

Nederlandse Cystic Fibrosis Registratie



Rapportage van het jaar 2017

Voorwoord

Dankzij de medewerking van vrijwel alle mensen die zelf Cystic Fibrosis (CF) hebben en dankzij de inzet van veel mensen die werkzaam zijn in de zeven CF-centra, is deze tiende rapportage van de Nederlandse CF Registratie tot stand gekomen. Hierin zijn de gegevens opgenomen van 1578 van de naar schatting 1600 mensen met CF en CF gerelateerde ziekte in Nederland. Dit rapport gaat dus over ruim 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, zoals leeftijd, geslacht, soort mutatie en ernst van de ziekteverschijnselen.

Sinds 2014 worden de CF-centra niet meer anoniem weergegeven. We doen dit om de transparantie te bevorderen. Sinds 2014 zijn ook gegevens toegevoegd over de zogenoemde indicatoren: dit zijn cijfers die iets zeggen over aspecten van de kwaliteit van de zorg die door CF-centra wordt geleverd. Ik wil hier 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. Het is dus niet per se zo, dat in een centrum waar bijvoorbeeld de hoogste gemiddelde longfunctie wordt gemeten, ook de beste zorg gegeven wordt.

Deze online rapportage bevat meer analyses en informatie dan voorgaande jaren en heeft een andere vormgeving gekregen om de gegevens toegankelijker te maken. Tevens is een interactieve versie met de kerninformatie voor een breed publiek te raadplegen via www.ncfs.nl/over-cystic-fibrosis/cf-registratie-2017

In deze rapportage worden de gegevens per centrum, maar ook op landelijk niveau gepresenteerd. De CF-centra hebben ieder een overzicht ontvangen van hun eigen data ten opzichte van de landelijke gemiddelden. De Nederlandse Cystic Fibrosis Stichting organiseert jaarlijks bijeenkomsten met kinderlongartsen, longartsen, kindermaagdarmlieverartsen en kinderdiëtisten van de centra. Tijdens die bijeenkomsten worden de behandeling, uitkomsten en verschillen tussen de centra in een open en positieve sfeer besproken. Als er relevante verschillen blijken, worden die geanalyseerd en zo mogelijk uitgewerkt in richtlijnen, zoals de ontwikkeling van een nieuwe richtlijn en zorgstandaard, waarin alle aspecten van de diagnostiek, behandeling en begeleiding bij CF worden opgenomen. Deze registratie levert daarvoor ook belangrijke informatie.

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

September 2018

Jacqueline Noordhoek, voorzitter Stuurgroep Nederlandse CF Registratie

Samenstelling van de Stuurgroep Nederlandse CF Registratie

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

Dr. V.A.M. Gulmans, Hoofd Onderzoek en Kwaliteit van Zorg NCFS, secretaris Stuurgroep

Dr. D.D. Zomer-van Ommen, coördinator CF Registratie NCFS

Prof. Dr. H.G.M. Heijerman, longarts, CF-centrum Utrecht

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

Dr. H.M. Janssens, kinderlongarts, CF-centrum Rotterdam

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

Dr. C.M. Majoor, longarts, CF-centrum Amsterdam

Dr. R. van der Meer, longarts, CF-centrum Den Haag

Dr. P.J.F.M. Merkus, kinderlongarts, CF-centrum Nijmegen

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

Dr. H. van der Vaart, longarts, CF-centrum Groningen

Dr. S.W.J. Terheggen-Lagro, kinderlongarts, CF-centrum Amsterdam

Drs. K.M. de Winter-de Groot, kinderlongarts, CF-centrum Utrecht

Samenvatting

Via www.ncfs.nl/over-cystic-fibrosis/cf-registratie-2017 is een interactieve samenvatting met infographics voor een breed publiek te raadplegen.

Inhoud

1.	5
2.	6
Uitkomstparameters en confounderanalyse	6
Begrippen	7
3. Demografische gegevens	8
Kenmerken	8
CF-centra	11
4. Diagnose	13
Screening en symptomen	13
Mutaties	14
5. Longfunctie	17
6. Micro-organismen	21
7. Voedingstoestand	24
Kinderen	24
Volwassenen	26
8. Comorbiditeit	28
9. Behandeling	30
Behandeling	30
Intraveneuze behandelingen en polikliniekbezoek	32
Transplantaties	34
10. Sociaal-maatschappelijke situatie	35
11. 50+ en CF	36

1. Inleiding

De Nederlandse Cystic Fibrosis Stichting (NCFS) coördineert, beheert en financiert de Nederlandse CF Registratie sinds 2007 en geeft jaarlijks een rapport uit over de Nederlandse situatie. De Stuurgroep bepaalt het beleid rond de Registratie en bestaat uit vertegenwoordigers van alle CF-centra en de NCFS.

Alle informatie die uit de landelijke registratie verkregen wordt, is gepseudonimiseerd. Dit betekent dat alleen de behandelaar van het eigen CF-centrum van een patiënt, de gegevens naar een individuele patiënt kan herleiden.

Ieder CF-centrum voert gegevens in van mensen met CF die daar onder behandeling zijn en houdt deze bij om het verloop van de ziekte in de jaren te volgen. De kwaliteit van de data wordt systematisch gecontroleerd door de coördinator van de Registratie bij de NCFS, met geautomatiseerde checks in de software, en door de statistici van de Europese Registratie. Strikte procedures worden uitgevoerd om er zeker van te zijn dat patiëntengegevens voor anderen niet herleidbaar zijn. De Nederlandse en Europese wet- en regelgeving zijn hierop van toepassing.

De Nederlandse CF Registratie is aangemeld bij het College Bescherming Persoonsgegevens, dat erop 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 (gepseudonimiseerde) gegevens in de Registratie. Een klein aantal patiënten (4; 0,3%) heeft deelname aan de Registratie geweigerd. Gegevens van 20 longgetransplanteerde patiënten uit Rotterdam ontbreken in de registratie over 2017.

De Nederlandse CF Registratie levert gegevens aan de Europese CF Registratie (www.ecfs.eu/ecfspr). CF registraties die medische informatie over mensen met CF bevatten, worden al bijgehouden in 31 Europese landen. Hiermee wordt wetenschappelijk onderzoek ondersteund en de zorg en behandeling van mensen met CF verbeterd.

De Nederlandse CF Registratie heeft de definities van de Europese CF Registratie overgenomen (www.ecfs.eu/projects/ecfs-patient-registry/Variables-Definitions). Het gebruik van gegevens van de Nederlandse of Europese Registratie vereist de goedkeuring van de Nederlandse Stuurgroep of de Europese toetsingscommissie. Deze bestaan uit Nederlandse, respectievelijk Europese CF-specialisten. Verzoeken voor gegevens uit de Nederlandse of Europese registratie kunnen worden ingediend via aanvraagformulieren die beschikbaar zijn op de websites [c](#) en www.ecfs.eu/ecfspr. De Registratie verstrekt geen individuele patiëntengegevens.

Ieder jaar wordt een rapportage opgesteld, inclusief een interactieve samenvatting voor een breed publiek. Deze is, ook in het Engels, beschikbaar op de website van de NCFS www.ncfs.nl/over-cystic-fibrosis/cf-registratie-2017. Daar is ook een interactieve presentatie kaart van Nederland met gegevens over de centra te raadplegen www.ncfs.nl/over-cystic-fibrosis/centra. Voor vragen of opmerkingen kan men terecht bij de afdeling Onderzoek en Kwaliteit van de zorg van de NCFS via info@ncfs.nl.

2. Methodes

In de Nederlandse CF Registratie worden medische en sociale gegevens van mensen met CF geregistreerd. De Stuurgroep van de Nederlandse Registratie heeft bepaald welke parameters (variabelen) met bijbehorende definities vastgelegd worden en baseerde zich daarbij voornamelijk op de parameters die in de Europese Registratie worden gebruikt. Zo ontstaat een database met gegevens van ongeveer 45.000 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 28.000 mensen met CF opgenomen.

Ten behoeve van de rapportage van het jaar 2017 hebben de zeven Nederlandse CF-centra gegevens van ongeveer 160 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 in dat jaar gebruikt voor de registratie. Wat betreft de longfunctie zijn voor alle centra dezelfde referentiewaarden aangehouden, namelijk de internationale referentiewaarden volgens de Global Lung Initiative (GLI 2012; <http://erj.ersjournals.com/content/early/2012/06/27/09031936.00080312.abstract?papetoc>).

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 uitkomstparameters, zoals de longfunctiewaarde FEV1 en de Body Mass Index voor de voedingstoestand zijn als ongecorrigeerde waarde weergegeven, alleen van patiënten met een bevestigde diagnose CF en bij wie geen longtransplantatie heeft plaatsgevonden.

Per hoofdstuk is aangegeven welke criteria er zijn gehanteerd voor inclusie of exclusie tijdens de analyse. Voor de meeste analyses zijn alleen de mensen geïncludeerd met een bevestigde diagnose CF zonder historie van longtransplantatie. Als er over volwassenen wordt gesproken gaat het om mensen van 18 jaar en ouder, en als er aan kinderen wordt gerefereerd zijn dat pasgeborenen tot en met 17-jarigen.

Uitkomstparameters en confounderanalyse

Uitkomstparameters zoals FEV1, BMI en Gewicht naar lengte zeggen iets over de kwaliteit van de zorg aan patiënten. Er zijn echter meer factoren die FEV1, BMI en gewicht naar lengte bepalen. Sommige daarvan zijn door het centrum te beïnvloeden (bijvoorbeeld de behandeling), maar andere zijn 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. Andere factoren zoals socio-economische status, actief of passief roken en therapietrouw kunnen ook confounders zijn, maar hierover zijn geen gegevens in de Registratie opgenomen.

In overleg met de afdeling klinische epidemiologie 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 en etnische achtergrond). De analyses zijn afzonderlijk gedaan voor kinderen en volwassenen. Patiënten die een longtransplantatie hebben ondergaan zijn niet bij de analyses betrokken, omdat dit een vertekend beeld zou geven. De variabele "leeftijd van diagnose" is niet in de analyse betrokken, omdat bij een aantal centra onvoldoende gegevens beschikbaar zijn. De mediane leeftijd waarop de diagnose gesteld wordt, verschilt overigens nauwelijks van de centra waarvan de gegevens wel beschikbaar zijn.

Er is gekeken naar de verschillen tussen de centra met een multivariabel lineair regressiemodel, bij 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 en Engelse CF Registratie.

Begrippen

In dit rapport worden er diverse wiskundige begrippen gebruikt.

Z-score:

De Standaard Deviatie Score (SDS), 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.

Mediaan:

De mediane waarde geeft aan dat 50% van de mensen een waarde heeft die lager is dan die waarde en 50% heeft een waarde die hoger is. Met name wanneer de waarden niet normaal zijn verdeeld, is het beter om mediaan scores te gebruiken dan gemiddelden.

3. Demografische gegevens

In dit hoofdstuk worden de demografische gegevens beschreven van mensen met CF die in 2017 zijn opgenomen in de Nederlandse CF Registratie.

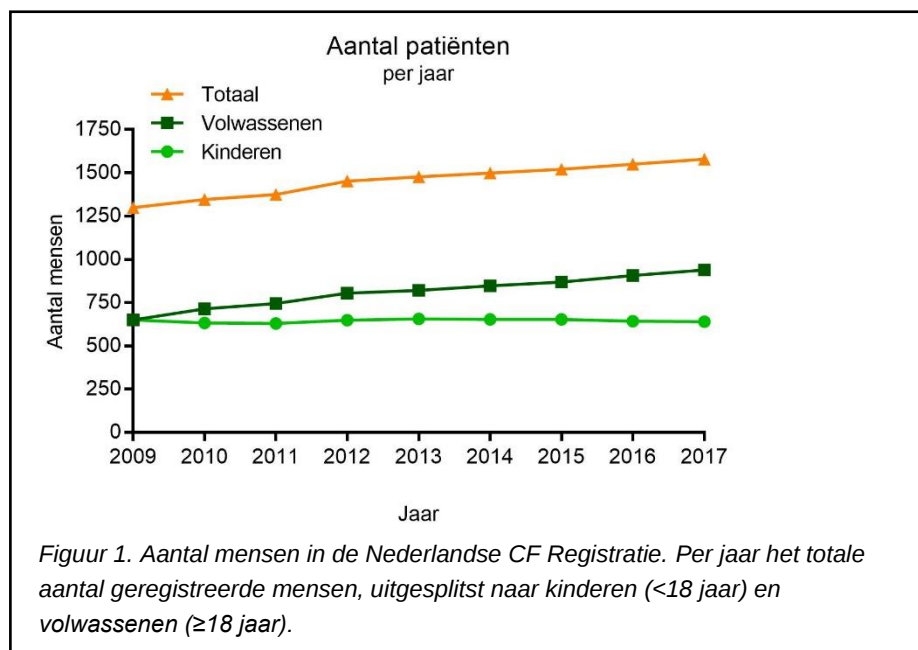
In de 'Richtlijn Diagnostiek en Behandeling van CF' (2007) en in het rapport 'Centrumzorg' (NCFS 2003), wordt aanbevolen dat mensen met CF ten minste eenmaal per jaar een CF-centrum bezoeken.

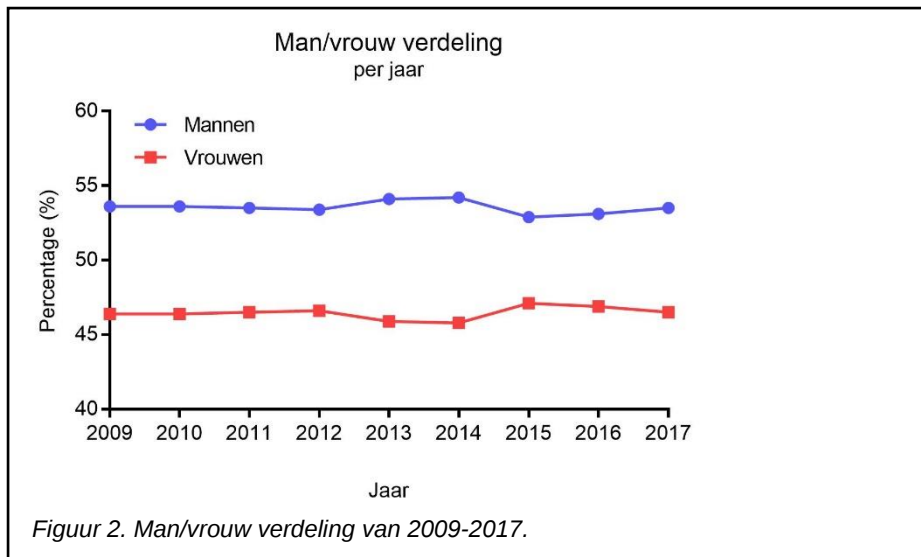
Zeven CF-centra in Nederland hebben mensen met CF of CF-gerelateerde ziekte in behandeling. In 2017 zijn er 1578 mensen met CF of CF-gerelateerde ziekte opgenomen in de registratie, waarvan 639 kinderen (<18 jaar) en 939 volwassenen (≥18 jaar). 4 mensen hebben geen toestemming gegeven en van 20 longgetransplanteerde mensen ontbreken de gegevens. In totaal waren er in 2017 dus ongeveer 1600 mensen met CF of CF-gerelateerde ziekte in Nederland en is ongeveer 98,5% opgenomen in de Nederlandse CF Registratie.

Voor de analyses in dit hoofdstuk zijn alle geregistreerde patiënten geïncludeerd.

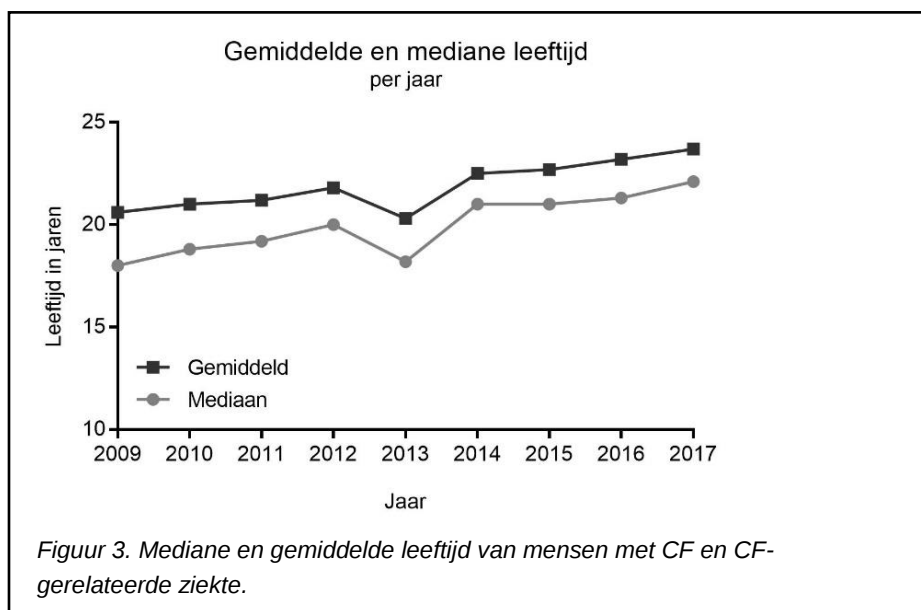
Kenmerken

Het aantal geregistreerde mensen neemt elk jaar iets toe, in 2017 zijn dat er 1578 (Fig. 1). De toename wordt veroorzaakt door het stijgend aantal volwassenen, het aantal kinderen blijft door de jaren heen ongeveer gelijk. De verdeling van mannen en vrouwen in de Registratie is ook stabiel, iets meer dan de helft is man (Fig. 2). In 2017 stonden er 843 mannen en jongens geregistreerd.

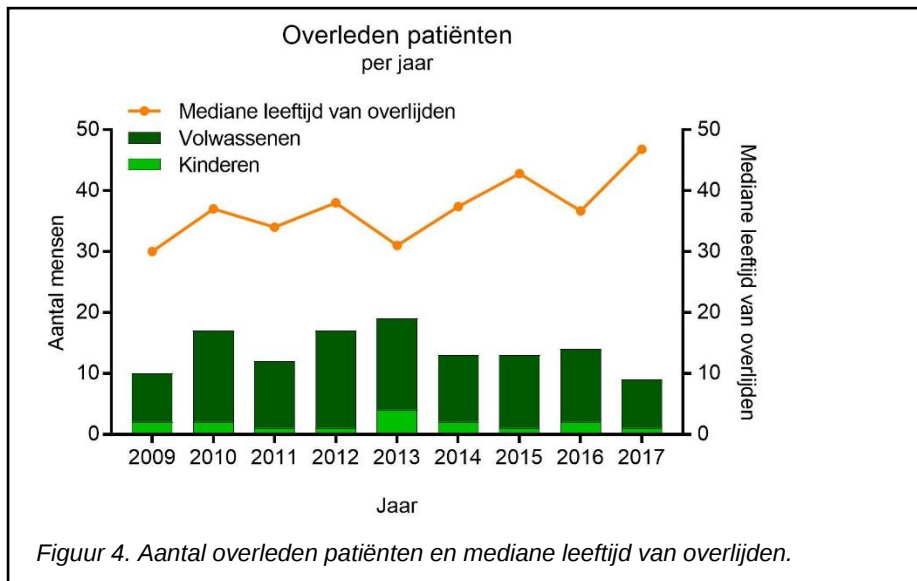




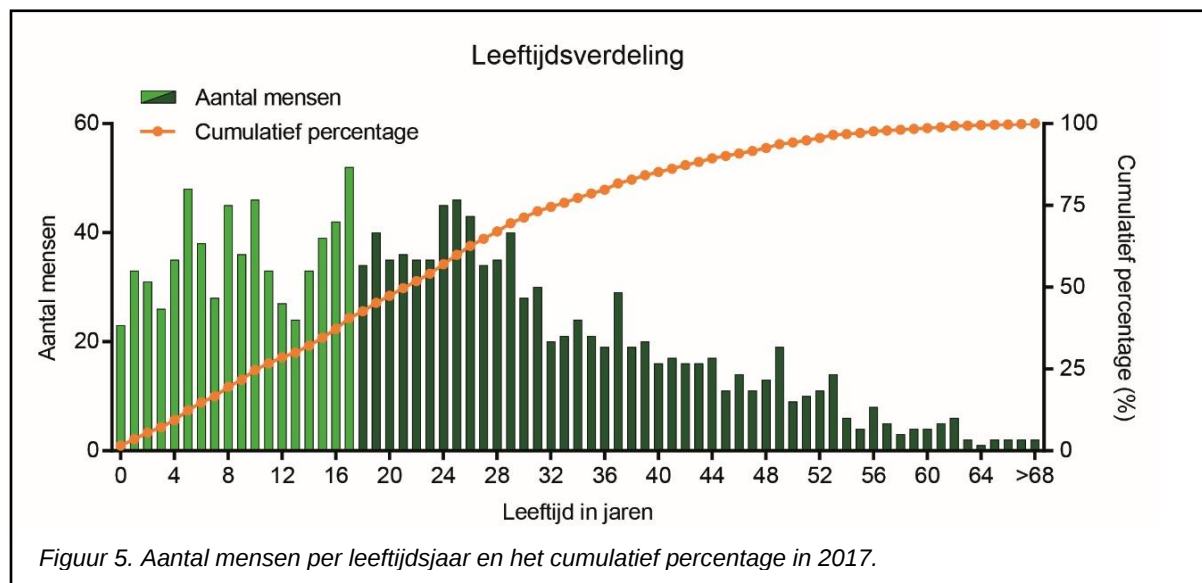
De leeftijd van mensen met CF en CF-gerelateerde ziekte neemt langzaam toe, zowel het gemiddelde als de mediane waarde gaan omhoog (Fig. 3). In 2017 was de gemiddelde leeftijd 23,7 en de mediane leeftijd 22,1 jaar.



De laatste jaren overlijden er 10-20 mensen met CF per jaar (Fig. 4). De afgelopen vier jaar overleden er elk jaar minder dan 15 mensen. Daarnaast neemt, over de gehele periode bekeken, de mediane leeftijd van overlijden toe.



In Figuur 5 is het aantal mensen per leeftijdsjaar weergegeven volgens de gegevens van 2017. Ook het cumulatief percentage is te zien, waaruit onder andere is af te leiden dat in 2017 de helft van de mensen jonger dan 22 jaar was.



CF-centra

Het aantal kinderen en volwassenen dat elk CF-centrum onder behandeling heeft, staat weergegeven in Tabel 1 en Figuur 6. De verdeling tussen de verschillende centra blijft vrij stabiel door de jaren heen (Tabel 1).

Tabel 1. Verdeling per centrum vanaf 2014, uitgesplitst naar het kindercentrum en het volwassenencentrum.

	2014	2015	2016	2017
UMC Utrecht				
Kinderen	206	196	190	191
Volwassenen	231	245	260	281
Erasmus MC				
Kinderen	149	143	140	149
Volwassenen	121	120	139	138
HagaZiekenhuis				
Kinderen	55	63	59	55
Volwassenen	210	210	217	215
Amsterdam				
Kinderen	102	105	104	100
Volwassenen	100	106	109	116
UMC Groningen				
Kinderen	69	73	74	72
Volwassenen	88	84	83	80
Radboud UMC Nijmegen				
Kinderen	47	49	52	58
Volwassenen	50	57	56	56
Maastricht UMC				
Kinderen	34	28	26	27
Volwassenen	37	42	40	40
TOTAAL	1499	1521	1549	1578



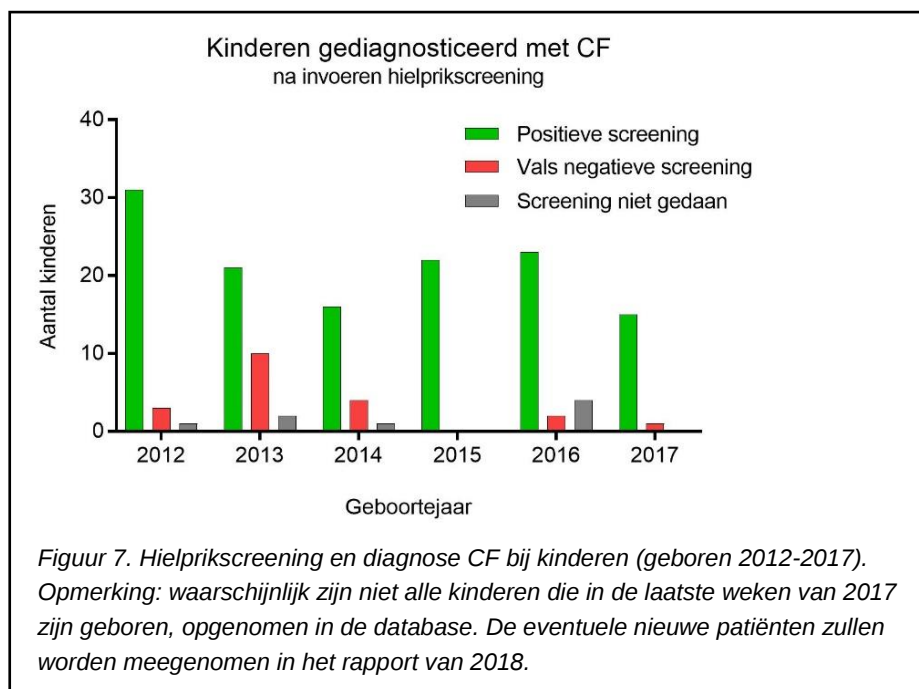
Figuur 6. Het aantal mensen per CF centrum in 2017.

4. Diagnose

In de Nederlandse CF Registratie zijn mensen geregistreerd die CF hebben of een CF-gerelateerde ziekte. Voor de analyses in dit hoofdstuk worden alleen de mensen geïnccludeerd die een bevestigde diagnose hebben. Iemand krijgt de diagnose CF als een arts vaststelt dat hij/zij twee CF-veroorzakende *CFTR* mutaties heeft, en/of een zweetchloride hoger dan 60 mmol/L, en/of klinische symptomen. Sinds 2011 worden pasgeborenen in Nederland via de hielprikscreening gescreend op CF. Daarnaast kan CF ook worden ontdekt bij oudere kinderen en volwassenen, als zij vóór 2011 zijn geboren, of doordat het kind bij de screening is gemist (vals negatief), of dat de test niet is uitgevoerd (bijvoorbeeld in geval van immigratie).

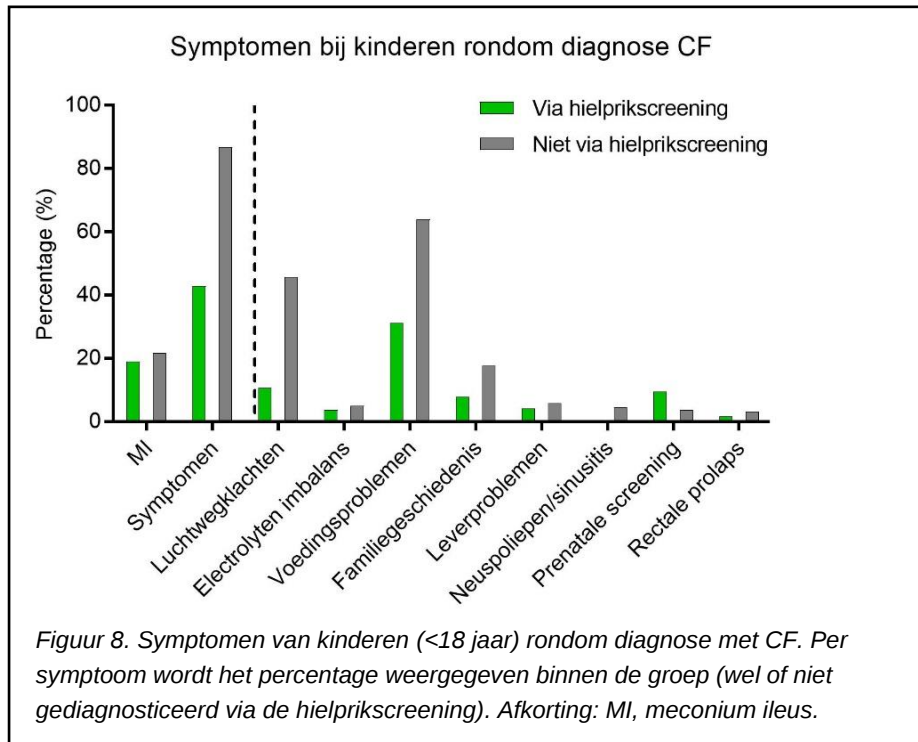
Screening en symptomen

In Figuur 7 is weergegeven hoeveel kinderen met CF (geboortjaar 2012-2017) via de hielprikscreening zijn gediagnosticeerd, of als vals negatief zijn beoordeeld of geen hielprikscreening hebben gehad. Het aantal kinderen dat vals negatief uit de hielprikscreening kwam is sinds 2015 zeer laag. Het totaal aantal kinderen dat in 2012-2017 is gediagnosticeerd met CF ligt hoger, aangezien er nog 26 kinderen in de Registratie staan die vóór 2012 zijn geboren maar in 2012-2017 gediagnosticeerd zijn. Daarnaast wordt sinds dit jaar ook geregistreerd wie er CFSPID heeft (*CF Screen Positive, Inconclusive Diagnosis*). Dat zijn kinderen bij wie na de screening geen duidelijke diagnose CF is gesteld, maar die in de toekomst mogelijk symptomen van CF zouden kunnen krijgen. Momenteel zijn dat 24 kinderen. Het aantal kinderen dat in 2017 is gediagnosticeerd met CF is mogelijk onderschat, door geboortes aan het eind van het jaar 2017 waarbij de diagnose CF een paar weken later is vastgesteld. Dit verschil zal in het rapport van het jaar 2018 worden gecorrigeerd.



Het aantal kinderen (<18 jaar) in 2017 in de Nederlandse CF Registratie is 639. Daarvan hebben er 590 een bevestigde diagnose, 187 kinderen via de hielprikscreening, en 403 op een andere manier. Voor de volwassenen gaat het om 939 mensen, waarvan 886 met een bevestigde diagnose CF. Bij 12,5% van de volwassenen is de diagnose CF na de leeftijd van 18 jaar gesteld.

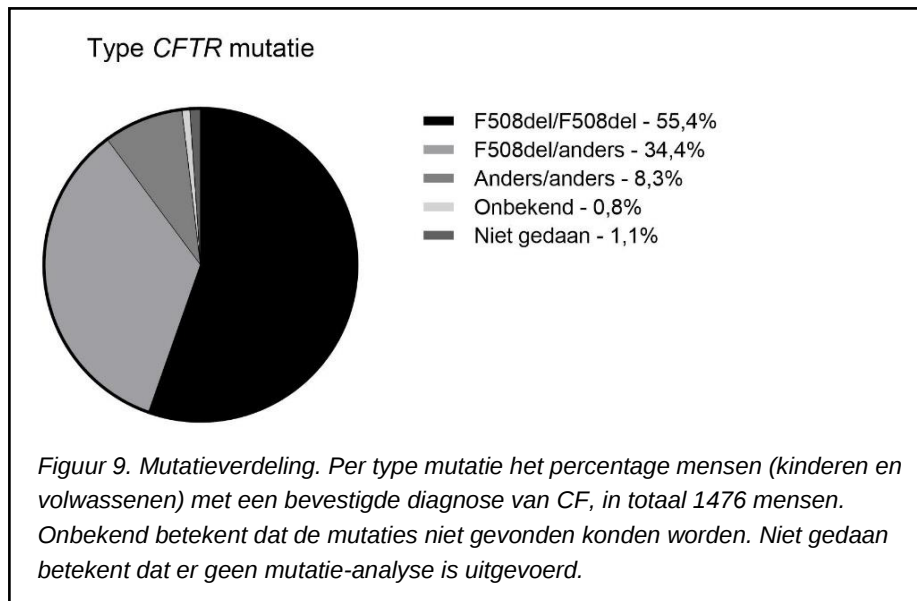
De symptomen, die zichtbaar zijn rondom diagnose, worden ook bijgehouden in de Registratie (Fig. 8). Meconium ileus (MI) is apart van de andere symptomen weergegeven, welke zijn uitgesplitst in de tweede helft van de grafiek. Van de kinderen die niet via de hielprikscreening zijn gediagnosticeerd had 80% symptomen rondom de diagnose, met name luchtwegklachten en voedingsproblemen. Bij de kinderen gediagnosticeerd via de hielprikscreening, had slechts 40% klinische symptomen. De familiegeschiedenis speelt een rol in beide groepen: voor respectievelijk 17,6% en 7,8% van de niet gescreende en gescreende kinderen.



Mutaties

CF wordt veroorzaakt door mutaties in het *CFTR* gen die leiden tot een verstoring in de werking van het chloridekanaal (het CFTR eiwit). Van de 1578 geregistreerde mensen is bij 1476 mensen de diagnose CF bevestigd, waarvan 590 kinderen en 886 volwassenen. Bij ongeveer 98% van de mensen is het genotype bekend in 2017 (Fig. 9), en meer dan de helft van de mensen met CF heeft twee F508del mutaties. Van de overige 1,9% kon bij 0,8% niet worden vastgesteld welke twee mutaties aanwezig zijn (onbekend). Bij de andere 1,1% is er geen mutatie-analyse gedaan, dit zijn allemaal volwassenen.

Het is van belang dat het genotype van iemand met CF bekend is. Want de huidige en aankomende medicijnen, CFTR modulators die de werking van het CFTR eiwit verbeteren, zijn voor specifieke (type) mutaties geschikt.



De *CFTR* mutatie F508del komt het meest voor (Fig. 9). De overige mutaties komen een stuk minder vaak voor, dat is ook zichtbaar in Tabel 2, waar de vijftien meest voorkomende *CFTR* mutaties staan weergegeven. Na F508del is A455E de meest voorkomende mutatie. A455E komt relatief vaak voor in Nederland, ten opzichte van andere landen.

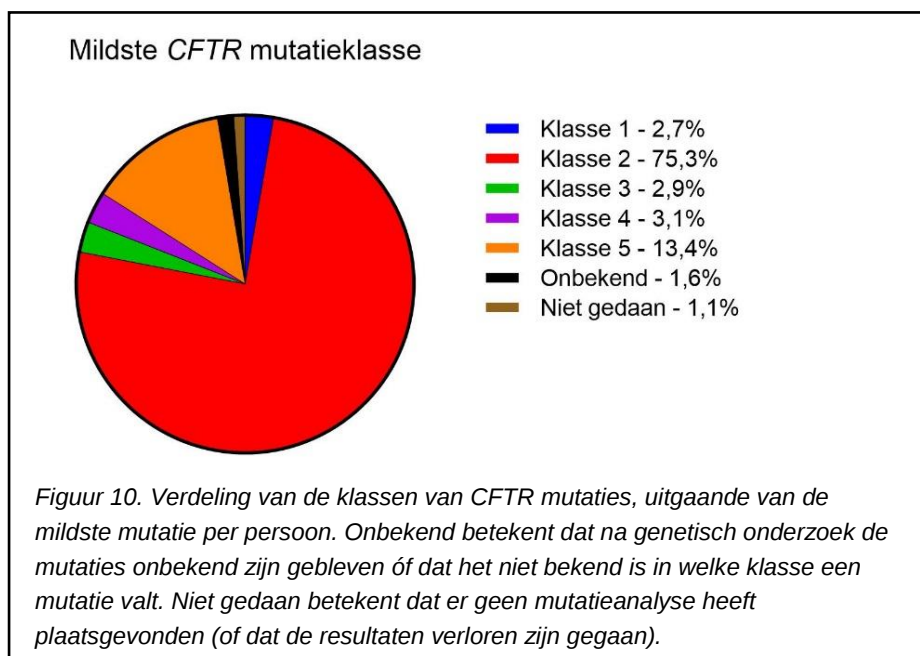
CFTR mutaties kunnen in 5 klassen worden ingedeeld, waarbij er bij de klassen 1, 2 en 3 vrijwel geen functioneel *CFTR* wordt aangemaakt, en bij de klassen 4 en 5 wel, maar veel minder vergeleken met gezonde personen. In de cel wordt van het gen *CFTR* een streng eiwit gemaakt die wordt opgevouwen tot chloridekanaal.

- Klasse 1 mutaties: er wordt geen volledige streng eiwit gemaakt, waardoor er geen chloorkanaal kan worden gevouwen;
- Klasse 2 mutaties: de eiwitstreng wordt niet goed opgevouwen, waardoor het vrijwel niet in de celwand als chloridekanaal terecht komt;
- Klasse 3 mutaties: er worden wel chloridekanalen gemaakt die in de celwand gaan zitten, maar ze gaan vrijwel niet open om chloride door te laten;
- Klasse 4 mutaties: bij deze versies van CF is er wel een beetje chloridetransport, doordat *CFTR* als chloridekanaal wel af en toe open gaat, maar niet vaak genoeg;
- Klasse 5 mutaties: er worden te weinig chloridekanalen aangemaakt, en/of ze blijven minder goed in de celwand zitten.

In Figuur 10 is te zien hoe vaak de verschillende klassen voorkomen in Nederland volgens de gegevens van 2017. Het percentage klassen dat onbekend is, ligt hoger dan het percentage *CFTR* mutaties dat onbekend is (Fig. 9). Dit komt doordat bij een aantal mensen het genotype wel bekend is, maar niet in welke klasse de mutatie(s) valt/vallen.

Tabel 2. Meest voorkomende CFTR mutaties en bijbehorende mutatieklasse.

Mutatie	Frequentie (%)	Mutatieklasse
F508del	72,6	2
A455E	4,1	5
G542X	1,7	1
1717-1G->A	1,6	1
3272-26A->G	1,2	5
R1162X	1,2	1
S1251N	1,2	3
N1303K	1,2	2
R117H	1,0	4
R553X	0,9	1
2789+5G->A	0,7	5
3849+10kbC->T	0,6	5
711+1G->T	0,6	1
E60X	0,6	1
W1282X	0,5	1
onbekend	0,9	N.v.t.
niet gedaan	1,1	N.v.t.
overige bekende mutaties	8,3	N.v.t.
Totaal	100,0	N.v.t.

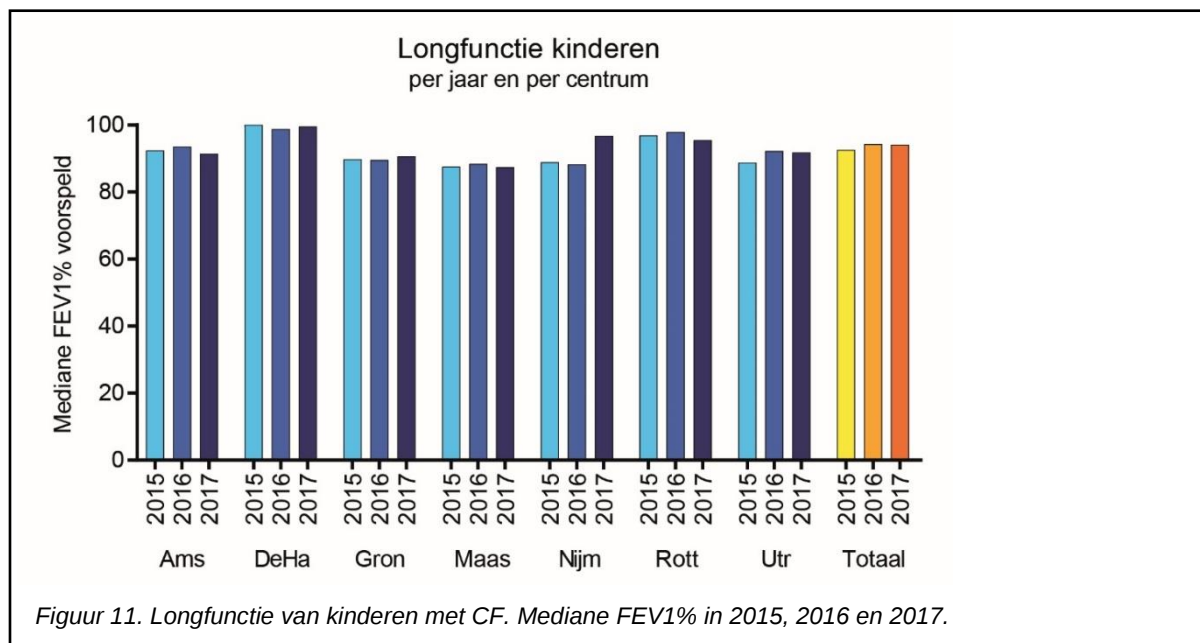


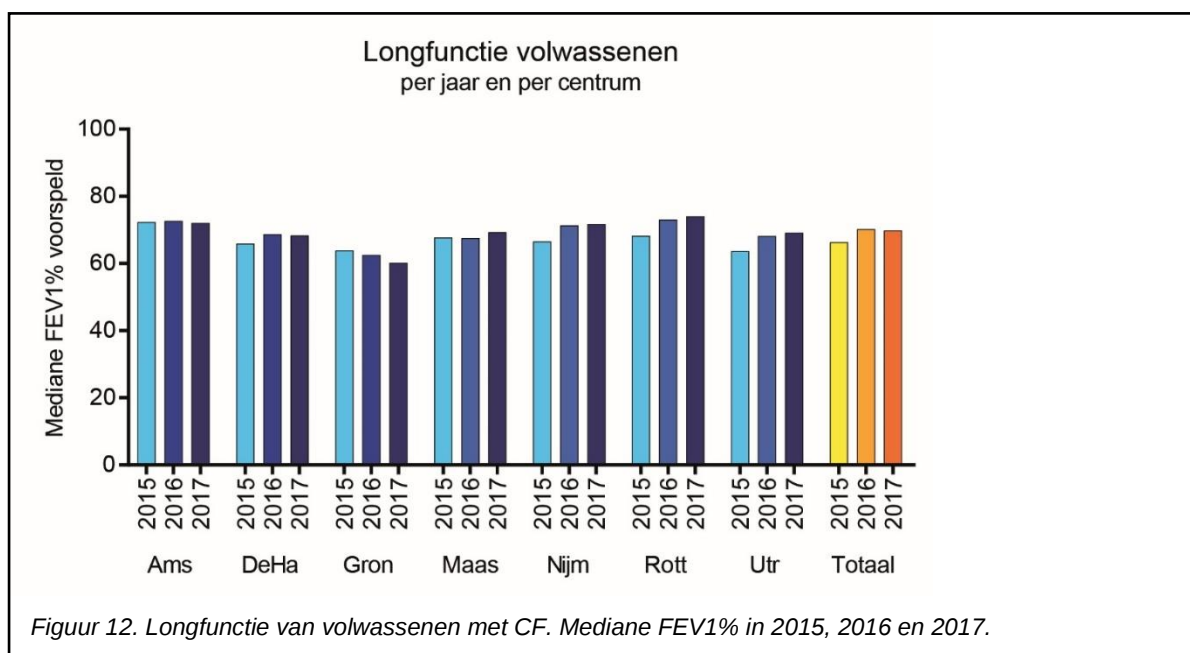
5. Longfunctie

CF uit zich met name in de luchtwegen (en het spijsverteringsstelsel). Door het taaiere slijm blijven bacteriën en schimmels eerder in de luchtwegen vastzitten, waar ze infecties en ontstekingen kunnen veroorzaken. Hierdoor neemt de longfunctie steeds iets af. Om het verloop van CF te volgen, wordt de longfunctie daarom ook vaak gemeten. De meest gebruikte maat is de FEV1 (*forced expiratory volume in 1 second*), als percentage van de voorspelde waarde t.o.v. gezonde leeftijdsgenoten van hetzelfde geslacht en met dezelfde lengte.

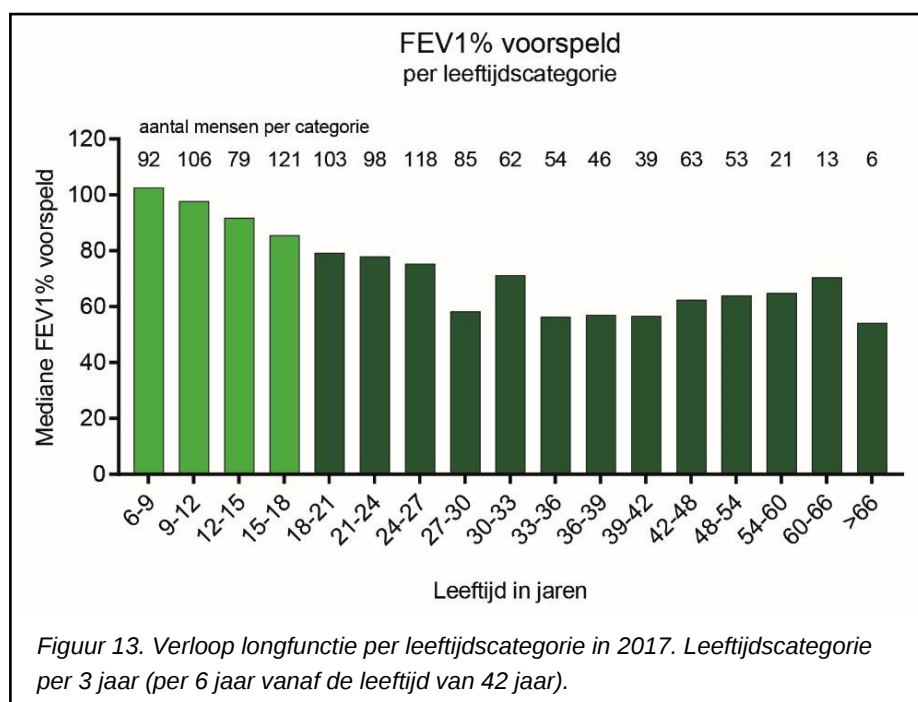
Voor de analyses in dit hoofdstuk zijn mensen met een bevestigde CF diagnose geïnccludeerd, exclusief de longgetransplanteerden, wat neerkomt op 1375 mensen (588 kinderen (<18 jaar) en 787 volwassenen (≥ 18 jaar)). Als gegevens per centrum zijn weergegeven, is altijd dezelfde volgorde gebruikt met de volgende afkortingen: Ams, Amsterdam; DeHa, Den Haag; Gron, Groningen; Maas, Maastricht; Nijm, Nijmegen; Rott, Rotterdam; Utr, Utrecht.

Per centrum kan het FEV1% verschillen. In figuur 11 en figuur 12 staan de mediane FEV1% van de afgelopen drie jaar per centrum en in totaal, voor kinderen (Fig. 11) en volwassenen (Fig. 12). Over het geheel genomen is zowel bij kinderen als volwassenen het FEV1% toegenomen in 2016 en 2017, t.o.v. 2015.

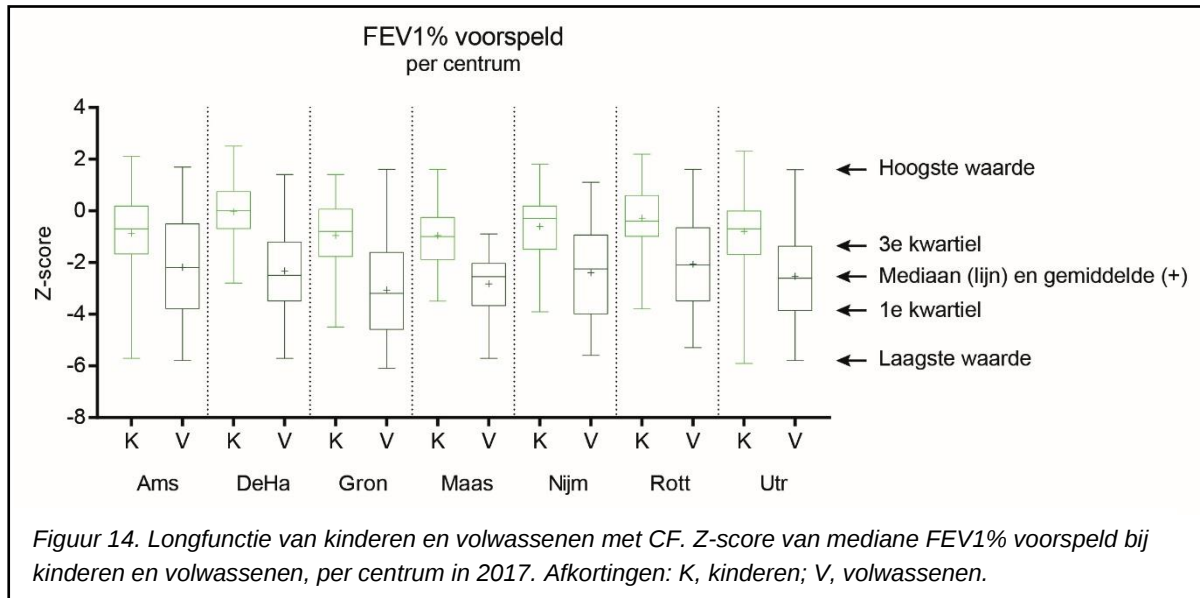




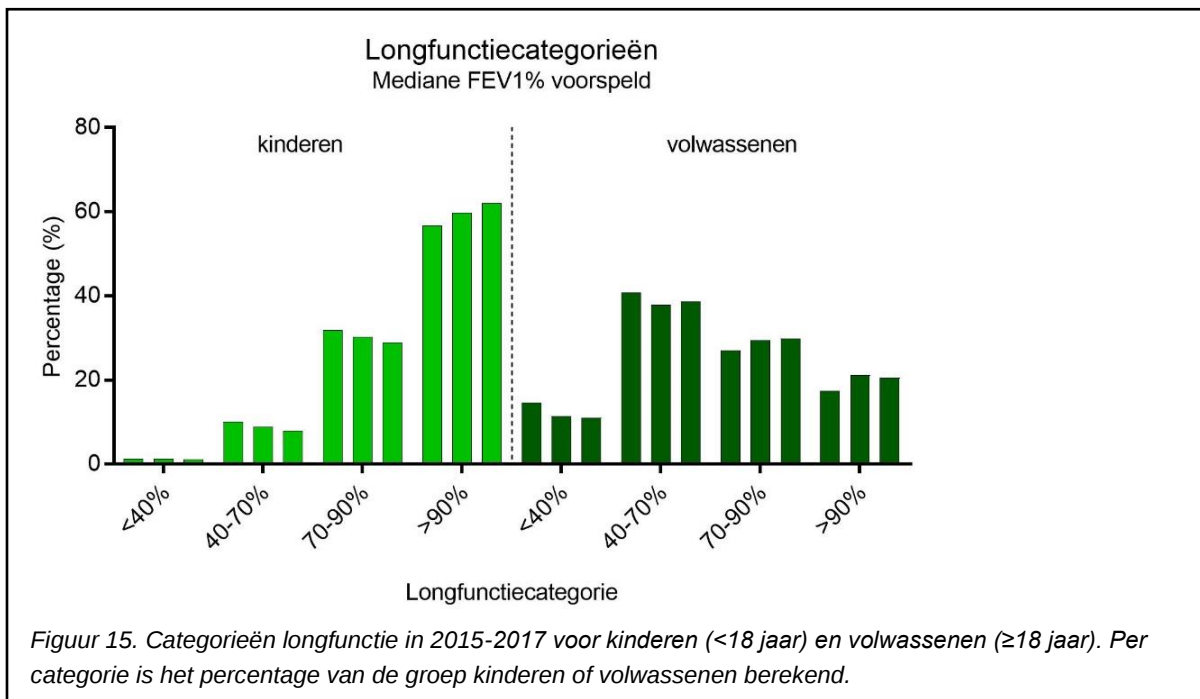
De longfunctie van mensen met CF neemt af met de leeftijd. In Figuur 13 is de longfunctie in 2017 per leeftijdscategorie weergegeven, het aantal mensen staat bij elke categorie genoemd. Met het toenemen van de leeftijd neemt de longfunctie af tot ongeveer 60% bij mensen van 27-30 jaar oud.



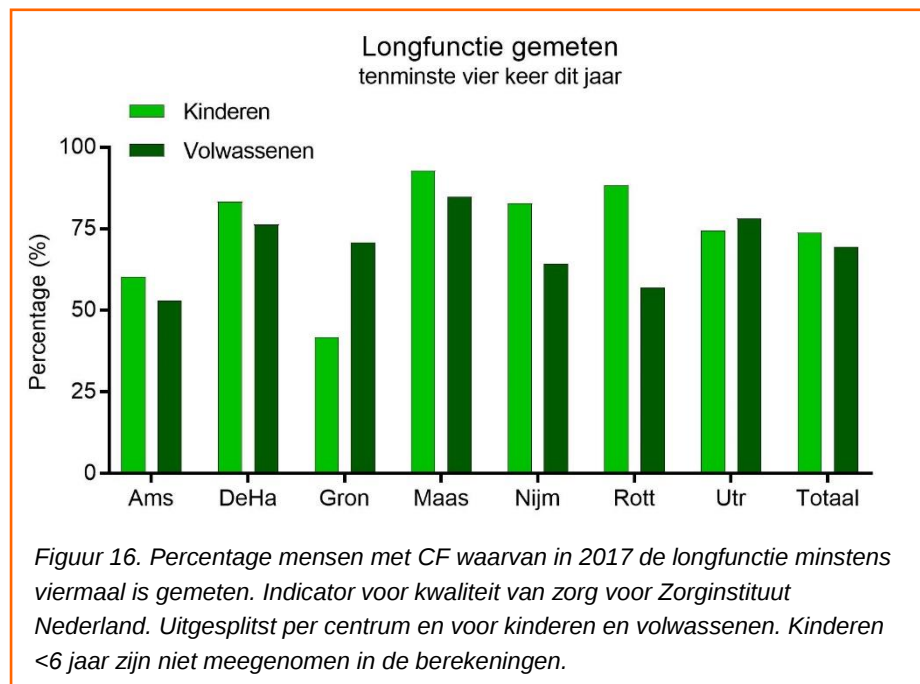
Een andere manier om naar de verschillen in longfunctie te kijken is het berekenen van de z-score. Een score van 0 betekent een gemiddelde longfunctie berekend op basis van de gezonde referentiepopulatie. Met de gegevens van 2017 is de z-score berekend per centrum; voor kinderen en volwassenen (Fig. 14). De mediane z-scores voor de kindercentra liggen op of net iets onder 0, terwijl de mediane z-score voor volwassenen rond de -2,5 ligt.



Van 2015-2017 heeft de grootste groep kinderen een longfunctie boven de 90%, en de grootste groep volwassenen heeft een longfunctie tussen de 40 en 70% (Fig.15). Volwassenen en kinderen lijken in de jaren gemiddeld omhoog te gaan in longfunctie, het percentage kinderen in de eerste drie categorieën en het percentage volwassenen in de eerste twee categorieën gaat namelijk omlaag over de jaren. De longfunctie tussen mannen en vrouwen verschilt nauwelijks (niet weergegeven).



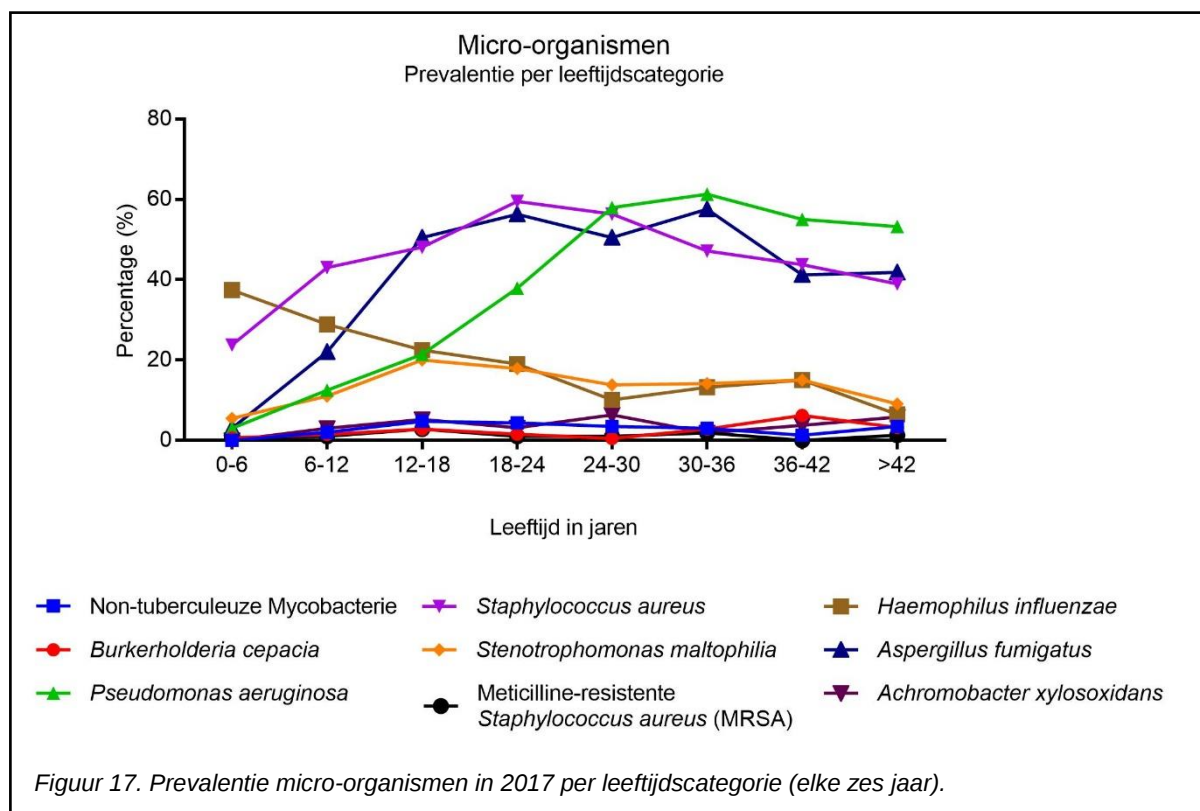
Het viermaal per jaar afnemen van een longfunctietest door CF-centra bij mensen met CF, is een maat voor de kwaliteit van de geboden zorg. In Figuur 16 zijn de data van 2017 weergegeven. Gemiddeld is de longfunctie bij 70-75% van de mensen tenminste viermaal gemeten, maar de verschillen tussen de centra zijn groot.

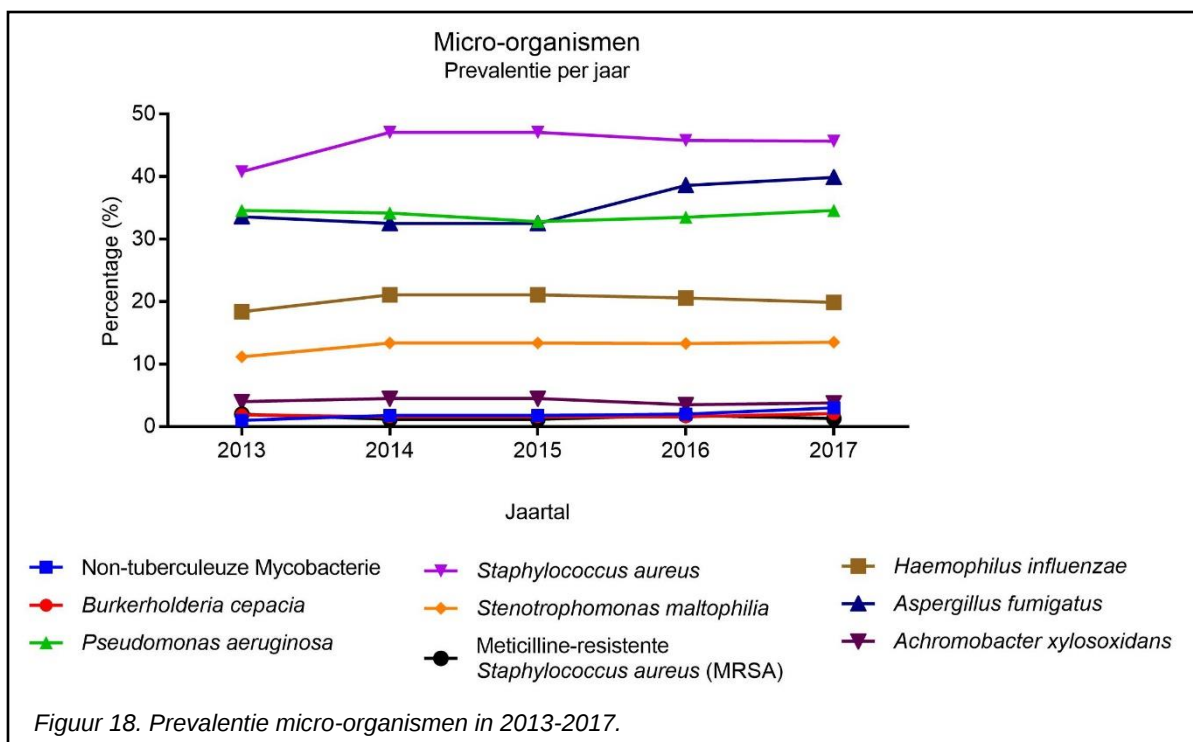


6. Micro-organismen

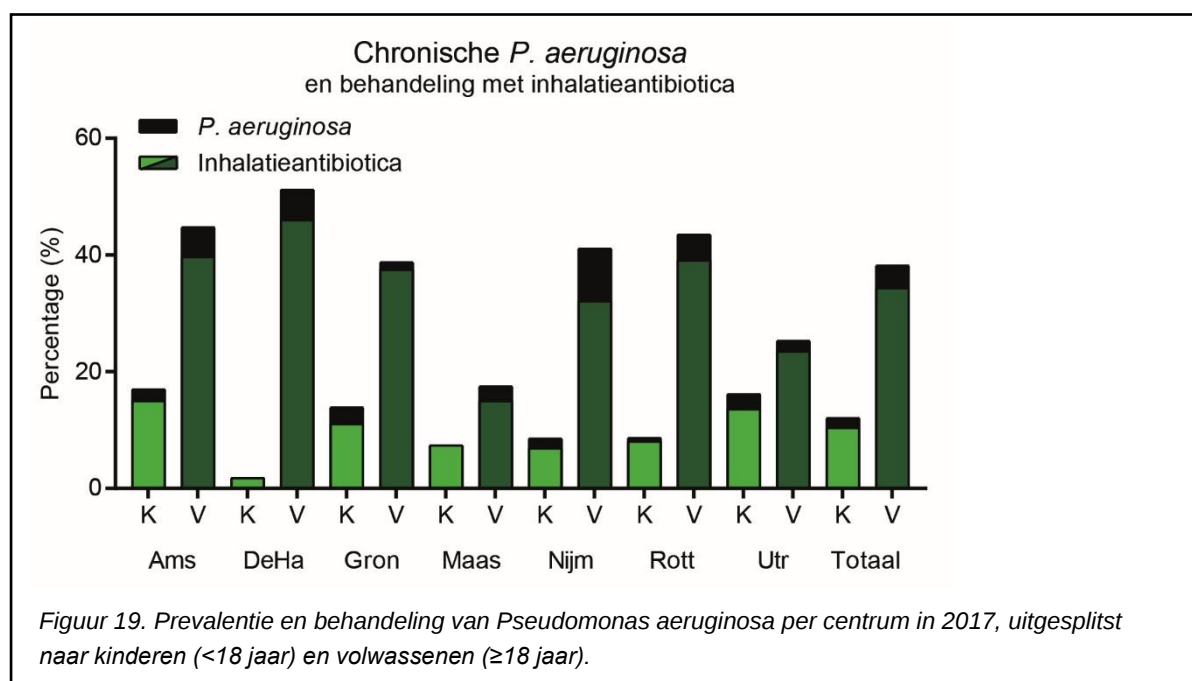
De conditie van de luchtwegen wordt onder andere beïnvloed door de aanwezigheid van micro-organismen, zoals bacteriën en schimmels. In dit deel worden de gegevens gebruikt van mensen met een bevestigde diagnose CF en zonder eerdere longtransplantaties.

Het vóórkomen (de prevalentie) van negen micro-organismen in 2017 is weergegeven per leeftijdsgroep in Figuur 17. Het verloop in de jaren 2013-2017 is zichtbaar in Figuur 18. *Pseudomonas aeruginosa* komt met het stijgen van de leeftijd vaker voor, net als *Aspergillus fumigatus*. Dit zijn ook de meest voorkomende micro-organismen, met daarnaast *Staphylococcus aureus*. De kolonisatie met *Haemophilus influenzae* neemt juist af met het toenemen van de leeftijd (Fig. 17). De prevalentie van alle negen micro-organismen lijkt redelijk stabiel door de jaren heen, afgezien van de toename van *Aspergillus fumigatus* (Fig. 18).

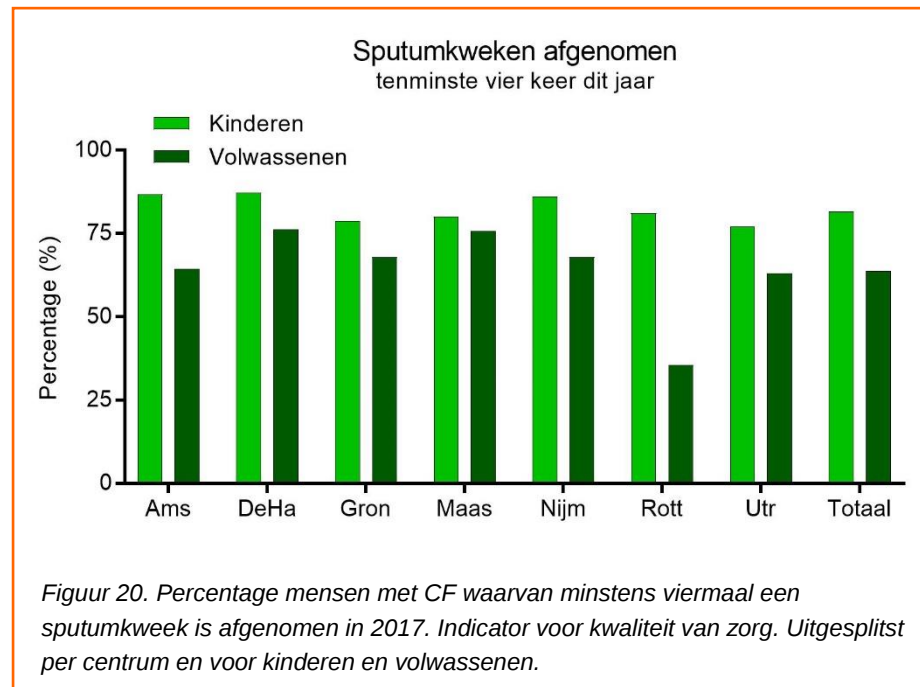




Kolonisatie met *Pseudomonas aeruginosa* is een belangrijke voorspeller voor ziekte-ernst en prognose van CF. In de Nederlandse CF Registratie wordt bijgehouden of iemand chronisch geïnfecteerd is met deze bacterie (Fig. 19). In principe wordt een dergelijke chronische infectie behandeld met inhalatieantibiotica, wat ook wordt bijgehouden in de Registratie. In 2017 waren 447 mensen chronisch geïnfecteerd met *Pseudomonas aeruginosa*. Gegevens over inhalatieantibiotica waren bekend van 433 mensen waarvan er 89,4% deze medicatie voorgeschreven hebben gekregen. In Figuur 19 is per centrum weergegeven wat het behandelpercentage is.



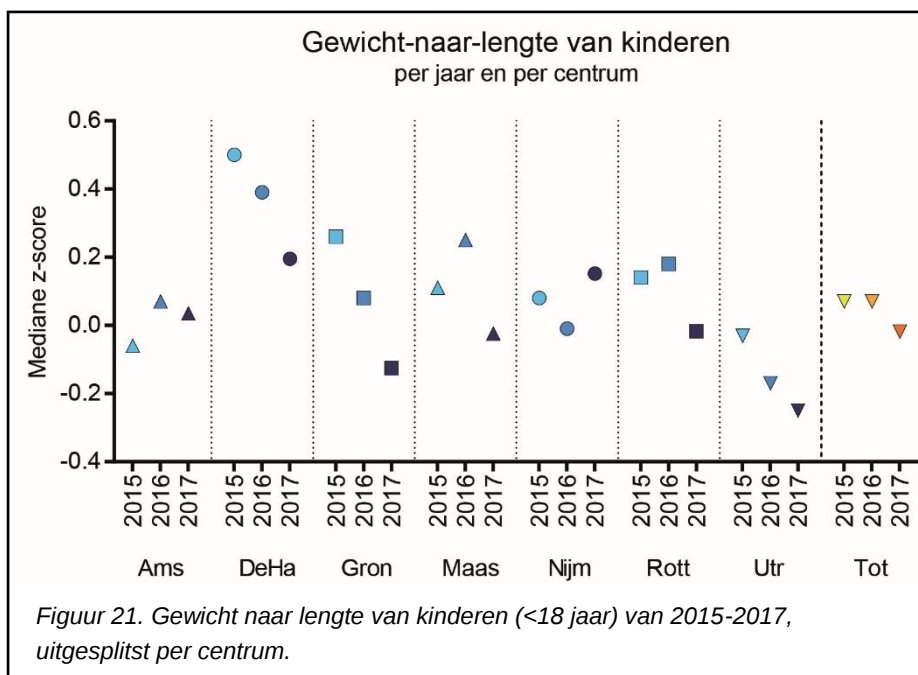
Een indicator voor de kwaliteit van zorg is het viermaal per jaar afnemen van sputumkweeken, voor het monitoren van aanwezigheid van micro-organismen in de luchtwegen. In Figuur 20 staat aangegeven bij welk percentage mensen tenminste viermaal in 2017 een sputumkweek is afgenomen. Mensen bij wie het niet mogelijk was om een sputumkweek af te nemen, zijn hierin niet meegenomen.



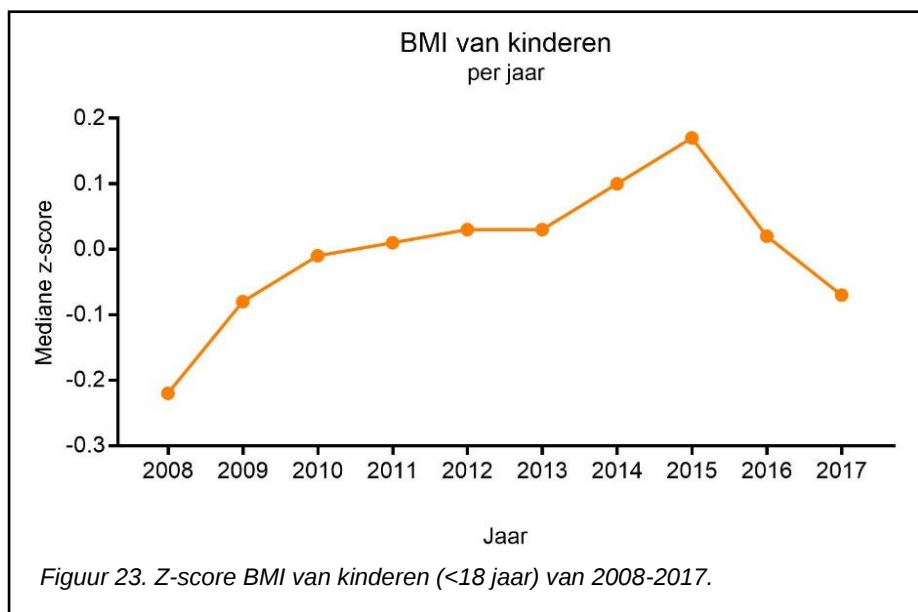
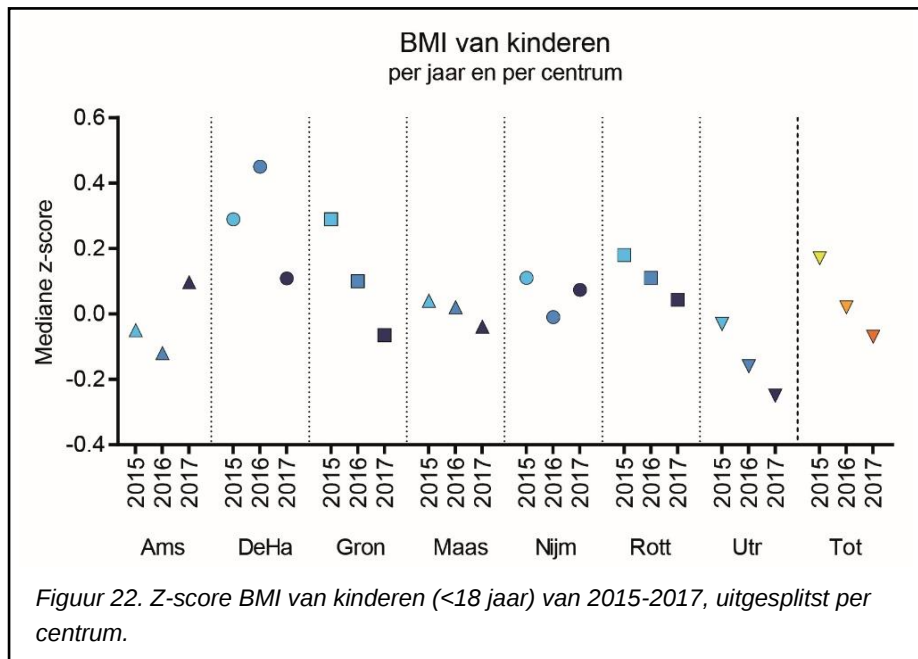
7. Voedingstoestand

Naast de longfunctie is de spijsvertering bij mensen met CF vaak verstoord. Voor mensen met CF is het van belang dat ze goed op gewicht blijven, en dat de kinderen met CF goed groeien. Om de voedingstoestand van kinderen te beoordelen wordt gerekend met de z-score, de waarde in verhouding met gezonde kinderen van dezelfde leeftijd, etniciteit en hetzelfde geslacht. Een maat voor de voedingstoestand is de maat gewicht-naar-lengte, weergegeven per centrum in afgelopen drie jaar (Fig. 21). T.o.v. voorgaande jaren is er een daling te zien in vrijwel alle centra. De z-score zakt in 2017 weer net onder nul (Fig. 21).

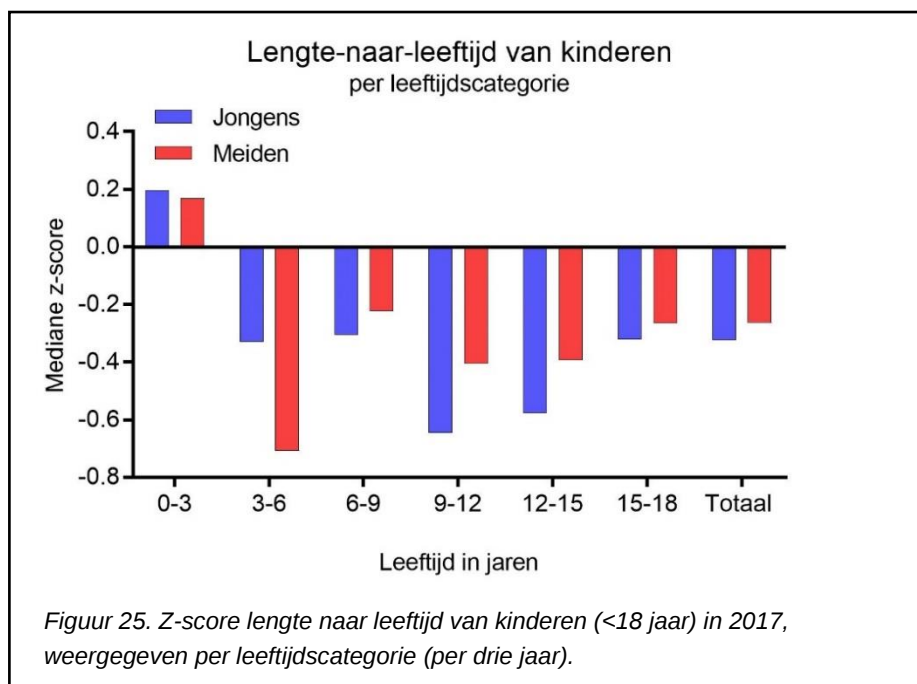
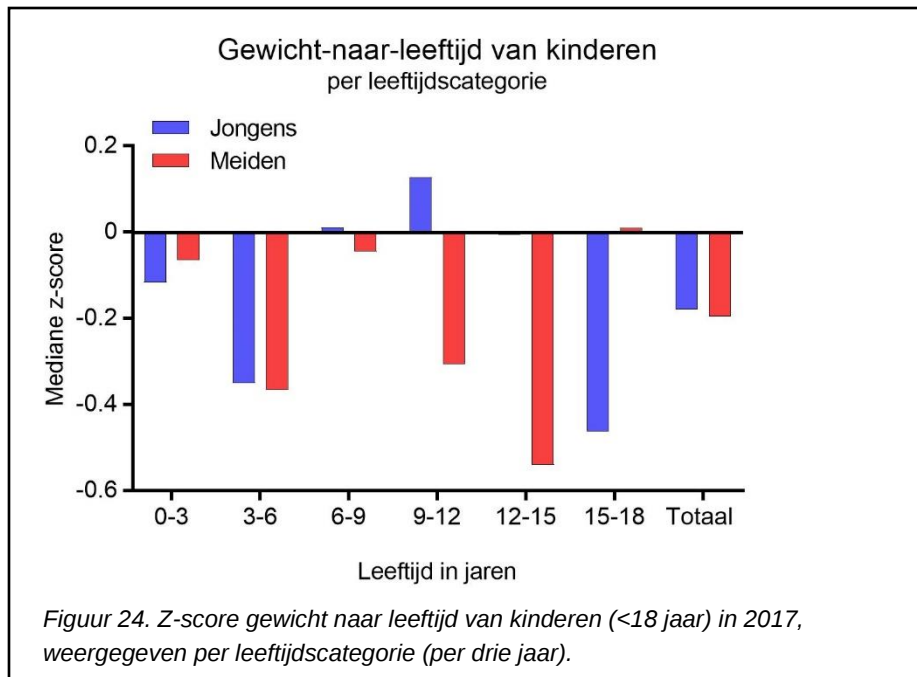
Kinderen



Een andere maat om de voedingstoestand te beoordelen is de *Body Mass Index* (BMI), waarbij lengte een grotere rol speelt (de formule is kg/m^2). Voor de kinderen wordt ook hier gerekend met de mediane z-score, hier worden de cijfers van de afgelopen jaren weergegeven per centrum (Fig. 22) of in totaal (Fig. 23). Net als de maat gewicht-naar-lengte daalt ook de BMI de afgelopen twee jaar, en komt de mediane z-score onder 0, enkele centra uitgezonderd.

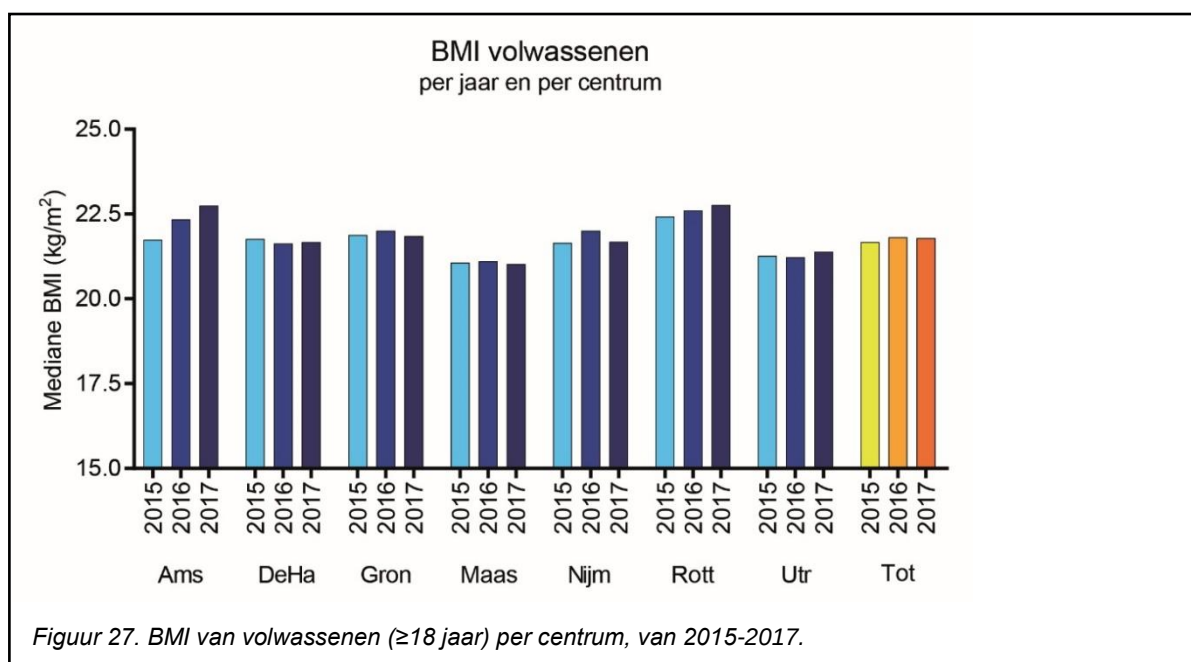
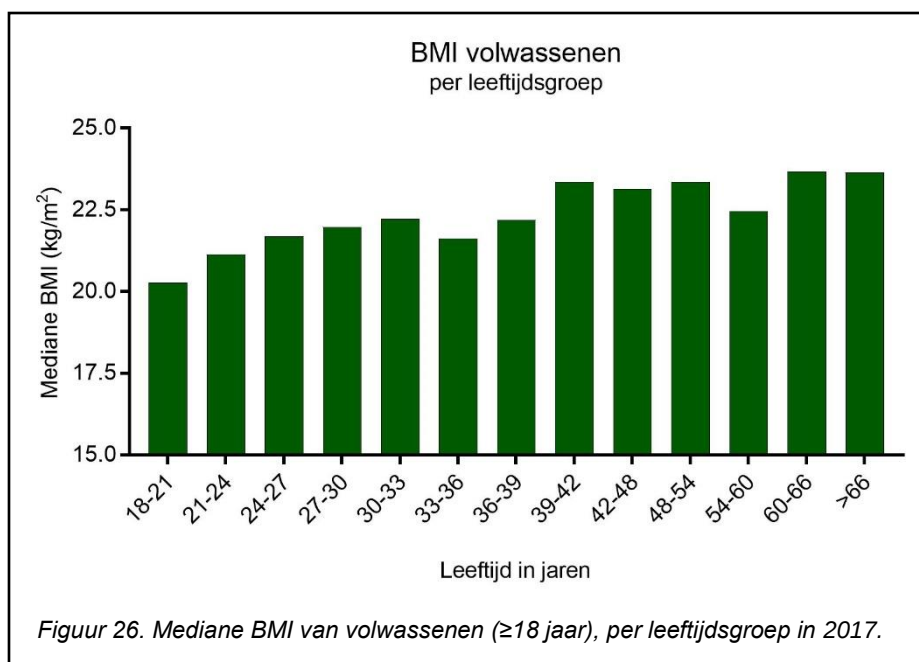


Nog een andere manier om te kijken naar de voedingstoestand, is het vaststellen van gewicht of lengte in verhouding tot leeftijdsgenoten van hetzelfde geslacht. De gegevens van de kinderen in 2017 staan daarom uitgesplitst naar gewicht naar leeftijd (Fig. 24) en lengte naar leeftijd (Fig. 25). Het gewicht loopt niet altijd achter en verschilt rondom puberteit en volwassenwording tussen jongens en meiden (Fig. 24). De lichaamslengtes zijn lager dan gemiddeld in alle leeftijdsgroepen vanaf 3 jaar (Fig. 25), en lijken deels te herstellen bij het bereiken van de volwassen leeftijd. Dit zou een aanwijzing kunnen zijn voor een vertraagde puberteit, wat bij kinderen met CF regelmatig wordt gezien.



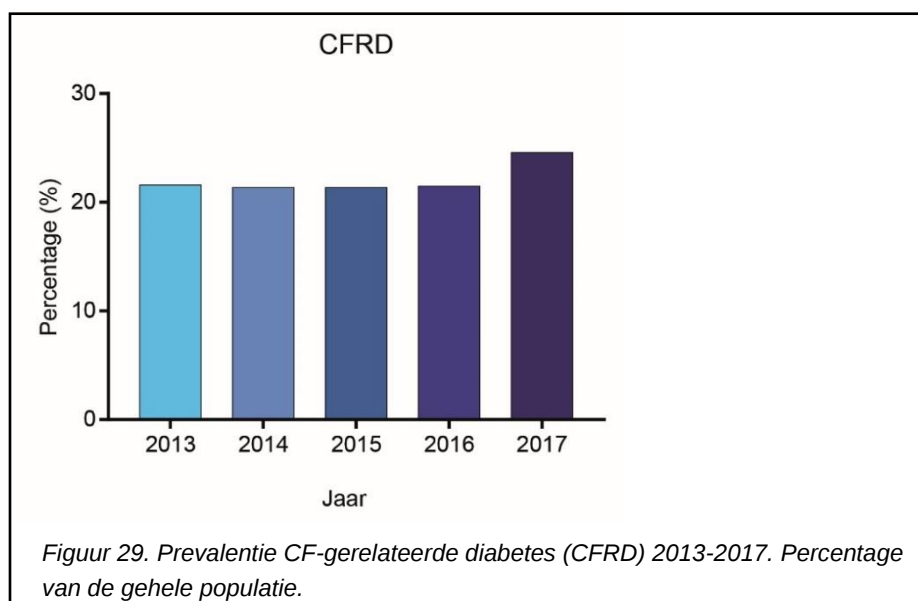
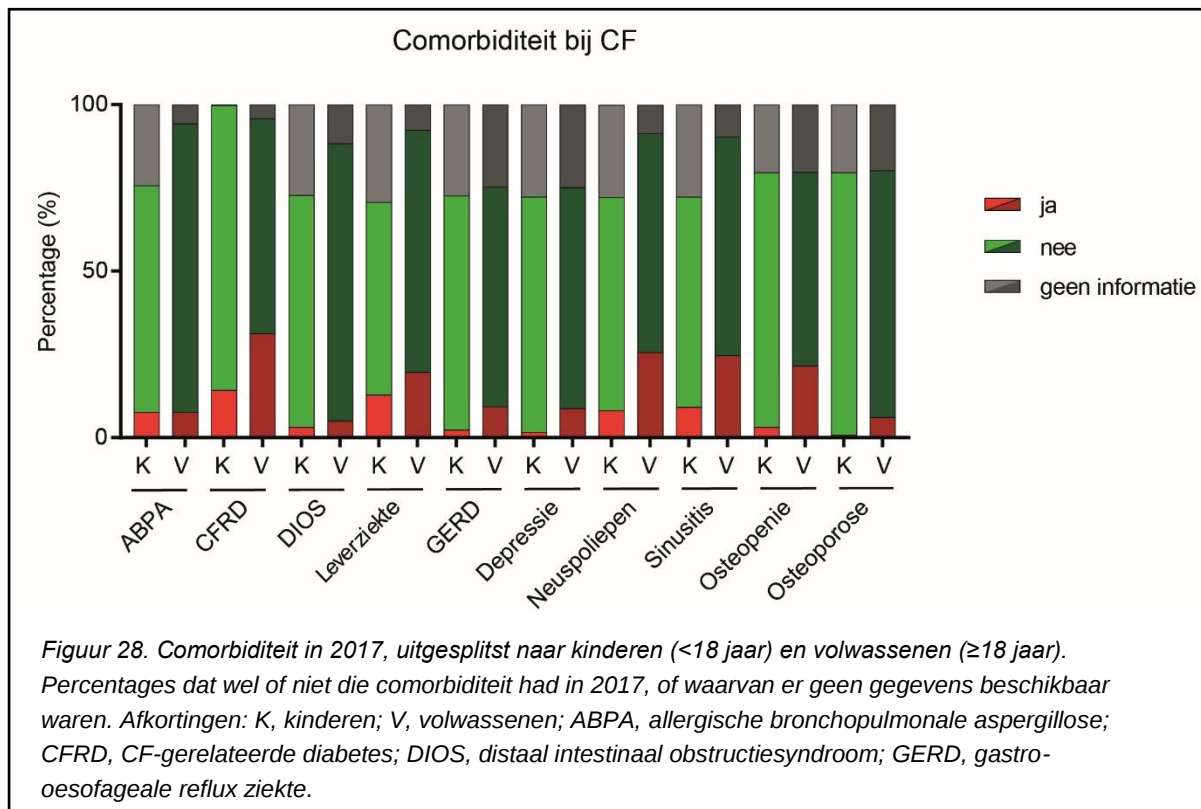
Volwassenen

Voor de voedingstoestand van volwassenen is de BMI het meest informatief. In de afgelopen drie jaar bleef de mediane BMI van de hele groep volwassenen vrijwel gelijk. In Figuur 26 is de BMI in 2017 uitgesplitst per leeftijdsgroep. Daar is te zien dat bij het toenemen van de leeftijd de mediane BMI licht toeneemt. Vergelijken met de afgelopen drie jaar blijft de BMI redelijk gelijk, alhoewel bij sommige centra een duidelijke stijging is te zien (Fig. 27).

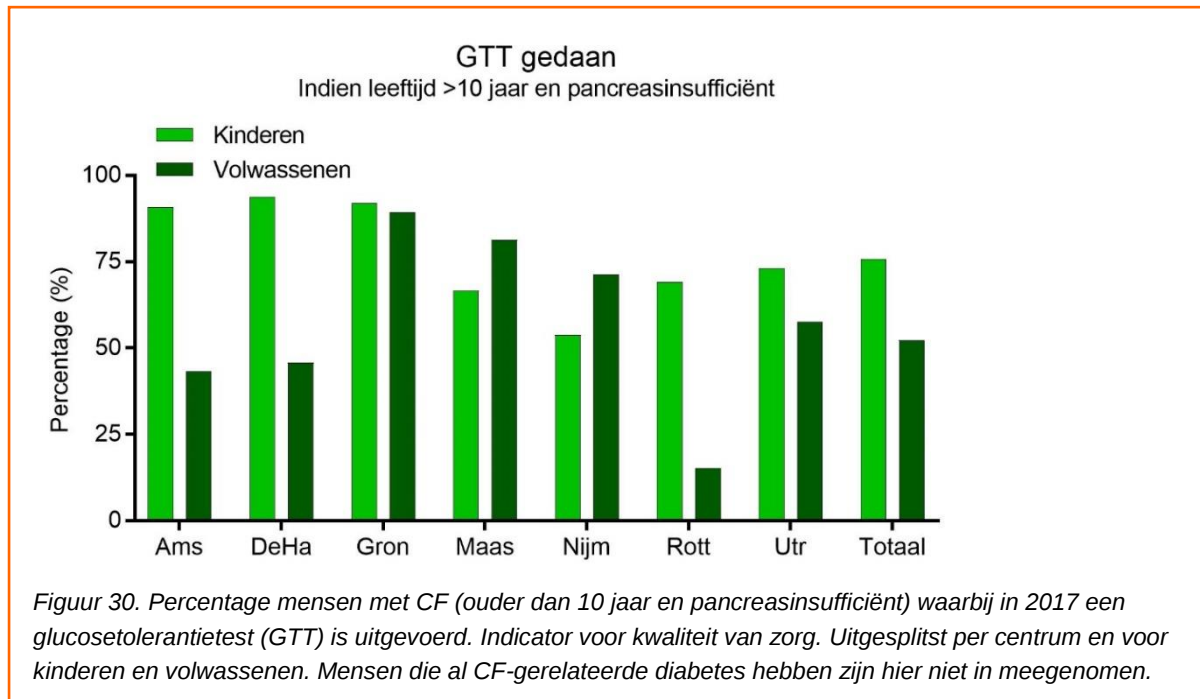


8. Comorbiditeit

Bij mensen met CF treden vaak, door CF, ook andere aandoeningen op, dat wordt comorbiditeit genoemd. Voor tien aandoeningen staat in Figuur 28 weergegeven bij hoeveel procent van de kinderen en volwassenen dit voorkomt. De meeste aandoeningen komen meer voor bij volwassenen dan bij kinderen. ABPA (allergische bronchopulmonale aspergillose) komt bij kinderen en volwassenen ongeveer evenveel voor. Het percentage CFRD (CF-gerelateerde diabetes) ligt hoger bij volwassenen dan bij kinderen (32,6% vs. 14,3%, Fig. 28), en lijkt, over de hele populatie bekeken, ook meer voor te komen in 2017 dan voorgaande jaren (Fig. 29).



Om CFRD op tijd te ontdekken is het van belang dat mensen met CF, die pancreasinsufficiënt zijn en ouder dan 10 jaar, jaarlijks een glucose tolerantie test (GTT) ondergaan. Dit is ook een indicator voor de kwaliteit van zorg. In Figuur 30 is te zien dat gemiddeld 50% van de volwassenen en ongeveer 75% van de kinderen een GTT heeft gehad in 2017. Dat is vergelijkbaar met de gegevens van 2016.

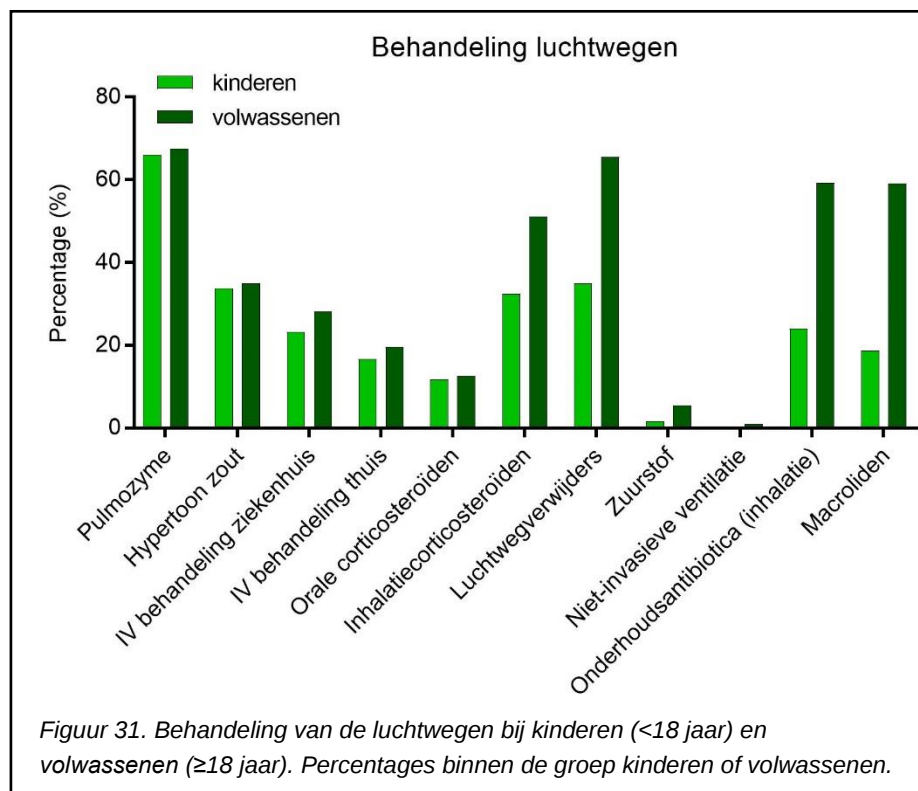


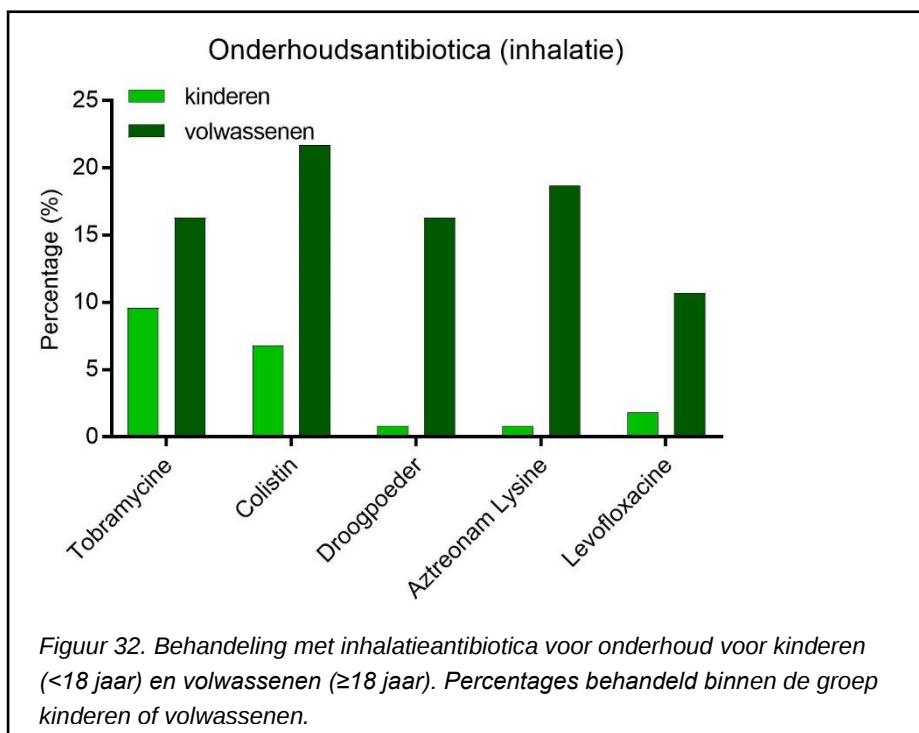
9. Behandeling

De behandeling van mensen met CF is gericht op zowel het basisdefect als op de symptomen. In dit onderdeel richten we ons op de behandeling van de luchtwegen, het spijsverteringsstelsel en op het gebruik van CFTR-modulatoren. Een sectie gaat over ziekenhuisopnames en polikliniekbezoek. Mensen met een bevestigde CF diagnose en zonder eerdere longtransplantatie zijn geïnccludeerd. Het hoofdstuk wordt afgesloten met een overzicht van transplantaties.

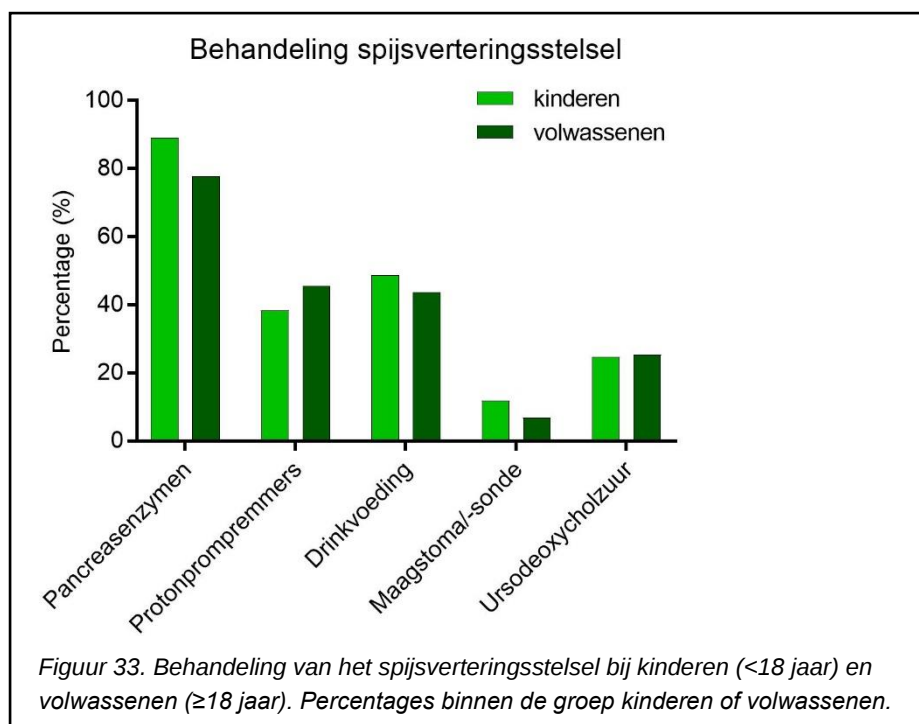
Behandeling

Figuur 31 geeft het percentage kinderen en volwassenen weer dat behandeld is voor luchtwegklachten in 2017. In verhouding worden bij de volwassenen vaker corticosteroïden voor inhalatie, luchtwegverwijders, zuurstof, onderhoudsantibiotica via inhalatie en macroliden voorgeschreven. In Figuur 32 zijn de percentages te vinden van mensen die worden behandeld per onderhoudsantibioticum. Daarin is te zien dat gebruik vaak meer dan tweemaal zo hoog ligt bij volwassenen vergeleken met kinderen.

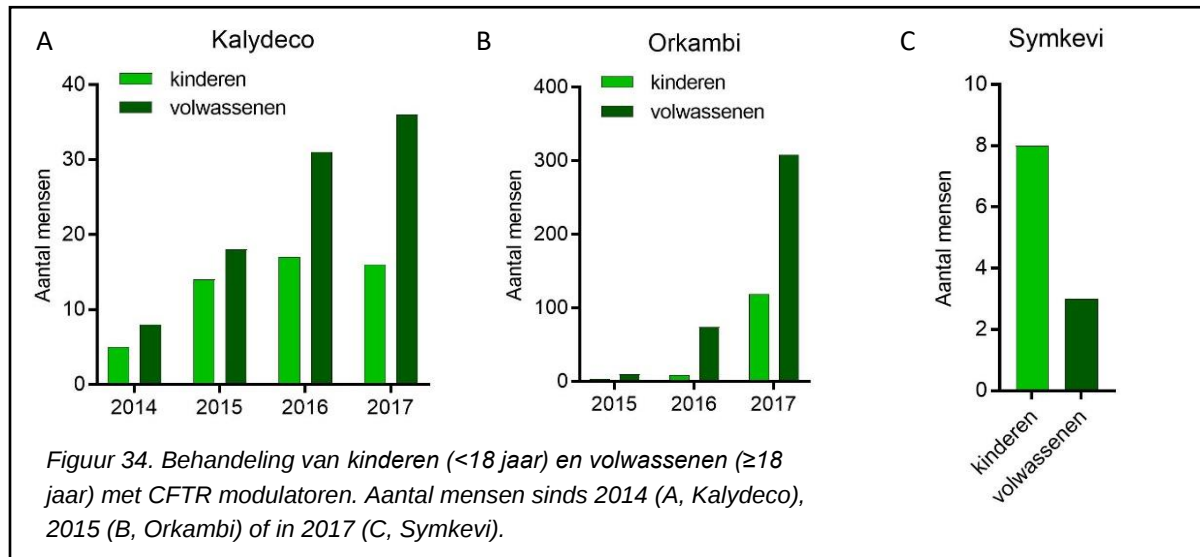




Figuur 33 beschrijft de percentages van kinderen en volwassenen die worden behandeld voor klachten aan het spijsverteringsstelsel. Ongeveer 80% gebruikt pancreasenzymen. Protonpompremmers en drinkvoeding worden ook vaak voorgeschreven.

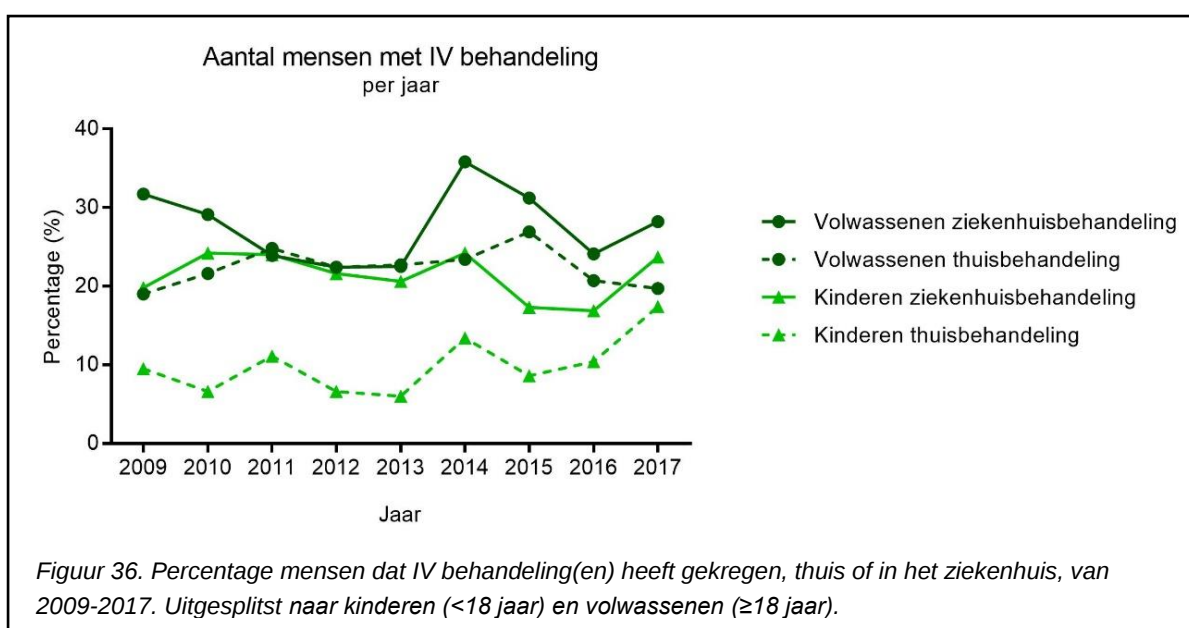
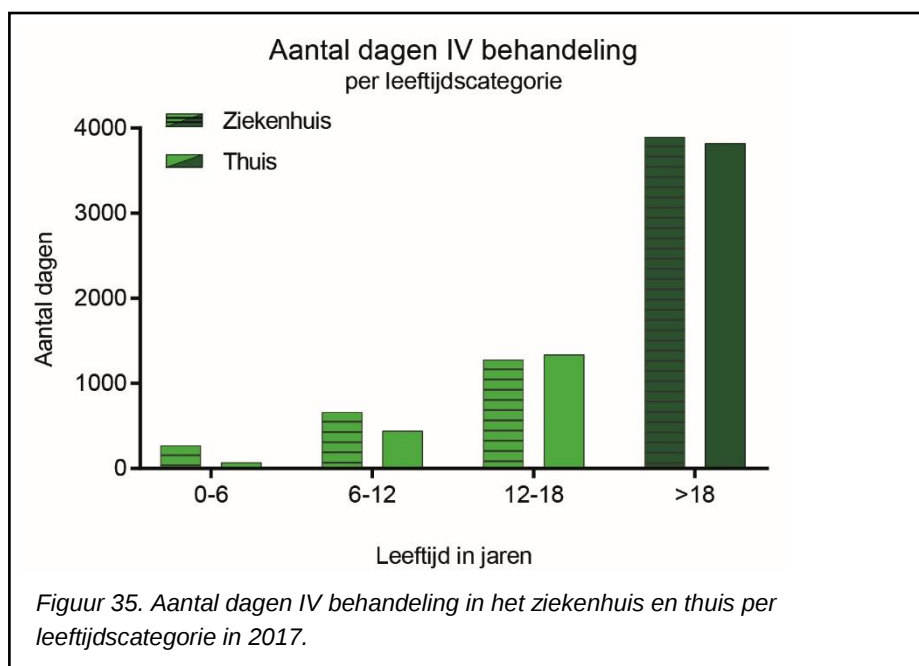


Met de ontwikkeling van CFTR modulatoren is er ook een toename te zien in de mate van het voorschrijven. In Nederland wordt sinds 2014 Kalydeco gebruikt, vanaf 2015 zijn mensen begonnen met Orkambi en een enkeling gebruikt sinds 2017 Symkevi, na deelname aan de klinische studie (Fig. 34A, B en C, respectievelijk). Van de mensen met een gating mutatie die in aanmerking komen voor Kalydeco kreeg 94,7% het ook daadwerkelijk voorgeschreven in 2017, 5,6% daarvan is later gestopt. Van de mensen met een R117H mutatie die in aanmerking komen voor Kalydeco kreeg 9,1% het middel voorgeschreven, en is daarvan 33,3% weer gestopt (1 persoon). Daarnaast wordt Kalydeco voorgeschreven bij 17 mensen met een ander genotype. Voor Orkambi is het percentage mensen dat het middel kreeg voorgeschreven 76,9%, en daarvan is 3,9% ook weer gestopt. Nog eens 20 mensen krijgen Orkambi voorgeschreven bij een ander genotype, of een leeftijd jonger dan 12 jaar.

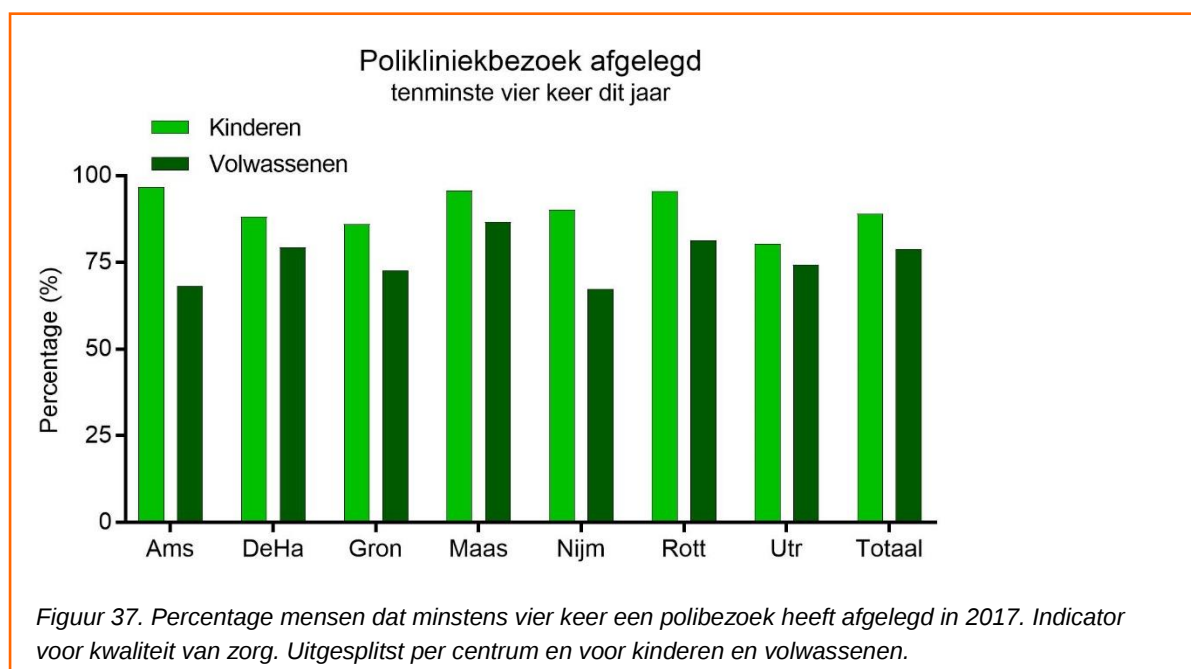


Intraveneuze behandelingen en polikliniekbezoek

Intraveneuze (IV) kuren worden voorgeschreven als pillen of inhalatiemedicatie niet afdoende werken om een infectie met een bacterie of schimmel te bestrijden, of als er exacerbaties optreden. In 2017 is voor het eerst in de Registratie bijgehouden hoeveel dagen iemand intraveneus (IV) is behandeld, thuis of in het ziekenhuis (Fig. 35). Het totaal aantal dagen IV behandeling neemt toe met toenemende leeftijd. Het percentage mensen dat een IV behandeling krijgt, thuis of in het ziekenhuis, varieert door de jaren heen (Fig. 36).



Om iemand met CF goed te monitoren is het advies dat men minstens viermaal per jaar een bezoek brengt aan de polikliniek. Hoeveel mensen per centrum dat doen is een indicator van goede zorg. In Figuur 37 is te zien dat gemiddeld meer dan 75% van de mensen tenminste vier keer per jaar naar het ziekenhuis komt voor een polikliniekbezoek.



Transplantaties

Transplantaties van longen, lever of nieren kunnen een laatste behandeloptie zijn. Van de eerste twee wordt bijgehouden in de Nederlandse CF Registratie welke personen getransplanteerd zijn en wanneer. De aantallen zijn berekend in de populatie met een bevestigde CF diagnose.

In 2017 heeft één persoon een levertransplantatie ondergaan.

Voor longtransplantaties stonden er eind 2017 15 mensen met CF op de wachtlijst (Tabel 3). Twee volwassenen zijn overleden terwijl ze op de wachtlijst stonden. In 2017 zijn zes longtransplantaties uitgevoerd. De gegevens van longtransplantaties uit Rotterdam zijn niet opgenomen in de Nederlandse CF Registratie in 2017, maar verificatie met de Nederlandse Transplantatiestichting wees uit dat er landelijk in totaal zes longtransplantaties zijn verricht bij mensen met CF.

Tabel 3. Longtransplantaties in 2014-2017 en de wachtlijst voor kinderen (<18 jaar) en volwassenen (≥18 jaar).

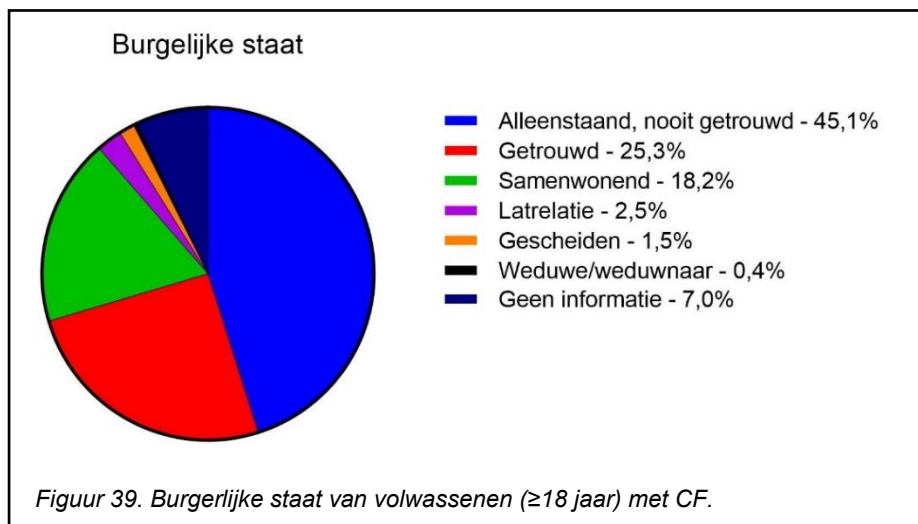
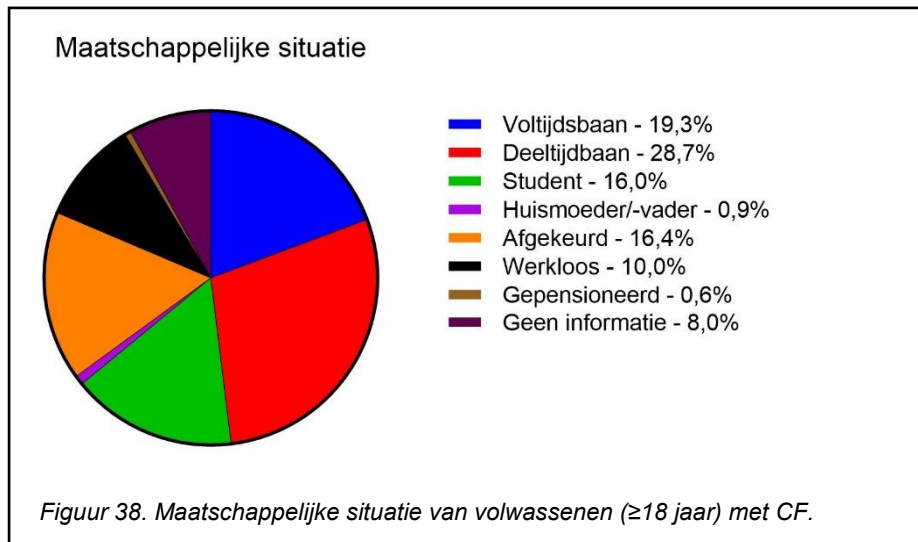
Longtransplantatie	2014	2015	2016	2017
Kinderen	0	0	1	0
Volwassenen	9	9	12	6

Wachtlijst	2014	2015	2016	2017
Kinderen	0	1	2	2
Volwassenen	23	20	16	13

10. Sociaal-maatschappelijke situatie

In dit onderdeel wordt de maatschappelijke en sociale situatie weergegeven van mensen van 18 jaar of ouder met een bevestigde CF diagnose en zonder eerdere longtransplantatie.

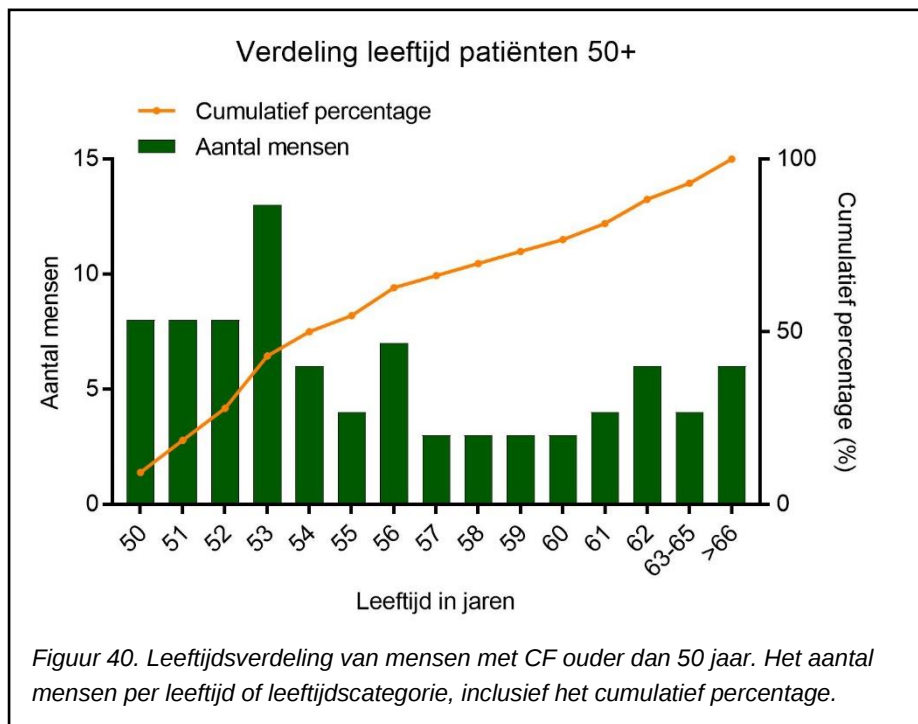
Het hebben van CF heeft soms tot gevolg dat werken en/of studeren niet mogelijk is. In Figuur 38 is weergegeven dat van de 787 volwassenen ongeveer 65% werkt of studeert. In figuur 39 is weergegeven wat de burgerlijke staat of relationele situatie is in dezelfde groep mensen.



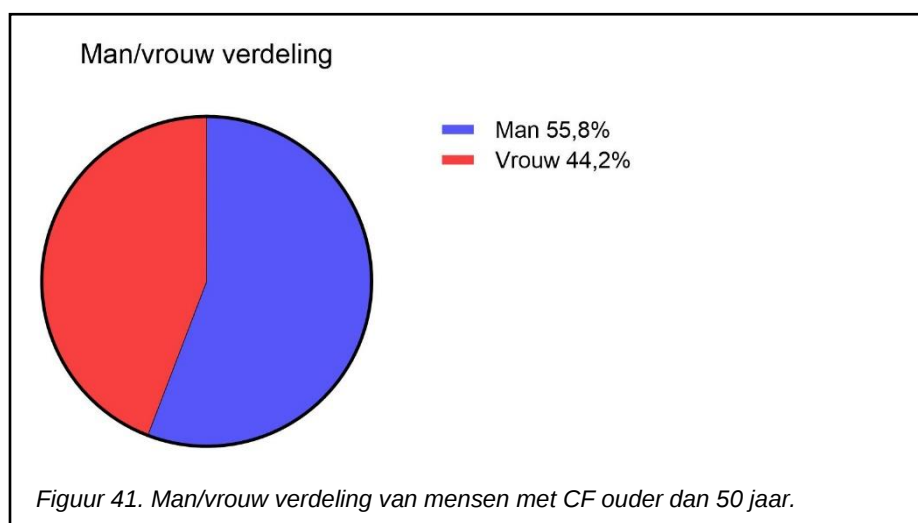
Dit jaar waren 16 vrouwen in verwachting, en alle 16 zijn eerder zwanger geweest en/of hadden al kinderen. In totaal zijn 78 vrouwen met CF die zwanger zijn geweest in eerdere jaren.

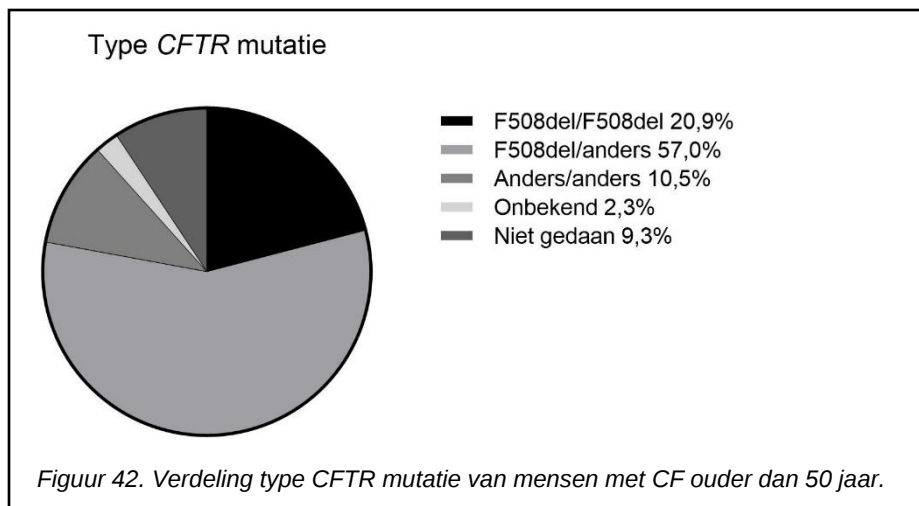
11. 50+ en CF

Steeds meer mensen met CF worden ouder dan 50 jaar. In de registratie staan 100 50-plussers, 86 daarvan hebben een bevestigde diagnose. In dit onderdeel zijn de gegevens geïncludeerd van deze 86 mensen: 50 jaar of ouder, met een bevestigde diagnose CF en onafhankelijk van een eventuele longtransplantatie. De helft van de mensen is tussen de 50 en 55 jaar oud (Fig. 40) en de oudste patiënt is 75 jaar oud.



Andere kenmerken van deze groep zijn: iets meer mannen dan vrouwen (Fig. 41) en iets meer dan de helft is F508del heterozygoot (Fig. 42).





Via deze link is meer informatie over 50-plussers met CF te vinden middels een infographic:
<https://www.ncfs.nl/over-cystic-fibrosis/cf-registratie-2017/50-plus>