mei 2011 bij alle pasgeborenen in Nederland uitgevoerd. In 2011 zijn de gegevens van 43 kinderen na de hielprik in de CF registratie opgenomen. In 2012 was dat aantal 38 en in 2013 was dat 25. Het is zeer waarschijnlijk dat een aantal kinderen dat eind 2013 is geboren en waarbij de diagnose CF enkele weken later is gesteld, nog niet is opgenomen in de registratie over 2013. Dit wordt verwerkt in de registratie over 2014.

Symptomen bij diagnose

De symptomen die leiden tot de diagnose CF kunnen uiteenlopen. Bij kinderen die geboren worden met een afsluiting van de darm (meconeum ileus, MI; 18,6 % van de kinderen), kan de diagnose CF snel worden vastgesteld. Een slechte groei of voedingstoestand leidt in 59 % van de gevallen tot de diagnose CF. Bij 41 % van de kinderen wordt de diagnose gesteld naar aanleiding van luchtwegproblemen en bij 15% naar aanleiding van het voorkomen van CF in de familie. Overige symptomen en combinaties komen ook voor. Sinds de invoering van de hielprikscreening op CF is het percentage kinderen met symptomen bij de diagnose afgenomen met 20 %



MI: Meconeum Ileus

Figuur 1. Symptomen bij de diagnose van kinderen met CF

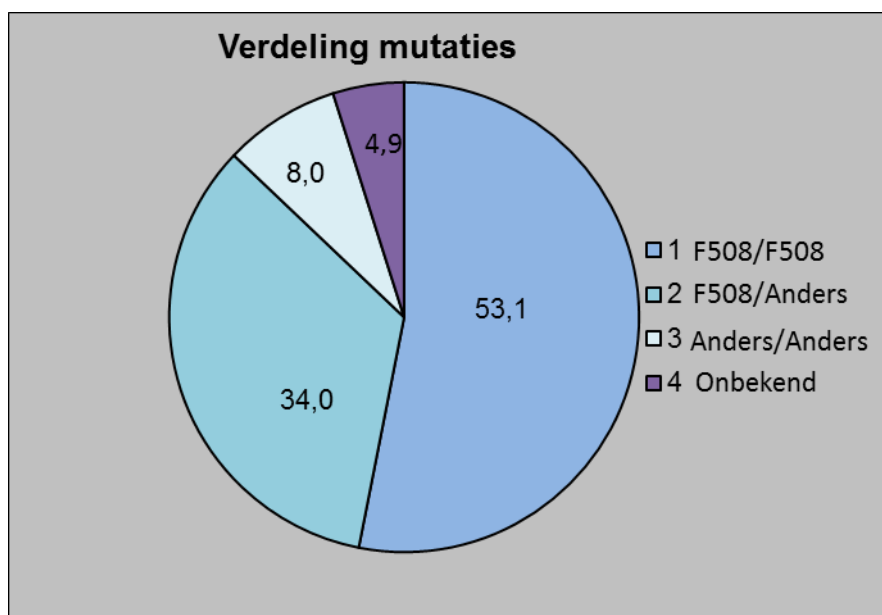
Mutaties

Bij 95% van de patiënten is een uitslag van genetisch onderzoek bekend. Bij kinderen bedraagt dit zelfs 99,7%.

Het percentage patiënten daarvan met een Delta F508-mutatie op beide chromosomen (homozygoot) bedraagt 53,1%. Bij de kinderen is dit 59,1 %, terwijl dit bij de volwassenen 48,3 % is.

Het percentage patiënten met een Delta F508-mutatie op één chromosoom en een andere mutatie op het andere chromosoom (heterozygoot) bedraagt 34,0%. Bij de kinderen is dit 33,7%, terwijl dit bij de volwassenen 34,3% is.

Het percentage patiënten met een niet-Delta F508-mutatie op beide chromosomen bedraagt 8,0 %. Bij de kinderen is dit 6,9%, terwijl dit bij de volwassenen 8,9 % is.



Figuur 2. Verdeling van mutaties bij kinderen en volwassenen gezamenlijk

- 1 = F508del / F508del
- 2 = F508del / Anders
- 3 = Anders / Anders
- 4 = Onbekend

De verdeling van het percentage patiënten met een homozygote Delta F508-mutatie varieert tussen de CF-centra voor kinderen (54 tot 78 %) en voor volwassenen (40 tot 58%).

Bij 87,1% van de patiënten komt de Delta F508-mutatie op ten minste één chromosoom voor. De andere mutaties zijn veel zeldzamer. In tabel 1 is een overzicht van de meest voorkomende mutaties weergegeven (indien vaker dan 0,5 % voorkomend) van patiënten bij wie DNA-onderzoek heeft plaatsgevonden. Bij de berekening van de percentages zijn beide "armen" (allelen) van het chromosomenpaar betrokken.

Mutatie	Frequentie (%)	Klasse mutatie
deltaF508	73,6	2
A455E	3,5	5
G542X	1,9	1
R117H	1,9	4
1717-1G>A	1,6	1
S1251N	1,2	3
R553X	1,1	1
N1303K	1,1	1
3272-26A>G	1,1	5
R1162X	1,0	1
2789+5G>A	0,6	5
E60X	0,6	1
3849+10kbC->T	0,5	5
W1282X	0,5	1
Onbekende mutatie	2,4	
Overige bekende mutaties	7,4	
Totaal	100	

Tabel 1. Overzicht van de meest voorkomende mutaties.

Het totale percentage (100) betreft 1404 patiënten bij wie analyse van de mutaties heeft plaatsgevonden.

Bij 72 patiënten is geen mutatie onderzoek gedaan of zijn de resultaten niet bekend.

Op dit moment zijn bijna 2000 mutaties bekend die leiden tot CF of een zogenoemde CF-gerelateerde ziekte. De soort mutaties is onder te verdelen in zogenoemde "klassen". In iedere klasse is de aard van de afwijking die de mutatie in de cellen veroorzaakt anders.

Bij klasse 1 mutaties wordt geen CFTR-eiwit gevormd, waardoor er geen chloridekanalen in de celwand worden gemaakt.

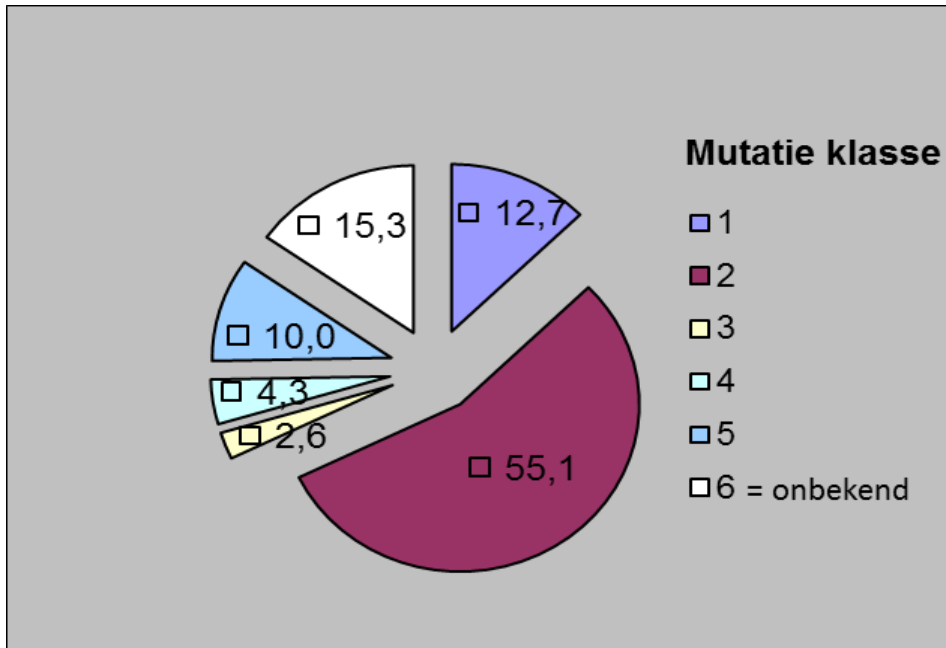
De meest voorkomende F508del-mutatie is een klasse 2-mutatie. Die leidt tot een verstoord transport van het CFTR-eiwit naar het oppervlak van de cellen, waardoor chloride kanalen niet tot ontwikkeling komen.

Bij de klasse 3 mutaties worden wel chloridekanalen gevormd, maar deze worden niet geactiveerd, waardoor ze niet werken.

Bij de klasse 4 en 5 mutaties zijn wel chloridekanalen aanwezig, maar is het aantal beperkt of functioneren ze minder goed. Deze mutaties worden als groep tot de "mildere mutaties" gerekend. Hieruit zijn echter geen voorspellingen over de prognose af te leiden voor de individuele patiënt met CF.

Van een groot aantal zeldzame mutaties is niet duidelijk tot welke klasse zij behoren. Daarnaast heeft een aantal mensen mutaties waarvan het onzeker is of zij tot "echte CF-ziekteverschijnselen" leiden. Hierbij spreekt men van "CF-gerelateerde ziekte" *. Dit geldt onder andere vaak voor mensen met een R117H mutatie, die relatief frequent voorkomt (1,9 %, zie tabel 1.) en die ook een aantal keren per jaar bij kinderen na de hielprikscreening wordt gevonden. Sommige mensen met deze mutatie hebben echter ook duidelijke ziekteverschijnselen van CF.

* Voor de registratie wordt de diagnose CF aangehouden wanneer twee mutaties bekend zijn, waarvan is vastgesteld dat ze CF veroorzaken (volgens de CFTR mutatie database [CFTR2](#)); en/of wanneer het chloridegehalte bij de zweetest 60 mmol of hoger is. Bij 1353 (92%) van de 1476 geregistreerde patiënten is de diagnose CF bevestigd.



Figuur 3. Onderverdeling naar mutatieklasse (percentage) van alle patiënten

3 Overzicht kinderen (jonger dan 18 jaar)

Bij de overzichten in deze paragraaf zijn de gegevens van 628 kinderen met een bevestigde diagnose CF betrokken. De diagnose is bevestigd op basis van CF-mutaties en/of een positieve zweetest. Bij 27 kinderen was dit (nog) niet het geval.

In de volgende grafieken zijn de centra in een vaste volgorde weergegeven. Aan de rechter kant staat in rood iedere keer het totaal voor alle centra weergegeven.

Bij alle grafieken is de alfabetische volgorde met de bijbehorende afkortingen van de centra als volgt:

Amst : CF-centrum Amsterdam (AMC en VUMC)
Gron : CF-centrum UMC Groningen
Haga : CF-centrum HagaZiekenhuis Den Haag
Maas : CF-centrum Maastricht UMC
Nijm : CF-centrum Oost Nederland (Nijmegen)
Rott : CF-centrum Erasmus MC Rotterdam
Utre : CF-centrum UMC Utrecht

5.1 Longfunctie

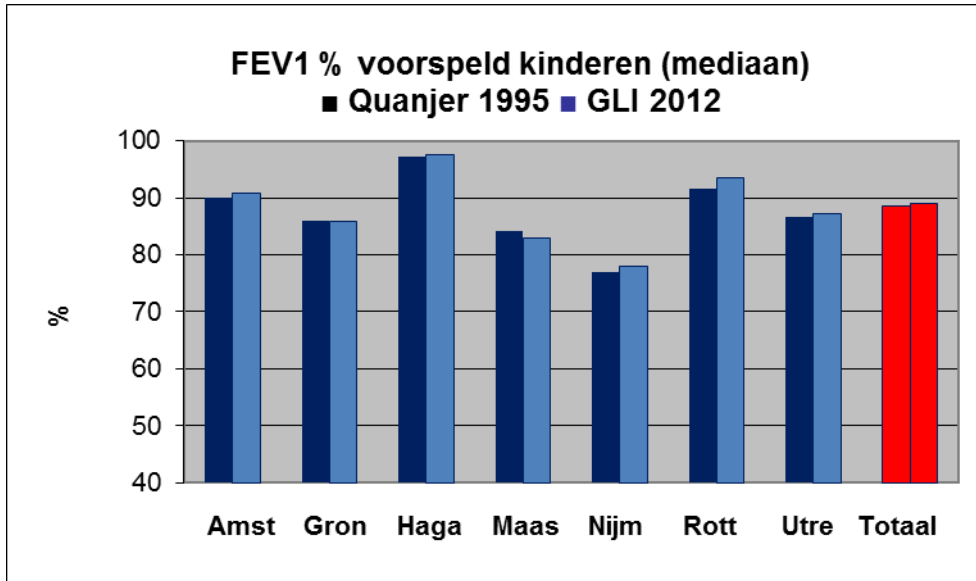
De FEV1-waarde is de hoeveelheid lucht die in 1 seconde maximaal kan worden uitgeblazen en is een belangrijke indicator voor de longfunctie. De FEV1 waarde is weergegeven als percentage van de voorspelde waarde (de referentiewaarde ten opzichte van gezonde leeftijdsgenoten).

De mediaan waarde voor kinderen van 6 tot 18 jaar is 88,6%. Dit wil zeggen dat 50% van de kinderen een waarde heeft die lager is dan 88,6% van de voorspelde waarde.

De mediane FEV1-waarde van kinderen 6 tot 18 jaar varieert tussen 77 en 97% per centrum en bedraagt voor alle kindercentra gezamenlijk 88,6% (in 2012 was deze 88,7%). Daarbij dient opgemerkt te worden dat het bij het centrum met de laagste score om een relatief klein aantal kinderen gaat waarvan de longfunctiewaarden beschikbaar zijn. Als er één patiënt extra met een normale FEV1 zou zijn, zou de mediane FEV1 al met 4% toenemen.

In een toenemend aantal landen worden nieuwe referentiewaarden "Global Lung Initiative" (GLI 2012) gebruikt om de longfunctie als percentage van de voorspelde waarde weer te geven. In figuur 4 zijn de FEV1 waarden weergegeven met de tot nu toe gebruikte referentiewaarden en met de GLI referentiewaarden. Daaruit blijkt dat de verschillen gering zijn (tussen 0 en 1,3 % per centrum).

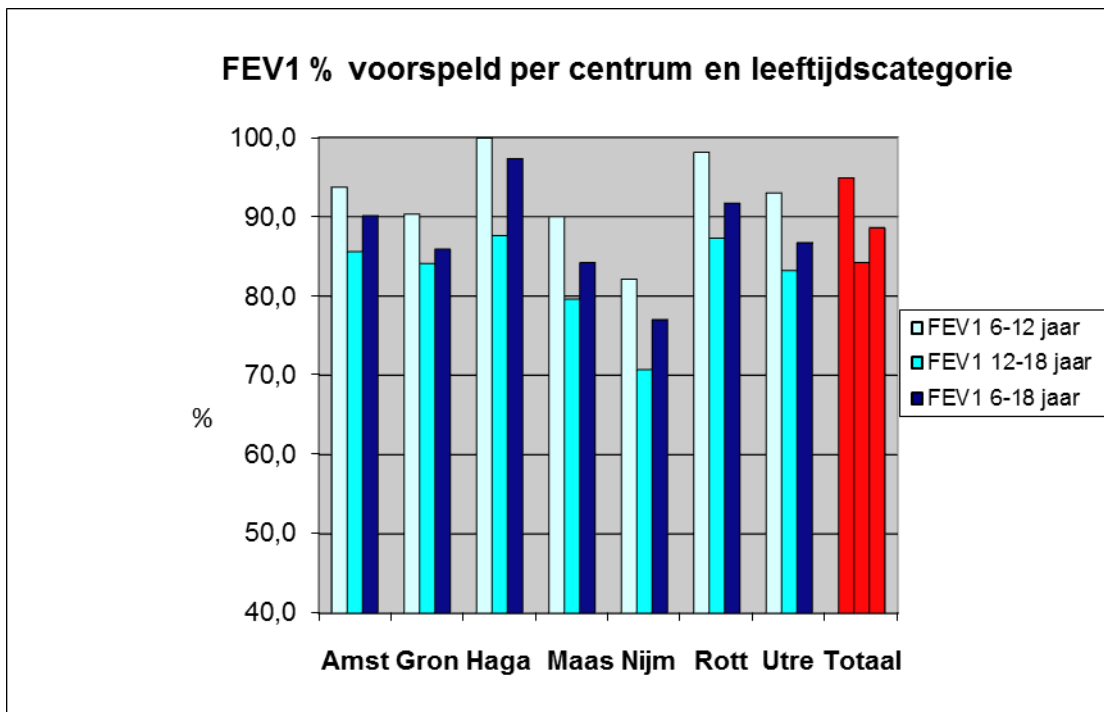
De interkwartielafstand voor alle centra samen bedraagt 21,6 % en varieert van 19 tot 27 % per centrum. Per verdeling kunnen 4 kwartielen worden onderscheiden. Het eerste kwartiel is die waarde waar beneden 25% van de FEV1-waarden ligt als alle gemeten waarden in volgorde van grootte worden geplaatst, het tweede waaronder 50% van de FEV1-waarden ligt, etc. De interkwartielafstand is een spreidingsmaat en geeft het verschil aan tussen het derde kwartiel (75% van alle waarden) en het eerste kwartiel (25% van alle waarden).



Figuur 4. Mediane FEV1 percentage ten opzichte van referentiewaarden bij gezonde kinderen per centrum en totaal

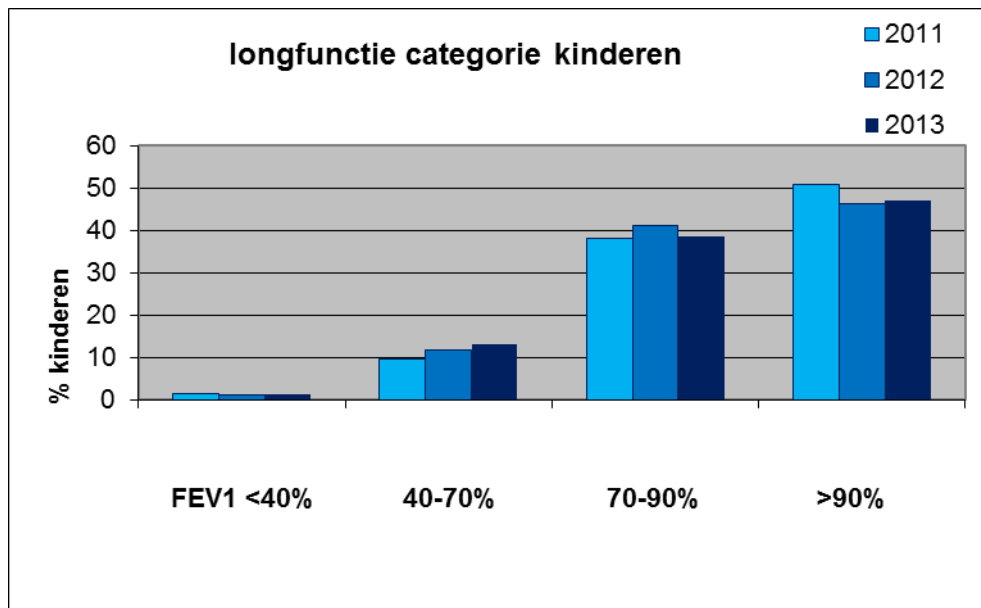
- Referentiewaarden volgens Quanjer (1995)
- Referentiewaarden volgens GLI (2012)

In figuur 5 zijn de Mediane FEV1 waarden weergegeven per leeftijdsgroep (6 tot 12 jaar, 12 tot 18 jaar en 6 tot 18 jaar).



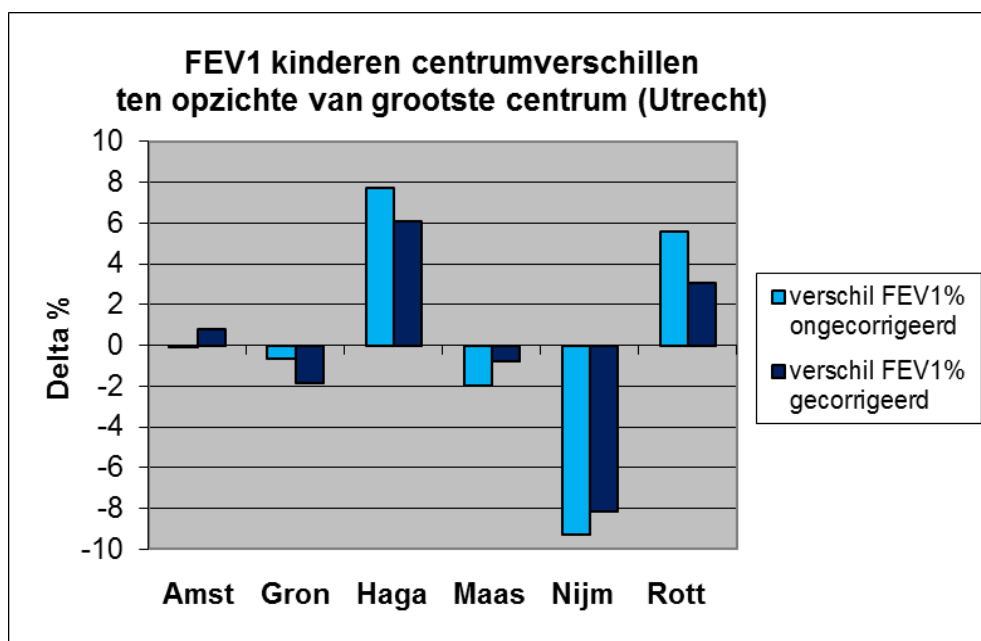
Figuur 5. Mediane FEV1 percentage ten opzichte van referentiewaarden bij gezonde kinderen per leeftijdscategorie en per centrum

In figuur 6 is het percentage kinderen weergegeven per categorie longfunctie (met een FEV1 kleiner dan 40 %, tussen 40 en 70 %, tussen 70 en 90 % en groter dan 90 %). Deze indeling is gekozen, omdat andere landen dit ook aanhouden, waardoor internationale vergelijking mogelijk wordt.



Figuur 6. Percentage kinderen per longfunctie categorie

In figuur 7 zijn voor gemiddelde FEV1 % van voorspeld bij kinderen de ongecorrigeerde centrumverschillen weergegeven ten opzichte van het grootste centrum als referentiecentrum en de verschillen gecorrigeerd (geadjusteerd) voor geslacht, leeftijd, meconium ileus, pancreassufficiënte, etnische achtergrond en ernst van de mutatieklasse (1,2,3 versus 4,5). Alle genoemde mogelijke confounders laten bij multivariabele correctie geen significante veranderingen zien in de centrumverschillen.



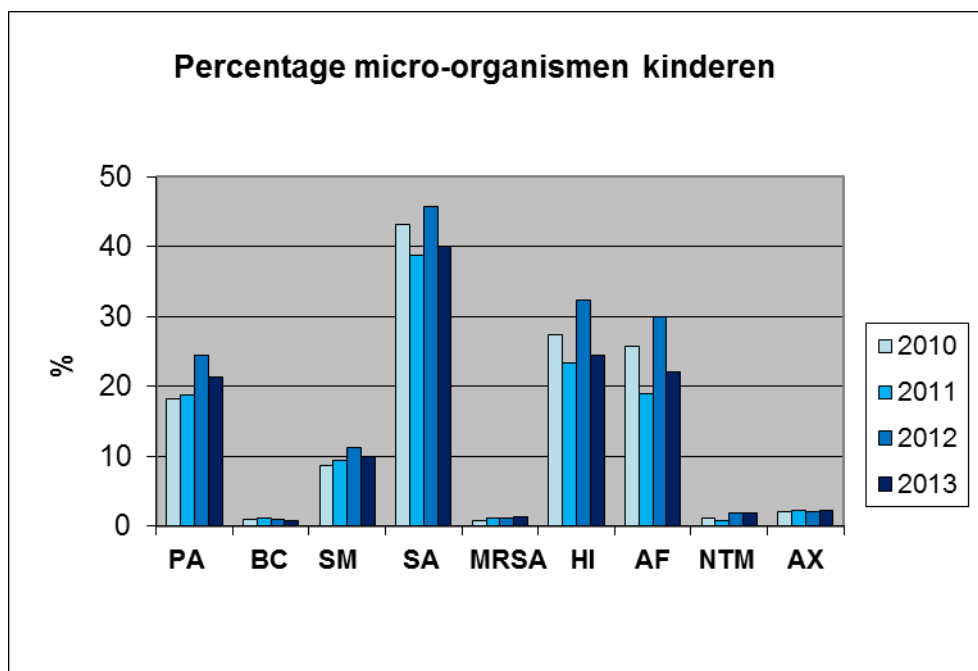
Figuur 7. Verschillen in gemiddelde FEV1-waarden bij kinderen ten opzichte van het grootste centrum (Utrecht) als referentiecentrum.

5.2 Micro-organismen

In de luchtwegen van mensen met CF worden in wisselende mate micro-organismen (bacteriën en schimmels) aangetroffen die leiden tot infecties.

Het voorkomen van een aantal belangrijke micro-organismen bij kinderen is in de onderstaande figuur 8 weergegeven.

Vanaf 2010 worden de definities van de Europese CF Registratie aangehouden. Dit betekent dat chronische infectie met *Pseudomonas aeruginosa* (PA) als aanwezig wordt beschouwd indien meer dan 50% van ten minste vier sputumkweken in het laatste jaar positief waren en/of er sprake is van een significante stijging van anti-pseudomonas antilichamen ("modified Leeds criteria"). Tevens kan de behandelende arts bij onvoldoende aantal kweken oordelen dat er geen aanleiding is om de eerder vastgestelde chronische infectie met PA te herzien.



Figuur 8. Percentage micro-organismen bij kinderen

PA : Pseudomonas aeruginosa

BC : Burkholderia cepacia

SM : Stenotrophomonas maltophilia

SA : Staphylococcus aureus

MRSA: Methicilline resistente Staphylococcus aureus

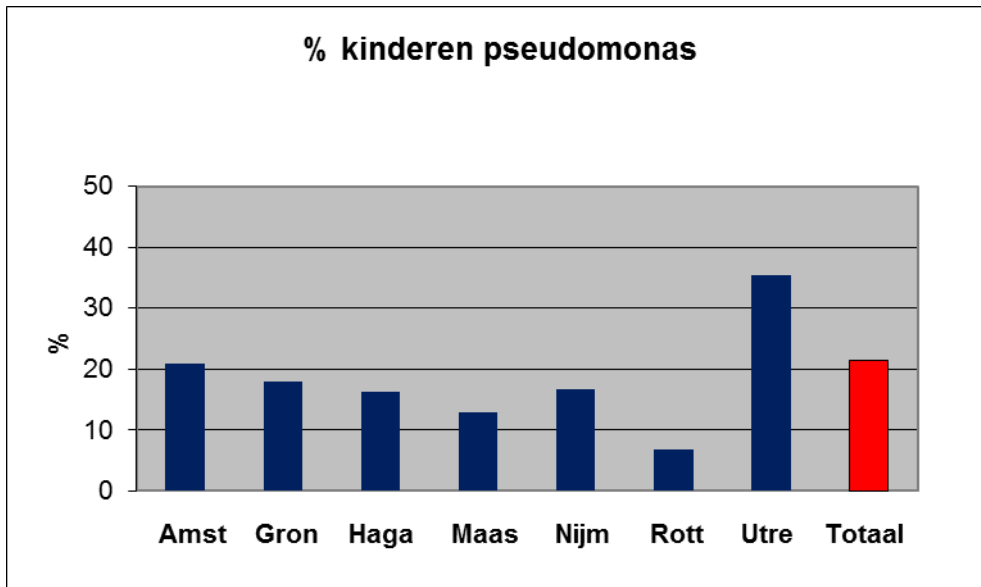
HI : Haemophilus influenzae

AF : Aspergillus fumigatus

NTM : Non-tuberculeuze Mycobacterie

AX : Achromobacter xylosoxidans

Met name *Pseudomonas aeruginosa* (PA) is voor veel kinderen met CF van betekenis voor de behandeling en de prognose. In de onderstaande figuur is het percentage kinderen met chronische PA infectie per centrum weergegeven. Dit verschilt nogal per centrum. De definitie van chronische PA infectie blijft in de praktijk soms lastig, wat van invloed kan zijn op de registratie daar van. Voor de totale groep kinderen bedraagt het percentage patiënten met een chronische PA infectie 21,4%. Dit komt nagenoeg overeen met het percentage kinderen (25,7%, pagina 23) dat wordt behandeld met inhalatie-antibiotica, die over het algemeen gericht zijn tegen PA. Het percentage kinderen van 6 jaar en ouder met een chronische *Pseudomonas* infectie, dat wordt behandeld met inhalatie antibiotica, bedraagt 73 %.



Figuur 9. Percentage Chronische *Pseudomonas aeruginosa* infectie bij kinderen per centrum

5.3 Voedingstoestand

Het optimaliseren van groei en gewicht is belangrijk bij kinderen met CF. Het lichaamsgewicht in verhouding tot de lichaamslengte is één maat voor de voedingstoestand. De Body Mass Index (BMI) is een andere maat voor de voedingstoestand. Deze index wordt berekend door het gewicht (in kg) te delen door het kwadraat van de lichaamslengte (in m).

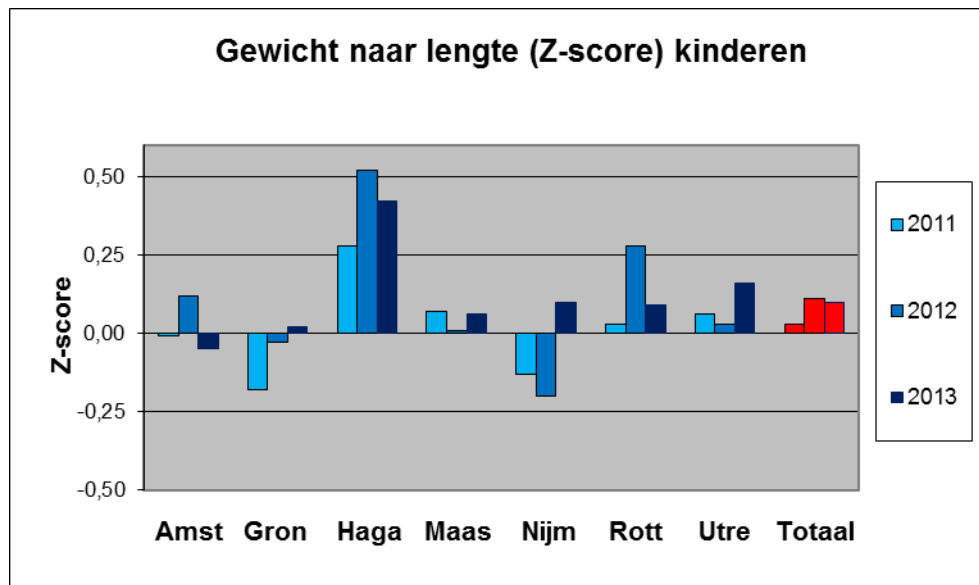
Daarnaast worden lengte voor de leeftijd en gewicht voor de leeftijd weergegeven.

Al deze maten kunnen worden uitgedrukt in een standaardscore, ook wel Z-score genoemd. Een Z-score met de waarde 0 is gemiddeld. Tussen de waarden -2 tot +2 liggen de scores van 97% van de gezonde Nederlandse kinderen.

In de registratie zijn de maten voor lengte en gewicht opgenomen die zijn gemeten ten tijde van het longfunctieonderzoek met de hoogste FEV1-waarde. Voor kinderen die geen longfunctie onderzoek hebben gehad zijn de maten ten tijde van het jaarlijkse grote onderzoek aangehouden.

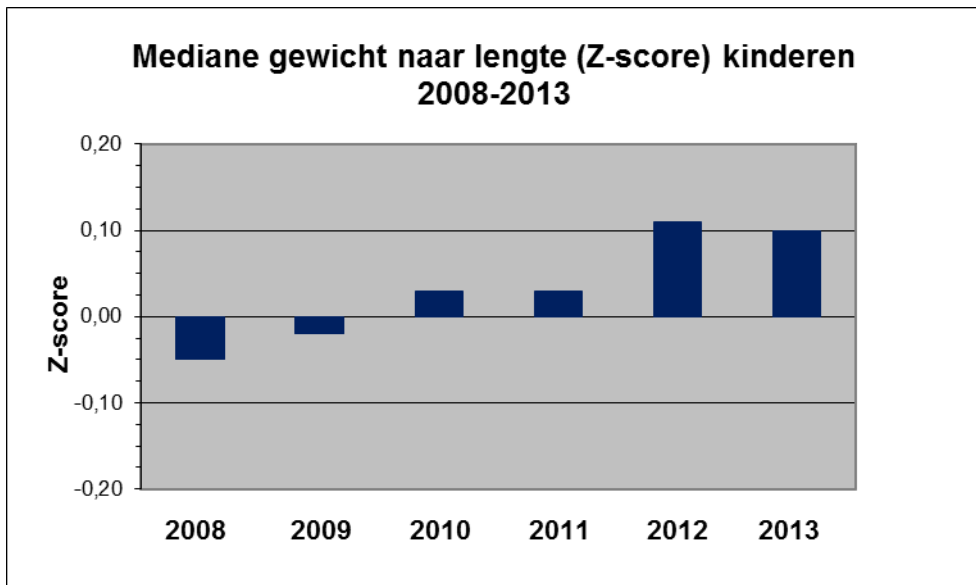
Gewicht naar Lengte

De mediane Z-scores voor gewicht naar lengte (figuur 10) variëren per centrum van -0,05 tot +0,47 (in 2012 waren deze -0,2 tot +0,52). De mediane waarde voor alle centra gezamenlijk bedraagt +0,10 (in 2012 was deze +0,11). Dit wil zeggen dat 50% van de kinderen een waarde heeft die lager is dan +0,10



Figuur 10. Mediane Z-scores voor gewicht naar lengte per centrum over 2011 tot en met 2013

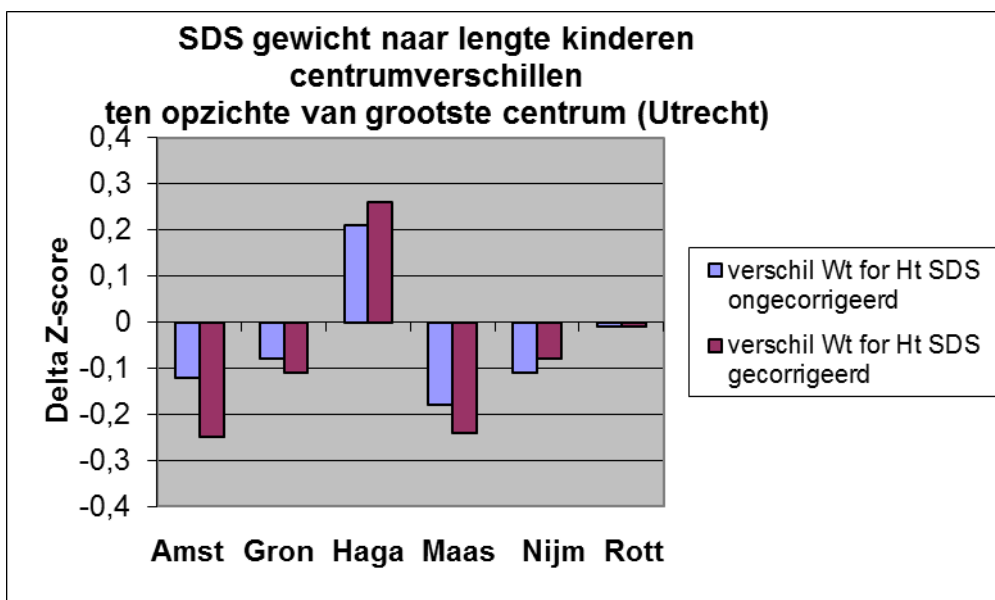
In figuur 11 is de verbetering van de mediane Z-score voor gewicht naar lengte bij alle kinderen over de periode 2008-2013 te zien.



Figuur 11. Mediane Z-scores voor gewicht naar lengte over 2008 tot en met 2013

Uitgesplitst naar leeftijdscohort (0 tot 6 jaar, 6 tot 12 jaar en 12 tot 18 jaar) bedragen de mediane Z-scores voor gewicht naar lengte respectievelijk +0,11, +0,29 en +0,02 (in 2012 waren deze respectievelijk +0,05, +0,22 en +0,11).

Correctie voor mogelijke confounders zoals geslacht, leeftijd, ernst van de mutatieklasse, meconium ileus, pancreassufficiëntie en etnische achtergrond, laat nauwelijks veranderingen zien in de verschillen tussen de centra (figuur 12; zie paragraaf 2 voor een beschrijving van de methodiek).



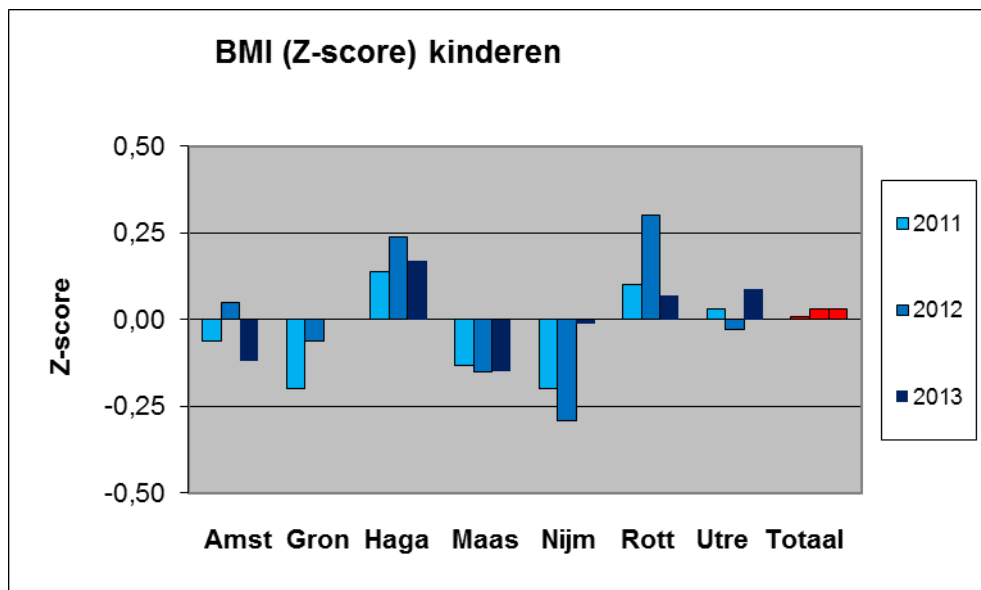
Figuur 12. Verschillen tussen centra in gemiddelde Z-scores voor gewicht naar lengte bij kinderen ten opzichte van het grootste centrum (Utrecht) als referentiecentrum.

BMI

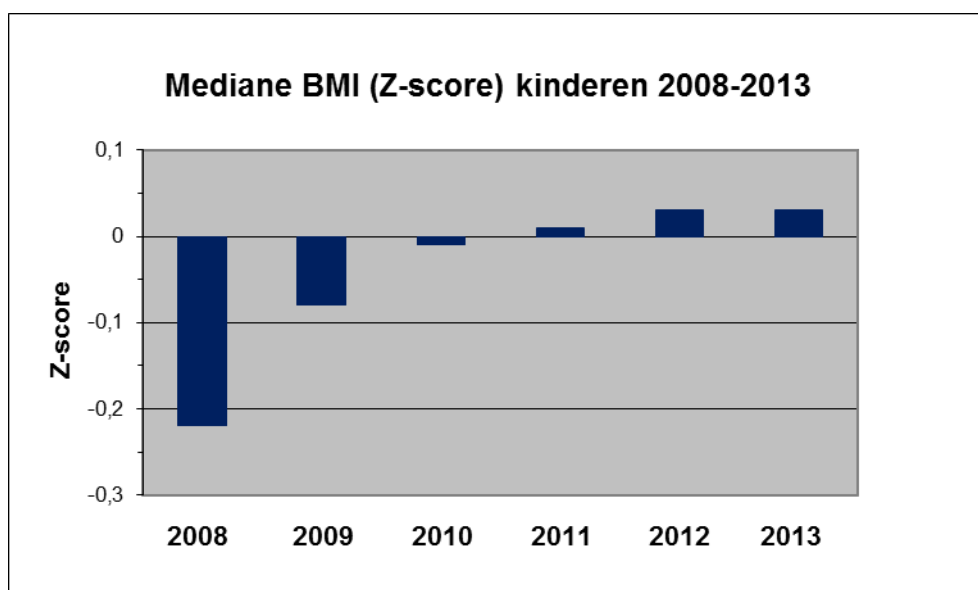
De mediane Z-scores voor de BMI (figuur 13) variëren per centrum van -0,15 tot + 0,15 (in 2012 waren deze -0,29 tot +0,30). De mediane waarde voor alle centra gezamenlijk bedraagt +0,03 (in 2012 was dit ook +0,03).

Uitgesplitst naar leeftijdscohort (0 tot 6 jaar, 6 tot 12 jaar en 12 tot 18 jaar) bedragen de mediane Z-scores voor BMI respectievelijk 0,13, 0,16 en -0,07 (in 2012 waren deze respectievelijk +0,02, 0,14 en -0,07)

Dit betekent dat de gemiddelde voedingstoestand van kinderen met CF vrijwel gelijk is aan die van gezonde leeftijdsgenoten en dat de voedingstoestand van kinderen met CF sinds 2008 aanzienlijk is verbeterd (figuur 14). De voedingstoestand is in 2013 ongeveer gelijk gebleven ten opzichte van 2012.

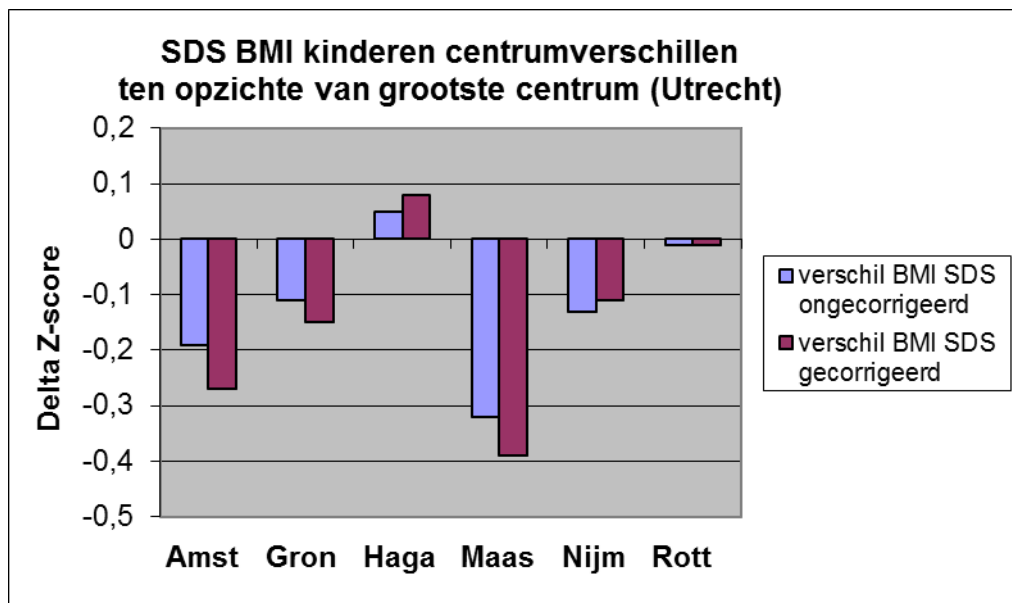


Figuur 13. Mediane Z-scores voor BMI per centrum over 2011 tot en met 2013



Figuur 14. Mediane Z-scores voor BMI over 2008 tot en met 2013

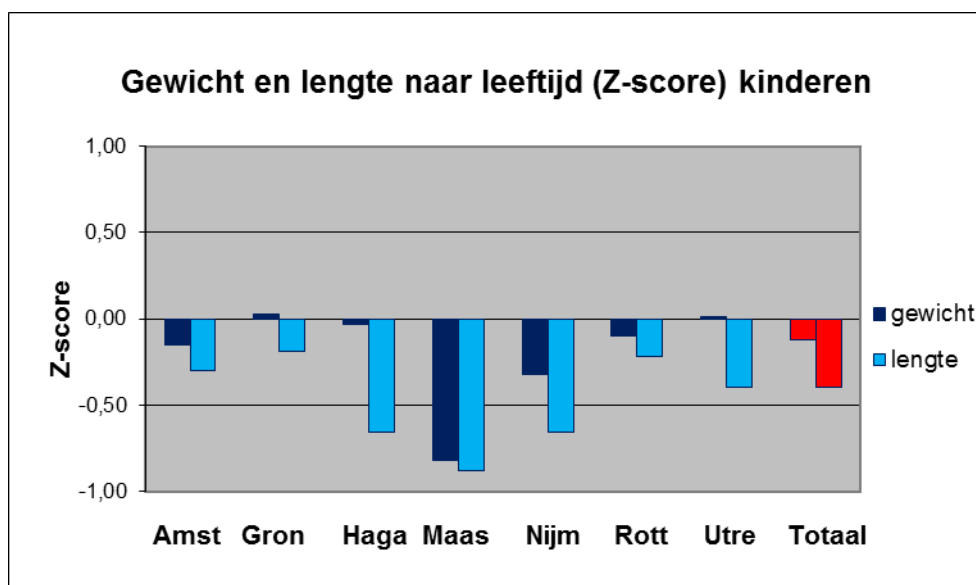
Correctie voor mogelijke confounders zoals geslacht, leeftijd, ernst van de mutatieklasse, meconium ileus, pancreassufficiëntie en etnische achtergrond, laat nauwelijks veranderingen zien in de verschillen tussen de centra (figuur 15; zie hoofdstuk 2 voor een beschrijving van de methodiek).



Figuur 15. Verschillen tussen centra in gemiddelde Z-scores voor BMI bij kinderen ten opzichte van het grootste centrum (Utrecht) als referentiecentrum.

Gewicht en lengte naar leeftijd

In figuur 16 zijn de Z-scores voor gewicht en lengte naar leeftijd weergegeven per centrum en totaal. Hieruit blijkt dat met name de gemiddelde lichaamslengte van kinderen met CF minder is ten opzichte van gezonde leeftijdsgenoten. De verschillen tussen de centra met de langste (Groningen) en kleinste (Maastricht) kinderen zijn wel in zekere mate herkenbaar bij gezonde kinderen uit die regio's.



Figuur 16. Mediane Z-scores voor gewicht en lengte naar leeftijd per centrum over 2013

5.4 Comorbiditeit

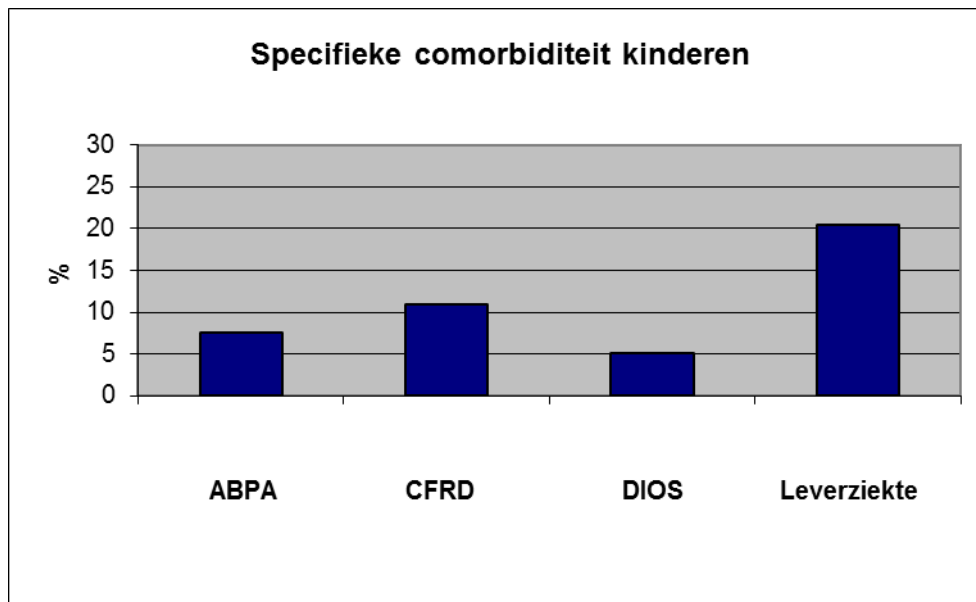
Een aantal kinderen met CF heeft last van zogenaamde “comorbiditeit”. Voorbeelden hiervan zijn: ABPA: Allergische Broncho Pulmonale Aspergillose is een allergische reactie op de Aspergillus schimmel.

CFRD: CF-gerelateerde diabetes. Een aantal patiënten ontwikkelt een speciale aan CF gerelateerde vorm van diabetes. Om CFRD snel te ontdekken wordt in de “Richtlijn diagnostiek en behandeling van Cystic Fibrosis” (2007) aanbevolen om bij kinderen vanaf de leeftijd van 10 jaar zonder diabetes jaarlijks een Orale Glucose Tolerantie Test (OGTT) te doen. Bij 60 procent van de kinderen dat daarvoor in aanmerking kwam is een OGTT gedaan.

DIOS: Distaal Intestinaal Obstructie Syndroom is een ernstige verstopping van het uiteinde van de dunne darm en komt bij mensen met CF nogal eens voor.

Leverziekte: Leverfunctiestoornissen /transaminasestoornissen ontwikkelen zich geleidelijk bij sommige mensen met CF en kunnen tot een ernstig gestoorde werking van de lever leiden.

Als definitie van leverziekte wordt in de CF Registratie gehanteerd: het bestaan van steatose (vervetting) en/of cirrose (verschrompeling).



Figuur 17. Percentage specifieke comorbiditeit bij kinderen

Het percentage kinderen met ABPA varieert per centrum van 3 tot 14%.

Het percentage kinderen met CFRD varieert per centrum van 5 tot 23%.

Het percentage kinderen met DIOS varieert per centrum van 0 tot 11%.

Het percentage kinderen met Leverziekte varieert per centrum van 6 tot 35%.

5.5 Behandeling

Hieronder worden de percentages weergegeven van diverse aspecten van de behandeling van kinderen met een bevestigde diagnose CF (n=628).

	2008	2009	2010	2011	2012	2013
Gebruik van pancreas enzymen	89,3	89,3	89,5	85,8	92,1	89,8
Gebruik van maagzuurremmers	31,0	36,1	37,7	37,6	45,4	42,7
Gebruik van voedingssupplementen	57,6	51,9	52,8	59,9	50,6	48,2
Energieverrijkte drinkvoeding	45,7	50,7	47,6	52,4	43,7	43,3
Voeding via een sonde of stoma	11,9	12,2	11,3	12,3	16,7	13,0
Gebruik van Ursodeoxycholzuur	31,1	26,7	26,8	27,5	28,6	26,8
Vernevelen met slijmverdunners						
RhDNase	59,4	62,2	64,0	63,9	73,1	68,3
Acetylcysteïne	5,2	2,6	0,8	0,3	0,3	0,6
Hypertoon zout	8,1	20,2	20,9	23,5	24,7	20,8
Intraveneuze antibiotica						
In het ziekenhuis	-	-	-	24	22	20,6
In thuisbehandeling	-	-	-	11	7	6,0
Onderhoudsantibiotica						
Tobramycine verneveloplossing	21,4	-			19,6	14,3
Colistin inhalatie	12,3	-			13,0	12,4
Droogpoeder antibiotica					3,9	5,9
Aztreonamlysine inhalatie					1,2	1,7
Inhalatie antibiotica totaal	-	27,7	26,0	25,9	24,8	25,7
Macroliden	25,0	24,1	25,0	24,1	23,7	21,5
Corticosteroiden						
Oraal	2,4	9,1	8,7	7,1	8,1	8,4
Inhalatiemedicatie	19,5	19,7	19,4	14,4	20,4	25,2
Luchtwegverwijders						
Inhalatiemedicatie	33,9	28,0	27,0	29,0	34,0	29,6
Gebruik van extra zuurstof	-	2,6	2,4	1,5	2,3	2,6
Niet-invasieve beademing	0,2	0,3	0,3	0,6	1,1	0,7

5.6 Transplantaties kinderen

Hieronder wordt het aantal kinderen weergegeven dat een transplantatietraject is ingegaan.

Levertransplantatie vóór 2013	0
Levertransplantatie op wachtlijst per 31/12/2013	2
Levertransplantatie in 2013	1
Longtransplantatie vóór 2013	3
Longtransplantatie op wachtlijst per 31/12/2013	0
Longtransplantatie in 2013	2

5.7 Overleden patiënten

In 2013 zijn 4 kinderen met CF overleden.

5. Volwassenen (18 jaar en ouder)

Bij de overzichten in deze paragraaf zijn de gegevens van 726 volwassenen zonder longtransplantatie en met een bevestigde diagnose CF betrokken. De diagnose is bevestigd op basis van CF-mutaties en/of een positieve zweetest. Bij 100 volwassenen was dit (nog) niet het geval. Bij 12 % van de volwassenen met CF is de diagnose gesteld na de leeftijd van 18 jaar.

In de volgende grafieken zijn de centra in een vaste volgorde weergegeven. Aan de rechter kant staat in rood iedere keer het totaal voor alle centra weergegeven.

Bij alle grafieken is de volgorde met de bijbehorende afkortingen van de centra als volgt:

Amst : CF-centrum Amsterdam (AMC en VUMC)
Gron : CF-centrum UMC Groningen
Haga : CF-centrum HagaZiekenhuis Den Haag
Maas : CF-centrum Maastricht UMC
Nijm : CF-centrum Oost Nederland (Nijmegen)
Rott : CF-centrum Erasmus MC Rotterdam
Utre : CF-centrum UMC Utrecht

6.1 Longfunctie

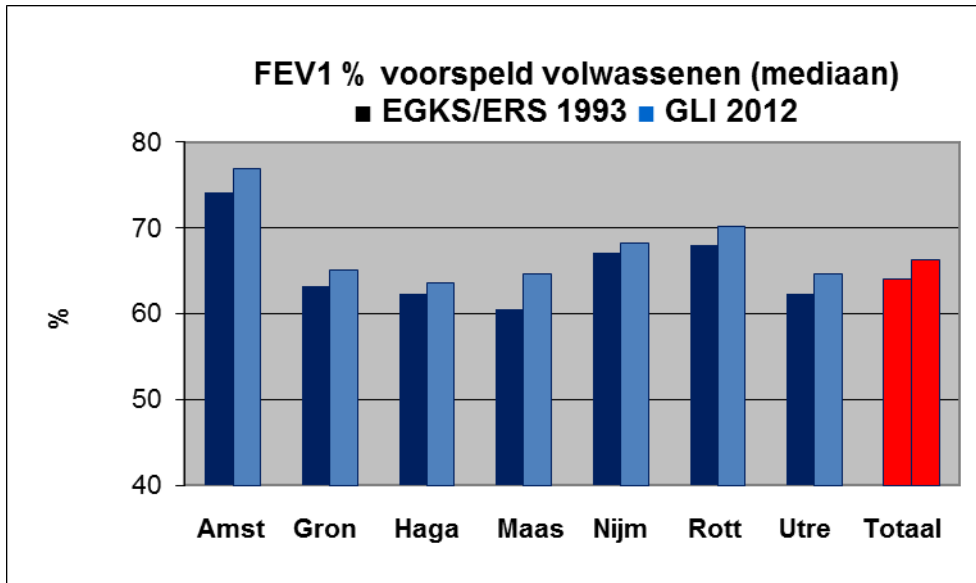
De FEV1-waarde is de hoeveelheid lucht die in 1 seconde maximaal kan worden uitgeblazen en is een belangrijke indicator voor de longfunctie. De FEV1 waarde is weergegeven als percentage van de voorspelde waarde (de referentiewaarde ten opzichte van gezonde leeftijdsgenoten).

De mediane waarde ligt op 64,1%. Dit wil zeggen dat 50% van de volwassenen een waarde heeft die lager is dan 64,1% van de voorspelde waarde. In 2012 was deze 61,6 %.

De mediane FEV1-waarde van volwassenen varieert tussen 60 en 74 % per centrum (in 2012 was dit tussen 55 en 72 % per centrum).

In een toenemend aantal landen worden nieuwe referentiewaarden "Global Lung Initiative" (GLI) gebruikt om de longfunctie als percentage van de voorspelde waarde weer te geven. In figuur 18 zijn de FEV1 waarden weergegeven met de tot nu toe gebruikte referentiewaarden (EGKS/ERS 1993) en met de GLI referentiewaarden uit 2012. Daaruit blijkt dat de mediane waarde voor alle centra gezamenlijk 2,2 % hoger is wanneer de GLI referentiewaarden worden toegepast. De variatie tussen de beide referentiewaarden bedraagt per centrum tussen 1 en 4,1 %.

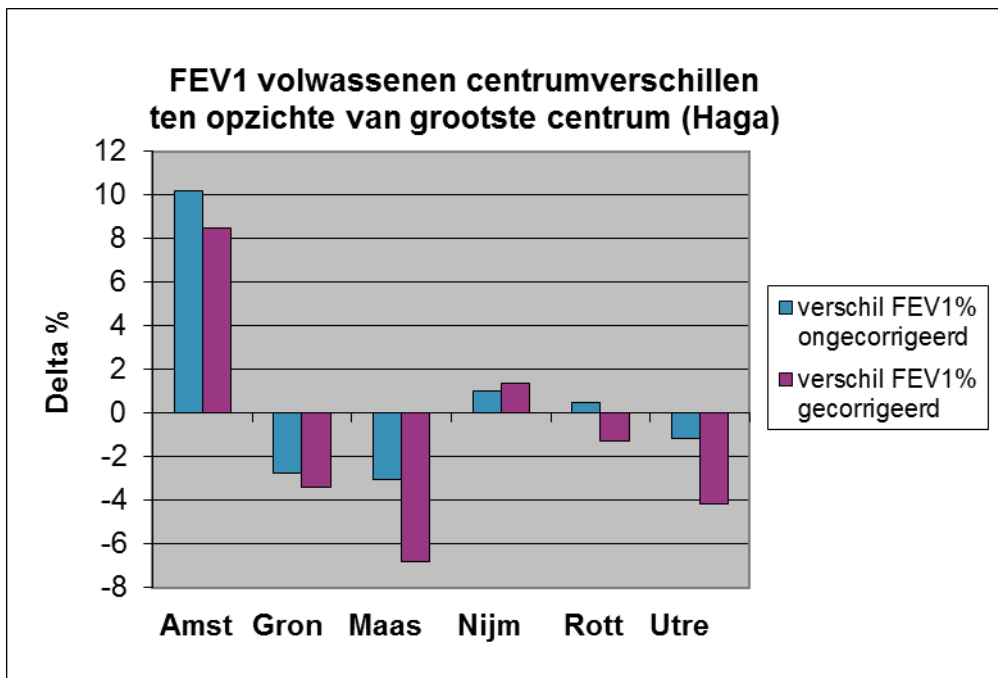
De interkwartielafstand voor alle centra samen bedraagt 33 % en varieert van 26 tot 43 % per centrum. Per verdeling kunnen 4 kwartielen worden onderscheiden. Het eerste kwartiel is die waarde waar beneden 25% van de FEV1-waarden ligt als alle gemeten waarden in volgorde van grootte worden geplaatst, het tweede waaronder 50% van de FEV1-waarden ligt, etc. De interkwartielafstand is een spreidingsmaat en geeft het verschil aan tussen het derde kwartiel (75% van alle waarden) en het eerste kwartiel (25% van alle waarden).



Figuur 18. Mediane FEV1 percentage ten opzichte van referentiewaarden bij gezonde volwassenen per centrum

- Referentiewaarden volgens EGKS / ERS (1993)
- Referentiewaarden volgens GLI (2012)

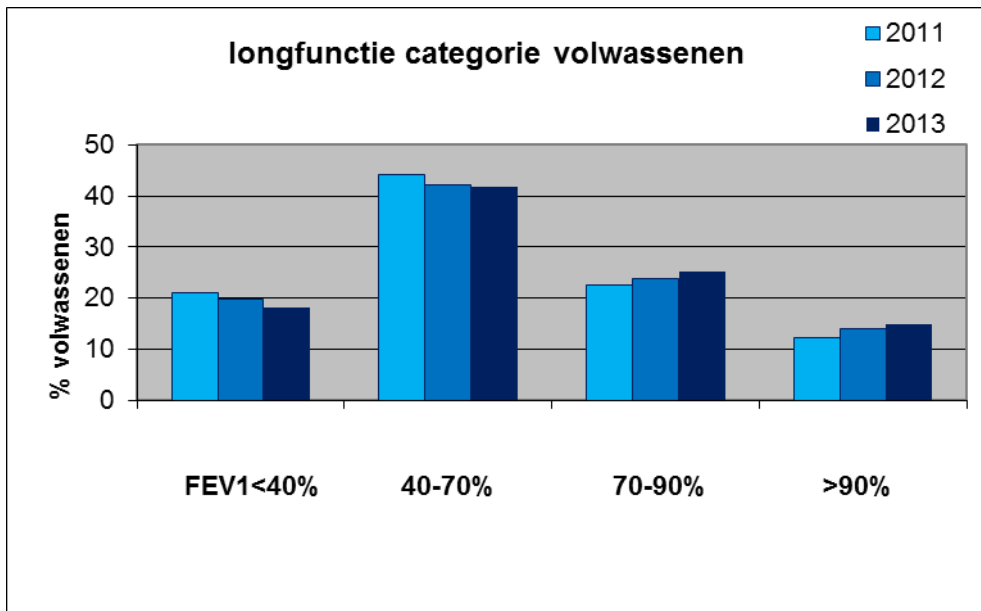
Correctie voor factoren die hier mogelijk van invloed op zijn (confounders zoals geslacht, leeftijd, pancreassufficiëntie en ernst van de mutatie) laat nauwelijks veranderingen zien in de verschillen tussen de centra (Figuur 19; voor een beschrijving van de methodiek zie paragraaf 2).



Figuur 19. Verschillen in gemiddelde FEV1 waarden tussen de centra bij volwassenen ten opzichte van het grootste centrum (Haga) als referentiecentrum.

In figuur 20 is het percentage volwassenen weergegeven per categorie longfunctie (met een FEV1 kleiner dan 40 %, tussen 40 en 70 %, tussen 70 en 90 % en groter dan 90 %). Deze indeling is gekozen, omdat andere landen dit ook aanhouden, waardoor internationale vergelijking mogelijk wordt.

Het is goed om te zien dat de groepen met een FEV1 < 70 % geleidelijk afnemen en dat de groepen met een hogere FEV1 geleidelijk toenemen. Het percentage patiënten met een FEV1 < 40 % varieert van 8 tot 33 % per centrum.



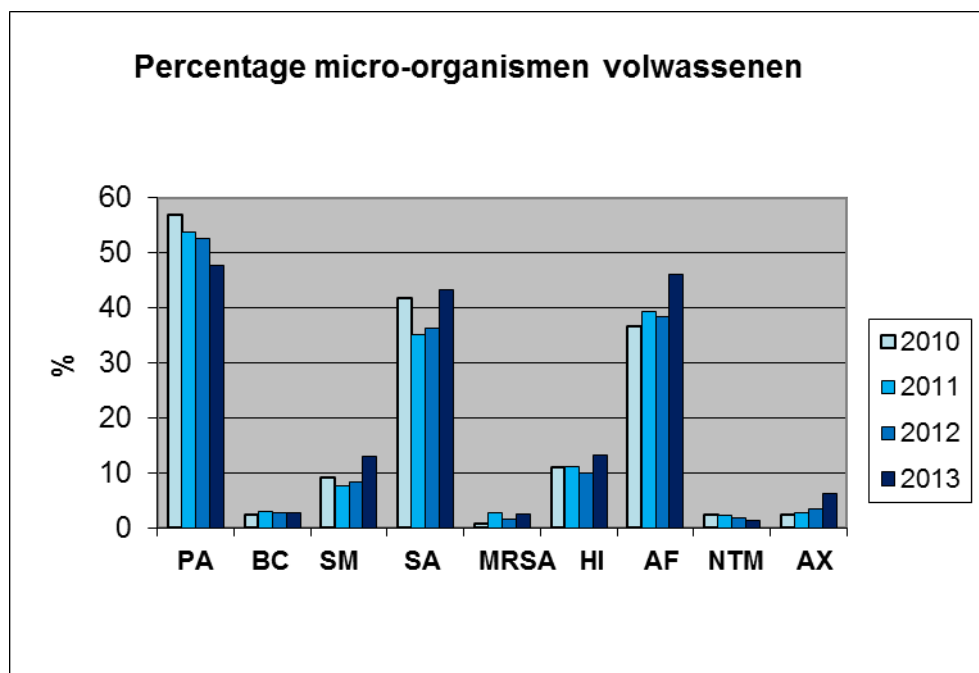
Figuur 20. Percentage volwassenen per longfunctie categorie.

6.2 Micro-organismen

In de luchtwegen van mensen met CF worden in wisselende mate micro-organismen (bacteriën en schimmels) aangetroffen die leiden tot vaak toenemende infecties.

Het vóórkomen van een aantal belangrijke micro-organismen bij volwassenen is in de onderstaande figuur weergegeven.

Vanaf 2010 jaar worden de definities van de Europese CF Registratie aangehouden. Dit betekent dat chronische infectie met *Pseudomonas aeruginosa* als aanwezig wordt beschouwd indien meer dan 50% van de sputumkweken in het laatste jaar positief was en/of er sprake is van een significante stijging van anti-pseudomonas antilichamen ("modified Leeds criteria"). Tevens kan de behandelende arts bij onvoldoende aantal kweken oordelen dat er geen aanleiding is om de eerder vastgestelde chronische infectie met PA te herzien.



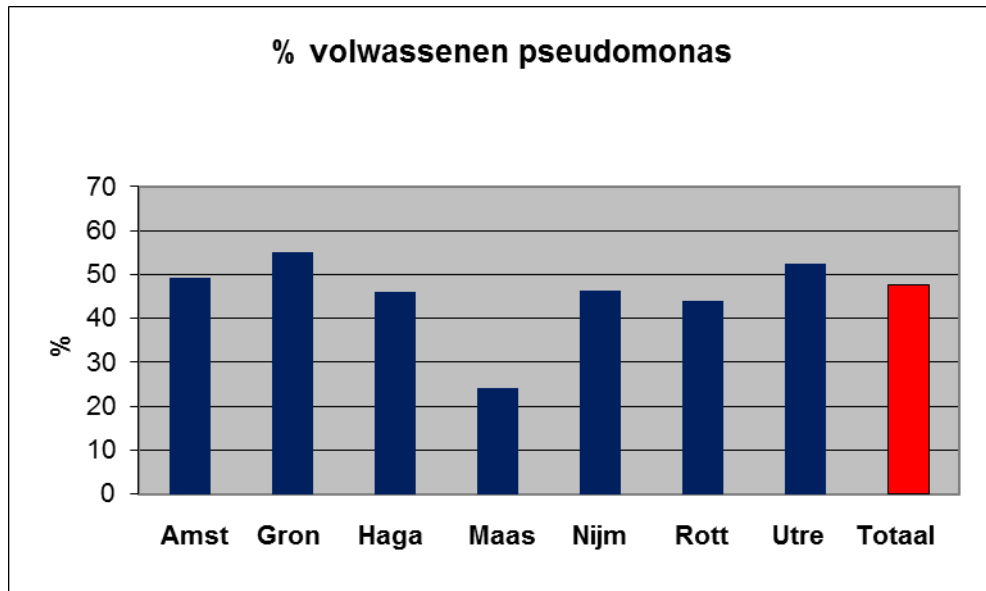
Figuur 21. Percentage micro-organismen bij volwassenen

- PA :** Pseudomonas aeruginosa
- BC :** Burkholderia cepacia
- SM :** Stenotrophomonas maltophilia
- SA :** Staphylococcus aureus
- MRSA:** Meticilline resistente Staphylococcus aureus
- HI :** Haemophilus influenzae
- AF :** Aspergillus fumigatus
- NTM :** Non-tuberculeuze Mycobacterie
- AX :** Achromobacter xylosoxidans

Het percentage volwassenen met een chronische Pseudomonas infectie is geleidelijk afgenomen van 57 naar 47 % .

Het percentage volwassenen waarbij een Stenotrophomonas, Aspergillus en Achromobacter wordt gekweekt, neemt geleidelijk toe.

Met name *Pseudomonas aeruginosa* (PA) heeft voor veel volwassenen met CF impact op de behandeling en de prognose. In figuur 16 is het percentage volwassenen met chronische PA-infectie per centrum weergegeven. Voor de totale groep volwassenen bedraagt dit percentage 48 %. Dit verschilt nogal per centrum. Het percentage volwassenen dat wordt behandeld met inhalatieantibiotica, die over het algemeen gericht zijn tegen PA, bedraagt 58,7% (pagina 31). Het percentage volwassenen met een chronische *Pseudomonas* infectie, dat wordt behandeld met inhalatieantibiotica, bedraagt 84 %

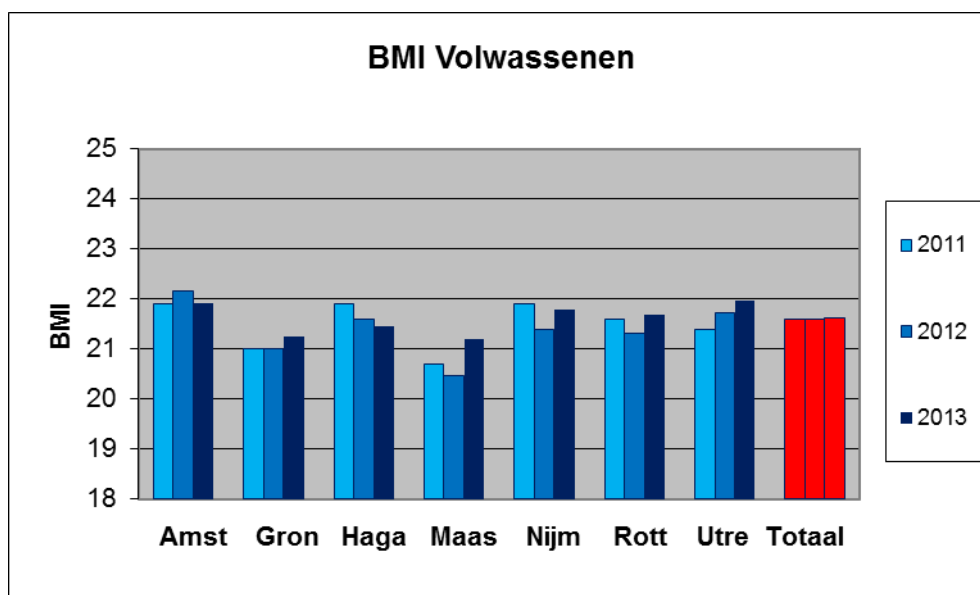


Figuur 22. Percentage Chronische *Pseudomonas aeruginosa* infectie bij volwassenen per centrum

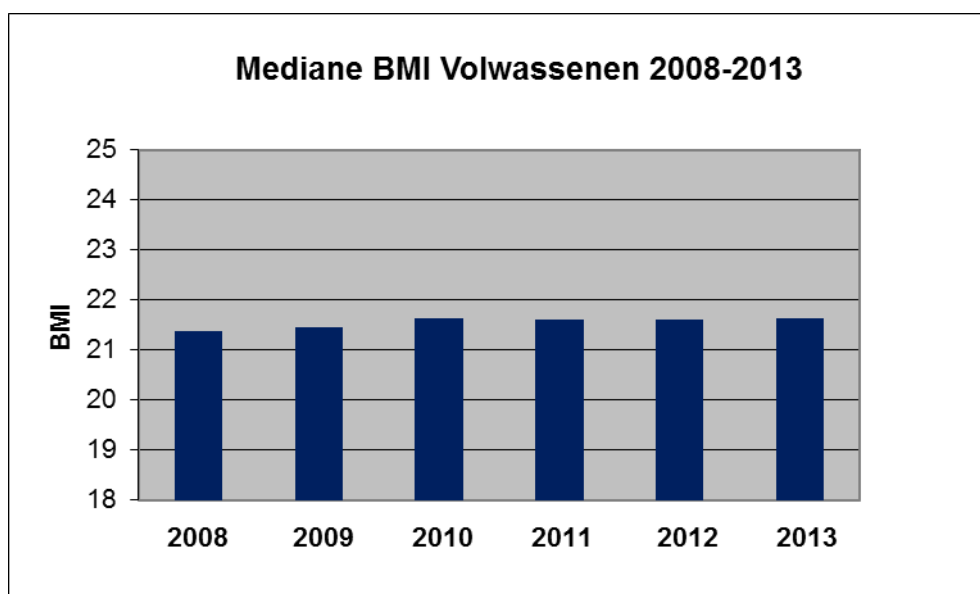
6.3 Voedingstoestand

Het behouden en verbeteren van een goede voedingstoestand is belangrijk bij volwassenen met CF. De voedingstoestand wordt bij volwassenen weergegeven door de Body Mass Index (BMI). De BMI wordt berekend door het lichaamsgewicht (in kilogram) te delen door het kwadraat van de lichaamslengte (in meters).

De mediane BMI-waarden variëren per centrum voor volwassenen (figuur 23) van 21,2 tot 22,0 (in 2012 varieerde dit van 20,5 tot 22,2). Het totaal van alle centra gezamenlijk bedraagt 21,6 (in de voorgaande drie jaren was dit ook 21,6; figuur 24)). Dit wil zeggen dat 50% van de volwassenen een waarde heeft die lager is dan 21,6. BMI-waarden tussen 18,5 en 25 worden als normaal beschouwd. De variatie tussen de centra is de laatste jaren kleiner geworden.

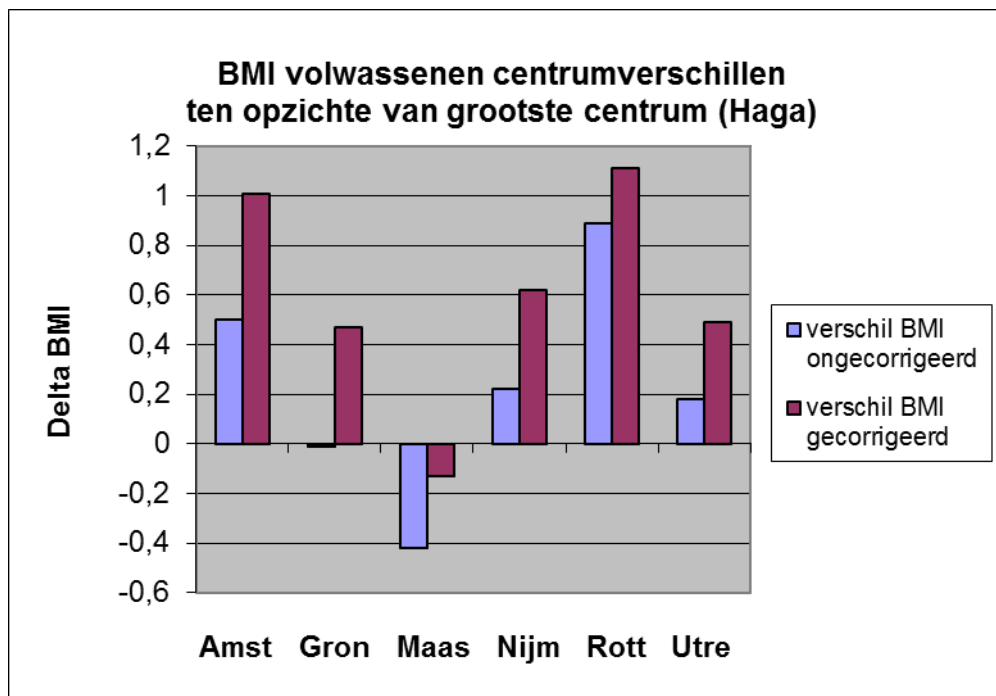


Figuur 23. Mediane BMI-waarden voor volwassenen per centrum van 2010 tot en met 2013.



Figuur 24. Mediane BMI-waarden voor volwassenen van 2008 tot en met 2013.

Correctie voor mogelijke confounders zoals geslacht, leeftijd, pancreassufficiëntie en ernst van de mutatieklasse, laat nauwelijks veranderingen zien in het patroon van de verschillen tussen de centra (figuur 25; zie paragraaf 2 voor een beschrijving van de methodiek).



Figuur 25. Verschillen in gemiddelde BMI-waarden bij volwassenen ten opzichte van het grootste centrum (Haga) als referentiecentrum.

6.4 Comorbiditeit

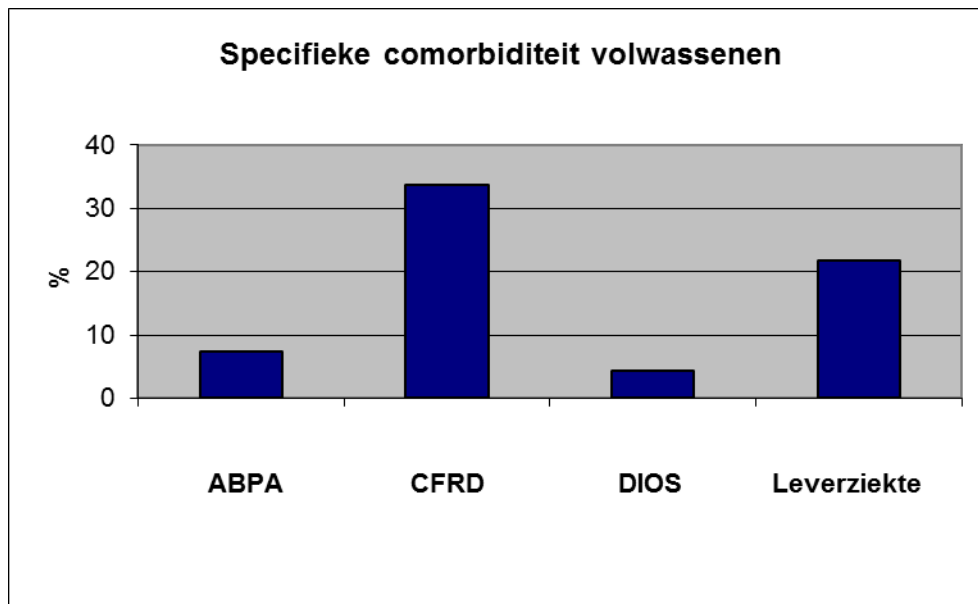
Een aantal volwassenen met CF heeft last van zogenoemde comorbiditeit. Voorbeelden hiervan zijn: ABPA: Allergische Broncho Pulmonale Aspergillose is een allergische reactie op de Aspergillus schimmel.

CFRD: CF-gerelateerde diabetes. Met name bij volwassenen kan zich een speciale vorm van CF-gerelateerde diabetes ontwikkelen. Om CFRD snel te ontdekken wordt in de "Richtlijn diagnostiek en behandeling van Cystic Fibrosis" (2007) aanbevolen om bij volwassenen zonder diabetes jaarlijks een Orale Glucose Tolerantie Test (OGTT) te doen. Bij 50 procent van de volwassenen die daarvoor in aanmerking kwamen is een OGTT gedaan. In 2012 was dit 37 procent.

DIOS: Distaal Intestinaal Obstructie Syndroom is een ernstige verstopping van het uiteinde van de dunne darm en komt bij mensen met CF nogal eens voor.

Leverziekten: Leverfunctiestoornissen en transaminasestoornissen ontwikkelen zich geleidelijk bij sommige mensen met CF en kunnen tot een ernstig gestoorde werking van de lever leiden.

Als definitie van leverziekte wordt in de CF Registratie gehanteerd: het bestaan van steatose (vervetting) en/of cirrose (verschrompeling).



Figuur 26. Percentage specifieke comorbiditeit bij volwassenen

Het percentage volwassenen met ABPA varieert per centrum van 0 tot 14 %.

Het percentage volwassenen met CFRD varieert per centrum van 17 tot 51 %.

Het percentage volwassenen met DIOS varieert per centrum van 0 tot 10 %.

Het percentage volwassenen met Leverziekte varieert per centrum van 11 tot 33 %.

6.5 Behandeling

Hieronder worden de percentages weergegeven van diverse aspecten van de behandeling van volwassenen met CF.

	2008	2009	2010	2011	2012	2013
Gebruik van pancreas enzymen	79,8	82,6	80,5	76,8	80,3	76,7
Gebruik van maagzuurremmers	49,7	47,1	48,8	46,5	48,8	53,0
Gebruik van voedingssupplementen	37,6	42,5	41,2	40,3	47,7	38,2
Energieverrijkte drinkvoeding	32,0	41,5	39,7	38,4	45,0	35,4
Voeding via een sonde of stoma	6,8	12,3	9,2	7,5	7,8	7,3
Gebruik van Ursodeoxycholzuur	31,2	29,6	29,1	29,3	29,2	29,3
Verneveling met slijmverdunners						
RhDNase	50,9	54,6	60,3	60,7	63,8	63,0
Acetylcysteïne	32,0	9,6	6,5	5,3	3,8	3,9
Hypertoon zout	7,2	17,6	26,5	27,5	26,7	28,9
Intraveneuze antibiotica						
In het ziekenhuis	-	-	-	24	22,4	22,5
In thuisbehandeling	-	-	-	25	22,4	22,7
Onderhouds antibiotica						
Tobramycine verneveloplossing	30,6	-	-	-	10,2	12,4
Colistin	32,5	-	-	-	31,3	29,8
Droogpoeder antibiotica					28,1	28,3
Aztreonamlysine inhalatie					10,9	18,3
Inhalatie antibiotica	-	54,4	52,8	56,1	58,8	58,7
Macroliden	58,6	63,8	64,4	63,7	69,3	64,1
Gebruik van corticosteroiden						
Oraal	16,3	17,2	14,8	16,4	12,3	19,4
Inhalatiemedicatie	47,4	44,8	49,4	45,9	44,4	51,7
Gebruik van luchtwegverwijders						
Inhalatiemedicatie	62,8	59,4	63,6	65,5	65,4	56,3
Gebruik van extra zuurstof	-	8,2	8,1	7,2	5,3	5,1
Niet-invasieve beademing	2,2	3,1	1,6	1,2	0,3	1,2

6.6 Transplantaties volwassenen

Hieronder is het aantal volwassenen weergegeven dat een transplantatietraject is ingegaan.

Levertransplantatie vóór 2013	2
Levertransplantatie op wachtlijst per 31/12/2013	1
Levertransplantatie in 2013	2
Longtransplantatie vóór 2013	74
Longtransplantatie op wachtlijst per 31/12/2013	22
Longtransplantatie in 2013	20

N. B.: Een klein aantal patiënten heeft in het verleden een longtransplantatie ondergaan en is nog niet opgenomen in de Nederlandse CF Registratie.

6.7 Overleden patiënten

In 2013 zijn 15 volwassenen met CF overleden.

6.8. Sociaal maatschappelijke situatie

Onderstaand zijn voor werk/studie de percentages weergegeven voor 699 volwassenen.

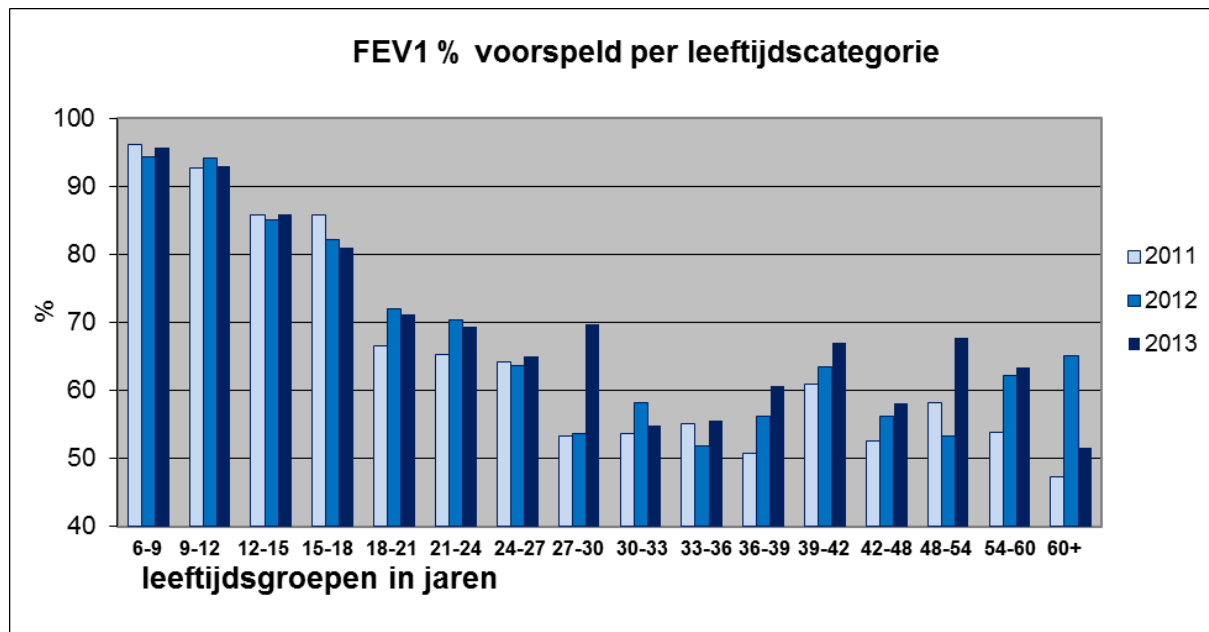
Werk/studie	2010	2011	2012	2013
Werkeloos	6,5	7,8	10,8	14,9
Fulltime werkend	18,8	19,6	17,6	14,9
Parttime werkend	22,6	20,3	21,5	22,2
Fulltime huisman/vrouw	1,9	1,5	1,7	1,0
Student	20,5	22,7	27,3	24,5
Gepensioneerd	0,9	0,4	0,5	1,4
Niet in staat tot werken	16,4	13,7	13,2	10,7
Onbekend	12,4	14,0	7,4	10,4

Burgerlijke staat	2012	2013
Alleenwonend/nooit gehuwd	55,8	53,0
Gehuwd/samenwonend	36,2	34,0
Gescheiden	1,1	1,4
Weduwe/weduwnaar	0,1	0,3
Onbekend	6,8	11,3

7. Longfunctie kinderen en volwassenen

In figuur 27 is de FEV1 (percentage van voorspelde waarde) weergegeven per leeftijdscategorie van 6 tot 73 jaar. Vanaf de leeftijd van 12 jaar neemt de longfunctie in 10 jaar tijd gemiddeld met 20 % af.

De mediane FEV1 voor alle leeftijdsgroepen samen bedraagt 75,9 %. In 2012 was deze 75,5 %.



Figuur 27. Longfunctie (mediane FEV1 % van voorspelde waarde) per leeftijdscategorie

Bijlage 1 : Gehonoreerde aanvragen in 2013 van data uit de Nederlandse CF registratie

[Is there evidence for correct diagnosis in cystic fibrosis registries?](#)

Thomas M, Lemonnier L, **Gulmans** V, Naehrlich L, Vermeulen F, Cuppens H, Castellani C, Norek A, De Boeck K.

J Cystic Fibrosis. 2014 May;13(3):275-80. doi: 10.1016/j.jcf.2013.10.010. Epub 2013 Nov 22.

[Multi-country estimate of different manifestations of aspergillosis in cystic fibrosis.](#)

Armstead J, Morris J, Denning DW.

PLoS One. 2014 Jun 10;9(6):e98502. doi: 10.1371/journal.pone.0098502. eCollection 2014

Verzoek kinderlongziekten MUMC:

Risk Factors for Pulmonary Exacerbations in Children with Cystic Fibrosis.

Status: in bewerking voor publicatie

Verzoek Adviesgroep Neonatale Screening NVK:

Incidentie alle mutaties in de CF registratie.

Status: verwerkt in beleidsdocument

Verzoek kinderlongziekten Radboud UMC:

Case control studie: CF patiënten met colonisatie van schimmels anders dan Aspergillus.

Status: in bewerking voor publicatie

Voor een Nederlandse bijdrage aan dataverzoeken vanuit de Europese CF Registratie, zie :

<https://www.ecfs.eu/projects/ecfs-patient-registry/overview-data-applications>