



NASJONALT MEDISINSK KVALITETSREGISTER FOR CYSTISK FIBROSE

ÅRSRAPPORT FOR 2022

INNHOLDSFORTEGNELSE

FORKORTELSER OG ORDFORKLARINGER.....	2
LISTE OVER TABELLER OG FIGURER.....	3
FORORD	4
FAGRÅD FOR NORSK CF-REGISTER	5
OPPSUMMERT STATISTIKK.....	6
DEMOGRAFI.....	7
GENETIKK.....	10
MIKROBIOLOGI.....	12
ERNÆRING	16
LUNGEFUNKSJON	20
KOMPLIKASJONER	23
BEHANDLING	24
PROSJEKTER.....	26
OPPSUMMERING.....	27
TAKK TIL.....	28
REFERANSER	29

FORKORTELSER OG ORDFORKLARINGER

ABPA	Allergisk bronkopulmonal aspergillose
Barn	< 18 år
CF	Cystisk fibrose
ECFSPR	European Cystic Fibrosis Society Patient Registry
FEV 1	Forsert ekspiratorisk volum på ett sekund
Homozygot	De to variantene i CFTR-genet er like
Heterozygot	De to variantene i CFTR-genet er ulike
H. influenzae	Haemophilus influenzae
IRT	Immunoreaktivt trypsinogen
KMI	Kroppsmasseindeks (engelsk «body mass index»)
MRSA	Meticillinresistente Staphylococcus aureus
NSCF	Norsk senter for cystisk fibrose
NTM	Non-tuberkuløse mykobakterier
P. aeruginosa	Pseudomonas aeruginosa
S. aureus	Staphylococcus aureus
S. maltophilia	Stenotrophomonas maltophilia
Voksen	≥ 18 år

LISTE OVER TABELLER OG FIGURER

Tabell 1: Kjønnfordeling

Tabell 2: Alder ved diagnosetidspunkt

Tabell 3: Kroppsmasseindeks (KMI) – 18 år og eldre fordelt på aldersgrupper, 2020-2022

Tabell 4: KMI z-skår for pasienter 2-17 år, og vekt og lengde Z-skår for pasienter 0-17 år, 2020-2022

Tabell 5: Behandling med pankreasenzym, 2020-2022

Tabell 6: Lungefunksjon i FEV1 % av forventet (ref. GLI) etter alvorlighetsgrad, 2020-2022

Tabell 7: Komplikasjoner

Tabell 8: CF-relatert diabetes, 2020-2022

Tabell 9: Andel inkluderte i CF-registeret som lever med transplantat, 2020-2022

Figur 1: Inkluderte i Norsk CF-register, 2016-2022

Figur 2: Fordeling av barn og voksne i Norsk CF-register

Figur 3: Inkluderte i registeret med bekreftet CF-diagnose fordelt etter helseregion, 2022

Figur 4: Andel av totalt antall registrerte og av registrerte ≤ 5 år som har gjennomført nyfødtscreening

Figur 5: Andel av registrerte med bekreftet CF-diagnose ved 1 års alder

Figur 6: De vanligste variantene i CFTR-genet, vist som allelfrekvens, 2021 og 2022

Figur 7: Andel homozygote, heterozygote og uten F508del-variant, 2022

Figur 8: Kronisk luftveisinfeksjon, 2016-2022

Figur 9: Kronisk nedre luftveisinfeksjon hos barn og voksne, 2022

Figur 10: Forekomst av nedre luftveisinfeksjon med andre registrerte mikroorganismer, 2016-2022

Figur 11: Pseudomonas aeruginosa-infeksjon hos voksne, 2022

Figur 12: Pseudomonas aeruginosa-infeksjon hos barn, 2022

Figur 13: Kronisk Staphylococcus aureus-infeksjon hos barn og voksne, 2016-2022

Figur 14: Utvikling av undervekt, overvekt og fedme hos voksne, 2016-2022

Figur 15: Utvikling av undervekt, overvekt og fedme hos barn og ungdom, 2-18 år, 2016-2022

Figur 16: Behandling med pankreasenzym, 2022

Figur 17: Lungefunksjon i FEV1 % av forventet (ref. GLI) fordelt etter aldersklasser, 2022

Figur 18: Lungefunksjon i FEV1 % av forventet (ref. GLI) etter alvorlighetsgrad, 2022

Figur 19: Median FEV1 % av forventet for barn (6-17 år) og voksne, 2016-2022

Figur 20: Antall behandlet med CFTR-modulator i 2022

Figur 21: Andel inkluderte i CF-registeret som lever med lungetransplantat, 2016-2022

FORORD

Etter at CFTR-modulatorer i trippelkombinasjon (elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor) ble tilgjengelig for norske pasienter i juni 2022 har mer enn 200 personer med CF tatt denne behandlingen i bruk. Vi forventer at dette vil øke ettersom medikamentene snart tas i bruk også av mindre barn < 6 år. Andre CFTR-modulatorer brukes av et fåtall pasienter. Det er viktig å holde oversikten over de som per i dag ikke har tilgang CFTR-modulatorer slik at arbeidet med å finne gode behandlingsalternativer til alle personer med CF kan gå videre.

Norsk CF-register har per oktober 2022 totalt 381 registrerte pasienter og en estimert dekningsgrad på over 90 %. 366 av disse hadde en sikker diagnose og ble rapportert inn til det europeiske CF-registeret (ECFSPR). Vi har levert data til ECFSPR i årene 2016-2022. ECFSPR har en egen nettside: <https://www.ecfs.eu/projects/ecfs-patient-registry/information-about-ecfspr-cf-patients>

På nettsiden til ECFSPR kan man se oversiktsdata fra ca. 50.000 europeiske CF-pasienter i 40 europeiske land. ECFSPR brukes aktivt til forskning og kvalitetsforbedring og har som mål på sikt å dekke hele Europa (slik Europa er definert av WHO).

Norsk CF-registers årsrapport for 2022 presenterer som i fjor longitudinelle data slik at utvikling over tid er lettere å lese. Det er gledelig å se at lungefunksjonen (FEV1) er økende, særlig blant de voksne pasientene. Samtidig ser det ut til at færre personer har kronisk luftveisinfeksjon. En utfordring fremover vil være prøvetaking til mikrobiologi. Med "tørre" lunger er det lite materiale å få opp, noe som gir færre prøver per år. Det kan skape en utfordring både for beslutninger om behandling for akutte/kroniske infeksjoner og for klassifisering i registre. Den norske CF-populasjonen er fortsatt blant Europas eldste med en median alder i 2022 på 26,5 år og vi har en høy andel voksne pasienter (65 %).

Norsk CF-register brukes aktivt for å finne pasienter som kan delta i kliniske forsøk og for å synliggjøre behovet for ny og god behandling til nytte for pasienter og behandlere.

Norsk senter for cystisk fibrose (NSCF) og Norsk CF-register vil takke alle som har gitt sitt samtykke til å delta i registeret.

Med hilsen,

Egil Bakkeheim, Leder for Norsk CF-register

FAGRÅD FOR NORSK CF-REGISTER

Navn	Rolle
Torild Skriverhaug	Leder av fagrådet Barnelege ved OUS, representant for OUS
Anne Reigstad	Lungelege ved Nordlandssykehuset i Bodø, representant for Helse Nord
Ingunn Harstad	Lungelege ved St. Olavs hospital, representant for Helse Midt-Norge
Bjørn Skrede	Lungelege ved Oslo universitetssykehus, representant for lungeavdelingen OUS
Ikke besatt	Representant for Helse Sør-Øst
Rune Rose Tronstad	Barnelege ved Haukeland universitetssjukehus, representant for Helse Vest
Ann Iren Kjønneøy	Representant fra Norsk forening for cystisk fibrose
Christine Sachs-Olsen	Barnelege ved Norsk senter for cystisk fibrose (NSCF), representant for NSCF

OPPSUMMERT STATISTIKK

	Antall	%
Inkluderte i CF registeret med sikker diagnose	366	96
Pasienter med årsrapport, ikke sett siste år	3	0.8
Pasienter som har dødd ila året	2	0.6
Median alder (år)*	26.5	
Barn*	128	35
Kvinner*	166	46
Antall ≤ 5 år med utført nyfødtscreening	46	100
Antall med utført DNA-analyse**	363	100
Antall med komplett genotype**	360	99.2

* Levende med årsrapport sendt til det europeiske CF-registeret, n=364

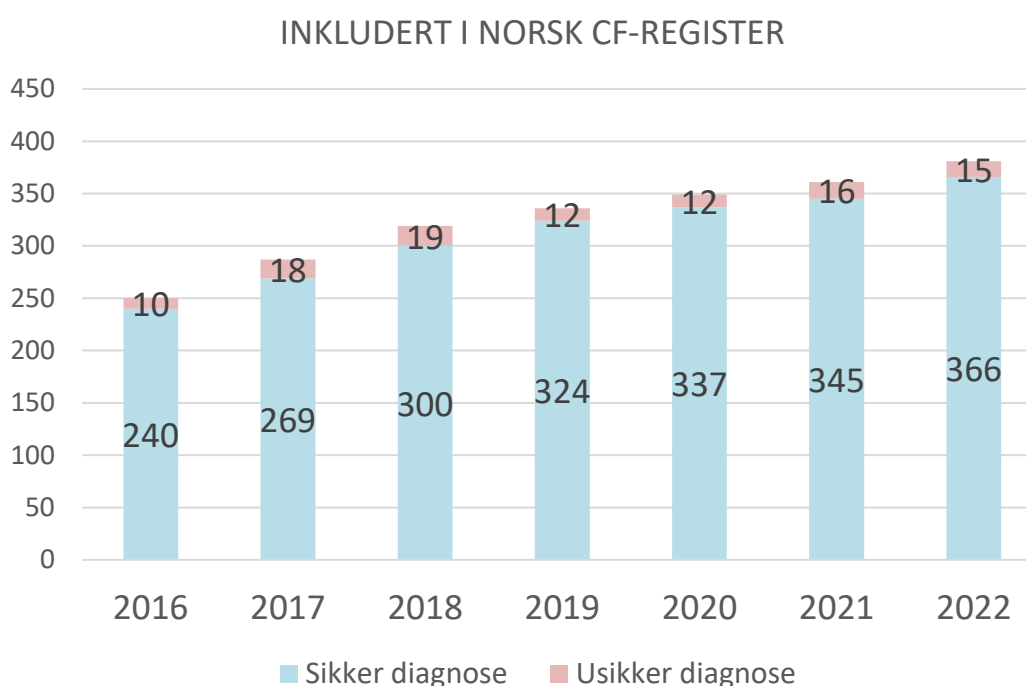
** De med sikker diagnose, sett ila 2022 og årsrapport sendt til det europeiske CF-registeret, n=363

DEMOGRAFI

381 pasienter var registrert i Norsk CF-register ved utgangen av 2022, og av disse hadde 366 en sikker CF diagnose (96 %)(Figur 1). For 374 av de 381 ble det samlet inn årsrapport, og informasjon ble delt med det europeiske CF-registeret (ECFSPR). 366 (98 %) av pasientene som ble rapportert inn til ECFSPR hadde en sikker CF-diagnose bekreftet med enten svettetester og/eller funn av sykdomsgivende mutasjoner i CFTR-genet, og av disse hadde 363 oppfølging for sin CF i 2022. To pasienter døde ila året. I perioden 2016-2022 har det vært 9 dødsfall, (snittalder 41,8 år (min: 27,2 og maks 69,9 år)). Av de avdøde var 55 % transplantert.

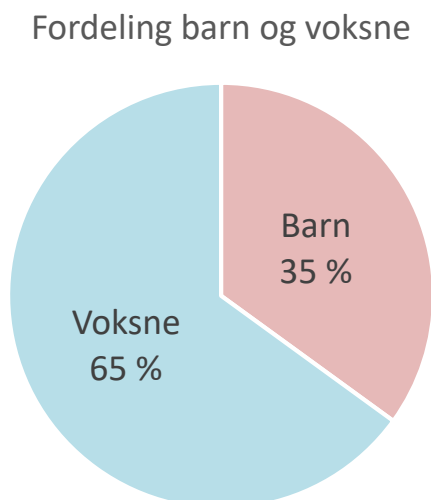
Informasjon om 363 pasienter danner grunnlaget for de fleste tall i denne rapporten. I 2021 var grunnlaget til sammenlikning 341 pasienter. Den estimerte dekningsgraden for Norsk CF-register er over 90 %, som er en økning fra ca. 70 % i 2017.

Figur 1: Inkluderte i Norsk CF-register, 2016-2022



Andelen som er over 18 år eller eldre er 65 % (figur 2), og er relativt stabil sammenliknet med 2020 og 2021. I 2022 var median alder 26,5 år. I 2021 var den 26,0 og i 2020 25,3 år. Den norske CF-populasjonen er blant Europas eldste. Til sammenlikning var median alder totalt i Europa 19,8 år i 2021, ifølge data fra European Cystic Fibrosis Society Patient Registry (ECFSPR), mens den var 23,5 år i Danmark det samme året (1).

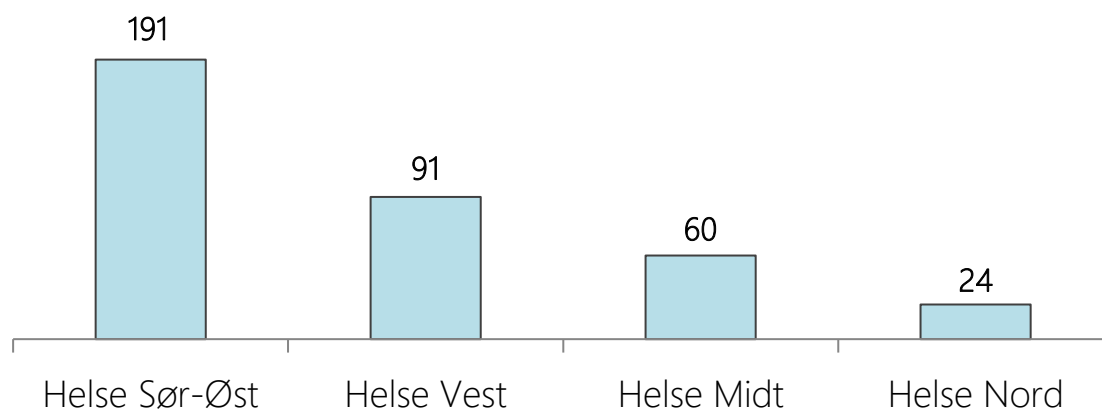
Kjønnfordelingen med 54 % menn og 46 % kvinner har vært stabil siden registeret ble etablert (tabell 1). Det er 52 % av de inkluderte som tilhører Helse Sør-Øst, 25 % Helse Vest, 16,5 % Helse Midt og 6,5 % Helse Nord (figur 3).

Figur 2: Fordeling av barn og voksne i Norsk CF-register

* n=364 (pasienter i live per 2022, inkludert de som ikke er sett i 2022)

Tabell 1: Kjønnfordeling, n=364

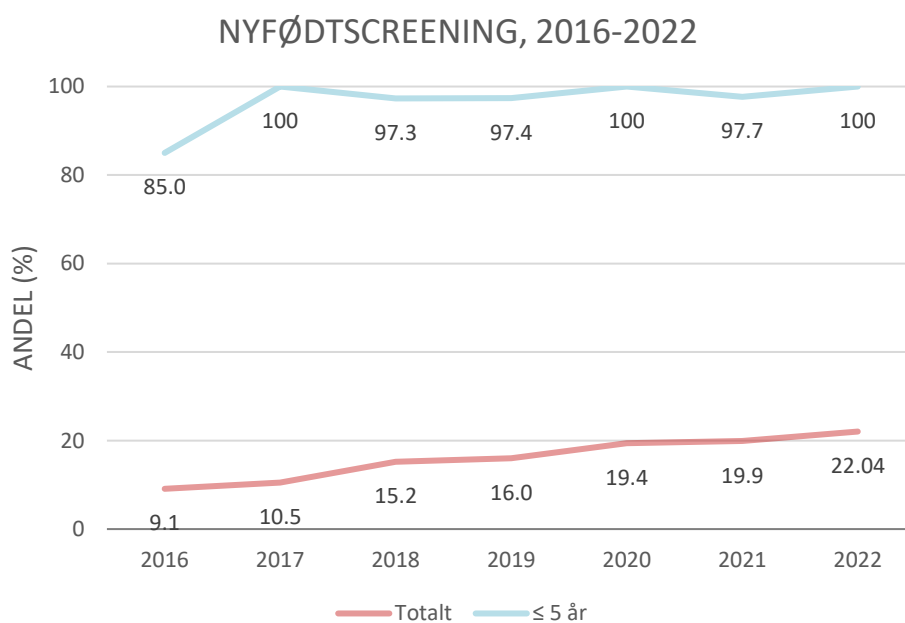
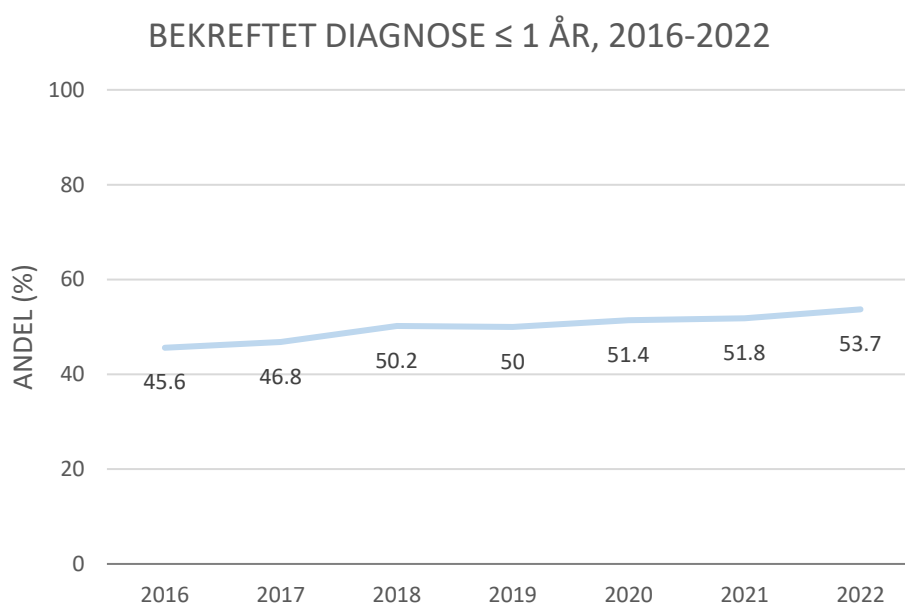
Kjønn	2022	2021
Mann	198 (54 %)	186 (54 %)
Kvinne	166 (46 %)	157 (46 %)

**Figur 3:** Inkluderte i registeret med bekreftet CF-diagnose fordelt etter helseregion, 2022, n=366

I 2022 fikk 35,2 % av de inkluderte CF-diagnosen før fylte tre måneder, mens denne andelen var 34,3 % i 2021 (tabell 2). Av det totale antallet inkluderte er det kun 22 % som er screenet for CF som nyfødt (figur 4), men av de som er fem år eller yngre er andelen i 2022 100 % mot 97,7 % i 2021. I 2022 hadde 53,7 % av de registrerte fått diagnosen i løpet av første leveår (figur 5). Dette tallet var 51,8 % i 2021 og 51,4 % i 2020. I Norge ble CF inkludert i Nyfødtsscreeningprogrammet i 2012.

Tabell 2: Alder ved diagnostidspunkt, n=363 (mangler data: 2)

Alder ved diagnose	2022	2021
< 3 md.	127 (35.2) %	115 (34.3) %
3 md.-18 år	183 (50.7) %	175 (52.3) %
> 18 år	51 (14.1) %	45 (13.4) %

Figur 4: Andel av totalt antall registrerte og registrerte ≤5 år som har gjennomført nyfødtscreening**Figur 5:** Andel av registrerte med bekreftet CF-diagnose ved 1 års alder

GENETIKK

Årsaken til sykdom ved cystisk fibrose er medfødte endringer i CFTR-genet. Kunnskap om ulike CFTR-varianten og konsekvensene av disse har stor betydning i utredning og behandling av CF-sykdom. En mye brukt klassifisering av variantene baserer seg på hvordan de forårsaker feil på CFTR-proteinet (2).

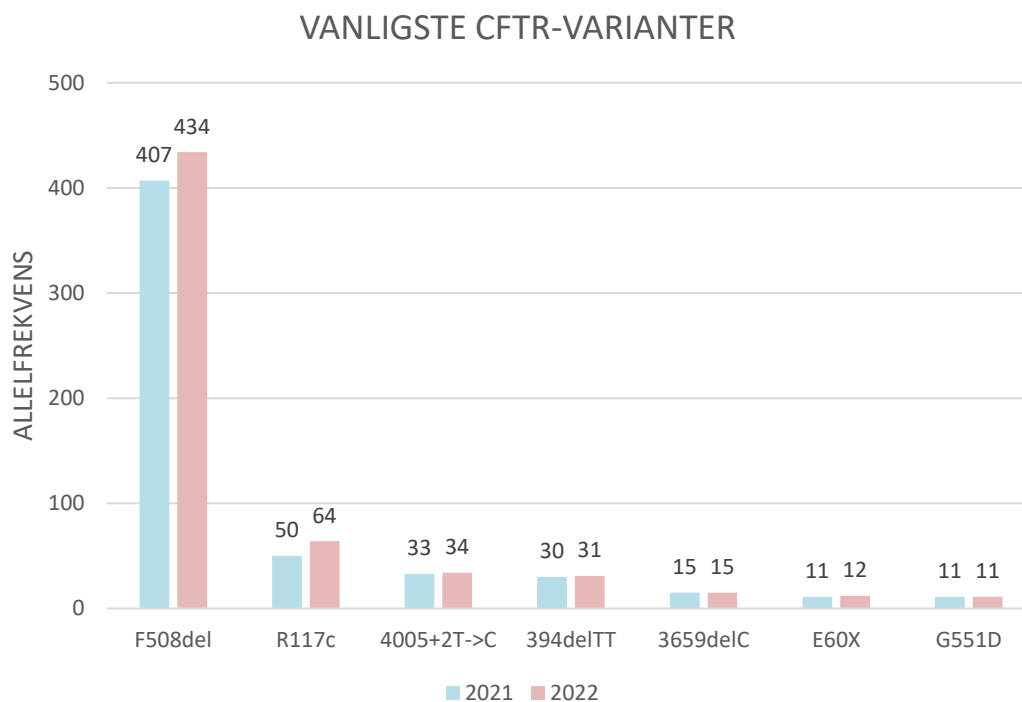
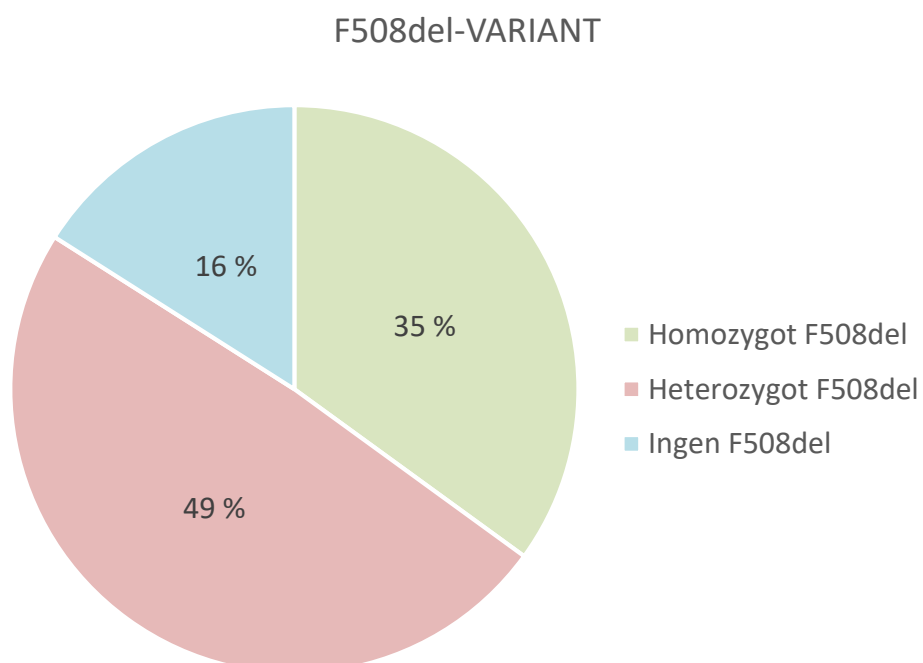
Klasse	Konsekvens	Eksempel
I	Ingen produksjon av protein	R553X
II	Feil i prosessering av protein i cellen	F508del
III	Feil i åpning av klorkanalen	G551D
IV	Funksjonsdefekter i proteinet	R117C
V	Redusert mengde protein	A455E
VI	Redusert proteinstabilitet	S1455X

De vanligste variantene som er rapportert i CF-registeret i 2022 er presentert i figur 6. Fra 1. mars 2012 har man undersøkt for CF som en del av nyfødtscreeningen i Norge. Det gjøres genetisk undersøkelse dersom barnet har forhøyet immunoreaktivt trypsinogen (IRT) i blod. Forhøyet IRT i nyfødtalder er en indikasjon på CF-sykdom. Bekreftende genetiske undersøkelser utføres i hovedsak ved Avdeling for medisinsk genetikk ved Oslo universitetssykehus. I 2022 hadde alle personer i registeret med sikker CF diagnose utført genetisk analyse, og 99,2 % av 363 hadde komplett genotype. I 2021 var dette tallet 99,1 %.

Det er påvist nærmere 60 ulike varianter i CFTR-genet blant de inkluderte i registeret. Den hyppigst forekommende varianten blant cystisk fibrose-pasienter i Norge er F508del. Som vist i figur 7 har 35 % (128 personer) i CF-registeret to alleler med F508del og er altså homozygote for denne mutasjonen (37 % i 2020 og 36 % i 2021). Av alle 363 som er inkludert i rapporten er det 57 (16 %) der ingen av de to sykdomsgivende variantene er F508del. Dette er av betydning for CFTR-modulerende behandling.

Informasjon om ulike variantene og konsekvensene av disse er samlet i databasen CFTR2:

<https://cftr2.org/>

Figur 6: De vanligste variantene i CFTR-genet, vist som allelfrekvens, 2021 og 2022**Figur 7:** Andel homozygote, heterozygote og uten F508del-variant, 2022, n=363

MIKROBIOLOGI

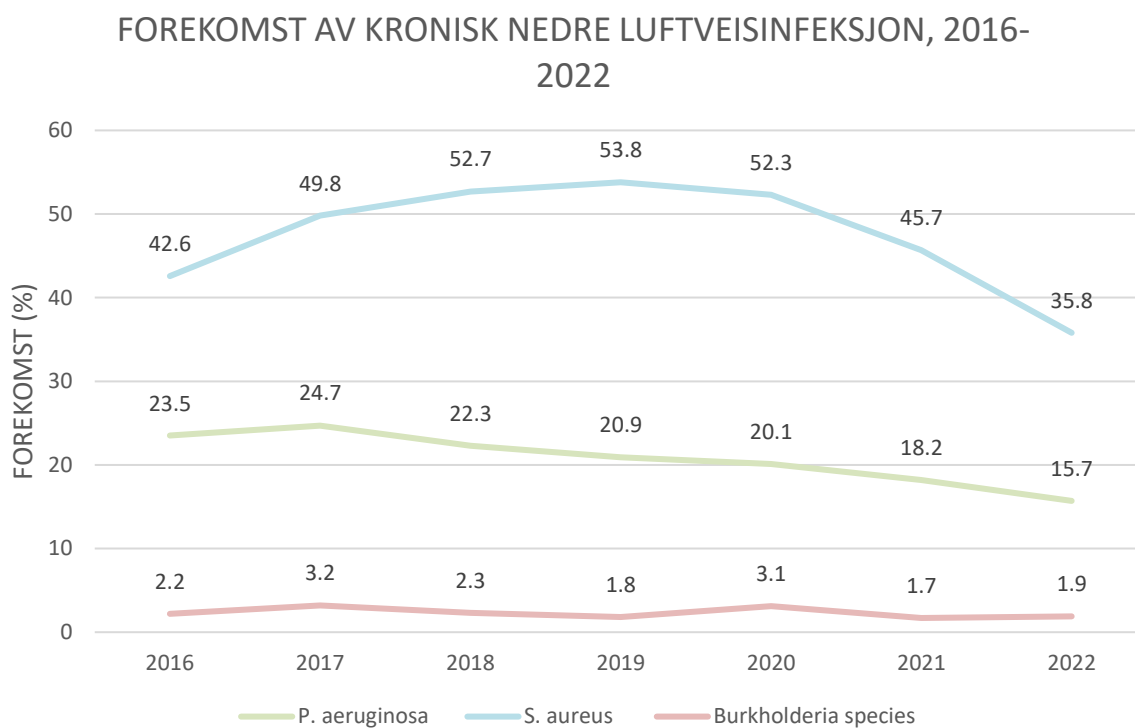
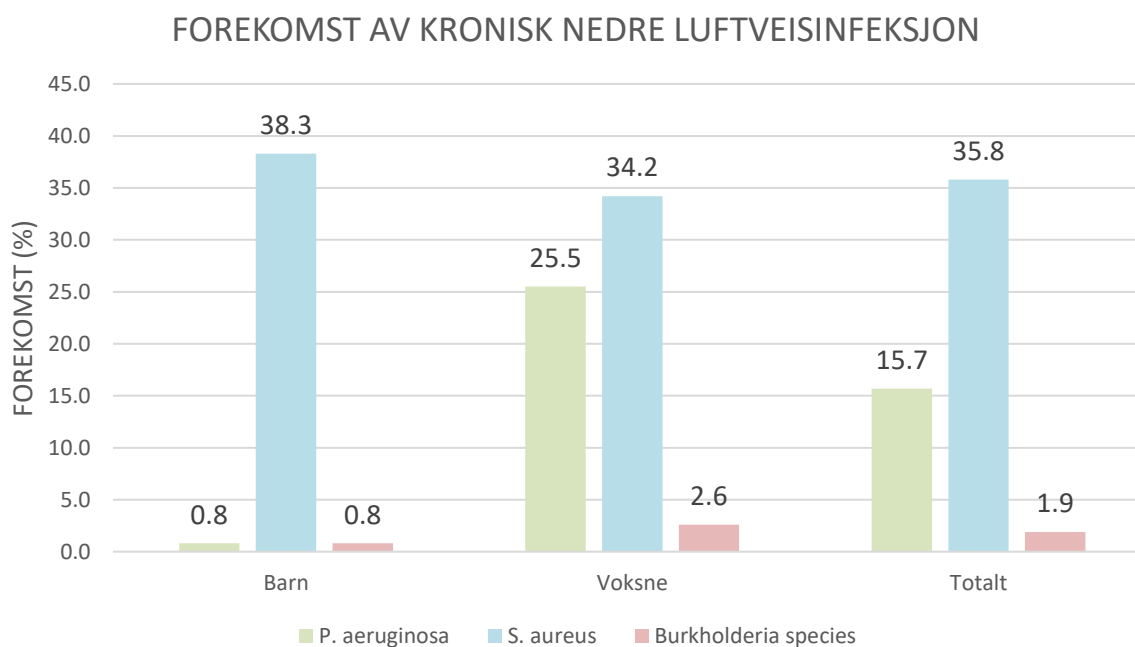
Kronisk infeksjon i nedre luftveier ved cystisk fibrose er her definert som oppvekst av aktuelle bakterier i over halvparten av prøvene tatt i løpet av et år, dersom det er tatt minst fire prøver dette året. I CF-registeret registreres data på infeksjon med *Pseudomonas aeruginosa* (*P. aeruginosa*), *Staphylococcus aureus* (*S. aureus*), *Burkholderia species*, *Stenotrophomonas maltophilia* (*S. maltophilia*), MRSA, *Haemophilus influenzae* (*H. influenzae*), *Achromobacter spp.* og non-tuberkuløse mykobakterier (NTM). Pasienter som er sett i løpet av 2022 og som ikke er transplantert danner grunnlaget for resultatene som presenteres ettersom infeksjoner hos transplanterte skiller seg fra ikke-transplanterte.

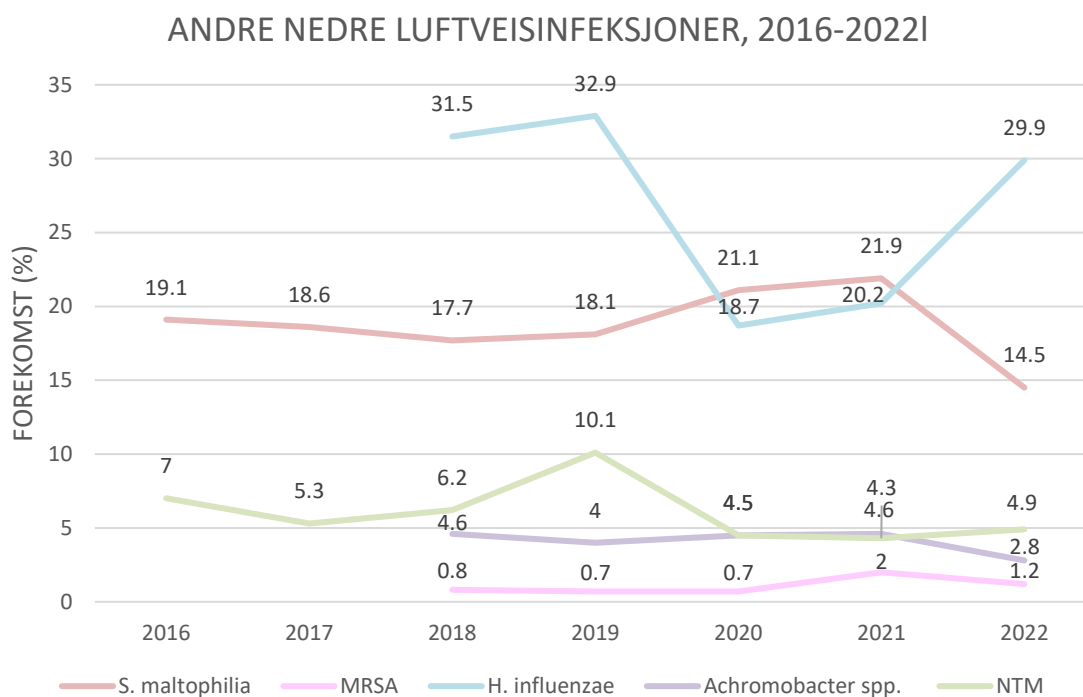
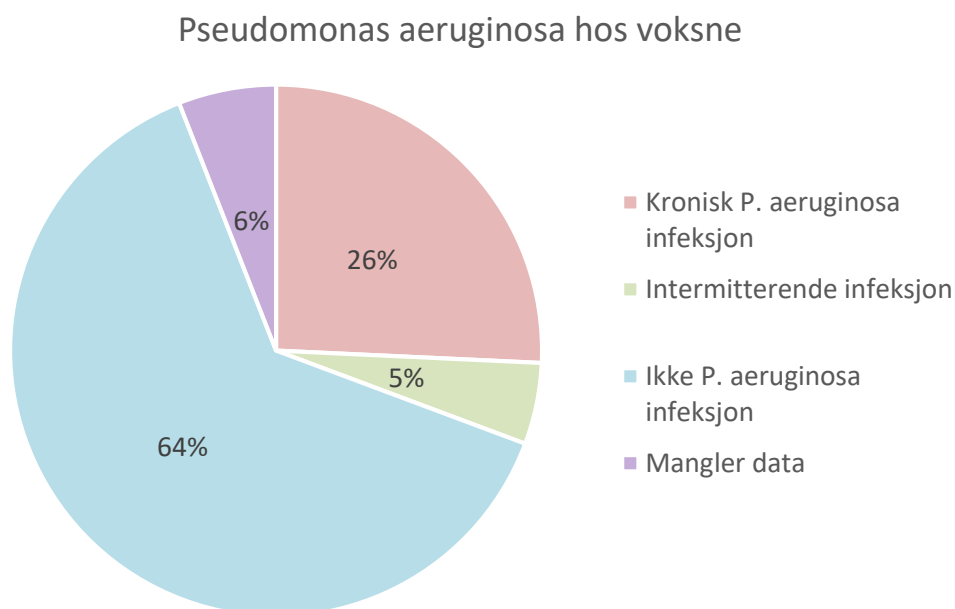
Figur 8 viser endringer i forekomst av kronisk nedre luftveisinfeksjon med *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus* og *Burkholderia species* siden registeret ble etablert, og figur 9 viser forekomst av kronisk nedre luftveisinfeksjoner hos barn og voksne i 2022 med de tre ovenfor nevnte bakteriene.

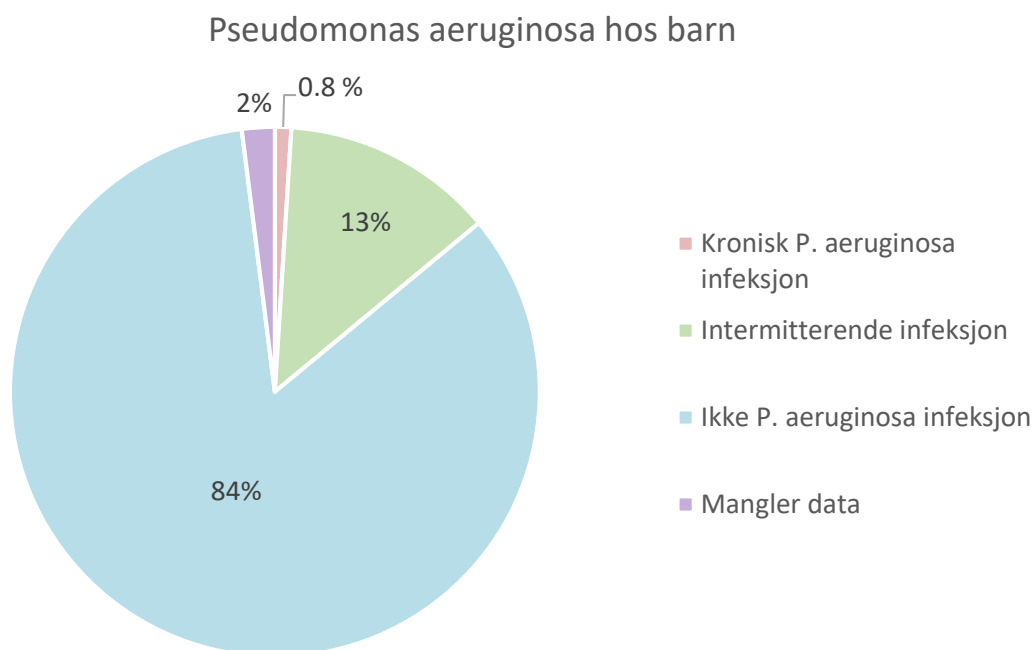
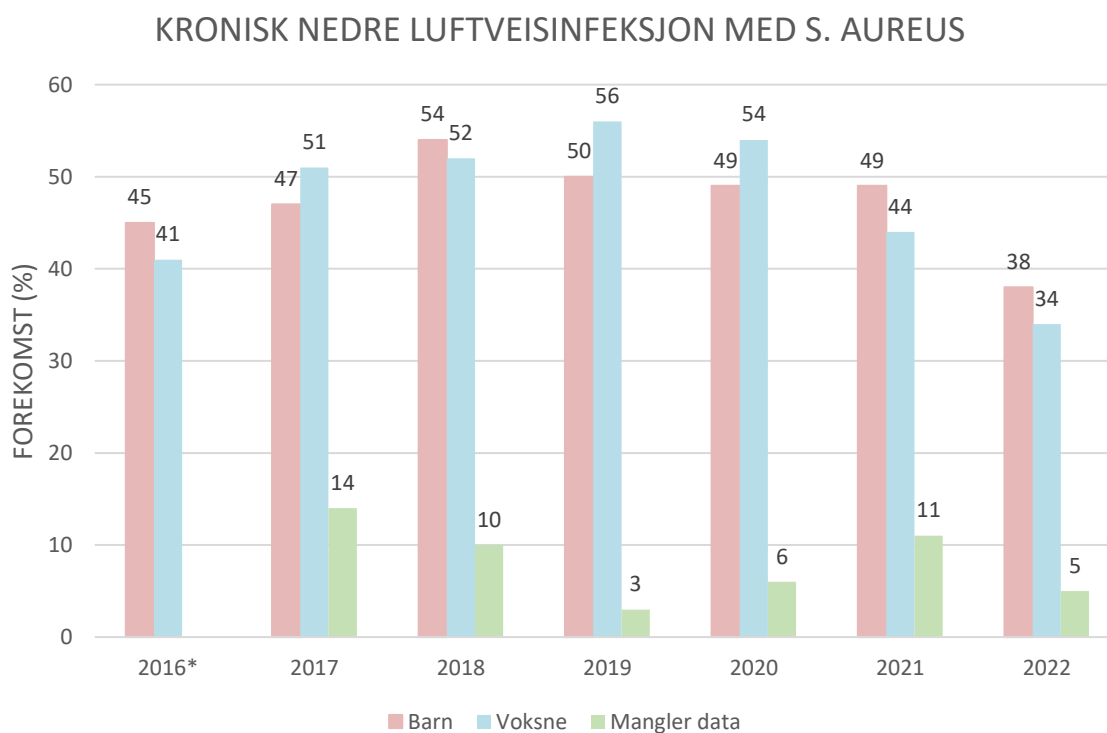
Figur 10 viser forekomst av andre nedre luftveisinfeksjoner. Infeksjon med *H. influenzae* var betydelig lavere i 2020 og 2021 enn i 2022 og 2019. Årsaken til dette er nok nedstengingen i forbindelse med covid 19 pandemien, som gjorde at forekomsten av «vanlige» luftveisinfeksjoner blant barn inkludert de med CF gikk ned. I 2022 var det 31 % som manglet verdier for NTM, og i 2021 var det 27 % som manglet verdier for NTM. Dette er svært høye tall. I 2019 og 2020 så man manglende verdier for NTM for henholdsvis 10,1 % og 19,0 % av de inkluderte. Det har vært en tendens til høy andel manglende verdier for NTM siden registeret ble etablert. Prøver for NTM skal tas ved OUS som en del av årskontrollen.

Figur 11 og 12 viser fordelingen av inkluderte henholdsvis over og under 18 år med kronisk *P. aeruginosa*-infeksjon. Blant voksne hadde 26 % av de inkluderte i rapporten kronisk *P. aeruginosa*-infeksjon, mens det var 32 % og 29 % i 2020 og 2021. I Europa var andelen blant voksne totalt 34 % i 2021 (1) og 41 % i 2020 (3). Det er få barn, 3,3 % i 2020, 1,6 % i 2021 og 0,8 % i 2022, som har fått påvist kronisk infeksjon med *P. aeruginosa*. Dette er lave verdier sammenliknet med de fleste andre land i Europa, og ifølge data fra ECFSPR i 2021 hadde totalt 10,2 % av barna i Europa kronisk *P. aeruginosa*-infeksjon. I Danmark var andelen barn med kronisk *P. aeruginosa*-infeksjon, 3,6 % i 2021 (1), mens den var 7,4 % i 2020 (3).

Figur 13 gir en oversikt over endring i forekomsten av kronisk nedre luftveisinfeksjon med *S. aureus* hos de inkluderte siden registeret ble etablert. I 2022 fikk 67 (34 %) av de voksne og 49 (38 %) av barna påvist kronisk *S. aureus*-infeksjon. I 2021 var tallene henholdsvis 77 (44 %) av de voksne og 61 (49 %) av barna. I 2021 var verdiene i Danmark 25 % hos voksne og 26 % hos barn, og i Sverige henholdsvis 45 % og 25,5 % (1). Norge har altså en høy andel av kronisk infeksjon med *S. aureus* hos barn sammenliknet med Sverige og Danmark. Blant voksne har både Norge og Sverige en høyere forekomst enn Danmark (1).

Figur 8: Kronisk luftveisinfeksjon, 2016-2022**Figur 9:** Kronisk nedre luftveisinfeksjon hos barn og voksne, 2022, n=324

Figur 10: Forekomst av nedre luftveisinfeksjon med andre registrerte mikroorganismer, 2016-2022**Figur 11:** *Pseudomonas aeruginosa*-infeksjon hos voksne, 2022, n=196

Figur 12: *Pseudomonas aeruginosa*-infeksjon hos barn, 2022, n=128**Figur 13:** Kronisk *Staphylococcus aureus*-infeksjon hos barn og voksne, 2016-2022

*Grunnet tekniske problemer ble manglende data for denne variabelen ikke registrert i 2016

ERNÆRING

Kroppsmasseindeks (KMI) er en formel som viser forholdet mellom høyde og vekt, og gir et tall på under-, normal- og overvekt/fedme. WHO angir normalvekt som KMI mellom 18,5-24,9 kg/m². ECFS Standards of Care guidelines anbefaler en KMI på >20 kg/m² for voksne, og ideelt en KMI \geq 22 kg/m² for kvinner og \geq 23 for menn (4). Også ESPEN-ESPGHAN-ECFS guidelines angir ideell KMI som KMI \geq 22 kg/m² for kvinner og \geq 23 for menn (5). Begge guidelines anbefaler en KMI som tilsvarer \geq 50-persentilen for friske barn over to år og ungdom. For barn opp til to år anbefaler ESPEN-ESPGHAN-ECFS guidelines vekt og lengde som tilsvarer \geq 50-persentilen for friske barn i samme alder. Individuell vurdering er nødvendig, og måling av kroppssammensetning kan være nyttig da høy fettmasse og lav muskelmasse ikke nødvendigvis er ønskelig (5). Tallene presentert her gjelder ikke-transplanterte pasienter.

Median verdi for KMI var 24 kg/m² for menn og 22,3 kg/m² for kvinner i 2022, og henholdsvis 23,3 kg/m² og 21,3 kg/m² i 2021. Tabell 3 viser KMI fra 2020-2022 for pasientene 18 år og eldre fordelt på aldersgrupper.

Hos barn beskrives vekstavvik som standardavvik fra en gitt normal, z-skår. Normalmaterialet som er brukt for å beregne z-skår i denne rapporten er av sammenlikningshensyn det samme som brukes i ECFSPR (6). Tabell 4 viser KMI z-skår, vekt- og lengde- z-skår for barn i perioden 2020-2022.

Underernæring er et kjent problem ved cystisk fibrose, og det har vært mye fokus på å øke vekten og forbedre ernæringsstatus. Positiv sammenheng mellom KMI og lungefunksjon er vist i flere studier. I de senere år har man sett en økt forekomst av både overvekt og fedme blant CF pasienter på lik linje med befolkningen generelt. En studie publisert i 2022 fra det amerikanske CF-registeret viste at det i perioden 2000-2019 var en nedgang i andelen pasienter med undervekt på ca. 40 %, og samtidig en økning i andelen med overvekt og fedme på henholdsvis 300 % og 400 % (7). Økningen i andel med overvekt/fedme og reduksjon i andel med undervekt starte før innføring av effektive CFTR-modulatorer.

Figur 14 viser endring i andelen voksne CF-pasienter med undervekt (KMI<18,5), overvekt (KMI: 25-29,9) og fedme (KMI \geq 30) ilt de 7 årene det norske CF registeret har eksistert. Prevalensen av både undervekt, overvekt og fedme er litt svingende, men det ser ut til at prevalensen av undervekt har gått ned mens prevalensen av overvekt har gått betydelig opp siden registerets oppstart i 2016.

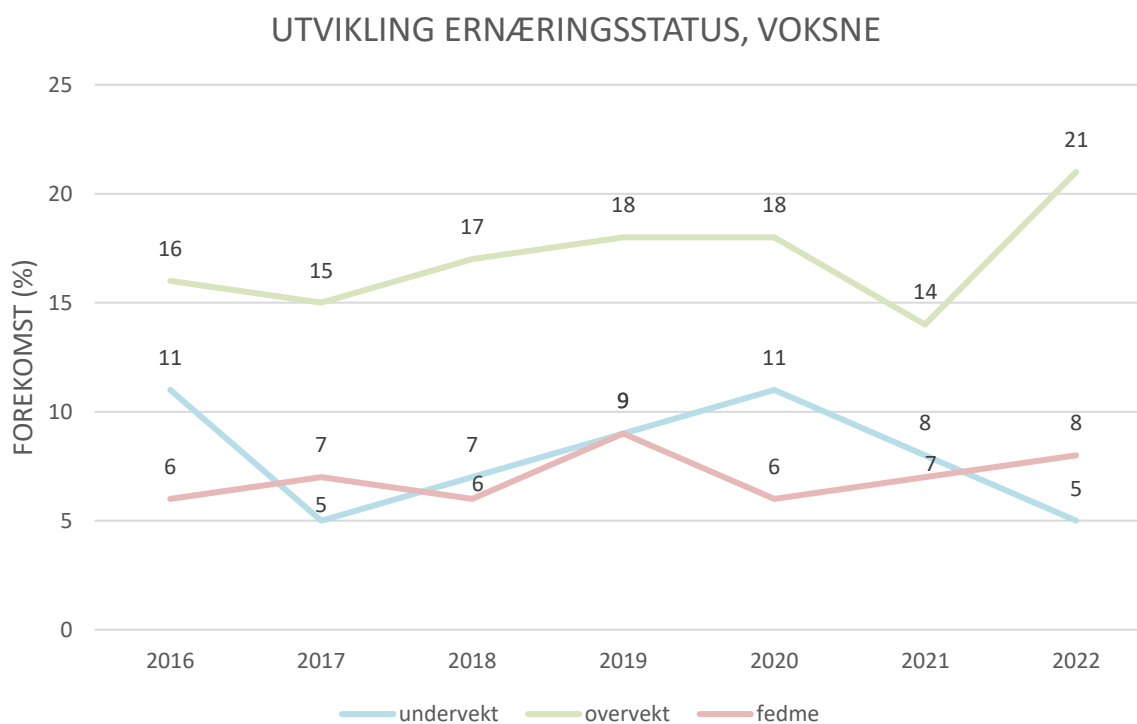
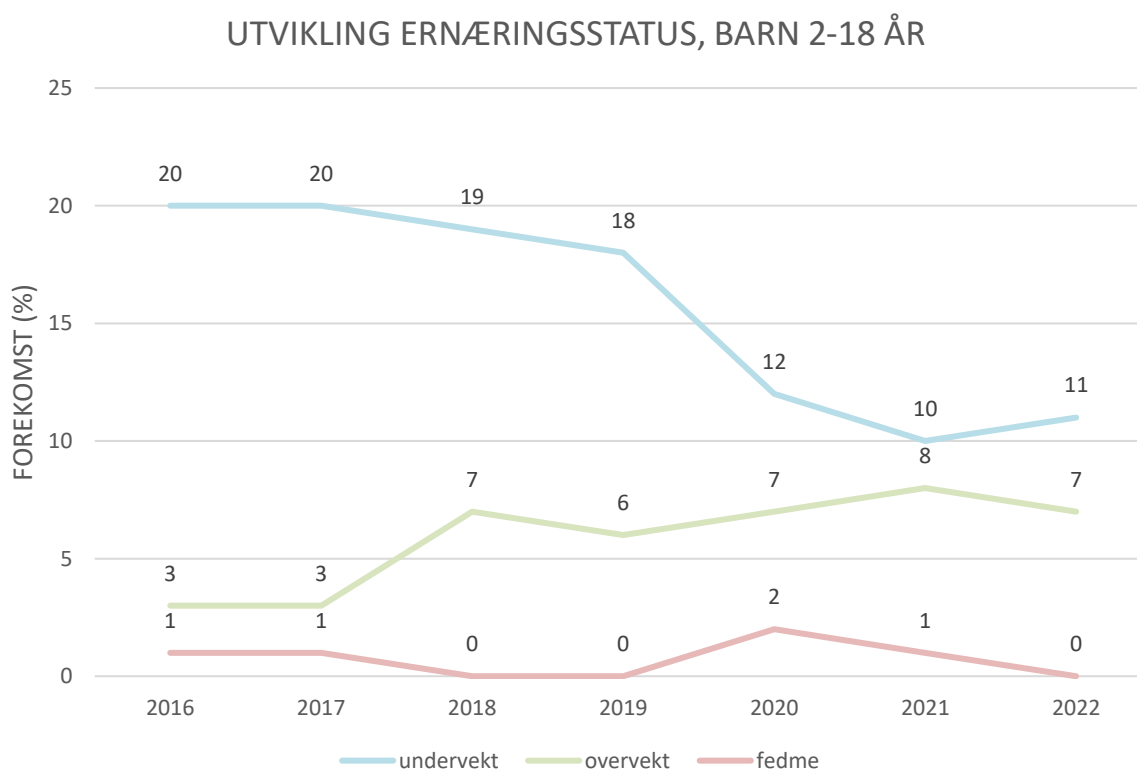
Figur 15 viser det samme for barn og ungdom i alderen 2-18 år. Her ser man en tydelig tendens til at andelen undervekt er redusert mens andelen overvekt er økt. For barn er det brukt KMI-verdier som korresponderer til henholdsvis < 18,5, 25-29,9 og \geq 30 ved 18 års alder (8).

Tabell 3: Kroppsmasseindeks (KMI) – 18 år og eldre fordelt på aldersgrupper, 2020-2022

2022	Antall	Gjennomsnitt	Min	Median	Maks
18-29	67	22.1	16.1	21.5	32.7
30-39	51	24.0	17.2	23.1	40.8
40-49	36	24.9	19.0	24.1	36.4
50-59	19	24.5	16.0	24.0	30.4
60+	14	24.7	18.7	24.6	36.1
2021	Antall	Gjennomsnitt	Min	Median	Maks
18-29	65	21.9	16.2	21.3	38.9
30-39	41	23.2	17.7	22.5	31.5
40-49	31	23.7	17.6	23.4	32.5
50-59	16	24.5	20.8	23.9	29.2
60+	14	24.9	18.7	24.5	38.5
2020	Antall	Gjennomsnitt	Min	Median	Maks
18-21	22	20.9	15.3	20.0	35.4
22-27	32	21.5	16.8	21.2	27.8
28-31	21	23.8	17.6	22.4	37.4
32-37	22	23.1	15.9	23.0	35.7
38+	62	24.0	17.2	23.8	37.1

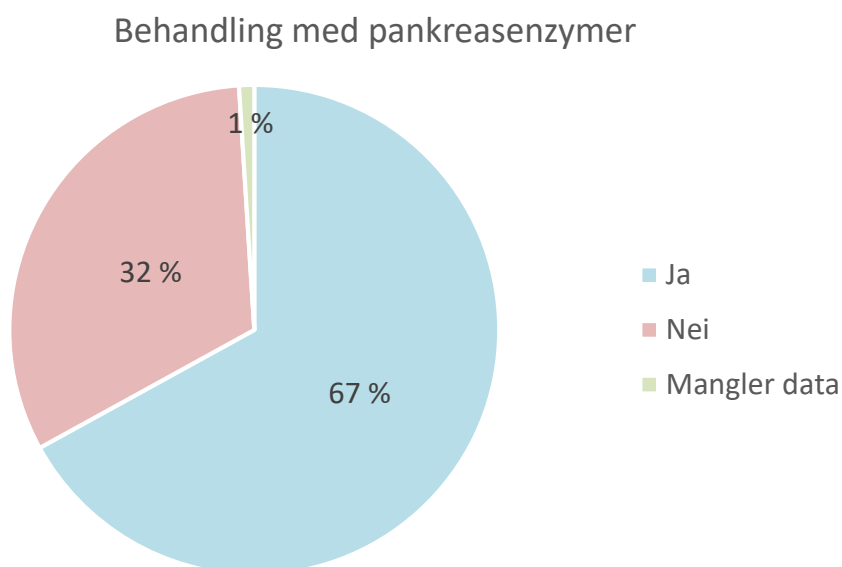
Tabell 4: KMI z-skår for pasienter 2-17 år, og vekt- og lengde- z-skår for pasienter 0-17 år, 2020-2022

2022	Antall	Gjennomsnitt	Min	Median	Maks
KMI	121	-0.1	-2.7	0	1.8
Vekt	132	0	-2.6	0.1	2.0
Lengde	132	0.2	-3.1	0.2	3.4
2021	Antall	Gjennomsnitt	Min	Median	Maks
KMI	115	-0.1	-2.4	-0.1	1.9
Vekt	128	-0.0	-2.1	0.1	1.9
Lengde	128	0.3	-2.8	0.3	2.0
2020	Antall	Gjennomsnitt	Min	Median	Maks
KMI	105	-0.1	-2.3	-0.1	2.3
Vekt	121	-0.0	-1.9	-0.1	2.4
Lengde	121	0.2	-2.6	0.3	2.2

Figur 14: Utvikling av undervekt, overvekt og fedme hos voksne, 2016-2022**Figur 15:** Utvikling av undervekt, overvekt og fedme hos barn og ungdom, 2-18 år, 2016-2022

Bukspyttkjertelsvikt defineres som lavt nivå av elastase i avføring, alternativt forhøyet fettverdi i avføring. Fordi det er mangelfulle data på bukspyttkjertelfunksjon, blir behandling med pankreasenzymer her brukt som markør på bukspyttkjertelsvikt. De som ikke bruker pankreasenzymer antas å ha bevart bukspyttkjertelfunksjon. Figur 16 viser at 67 % av de registrerte hadde svikt i bukspyttkjertelfunksjon i 2022, og tabell 5 viser utvikling fra 2020-2022. Andelen som bruker pankreasenzymer har gått noe ned siste årene. I 2017/2018 var det 74 % av de registrerte som brukte enzymer. Reduksjonen i bruk kan komme av at en større andel av de inkluderte i registeret har såkalt «milde varianter» i CFTR genet som ikke gir pankreassvikt.

Figur 16: Behandling med pankreasenzymer, 2022, n=324



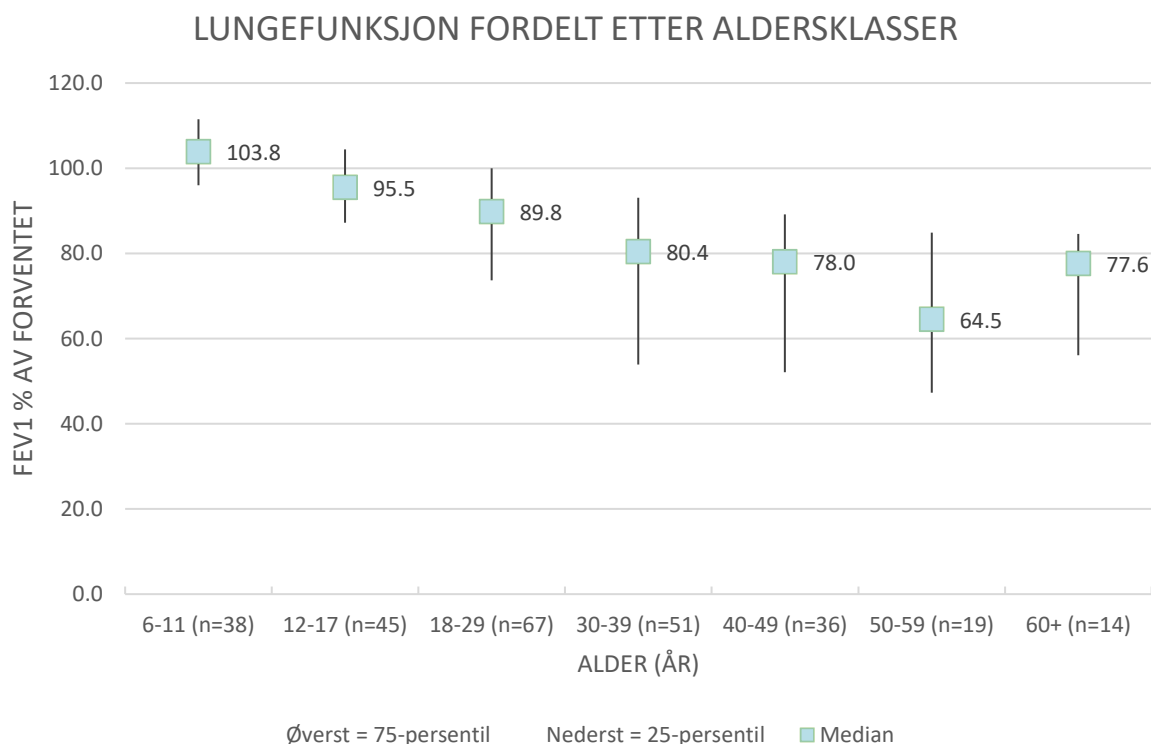
Tabell 5: Behandling med pankreasenzymer, 2020-2022

Behandling med pankreasenzymer	2022	2021	2020
Ja	67.3 %	68.2 %	70.6 %
Nei	31.8 %	31.8 %	29.1 %
Mangler data	0.9 %	0 %	0.4 %

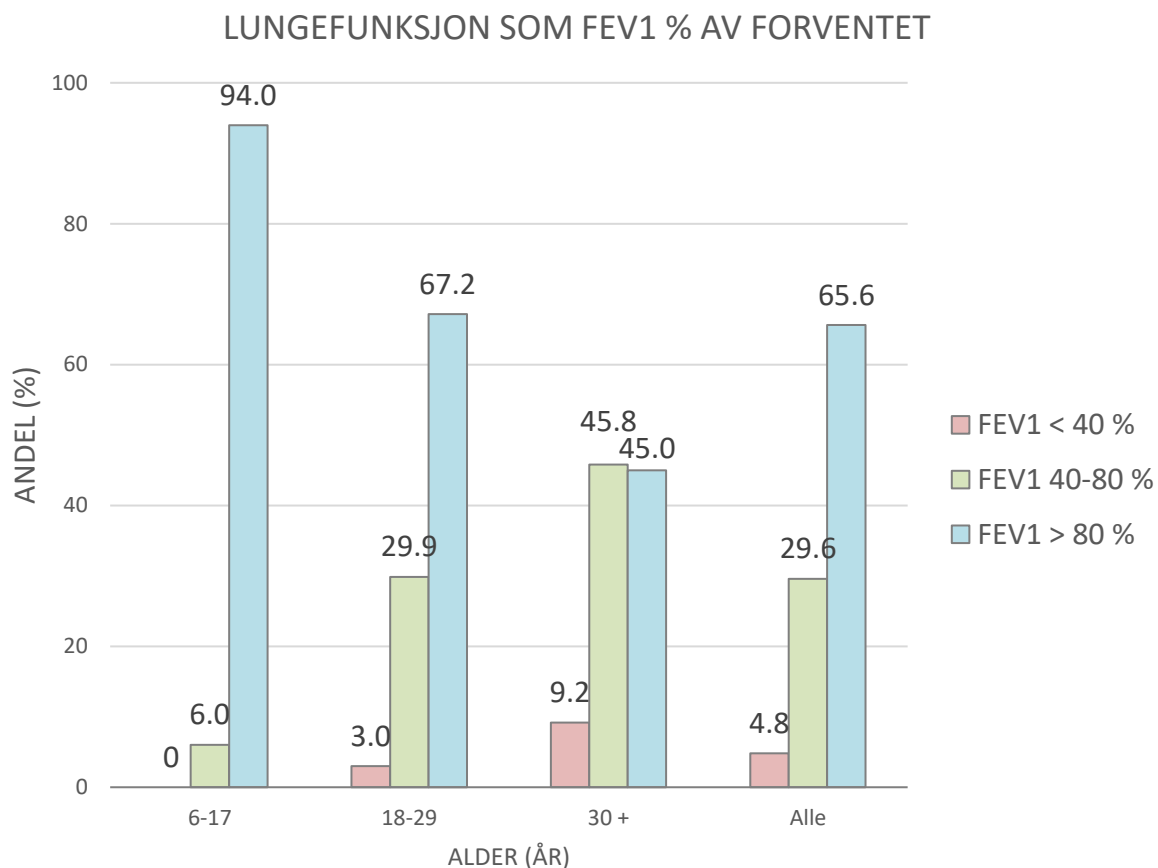
LUNGEFUNKSJON

Figur 17 viser at lungefunksjon er godt bevart for de yngste pasientene, men at fallet i lungefunksjon starter allerede i skolealder. Laveste median av lungefunksjon målt som FEV1 % av forventet var i 2022 registrert for aldersgruppen 50-59 år, mens det i 2020 var i gruppen 35-39 år (47,9 %) og i 2021 var i gruppen 40-49 år (59,6 %). Tallene gjelder ikke-transplanterte pasienter.

Figur 17: Lungefunksjon i FEV1 % av forventet (ref. GLI) fordelt etter aldersklasser, 2022, n=270



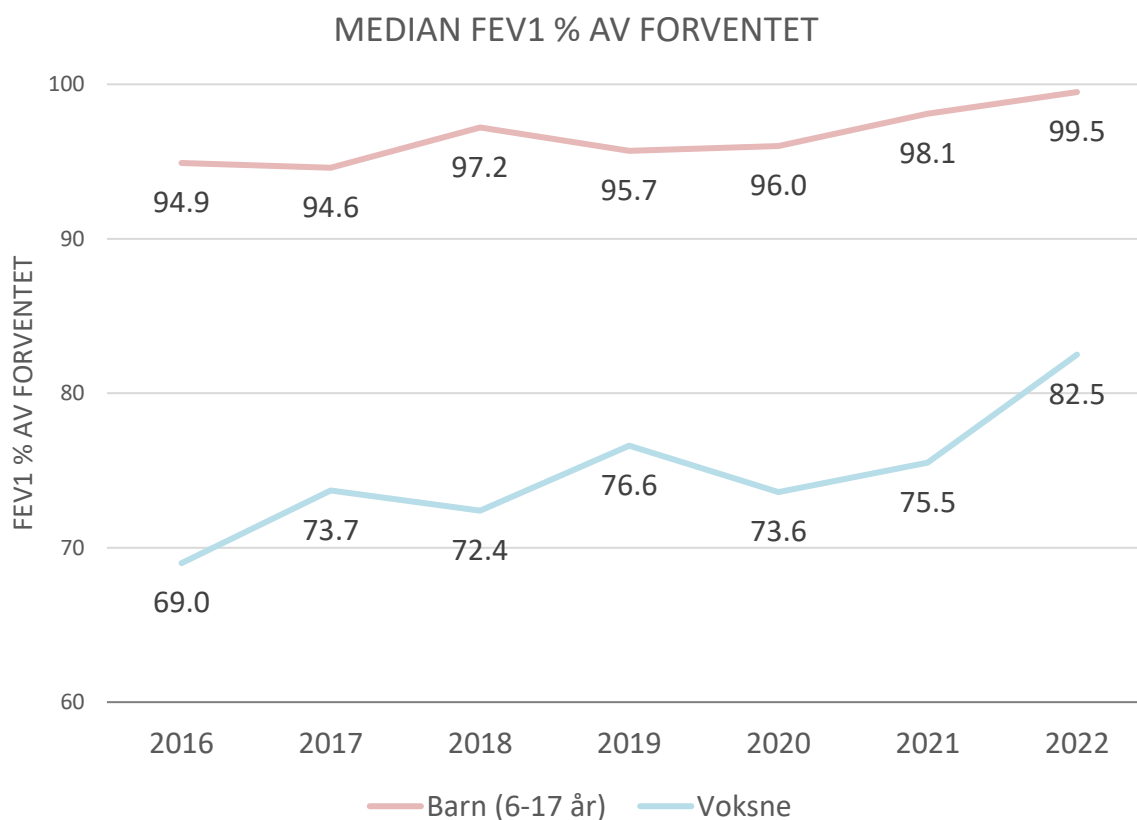
I figur 18 er lungefunksjon delt inn i grupper etter alvorlighetsgrad. FEV1 % på > 80 % av forventet kan defineres som bevart lungefunksjon. Hos barn og ungdom i registeret mellom 6-17 år er lungefunksjon bevart hos 94 %. Dette tallet var 89 % i 2021. Tapet av lungefunksjon er tydelig med økende alder, og i gruppen 18-29 år har 67 % av de registrerte FEV1 % over 80 % av forventet, mens andelen har sunket til 45 % i gruppen som er 30 år og eldre. Det er en økning i antall CF-pasienter som har en bevart lungefunksjon (> 80 % FEV1) i alle aldersgrupper fra 2020 til 2022 (tabell 6). Det er også en lavere andel av populasjonen med lungefunksjon < 40 % enn i 2020 og 2021. Dette er svært gledelig og skyldes nok god effekt av CFTR-modulerende behandling som ble innført i juni 2022.

Figur 18: Lungefunksjon i FEV1 % av forventet (ref. GLI) etter alvorlighetsgrad, 2022, n=270**Tabell 6:** Lungefunksjon i FEV1 % av forventet (ref. GLI) etter alvorlighetsgrad, 2020-2022

2022	< 40 %	40-80 %	> 80 %
6-17 år	0	5 (6 %)	78 (94 %)
18-29 år	2 (3.0 %)	20 (30.0 %)	45 (67.2 %)
30+ år	11 (9.2 %)	55 (45.8 %)	54 (45.0 %)
Alle	13 (4.8 %)	80 (29.6 %)	177 (65.6 %)
2021	< 40 %	40-80 %	> 80 %
6-17 år	0	9 (10.8 %)	74 (89.2 %)
18-29 år	2 (3.1 %)	29 (44.6 %)	34 (52.3 %)
30+ år	23 (22.8 %)	42 (41.2 %)	36 (35.6 %)
Alle	25 (10.0 %)	80 (32.1 %)	144 (57.8 %)
2020	< 40 %	40-80 %	> 80 %
6-17 år	0	11 (15.1 %)	62 (84.9 %)
18-29 år	6 (9.1 %)	25 (37.9 %)	35 (53.0 %)
30+ år	23 (25.6 %)	41 (45.6 %)	26 (28.9 %)
Alle	29 (12.7 %)	77 (33.6 %)	123 (53.7 %)

I Europa var samlet median verdi for FEV1 i % av forventet verdi 95,4 % for barn mellom 6 og 17 år, og 75,8 % for voksne, ifølge data fra ESCFPR i 2021 (1), mens den i 2020 var henholdsvis 93,3 % og 70,2 % (3). For barn mellom 6 og 17 år i det norske CF registeret var median FEV1 i % av forventet verdi 99,5 %, mens den var 98,1 % i 2021 og 96,0 % i 2020. For voksne var verdiene 82,5 % i 2022, 75,5 % i 2021 og 73,6 % i 2020 (figur 19).

Figur 19: Median FEV1 % av forventet barn (6-17 år) og voksne, 2016-2022



KOMPLIKASJONER

Komplikasjoner ved cystisk fibrose er sykdommer som kommer i tillegg til CF-sykdommen, og som anses å være en følge av denne. Tabell 7 viser forekomsten av noen typer komplikasjoner i 2022. Tallene inkluderer ikke-transplanterte pasienter.

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

Tabell 7: Komplikasjoner

Tilstand	2022	2021	2020
Pneumothorax behandlet m/dren	0	1 (0.33%)	1 (0.35%)
Hemoptyse (major)	1 (0.3 %)	2 (0,7 %)	Mangler data
Oksygentilskudd	6 (1.9 %)	3 (1.0 %)	6 (2.1 %)
Leversykdom, alle typer	28 (8.6 %)	30 (9.9 %)	27 (9.3 %)
ABPA	4 (1.2 %)	2 (1.3 %)	4 (1.4 %)

Tabell 8 viser forekomsten av CF-relatert diabetes og diabetesbehandling. I 2022 har 1,6 % av barna og 17,4 % av de voksne som er inkludert i rapporten insulinkrevende CF-relatert diabetes.

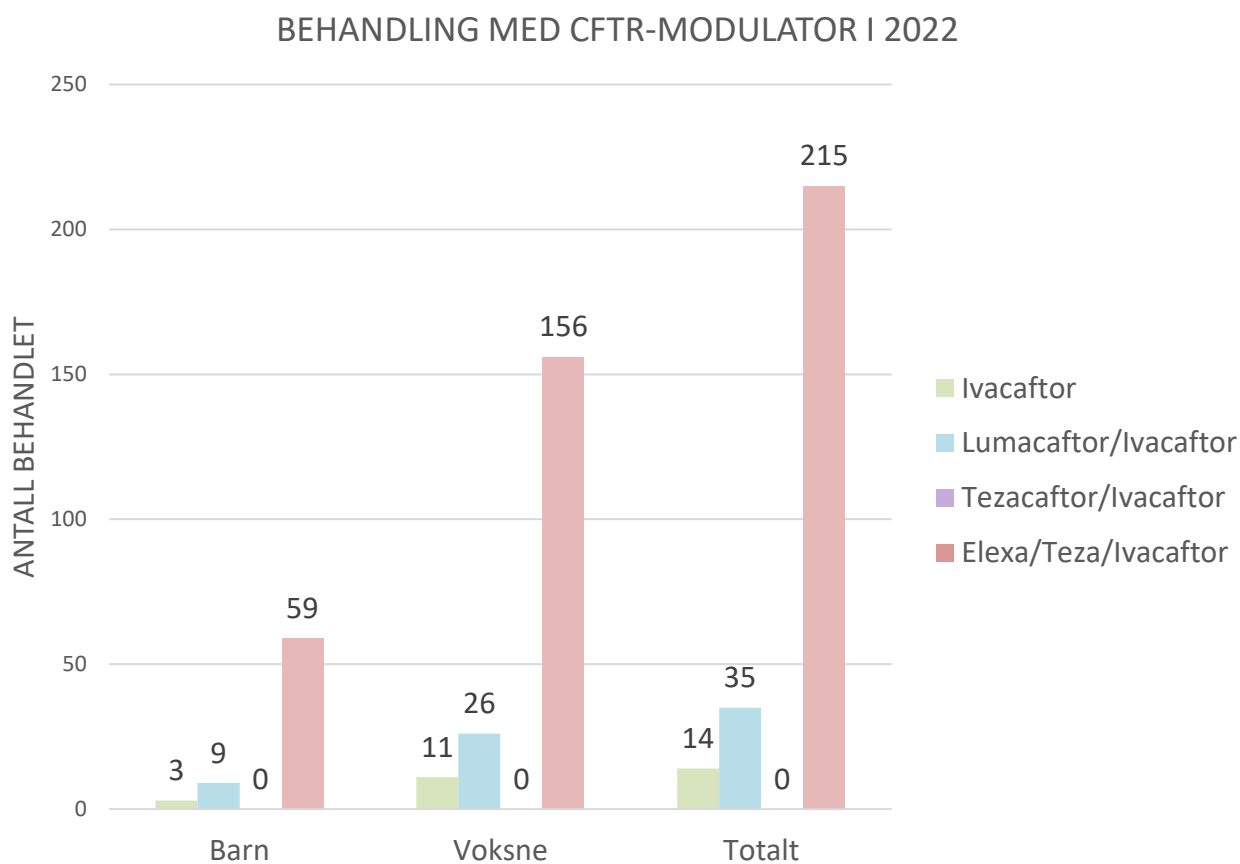
Tabell 8: CF-relatert diabetes, 2020-2022

2022	Har ikke diabetes	Insulin-behandling	Kostholds-veiledning	Perorale antidiabetika	Ukjent behandling
Barn	125 (97.7 %)	2 (1.6 %)	1 (0.8)	0	0
Voksne	153 (78.1 %)	34 (17.4 %)	4 (2.0 %)	3 (1.5 %)	1 (0.5 %)
Totalt	278	36	5	3	1
2021	Har ikke diabetes	Insulin-behandling	Kostholds-veiledning	Perorale antidiabetika	Ukjent behandling
Barn	122 (97,6 %)	2 (1.6 %)	1 (0,8 %)	0	0
Voksne	138 (78 %)	30 (17 %)	4 (2.26 %)	3 (1.7 %)	2 (1.13 %)
Totalt	260	32	5	3	2
2020	Har ikke diabetes	Insulin-behandling	Kostholds-veiledning	Perorale antidiabetika	Ukjent behandling
Barn	117 (98 %)	2 (1.7 %)	1 (0.8 %)	0	0
Voksne	130 (77 %)	27 (16 %)	4 (2.4 %)	1 (0.6 %)	7 (4.1 %)
Totalt	247	29	5	1	7

BEHANDLING

I juni 2022 ble trippelkombinasjonen elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor (Kaftrio) godkjent for offentlig finansiering for pasienter fra 6 år med minst en er F508del variant. I 2021 ble elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor kun brukt av to pasienter, men dette steg til 215 pasienter i 2022 (figur 20). CF-pasienter over 6 år med minst en F508del variant ble byttet over fra ivacaftor (Kalydeco) og lumacaftor/ivacaftor (Orkambi) til elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor etter godkjenning. Ingen ble behandlet med tezacaftor/ivacaftor (Symkevi) verken i 2021 eller 2022.

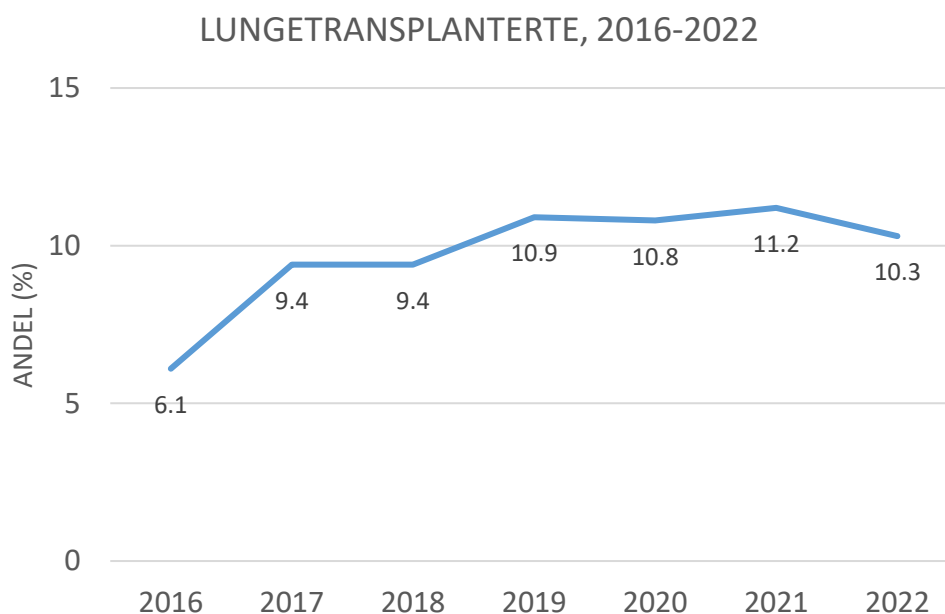
Figur 20: Antall behandlet med CFTR-modulator i 2022



*Tall for Ivacaftor og Lumacaftor/Ivacaftor inkluderer de som ble byttet over til Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor ila. 2022

Figur 21 viser utviklingen av andel pasienter i CF-registeret som lever med lungetransplantat fra registerets start i 2016. Andelen har vært relativt stabil på 10-11 % siden 2019. Tabell 9 viser antallet registrerte som lever med transplanterte organer. I 2022 var det 37 inkluderte i registeret som lever med lungetransplantat.

Figur 21: Andel inkluderte i CF-registeret som lever med lungetransplantat, 2016-2022



Tabell 9: Andel inkluderte i CF-registeret som lever med transplantat, 2020-2022

Type transplantat	2022	2021	2020
Lunge	37 (10.3 %)	38 (11.2 %)	35 (10.8 %)
Lever	4 (1.1 %)	4 (1.2 %)	4 (1.2 %)
Nyre	4 (1.1 %)	4 (1.2 %)	4 (1.2 %)
Annet organ	2 (0.6 %)	2 (0.6 %)	2 (0.6 %)

PROSJEKTER

Registerstudien og PhD-prosjektet *Life-long disability in cystic fibrosis – implications of early adverse events and modification by precision medicine* skal analysere data fra Norsk CF-register som skal kobles med Medisinsk fødselsregister for å se om det å ha CF påvirker helse i nyfødtdalder, og om vi finner sammenheng mellom hendelser tidlig i livet og senere utvikling av CF-sykdommen.

Prosjektleder er Egil Bakkeheim. Forarbeider til studien fikk støtte fra Forskningsfondet for Cystisk Fibrose og Nasjonal kompetansetjeneste for sjeldne diagnoser (NKSD), og midlene er benyttet til å styrke registeret ved å samle inn og å implementere pasientrapporterte data på livskvalitet og mental helse.

Prosjektet «Screening for tykktarmkreft ved Cystisk Fibrose i Norge og Skandinavia», også støttet av NKSD, der Audun Os fra Norsk senter for cystisk fibrose er prosjektleder, samarbeider med Gastromedisinsk avdeling og Scandinavian Cystic Fibrosis Study Consortium (SCFSC). Formålet med prosjektet er å samle de kliniske opplysningene fra denne rutinescreeningen i registeret og å ta vare på vevsprøver fra tarmen i CF-biobank for fremtidige forskningsformål.

I tillegg er det startet et prosjekt med formål om å bruke sputumprøver som CF-pasienter leverer ved rutinekontroller til metagenomiske og metaproteomiske undersøkelser, for å kunne kartlegge og kvantifisere interaksjoner innad i mikrobiomene, og mellom vert og mikrober. Dette vil gi kunnskap om nøkkelementer i disse interaksjonene med tanke på opprettholdelse av infeksjon, mikrobiell motstandsdyktighet og in vitro forsøk med hemmende substanser. Denne kunnskapen vil kunne bidra til å optimalisere behandling for den enkelte CF-pasient (såkalt persontilpasset medisin), og vil kunne danne grunnlaget for studier på nye behandlingsmodaliteter ved infeksjoner, samt være nyttig for forståelse og behandling av bakterielle infeksjoner generelt.

Prosjektet «Tidlig diagnose av cystisk fibrose ved nyfødtscreening - betydning for vekst og helse?» er et samarbeid mellom NSCF og Haukeland universitetssykehus, Barne- og ungdomsklinikken.

Prosjektleder er Magnhild Kolsgaard fra NSCF. Studien er en retrospektiv observasjonsstudie der hensikten er å sammenlikne vekst og andre helserelaterte faktorer hos barn og unge med CF i født etter oppstart av nyfødtscreening for CF (NBSCF), med barn og unge fra en aldersmatchende kohort født før oppstart av NBSCF. Studien tar utgangspunkt i CF-registeret, og registeret er supplert med historisk informasjon. Studien har mottatt støtte fra Forskningsfondet for cystisk fibrose.

OPPSUMMERING

Andelen voksne pasienter med cystisk fibrose har vært tilnærmet uendret fra registeret ble opprettet i 2016, og det samme gjelder kjønnsfordelingen. Median alder ved undersøkelsestidspunktet var i 2022 på 26,5 år som er blant Europas eldste (1).

Nyfødtscreening for cystisk fibrose startet i 2012. Andelen som har gjennomført nyfødtscreeningen har som forventet vært økende, og i 2022 var 22 % av inkluderte i Norsk CF-register screenet. Andel barn ≤ 5 år i registeret som er screenet har vært nær 100 % siden 2017.

Den klart vanligste varianten i CFTR-genet i den norske CF-populasjonen er F508del-varianten, og i 2022 var det kun 16 % av alle i registeret som ikke hadde minst én F508del-variant.

Ut ifra innsamlede mikrobiologiske data fra hele registerets levetid har vi sett en tendens til nedgang i forekomsten av kronisk infeksjon med *Pseudomonas aeruginosa*. Forekomsten var som tidligere lav blant barn, kun 0,8 % i 2022. Forekomsten av kronisk infeksjon med *Staphylococcus aureus* var høy, men fallende. I 2022 var andelen med kronisk infiserte barn og voksne på henholdsvis 38 % og 34 %, mens i 2021 var andelen henholdsvis 49 % og 44 %. Etter innføring av elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor har mange pasienter mindre slim, og det er vanskeligere å få gode prøver til bakteriedyrking. Dette vil kunne påvirke resultatene, da definisjonen på kronisk infeksjon er minst 4 prøver i løpet av året, hvorav ≥ 50 % positive.

Lungefunksjonen er vist å være god hos barn og unge med cystisk fibrose. Hos de registrerte i alderen 6-17 år var lungefunksjon bevart hos 94 %. Median lungefunksjon var fallende med økt alder, og laveste median verdi for FEV1 % av forventet var i 2022 i aldersgruppen 50-59 år, mens det i 2021 var i aldersgruppen 40-49 år.

Personer med CF som levde med transplanterte lunger utgjorde i 2022 10 % av de registrerte. Denne gruppen utelates fra de fleste analyser ettersom de ikke lenger har CF-lungesykdom.

Godkjenningen av elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor for offentlig finansiering i juni 2022 har ført til store endringer når det gjelder behandling med CFTR-modulatorer i den norske CF populasjonen. I 2021 brukte kun to pasienter elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor, mens dette tallet i 2022 var 215. Behandling med elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor har gitt en friskere CF populasjon, og ført til relativt store endringer både i lungefunksjon og ernæringsstatus.

Mye av informasjonen som er presentert i årsrapporten finnes også i rapporten til det europeiske CF-registeret som snart er å finne på nettsidene til ECFSPR: [Annual Reports | European Cystic Fibrosis Society \(ECFS\)](#). Her sammenliknes norske data med data fra andre europeiske land.

I tillegg til denne fullstendige årsrapporten har vi laget et mer kortfattet og lettleselig informasjonsskriv. Dette sendes ut til alle pasienter som har samtykket til deltakelse i CF-registeret.

TAKK TIL

Vi ønsker å rette en spesiell takk til hver og en person med cystisk fibrose samt foresatte som har samtykket til å dele informasjon om sin eller sine barns helse med Norsk CF-register. Vi vil også takke Norsk forening for cystisk fibrose for hjelpen med å spre informasjon om registeret. Takk til alle barne- og lungemedisinske klinikker rundt om i landet som assisterer med innhenting av data.

Stor takk også til statistikere ved ECFSPR, Annalisa Orenti og Anna Zolin (Department of Clinical Sciences and Community Health, University of Milan), for bearbeidelse av data.

REFERANSER

1. ECFSPR Annual Report 2021, Orenti A, Zolin A, Jung A, van Rens J et al, 2023.
2. Ratjen F, Bell SC, Rowe SM, Goss CH, Quittner AL, Bush A. Cystic fibrosis. Nat Rev Dis Primers. 2015;1(15010). DOI:10.1038/nrdp.2015.10
3. ECFSPR Annual Report 2020, Orenti A, Zolin A, Jung A, van Rens J et al, 2022.
4. Smyth AR, Bell SC, Bojcin S, Bryon M, Duff A, Flume P, et al. European Cystic Fibrosis Society Standards of Care: Best Practice guidelines. Journal of cystic fibrosis : official journal of the European Cystic Fibrosis Society. 2014;13 Suppl 1:S23-42.
5. Turck D, Braegger CP, Colombo C, Declercq D, Morton A, Pancheva R, et al. ESPEN-ESPGHAN-ECFS guidelines on nutrition care for infants, children, and adults with cystic fibrosis. Clin Nutr. 2016;35(3):557-77.
6. Kuczmarski RJ, Ogden CL, Guo SS, et al. 2000 CDC growth charts for the United States: Methods and development. National Center for Health Statistics. Vital Health Stat. 2002; 11(246).
7. Szentpetery S, Fernandez GS, Schechter MS, Jain R, Flume PA, Fink AK. Obesity in Cystic fibrosis: prevalence, trends and associated factors data from the US cystic fibrosis foundation patient registry. Journal of cystic fibrosis: official journal of the European Cystic Fibrosis Society. 2022.
8. Cole TJ, Lobstein T. Extended international (IOTF) body mass index cut-offs for thinness, overweight and obesity. Pediatr Obes. 2012;7(4):284-94.

Versjon 2, 30.11.23