

2013

**Rapport om cystisk fibrose i
Danmark**

Rapport for CF Centrene i Danmark 2013

CF Center Rigshospitalet:

Dansk Børnelunge Center

Infektionsmedicinsk Klinik

CF Center Skejby (Aarhus Universitetshospital):

Børneafdeling A

Infektionsmedicinsk Afdeling Q

Indhold

Forord	3
Forklaringer til tabeller og lidt statistik og noget om forbehold ved sammenligninger mellem centre	4
Resumé:.....	7
Aldersgrupper	7
BMI:.....	7
Lungefunktion (FEV-1)	7
Kronisk infektion	8
1. Alle patienter 2013.....	9
2. Børn under 18 år per 31.12.2013	10
2.1. Demografiske data	10
2.2 Body Mass Index (z-score).....	11
a) Alle patienter	11
2.3 Lungefunktion (FEV-1) i % af forventet hos raske børn fra 6 års alderen	12
2.4 Kroniske infektion med <i>Pseudomonas aeruginosa</i> <i>Burkholderia species</i> , <i>Stenotrophomonas maltophilia</i> og <i>Achromobacter xylosoxidans</i>	14
3. Voksne over 18 år.....	15
3.1. Demografiske data	15
3.2 Body Mass Index (z-score) – kun ikke-transplanterede	16
3.3 Lungefunktion (FEV-1) i % af forventet hos raske voksne – kun ikke-transplanterede	17
3.4 Kroniske infektion med <i>Pseudomonas aeruginosa</i> <i>Burkholderia species</i> , <i>Stenotrophomonas maltophilia</i> og <i>Achromobacter xylosoxidans</i> – transplanterede patienter ekskluderet	18

Forord

Denne rapport er den anden officielle rapport fra CF centrene i Danmark. Den viser data fra Cystisk Fibrose Register Danmark, den nationale kvalitets- og forskningsdatabase. Rapporten er udarbejdet af de to centre i samarbejde og viser forskellige aspekter ved sygdommen og dens behandling i Danmark. Rapporten vil blive offentliggjort dels på centrenes hjemmesider, dels på Cystisk Fibrose Foreningens hjemmeside.

Data i CF Register Danmark opdateres af centrene og sammenkøres minimum én gang årligt. Lungefunktionsdata og vægt og højde indtastes for alle ambulante besøg, ligesom behandling, infektioner og komplikationer (som f.eks. sukkersyge og leversygdom) registreres. Ud over centrenes egen rapport, som udarbejdes lokalt, sendes anonyme data til det Europæiske CF Register (ECFS Patient Registry) årligt til den Europæiske rapport. Den omfattende data indsamling giver en unik mulighed for at anvende data til forskning til gavn for patienter med cystisk fibrose. Data anvendes derfor til forskning både på centrene og nationalt mellem centrene, og de anonyme data anvendes også til forskning på Europæisk niveau. I slutningen af denne rapport findes en liste over en del af den forskning hvor data er blevet brugt.

Rapportens data viser dels basale data som antal patienter, alder, køn, CF gen mutationer; antal nydiagnosticerede patienter og antal lungetransplanterede patienter (såkaldt demografiske data); dels data som viser vækst, lungefunktion og infektioner (kliniske data). Data er fremstillet både i tabel og grafisk form, med forklaringer til de forskellige statistiske udtryk. Derudover er der angivet sammenlignelige data fra den seneste Europæiske CF Rapport (2010 data) for at vise hvordan vore data ligger i forhold til andre lande.

Der findes forskelle mellem centrene, som for de flestes vedkommende ikke er såkaldt statistisk signifikante – det vil sige at forskellene er så små at de kan skyldes almindelig variation. Derudover er der specielt forskel på antallet og sammensætningen af voksne patienter, som hovedsageligt hænger sammen med alderen af de to centre, hvor Rigshospitalets har haft center funktion i næsten 20 år længere (fra 1970'erne) end det vstdanske center i Skejby (1990).

De to centre har gennemgået data på vores fælles årlige møde i november 2014 og fundet flere punkter som vi føler der er behov for at forske yderligere i, og som vi derfor er ved at lave fælles projekter om. Det drejer sig bl.a. om en alt for sen alder for diagnose, hvor vi dels samarbejder med CF Foreningen omkring indførelse af nyfødt screening, dels vil udarbejde en oversigt til Ugeskrift for Læger for at minde vores kolleger om sygdommen og dens debutsymptomer. Derudover har begge centre en lille gruppe teenagere og unge voksne som bekymrer med dårligere lungefunktion end forventet, og vi vil se på disse sammen.

Fra Januar 2016 vil centrene desuden have planlagte månedlige telefonkonferencer Problematisk patienter, som kræver kollegial faglig drøftelse for at udnytte ekspertisen i Danmark optimalt.

Vi håber I vil få glæde af rapporten. Hvis I har spørgsmål, så henvend Jer endelig til Jeres center for uddybende forklaring.

Med venlig hilsen på vegne af de to centre

Tania Pressler, Marianne Skov, Therese Katzenstein, Hanne Vebert Olesen, Søren Jensen-Fangel

Forklaringer til tabeller, lidt statistik og noget om forbehold ved sammenligninger mellem centre

Nogle af værdierne og udtrykkene i tabeller og grafer kan være svære at forstå. Det følgende ”minileksikon” kan forhåbentlig gøre det hele lidt klarere. Personalet på centrene kan svare på evt spørgsmål.

FEV-1: (forceret ekspiratorisk volumen i 1. sekund) = en værdi, som udtrykker hvor mange liter luft man kan puste ud i løbet af det 1. sekund under en lungefunktionsmåling (spirometri). Børn kan først udføre spirometri fra ca 6 årsalderen, så for de yngste børn er der ingen FEV-1 værdier. Ved CF er det først og fremmest FEV-1 der påvirkes, både ved akutte infektioner og ved kronisk skade.

FEV-1 i % af forventet: da FEV-1 til dels afhænger af lungernes størrelse, er der selvfølgelig forskel på værdierne for børn og voksne. Derfor har man undersøgt en masse raske børn og voksne og fundet gennemsnitsværdier for FEV-1 ved forskellige aldre, højder og køn. Disse gennemsnitsværdier svarer så til de **forventede** værdier for raske. Så sammenligner man patientens værdi med den forventede og får en %. F.eks. har en ung mand med en lungefunktion på 3 liter og en forventet værdi på 4 l en FEV-1 på 75 % **af forventet**. Procenterne kan man sammenligne på tværs af alder og køn, så derfor er det disse, der er brugt i tabellerne. FEV1 under 40 % af forventet er svært reduceret lunge funktion, mellem 40 og 60 % af forventet er moderat reduceret, mellem 60 til 80 % er let reduceret, og over 80 % af forventet svarer til en normal lungefunktion.

BMI: (Body Mass Index) = et mål for ernæringstilstand som udtrykker vægt i forhold til højde (vægt i kg/(højde i m)²).

BMI Z-score: Det gennemsnitlige BMI for raske ændrer sig med alderen. Hos voksne ligger et normalt BMI på 22,5 (20-25). Hos børn varierer det med alderen, således at spædbørn har et BMI omkring 18; herefter falder det til ca. 15,5 i 5-årsalderen og derefter stiger det støt til voksenalderen i 16-18 års alderen. Derfor udregner man en BMI z-score, som sætter BMI i forhold til gennemsnittet for alder og køn. Her gælder det at 0 = gennemsnittet. +1 ligger over gennemsnittet, og -1 ligger under. 95 % af ”normale” ligger indenfor +2 og -2. Z-score kan således sammenlignes på tværs af alder og køn.

Gennemsnit: Samtlige værdier (f.eks. alder) lagt sammen og divideret med antallet af værdier. Gennemsnittet er godt til at beskrive talmaterialer som er symmetrisk fordelt (normalfordelt) omkring gennemsnittet (se fig 1).

Median: den værdi som præcis halvdelen af værdierne ligger over (og dermed også under). Medianen er god til at beskrive talmaterialer, hvor værdierne er ujævnt fordelt og f.eks. danner en ”hale” (se fig 2).

Fig 1 En ”næsten” symmetrisk fordeling. Gennemsnit 20,8 år, median 19,4 år

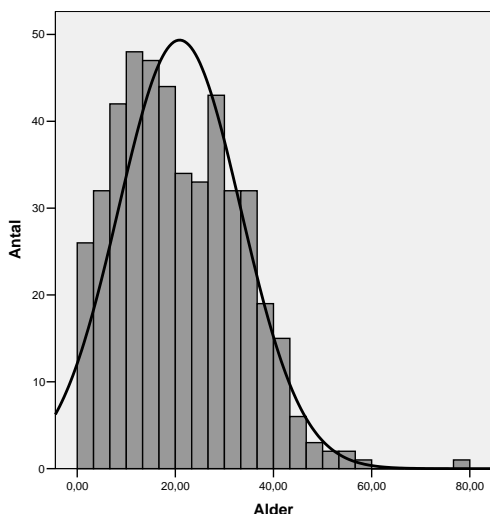
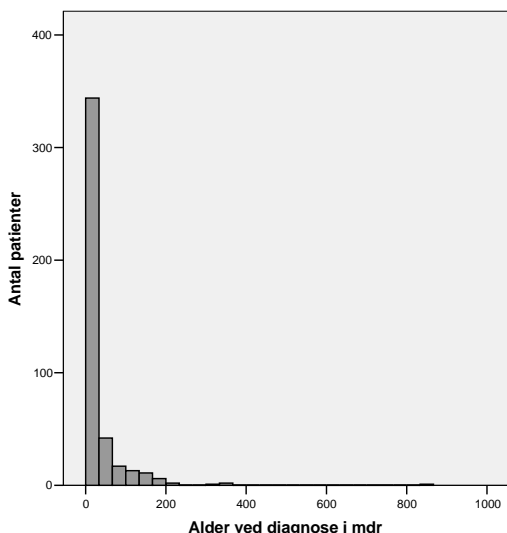


Fig 2. Skæv fordeling af alder ved diagnose. Gennemsnit = 28 mdr; median = 7 mdr. De enkelte patienter, som er diagnosticeret **meget sent (danner en ”hale”)** får for meget vægt i billedet af hvornår CF bliver diagnosticeret i DK, hvis man kun viser gennemsnittet.



Range: i denne rapport nævnes hhv den laveste og den højeste værdi.

Statistisk signifikans: Når man skal sammenligne to materialer med et begrænset antal værdier (eller patienter) kan forskelle nogle gange skyldes tilfældig variation. Ved at anvende forskellige statistiske metoder kan man sige, hvor stor sandsynligheden er for at noget er forskelligt bare p.g.a. tilfældigheder eller om der er tale om reel forskel. Normalt siger man at hvis der er mindre end 5 % sandsynlighed for at en forskel er tilfældig, så er der **signifikant – reel - forskel** på de to materialer. De statistiske tests som er brugt her er simple test til sammenligning af fordeling i grupper (χ^2 -test) og sammenligning af to median værdier (Mann-Whitney test). Selvom to talmaterialer er statistisk signifikant forskellige skal man alligevel altid stille sig spørgsmålet: Er forskellen større end acceptabelt - har det en betydning for patienterne? Samtidig skal man også gøre sig klart at selv om der er en reel forskel er det langt fra sikkert at man kan pege på en eller få bestemte faktorer som forklarer forskellen.

Forskellige forbehold

1) Alder og alder ved diagnose. Både alderen på diagnose tidspunktet som patientens aktuelle alder kan have betydning for sygdomsforløb. Diagnose alderen er angivet i tabellen og er ikke forskelligt mellem de to centre. Patienternes aktuelle alder er forskellig når man sammenligner de to centre – RH patient populationen er meget ældre end Skejby. For at undgå at denne skævhed i alderssammensætning vil påvirke resultater, præsenteres alle data aldersopdelt.

2 Kronisk infektion. Definition af kronisk infektion er ikke helt ens i de to centre. På Skejby defineres kronisk infektion som fund af bakterien i mere end halvdelen af dyrkningerne, mens på RH kan man også blive kaldt kronisk inficeret når bakterier har været fundet i luftvejs sekret i færre prøver hvis der samtidig er forhøjede antistoffer rettet mod den specifikke bakterie. **For praktiske forhold er der dog ikke den store forskel.**

Resumé:

Aldersgrupper

På opgørelsestidspunktet var 486 cystisk fibrose patienter tilknyttet de to danske CF centre; 318 patienter på RH og 168 patienter i Skejby. I alt 51 patienter mere end ved sidste rapport i 2005. Den mediane alder for de to populationer er 24,9 år på RH og 17,9 år i Skejby. Denne skæve aldersfordeling er resultatet af at RHs CF center har eksisteret siden 70'erne hvor derimod CF center på Skejby kun har eksisteret siden 1990, hvilket betyder at 2/3 af patienterne på RH er > 18 år, mod ca halvdelen på Skejby, og at patienter på Skejby over 23 år typisk er behandlet andetsteds tidligere. Sammenligning af behandlings resultater skal derfor tage hensyn til denne forskel i alderssammensætning og forskel i hvor længe den enkelte patient har været tilknyttet et CF center. Dette gælder specielt for den voksne population.

Specielt for de voksne skal man også være opmærksom på at patienter som bliver lungetransplanteret eller dør kan ændre det samlede billede, da de typisk har meget dårlig lungefunktion og i hvert fald nedsat BMI. Hvis de transplanteres tælles de ikke længere med i gennemsnitstallene for disse værdier, som derfor kan stige i et år hvor mange patienter transplanteres uden at de øvrige patienter generelt er bedre.

Børne populationen (børnene på 18 år og derunder) har for begge centres vedkommende været i centerbehandling fra diagnostidspunktet og er derfor direkte sammenlignelig.

BMI:

Da vore mål for behandling er at alle patienter har normalvægt og vækst, er BMI en af de faktorer som er opgjort. Her kan det konstateres at der findes patienter som er undervægtige på begge centre.

4 % af alle børn med CF i DK hører til denne gruppe. I forhold til sidste rapport i 2005 er der på begge centre sket en væsentlig forbedring. I 2005 var der 18% undervægtige børn på Skejby mod 7% i 2013, på RH 5% i 2005 mod 2% i 2005. Forskellen er ikke længere statistisk signifikant (se forklaring nedenfor).

For de voksne ses stort set identiske tal fra de to centre med 9% undervægtige ($p = 0,95$). For Skejby er der sket en forbedring fra 17 % undervægtige i 2005, mens RH ligger lidt lavere (6% undervægtige i 2005).

Lungefunktion (FEV-1)

Normalmaterialet til udregning af FEV-1% af forventet er ændret siden 2005, hvorfor værdierne ikke er direkte sammenlignelige. Ændringen sker for at bruge samme værdier som nu bruges i resten af verden. Fordelingen i grupperne for sværhedsgrad af lungefunktionsnedsættelse vil dog ikke være væsentlig forskellig. Kun 1 barn (0,8%) har svært reduceret FEV1 – en patient fra Skejby. I 2005 var der 2 børn i denne gruppe, men børn blev dengang defineret som < 16 år, mod < 18 år i denne rapport, så reelt en yderligere forbedring. Antallet af børn med moderat nedsat FEV1% er helt ens på de to centre (7%). Hele 77 % af børnene i DK har normal FEV-1% (68% i 2005). Der er ikke længere signifikant forskel på fordelingen i grupper eller median værdien for de to centre.

For de voksne er sammenligningen sværere, da de voksne patienter på RH er noget ældre i gennemsnit end de voksne på Skejby, og derfor kan forventes at have lavere lungefunktion. Vi har derfor også udregnet median for de yngre voksne for sig selv (< 30 år). For det samlede antal voksne er der ikke signifikant forskel i lungefunktion mellem de to centre, men for de unge under 30 år ligger Skejby's lungefunktion lavere (70% median mod 77% for RH).

Kronisk infektion

Danmark har et meget lavt samlet antal patienter med kronisk **Pseudomonas** infektion sammenlignet med andre lande, og dette på trods af at vi har den næsthøjeste gennemsnitsalder og det højeste antal voksne patienter i Europa.

Burkholderia (Cepacia) forekommer forholdsvist hyppigt sammenlignet med andre centre uden at vi har nogen sikker forklaring. Måske har det specielle våde danske klima en betydning. Vi har ikke nogen krydsinfektion undtagen mellem søskende med cystisk fibrose.

Achromobacter infektion bliver ikke registreret i det Europæiske register, og det er også langt fra alle centre som undersøger specielt for den, så det er lidt uklart hvordan vi ligger på internationalt plan.

Der er ingen signifikant forskel på antallet af patienter med kronisk infektion på de to centre, hverken for børn eller voksne.

1. Alle patienter 2013

	RH	Skejby
Antal patienter	318	168
Køn Mand/Kvinde (Mand %)	160/158 (50,3%)	92/76 (54,8%)
Alder median	24,9	17,9
Antal voksne ≥ 18 år (%)	216 (68%)	84 (50%)
Diagnose alder måneder (gennemsnit / median)	37/9,6	26/5
Nydiagnosticerede patienter	10	9
Patienter med kendt genotype	315	168
Homozygote dF508 i %	66	68
Patienter lungetransplanteret i løbet af året (alder median og range)	7(37,2;26,5 – 47,1)	1 (19)
Patienter med lungetransplantation i alt	41	12
Patienter døde i løbet af året (alder median og range)	4 (36;29,7 – 55,5)	0
Patienter som døde uden lungetransplantation	1	0

2. Børn under 18 år per 31.12.2013

2.1. Demografiske data

	RH	Skejby	Total
Antal patienter	102	85	187
Køn M/K	48/54	43/42	
Alder median	10,23	9	
Diagnose alder måneder (gennemsnit / median)	20/8	17/4	18/6
Patienter med kendt genotype (%)	101(99%)	85 (100%)	
Homozygote dF508 %	62,7%	69,4%	
Meconiumileus (%)	12 (12%)	16 (19%)	28(15%)
Patienter lungetransplanteret i løbet af året (alder i år median; range)	0	0	0
Patienter døde i løbet af året (alder i år median; range)	0	0	0
Patienter som døde uden lungetransplantation	0	0	0

2.2 Body Mass Index (z-score)

a) Alle patienter

	RH	Skejby	Total
Antal patienter med BMI værdi	102	85	187
BMI gruppe			
≤ - 2,00	2 (2%)	6 (7%)	8 (4%)*
-1,99 til -1,00	19 (19%)	20 (24%)	39 (21%)
-0,99 til 1,00	74 (73%)	53 (62%)	127 (68%)
>1,00	7 (7%)	5 (6%)	12 (6%)
Median (range)	-0,28 (-2,97 til 2,12)	-0,48 (-2,9 til 2,05)	

*Ikke statistisk forskel på antallet af patienter med underernæring (BMI z-score < -2); p= 0,09), og heller ikke på gruppe fordelingen som helhed (p = 0,25); ej heller for median (p = 0,37)

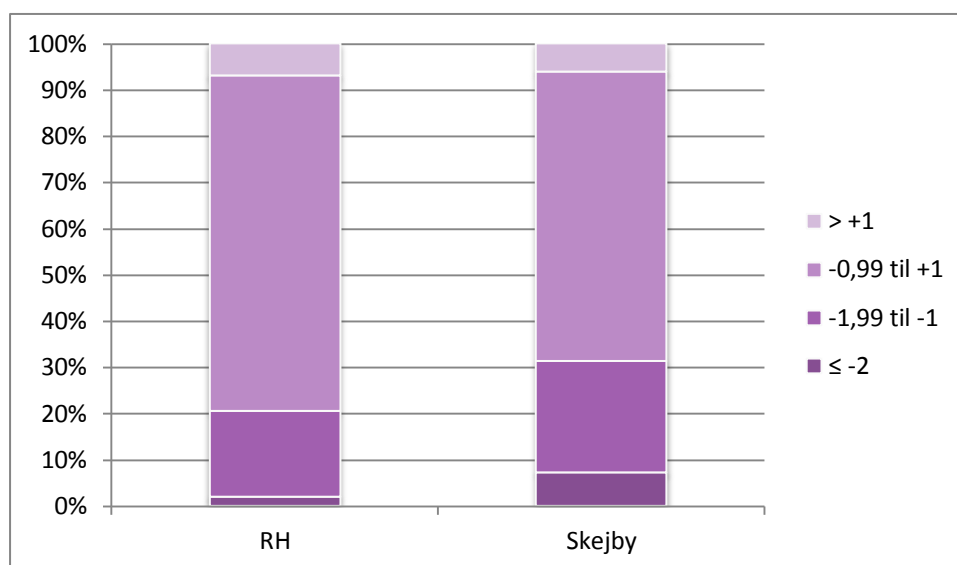


Fig 2.2.1: Procentvis fordeling af de forskellige BMI z-score grupper

2.3 Lungefunktion (FEV-1) i % af forventet hos raske børn fra 6 års alderen

		RH	Skejby	Total
Antal patienter ≥ 6 år med FEV-1 værdi /af mulige*		76/76	56/61	132
FEV-1 gruppe (antal patienter (%))	≤ 40%	0 (0%)	1 (2%)	1 (0,8%)**
	40,1 til 60%	5 (7%)	4 (7%)	9 (6,9%)
	60,1-80%	11 (14%)	10 (18%)	21 (16,0%)
	>80%	60 (79%)	41 (73%)	101 (76,6%)
Median (range)		95,0 (43-128)	90,3 (39-124)	

*kun patienter som har sikker teknik til spirometri medtaget, derfor enkelte 6 og 7 årige uden værdi

** ingen statistisk signifikant forskel på gruppefordelingen ($p = 0,63$) eller median ($p=0,50$)

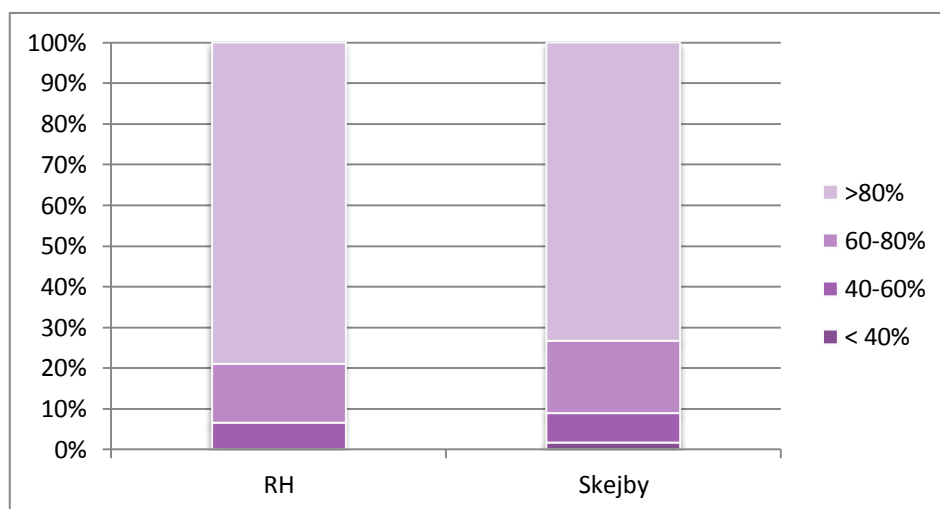
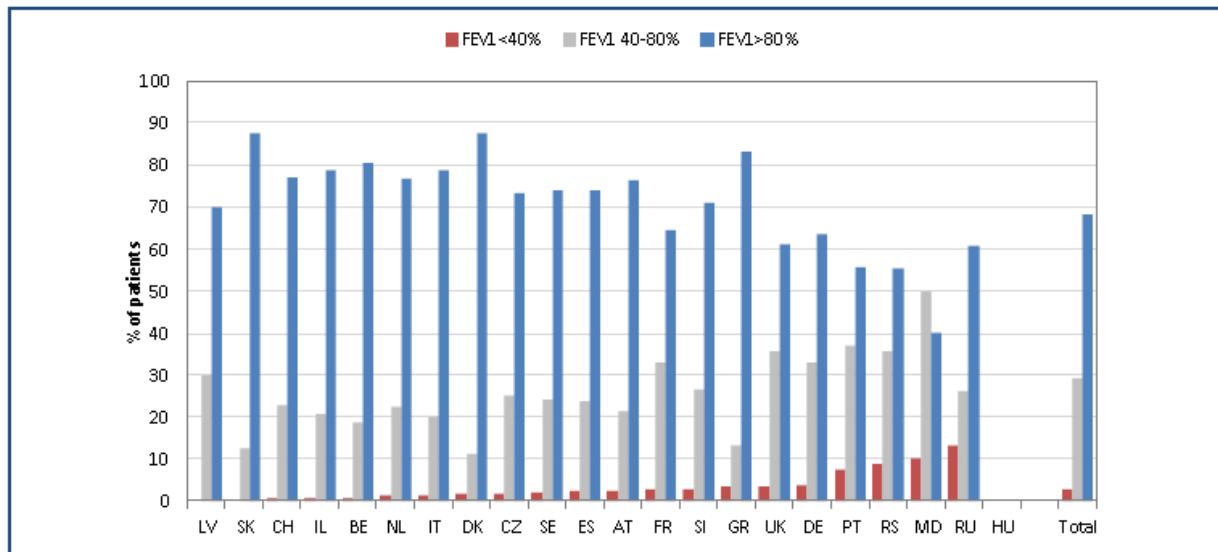


Fig 2.3.1. Procentvis fordeling af patienter i de forskellige FEV1% grupper

Fig 2.3.2. Data fra det Europæiske register: Her vælges bedste FEV1% i året, altså typisk en lidt højere værdi end den gennemsnitlige som vi bruger i Danmark. Her ses at Danmark i forhold til sammenlignelige mindre lande som f.eks. Holland (NL), Belgien (BE) og Sverige (SE) ligger på nogenlunde samme lave niveau af de allerdårligste børn (< 40% FEV1), mens vi har meget færre børn med FEV på 40-80%. Sammenlignet med de store lande (UK, FR, DE) er vores tal endnu bedre. Vær opmærksom på at nogle af de andre lande enten har meget få patienter (f.eks. Letland (LV) med 31 i alt), eller kun er repræsenteret af et enkelt center. Hele rapporten kan ses her <https://www.ecfs.eu/projects/ecfs-patient-registry/annual-reports>.

Figure 4.3 FEV1% of predicted according to severity group and age group, by country and overall. Patients aged 6-17 years who have never had a lung transplant.



2.4 Kroniske infektion med *Pseudomonas aeruginosa* *Burkholderia species*, *Stenotrophomonas maltophilia* og *Achromobacter xylosoxidans*

Antal patienter med	RH 102	Skejby 85	Total
Kronisk <i>Pseudomonas</i> (%)	5 (4,9)	6 (7,0)	11 (5,9)
Kronisk <i>Burkholderia</i> (%)	0	0	0
Kronisk <i>S. maltophilia</i> (%)	11 (10,8)	8 (9,4)	19 (10,1)
Kronisk <i>A. xylosoxidans</i> (%)	1 (1,0)	0	1 (0,5)
Ingen kronisk infektion (%)*	83 (82)	71 (84)	154 (82)
NTM**	4 (4,0)	1 (1,2)	5 (2,7)

*patienter uden nogen af de ovenstående infektioner. Ikke medtaget andre kroniske infektioner, som f.eks. stafylokokker

** NTM = non-tuberkuløse mykobakterier – eller atypiske mykobakterier

Der er ikke fundet signifikant forskel for nogen af bakterierne mellem de to centre (alle p-værdier > 0,50)

3. Voksne over 18 år.

3.1. Demografiske data

	RH	Skejby	Total
Antal patienter	216	83	299
Køn M/K	112/104	49/34	161/138
Alder median	33,2	25,7	
Diagnose alder måneder (gennemsnit / median)	45/11	37/12	
Patienter med kendt genotype (%)	214	83	
Homozygote dF508 %	67,7	68,2	
Patienter transplanteret før 1.1. det pågældende år (%)	33 (15,3%)	11 (13,3%)	44 (14,7%)
Patienter lungetransplanteret i løbet af året (alder i år median; range)	7(37,2;26,5 – 47,1)	1 (19)	8
Patienter døde i løbet af året (alder i år median; range)	4 (36;29,7 – 55,5)	0	4
Patienter som døde uden lungetransplantation	1	0	1

3.2 Body Mass Index (z-score) – kun ikke-transplanterede

		RH	Skejby	Total
Antal patienter med BMI værdi		163/178	67/71	230/249
BMI gruppe (antal patienter (%))	≤ - 2,00	15 (9,2%)	6 (9,0%)	21 (9,1%)*
	-1,99 til -1,00	33 (20,2%)	18 (26,8%)	51 (22,2%)
	-0,99 til 1,00	98 (60,1%)	37 (55,2%)	135 (58,7%)
	>1,00	17 (10,4%)	6 (9,0%)	23 (10,0%)
Median (range)		-0,35 (-6,1 til 2,7)	-0,45 (-4,68 til 2,12)	

*Ikke statistisk forskel på antallet af patienter med underernæring (BMI z-score < -2); p = 0,95), og heller ikke på gruppe fordelingen som helhed (p = 0,74) eller median (p = 0,10)

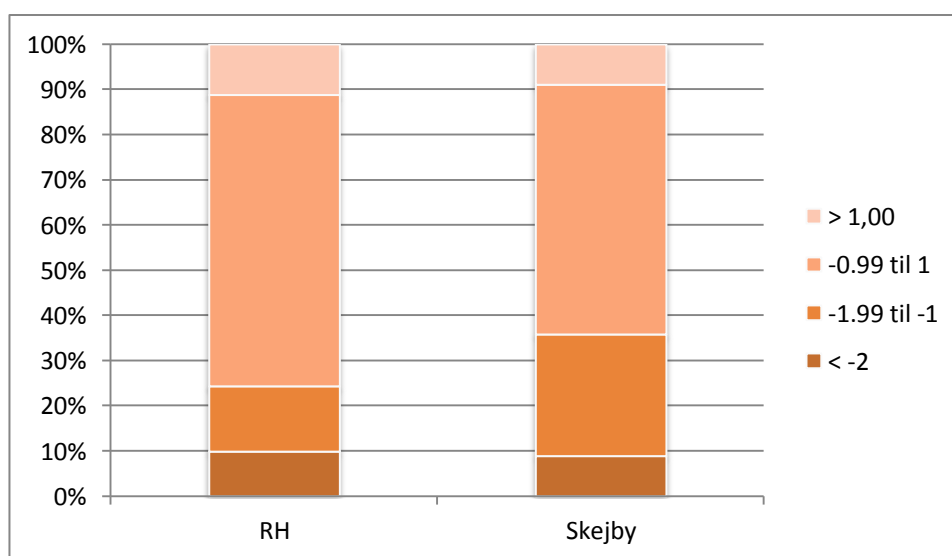


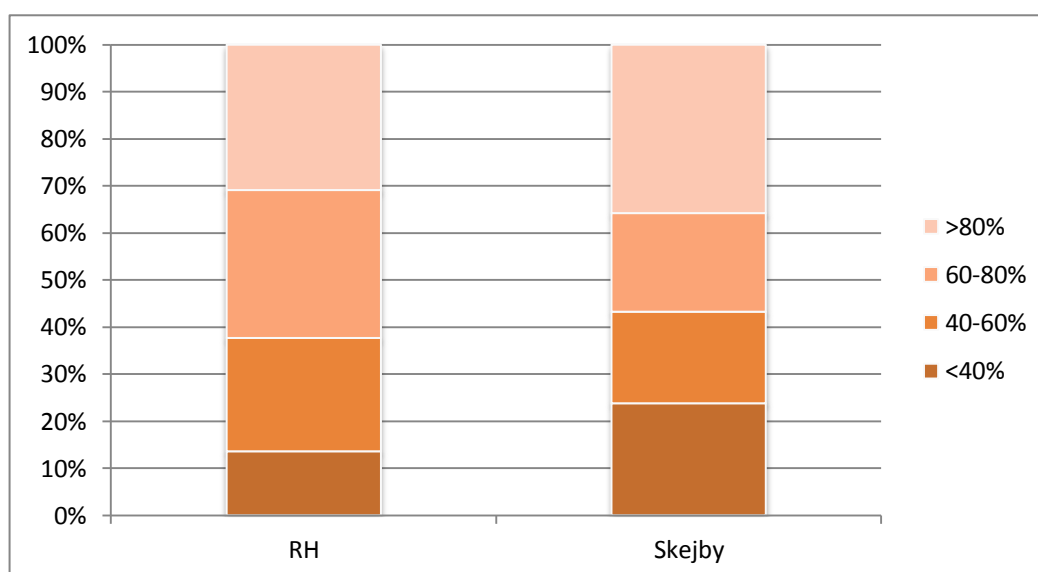
Fig 3.2.1: Procentvis fordeling af de forskellige BMI z-score grupper

3.3 Lungefunktion (FEV-1) i % af forventet hos raske voksne – kun ikke-transplanterede

		RH	Skejby
Median alder (for ikke LTX)		30,44	25,45
Antal patienter år med FEV-1 værdi (%)		162/178	67/71
FEV-1 gruppe (antal patienter (%))	≤ 40%	22 (13,6%)	16 (23,9%)
	40,1 til 60%	39 (24 %)	13 (19,4%)
	60,1-80%	51 (31,5%)	14 (20,9%)
	>80%	50 (30,9%)	24 (35,8%)
Median (range)*		66,1 (17-116)	65,9 (19-120)
Median 18-29 årige **		77,3	70,2

* ingen statistisk forskel på median for alle voksne mellem de to centre (p = 0,94)

**der er signifikant forskel på FEV-1 % for de 18-29 årige (p = 0,03). Der er 48 patienter i denne gruppe på Skejby og 83 på RH.



3.4 Kroniske infektion med *Pseudomonas aeruginosa*, *Burkholderia species*, *Stenotrophomonas maltophilia* og *Achromobacter xylosoxidans* – transplanterede patienter ekskluderet

Antal patienter med (%)	RH 183	Skejby 71	Total 249
Kronisk <i>Pseudomonas</i> (%)	80 (43,7)	25 (35,2)	102 (40,9)
Kronisk <i>Burkholderia</i> (%)	17 (9,3)	7 (9,8)	24 (9,6)
Kronisk <i>S.maltophilia</i> (%)	28 (15,3)	12 (16,9)	40 (16,1)
Kronisk <i>A.xylosoxidans</i> (%)	21 (11,5)	9 (12,7)	30 (12,1)
Ingen kronisk infektion (%)*	35 (19,1)	23 (32,4)	58 (23,3)
NTM**	10 (5,6)	2 (2,8)	12 (4,9)

*patienter uden nogen af de ovenstående infektioner. Ikke medtaget andre kroniske infektioner, som f.eks. stafylokokker

** NTM = non-tuberkuløse mykobakterier – eller atypiske mykobakterier