

# Nederlandse Cystic Fibrosis Registratie



## Rapportage van het jaar 2015

NCFS • oktober 2016

Copyright NCFS © 2016  
De gegevens uit deze rapportage mogen worden  
gebruikt voor publicaties en presentaties,  
echter uitsluitend met vermelding van de bron:  
Nederlandse CF Registratie 2015  
[www.ncfs.nl](http://www.ncfs.nl)



NEDERLANDSE  
CYSTIC FIBROSIS  
STICHTING

# Voorwoord

Dankzij de medewerking van zeer veel mensen die zelf Cystic Fibrosis (CF) hebben en dankzij de inzet van veel mensen in de CF-centra is deze achtste rapportage van de Nederlandse CF-Registratie tot stand gekomen. Hierin zijn de gegevens opgenomen van 1521 van de naar schatting 1545 mensen met CF en CF gerelateerde ziekte in Nederland. Dit betreft dus 98% van de Nederlandse patiënten met CF.

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

Sinds 2014 wordt bij de gegevens per CF centrum ook de naam van het centrum toegevoegd. Dit wordt gedaan om de transparantie te bevorderen. Sinds 2014 zijn tevens gegevens toegevoegd over de zogenoemde indicatoren: cijfers die iets zeggen over aspecten van de kwaliteit van de zorg die door CF centra wordt geleverd. Ik wil echter 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 zo, dat een centrum waar bijvoorbeeld een hoge gemiddelde longfunctie wordt gemeten, ook de beste zorg gegeven wordt. Nieuw in deze rapportage is informatie over zwangerschappen van vrouwen met CF en over het gebruik van Kalydeco en Orkambi. Kalydeco is het eerste medicijn dat beschikbaar is voor mensen met CF en bepaalde klasse-III-mutaties en dat aangrijpt op het basisprobleem bij CF in de cellen. Orkambi is geregistreerd voor mensen met een dubbele F508del mutatie.

In deze rapportage worden de gegevens per centrum en tevens op landelijk niveau gepresenteerd. De CF-centra hebben een overzicht ontvangen van hun data ten opzichte van de landelijke gemiddelden. De Nederlandse Cystic Fibrosis Stichting organiseert jaarlijks bijeenkomsten met kinderlongartsen, longartsen, kindermaagdarmleverartsen en kinderdiëtisten van de centra. Daar worden de behandeling, uitkomsten en verschillen tussen de centra in een open en positieve sfeer besproken. Wanneer op een aantal gebieden relevante verschillen worden gezien, worden die nader uitgediept en waar mogelijk uitgewerkt in richtlijnen. In oktober 2016 wordt gestart met de ontwikkeling van een nieuwe richtlijn en zorgstandaard, waarin alle aspecten van de diagnostiek, behandeling en begeleiding bij CF worden opgenomen.

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

Oktober 2016

Jacqueline Noordhoek, voorzitter Stuurgroep Nederlandse CF-Registratie

## **Samenstelling van de Stuurgroep Nederlandse CF Registratie**

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

Dhr. dr. V.A.M. Gulmans, coördinator onderzoek NCFS, secretaris Stuurgroep

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

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

Dhr. dr. E.A. van de Graaf, longarts, CF-centrum Utrecht

Dhr. dr. J.J.E. Hendriks, kinderlongarts, CF-centrum Maastricht

Dhr. prof. dr. G.H. Koppelman, kinderlongarts, CF-centrum Groningen

Mw. dr. H. van der Vaart, longarts, CF-centrum Groningen

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

Dhr. dr. H.G.M. Heijerman, longarts, CF-centrum Den Haag

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

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

# Inhoud

<b>Voorwoord</b> .....	<b>1</b>
<b>Inhoud</b> .....	<b>2</b>
<b>Samenvatting belangrijke bevindingen</b> .....	<b>3</b>
<b>1 Inleiding</b> .....	<b>4</b>
<b>2 Methoden</b> .....	<b>5</b>
<b>3 Demografische gegevens</b> .....	<b>7</b>
<b>4 Diagnose</b> .....	<b>9</b>
<b>5 Overzicht kinderen (jonger dan 18 jaar)</b> .....	<b>13</b>
5.1 Longfunctie .....	13
5.2 Micro-organismen .....	16
5.3 Voedingstoestand .....	18
5.4 Comorbiditeit.....	22
5.5 Behandeling .....	23
5.6 Transplantaties .....	24
5.7 Overleden patiënten.....	24
<b>6 Volwassenen (18 jaar en ouder)</b> .....	<b>25</b>
6.1 Longfunctie .....	25
6.2 Micro-organismen .....	27
6.3 Voedingstoestand .....	29
6.4 Comorbiditeit.....	30
6.5 Behandeling .....	31
6.6 Transplantaties .....	32
6.7 Overleden patiënten.....	32
6.8 Sociaalmaatschappelijke situatie.....	33
6.9 Vijftig-plussers met CF.....	34
<b>7. Longfunctie kinderen en volwassenen, mannen en vrouwen</b> .....	<b>35</b>
<b>8. Indicatoren voor de kwaliteit van de zorg</b> .....	<b>36</b>
 Bijlage 1 : Verzoeken voor data uit de registratie.....	

# Samenvatting

Belangrijke bevindingen van de Nederlandse CF-Registratie in 2015:

Er zijn in Nederland ongeveer **1540 mensen met CF** of CF-gerelateerde ziekte \*. Meer dan de helft van hen is ouder dan 17 jaar. De oudste patiënt met CF in Nederland is 74 jaar. Het aantal vijftigplussers met CF is 70 (59 in 2014).

Bij de helft van de kinderen is de **diagnose** voor de leeftijd van 2 maanden gesteld. In 2010 was dit nog 4 maanden. Bij 7 % van de patiënten is de diagnose na de leeftijd van 18 jaar gesteld.

Er zijn in Nederland **meer mannen** (52,7 %) dan vrouwen (47,3%) met CF.

88 % heeft ten minste één **F508del-mutatie**.

In 2015 hebben 16 mensen met CF een **longtransplantatie** ondergaan. Er zijn 101 mensen met CF die een longtransplantatie hebben ondergaan en in 2015 in leven zijn.

Aan het eind van 2015 stonden 24 mensen met CF op de **wachlijst** voor een longtransplantatie, ongeveer vergelijkbaar met 2014 (22).

In 2015 zijn 12 volwassenen en één kind met CF **overleden**. De helft van hen was jonger dan 42 jaar.

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

De helft van de volwassenen heeft een **longfunctie (FEV1) hoger** dan 66% van de voorspelde waarde.

De longfunctie van kinderen en volwassenen met CF is de laatste jaren geleidelijk verbeterd.

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

50 % van de kinderen en 43% van de volwassenen met CF gebruikt **voedingssupplementen**.

Een derde van alle patiënten heeft een chronische infectie met **Pseudomonas aeruginosa**. Bij volwassenen is dit 51% en bij kinderen 13%.

20 % van de mensen met CF heeft **CF-gerelateerde leverziekte**.

**CF-gerelateerde diabetes** komt voor bij 9% van de kinderen en 32% van de volwassenen.

Een op de vijf kinderen en een op de drie volwassenen heeft in 2015 een **antibioticakuur per infuus** gehad in het ziekenhuis. Een op de tien kinderen heeft een infuuskuur in thuiszorg gehad. Van de volwassenen is dit een op de vier.

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

Voor de registratie wordt de diagnose CF aangehouden wanneer twee mutaties bekend zijn, waarvan is vastgesteld dat ze CF veroorzaken (volgens de CFTR mutatie database [CFTR2](#)); en/of wanneer het chloridegehalte in de zweetest 60 mmol of hoger is. Bij 1409 (92,6 %) van de 1521 geregistreerde patiënten is de diagnose CF bevestigd.

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

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

Ieder CF-centrum voert gegevens van zijn patiënten in en houdt deze bij om het verloop in de tijd te volgen. De kwaliteit van de data wordt systematisch gecontroleerd door de coördinator onderzoek bij de NCFS, met geautomatiseerde checks in de software, en door de statistici van de Europese Registratie. Strikte controles 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 er op toeziet dat de wetgeving rondom privacy wordt nageleefd. Mensen met CF zijn geïnformeerd over de Registratie en hebben schriftelijk toestemming geven voor opname van hun (geanonimiseerde) gegevens in de Registratie. Een klein aantal patiënten (20; 1.3%) heeft deelname aan de Registratie geweigerd.

In ruim 30 landen worden CF registraties bijgehouden die medische informatie over mensen met Cystic Fibrosis (CF) bevatten. Het doel hiervan is om het wetenschappelijk onderzoek te ondersteunen en om de zorg en behandeling van patiënten met CF te verbeteren.

De Nederlandse CF-Registratie levert ook gegevens aan de Europese CF Registratie.

(<http://www.ecfs.eu/projects/ecfs-patient-registry/intro>). De NCFS is actief betrokken bij de Europese CF Registratie

De Nederlandse CF-Registratie heeft de definities van de Europese CF-Registratie overgenomen (<http://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 landelijke, respectievelijk Europese CF-specialisten en deskundigen op het gebied van juridische en ethische aspecten van het gebruik van persoonsgegevens. Verzoeken voor gegevens uit de Nederlandse of Europese registratie kunnen worden ingediend via aanvraagformulieren die beschikbaar zijn op de websites <https://www.ncfs.nl/onderzoek/cf-registratie> en <http://www.ecfs.eu/>.

In bijlage 1 zijn de verzoeken uit 2015 voor data uit de registratie weergegeven.

Ieder jaar wordt een rapportage opgesteld. Deze zijn beschikbaar op de website van de NCFS <https://www.ncfs.nl/onderzoek/cf-registratie>. Een rapportage in het Engels is daar ook te downloaden. Voor vragen of opmerkingen kan men terecht bij de coördinator onderzoek van de NCFS via [info@ncfs.nl](mailto:info@ncfs.nl)

## 2 Methoden

In de Nederlandse CF-Registratie worden medische en sociale gegevens van mensen met CF geregistreerd. De Stuurgroep van de Nederlandse Registratie heeft vastgesteld welke parameters met bijbehorende definities vastgelegd worden en baseerde zich daarbij voornamelijk op de variabelen die in de Europese Registratie worden gemeten. Zo ontstaat een database met gegevens van ongeveer 40.000 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 2015 hebben de zeven Nederlandse CF-centra gegevens van ongeveer 150 variabelen ingevoerd in een Excel-bestand. De gegevens zijn gedurende het jaar verzameld. Voor de longfunctie wordt, aansluitend bij de Europese definities, de hoogste waarde in dat jaar geregistreerd.

Sommige CF centra konden niet alle variabelen aanleveren, omdat die niet worden vastgelegd in het betreffende centrum. Gegevens over deze variabelen zijn niet opgenomen in deze rapportage.

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 uitkomst parameters, zoals de longfunctiewaarde FEV1 en de Body Mass Index voor de voedingstoestand zijn als on gecorrigeerde waarde weergegeven, alleen van patiënten met een bevestigde diagnose CF en bij wie geen longtransplantatie heeft plaatsgevonden. FEV1 en Body Mass Index zijn eveneens per leeftijdsgroep weergegeven.

### **Uitkomst parameters en confounderanalyse**

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

In overleg met een klinisch epidemioloog van het Julius Centrum te Utrecht zijn centrumverschillen in FEV1, BMI, BMI Standaard Deviatie Score (SDS) en Gewicht naar lengte SDS gecorrigeerd voor de meeste confounders (geslacht, leeftijd, pancreasinsufficiëntie, meconium ileus, ernst van de mutatieklasse (1, 2, 3 versus 4, 5) en etnische achtergrond). De analyses zijn voor kinderen en volwassenen afzonderlijk gedaan. 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. Dit biedt ruimte voor een nadere analyse van mogelijke voorspellers van centrumverschillen.

### 3 Demografische gegevens

In de 'Richtlijn Diagnostiek en Behandeling van CF' (2007) en in het rapport 'Centrumzorg' (NCFS 2003), wordt aanbevolen dat mensen met CF ten minste eenmaal per jaar een CF-centrum bezoeken. De zeven Nederlandse CF-centra hadden in 2015 bij benadering 1540 mensen met CF en CF-gerelateerde ziekte in behandeling. Meer dan de helft (57%) van deze mensen is ouder dan 17 jaar. Het aantal volwassenen neemt geleidelijk toe, terwijl het aantal kinderen de laatste vijf jaar redelijk constant blijft. De gegevens van 1521 (98,7%) patiënten met CF (93%) en CF-gerelateerde ziekte (7%) zijn opgenomen in de Registratie van het jaar 2015. Bij analyses over diagnostiek, behandeling en complicaties zijn alleen de gegevens van mensen met een bevestigde diagnose CF betrokken. Twintig mensen (1,3 %) hebben geen toestemming gegeven voor opname van hun gegevens. Waar over volwassenen wordt gesproken, gaat het consequent om mensen van 18 jaar of ouder.

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

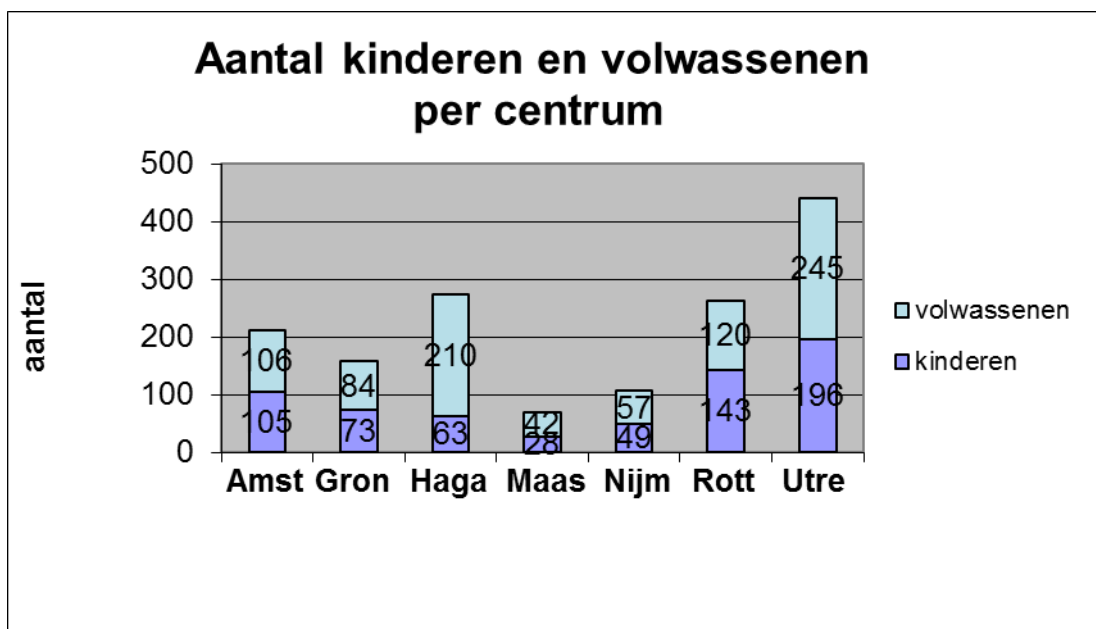
	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015
<b>Aantal patiënten in de Registratie</b>	1299	1346	1374	1452	1476	1499	1521
Aantal volwassenen (≥18 jaar)	649	714	745	804	821	846	869
Aantal kinderen (< 18 jaar)	650	632	629	648	655	653	652
Percentage mannen	53,6	53,6	53,5	53,4	54,1	54,2	52,9
Percentage vrouwen	46,4	46,4	46,5	46,6	45,9	45,8	47,1
<b>Aantal overleden patiënten</b>							
Kinderen	2	2	1	1	4	2	1
Volwassenen	8	15	11	16	15	11	12
<b>Mediane* leeftijd bij overlijden</b>	30	37	34	38	31	37	42
<b>Mediane* leeftijd in jaren</b>							
Kinderen	9,8	10,0	9,9	9,8	10,1	9,2	9,4
Volwassenen	29,7	29,1	28,9	29,8	27,9	30,3	29,8
Totaal	18,0	18,8	19,2	20,0	18,2	21,0	21,0
<b>Gemiddelde leeftijd in jaren</b>	20,6	21,0	21,2	21,8	20,3	22,5	22,7
Standaard deviatie	13,6	13,7	13,9	14,3	13,7	13,9	14,6

\* De mediane waarde geeft aan dat de helft van de mensen een waarde heeft die hoger is dan de mediaan en de andere helft heeft een waarde die lager is.



## Aantal patiënten in de Registratie per centrum

	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015
<b>CF-centrum UMC Utrecht</b>							
Kinderen	225	221	221	220	221	206	196
Volwassenen	135	166	165	204	202	231	245
<b>CF-centrum Erasmus MC</b>							
Kinderen	132	126	137	147	151	149	143
Volwassenen	112	121	131	133	124	121	120
<b>CF-centrum HagaZiekenhuis</b>							
Kinderen	47	50	49	56	56	55	63
Volwassenen	187	197	203	210	213	210	210
<b>CF-centrum Amsterdam</b>							
Kinderen	113	99	90	95	100	102	105
Volwassenen	72	80	83	89	95	100	106
<b>CF-centrum UMC Groningen</b>							
Kinderen	71	70	63	63	65	69	73
Volwassenen	74	75	80	81	85	88	84
<b>CF-centrum Oost Nederland</b>							
Kinderen	29	32	41	39	42	47	49
Volwassenen	37	42	47	48	52	50	57
<b>CF-centrum Maastricht UMC</b>							
Kinderen	33	30	28	33	36	34	28
Volwassenen	32	37	36	34	34	37	42
<b>Totaal</b>	<u>1299</u>	<u>1346</u>	<u>1374</u>	<u>1452</u>	<u>1476</u>	<u>1499</u>	<u>1521</u>



Figuur 1. Aantallen kinderen en volwassenen per centrum

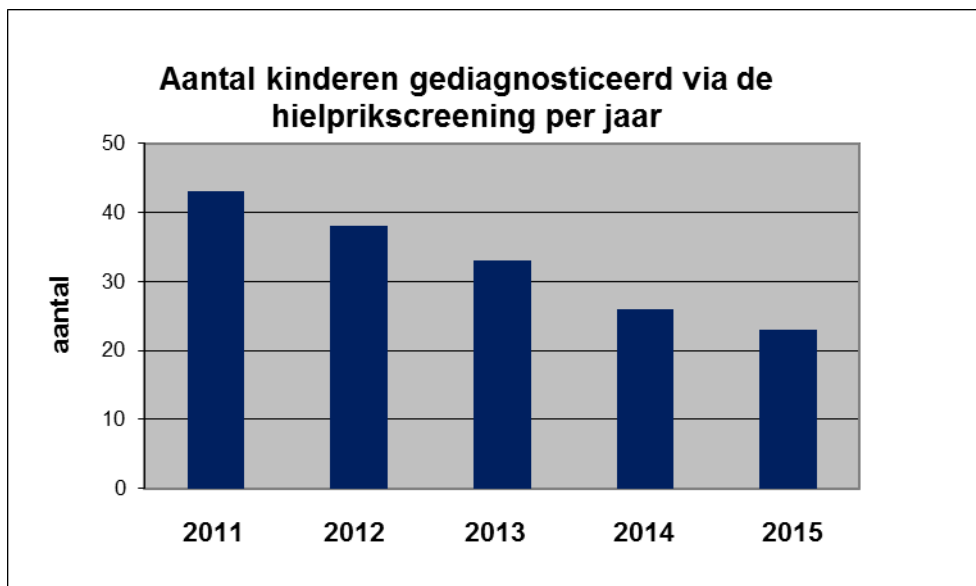
## 4 Diagnose

De diagnose CF wordt vaak op jonge leeftijd gesteld, maar in toenemende mate ook op de volwassen leeftijd. Bij 50% van de groep kinderen werd de diagnose CF gesteld vóór de leeftijd van 2 maanden. Echter bij 7,1 % van de patiënten is de diagnose gesteld na de leeftijd van 18 jaar.

### Screening

Bij 25,8 % van de kinderen is de diagnose CF gesteld na screening op CF via de hielprik. Sinds 2008 werden pasgeborenen in een aantal provincies bij wijze van proef op CF gescreend bij de hielprik na de geboorte. Deze screening wordt vanaf 1 mei 2011 bij alle pasgeborenen in Nederland uitgevoerd. In figuur 2 is per jaar het aantal kinderen weergegeven, waarbij de diagnose CF is gesteld na de hielprik. Het is zeer waarschijnlijk dat een aantal kinderen dat eind 2015 is geboren en waarbij de diagnose CF enkele weken later is gesteld, nog niet is opgenomen in de registratie over 2015. Dit wordt verwerkt in de registratie over 2016.

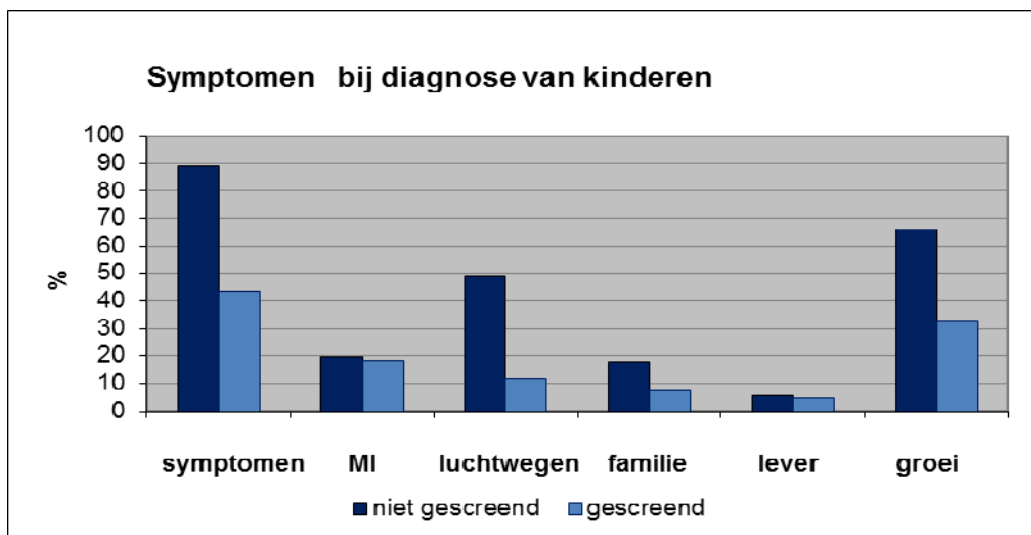
Het is bekend dat bij een klein aantal kinderen de diagnose CF niet direct na de hielprik volgt, maar pas op latere leeftijd wordt gesteld. Het is dus van belang om alert te blijven op symptomen die op CF kunnen duiden.



Figuur 2. Aantal kinderen per jaar dat is gediagnosticeerd na de hielprikscreening

### Symptomen bij diagnose

De symptomen die leiden tot de diagnose CF lopen uiteen. Bij kinderen die geboren worden met een afsluiting van de darm (meconium ileus, MI; 19,4 % van de kinderen), kan de diagnose CF snel worden vastgesteld. Een slechte groei of voedingstoestand leidt in 55 % van de gevallen tot de diagnose CF. Bij 38 % van de kinderen wordt de diagnose gesteld naar aanleiding van luchtwegproblemen en bij 15% naar aanleiding van het voorkomen van CF in de familie. Overige symptomen en combinaties komen ook voor.



MI: Meconium Ileus

**Figuur 3. Symptomen bij de diagnose van kinderen met CF vóór en na invoering van de hielprikscreening**

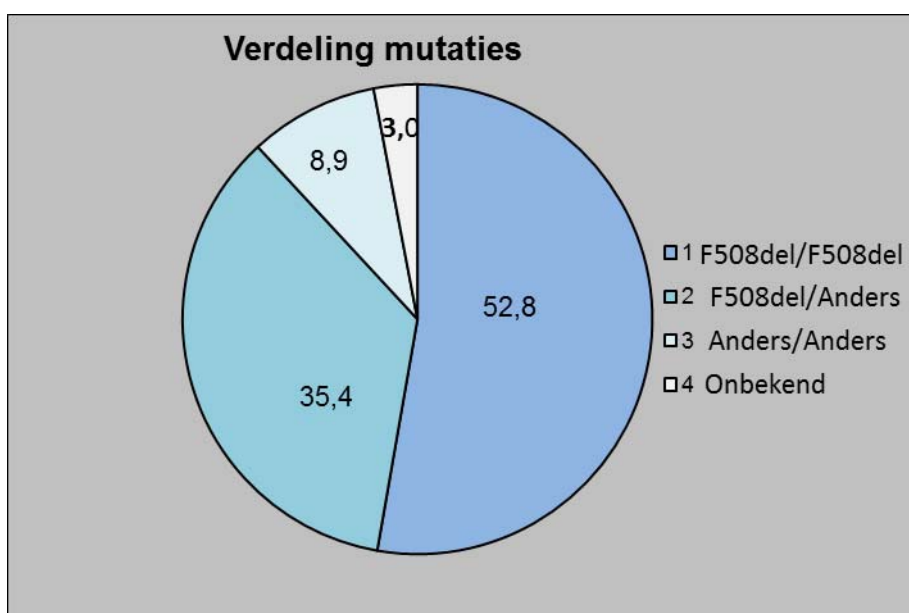
### Mutaties

Bij 97,6% van de patiënten is een uitslag van genetisch onderzoek bekend. Bij kinderen bedraagt dit zelfs 99,5%.

Het percentage patiënten daarvan met een F508del-mutatie op beide chromosomen (homozygoot) bedraagt 52,8%. Bij de kinderen is dit 56,4 %, terwijl dit bij de volwassenen 50,1% is.

Het percentage patiënten met een F508del-mutatie op één chromosoom en een andere mutatie op het andere chromosoom (heterozygoot) bedraagt 35,4%. Bij de kinderen is dit 35,0%, terwijl dit bij de volwassenen 35,7% is.

Het percentage patiënten met een niet-F508del-mutatie op beide chromosomen bedraagt 8,9%. Bij de kinderen is dit 8,3%, terwijl dit bij de volwassenen 9,3% is.



**Figuur 4. Verdeling van mutaties bij kinderen en volwassenen gezamenlijk**

De verdeling van het percentage patiënten met een homozygote F508del-mutatie varieert tussen de CF-centra voor kinderen (50 tot 66 %) en voor volwassenen (42 tot 60%).

Bij 88,2% van de patiënten komt de F508delta-mutatie op ten minste één chromosoom voor. De andere mutaties zijn veel zeldzamer. In tabel 1 is een overzicht van de meest voorkomende mutaties weergegeven (indien vaker dan 0,5 % voorkomend) van patiënten bij wie DNA-onderzoek heeft plaatsgevonden. Bij de berekening van de percentages zijn beide 'armen' (allelen) van het chromosomenpaar betrokken.

Mutatie	Frequentie (%)	Klasse mutatie
deltaF508	73,0	2
A455E	3,8	5
R117H	2,6	4
G542X	1,9	1
1717-1G>A	1,3	1
S1251N	1,3	3
3272-26A>G	1,2	5
N1303K	1,1	1
R1162X	1,1	1
R553X	1,0	1
2789+5G>A	0,7	5
711+1G>T	0,6	1
3849+10kbC->T	0,6	5
W1282X	0,5	1
E60X	0,5	1
Onbekende mutatie	1,8	
Overige bekende mutaties	7,0	
<b>Totaal</b>	<b>100</b>	

**Tabel 1. Overzicht van de meest voorkomende mutaties.**

Het totale percentage (100) betreft 1475 patiënten bij wie analyse van de mutaties heeft plaatsgevonden.

Bij 46 patiënten is geen mutatie onderzoek gedaan of zijn de resultaten niet bekend.

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

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

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

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

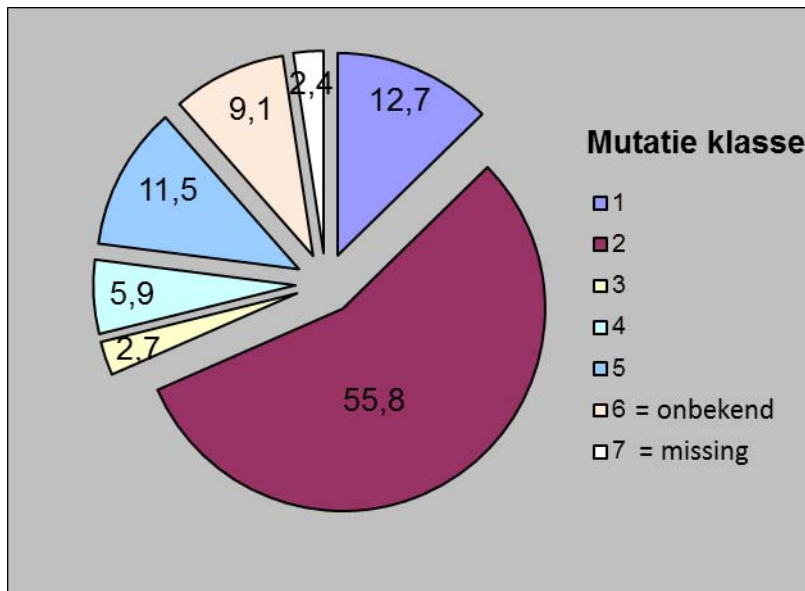
Bij de klasse-4- en -5-mutaties zijn wel chloridekanalen aanwezig, maar is het aantal beperkt of functioneren ze minder goed. Deze mutaties worden als groep tot de 'mildere mutaties' gerekend.

Hieruit zijn echter geen voorspellingen over de prognose af te leiden voor de individuele patiënt met CF.

Van een groot aantal zeldzame mutaties is niet duidelijk tot welke klasse zij behoren. Daarnaast heeft een aantal mensen mutaties waarvan het onzeker is of zij tot 'echte CF-ziekteverschijnselen' leiden. Hierbij spreekt men van 'CF-gerelateerde ziekte' \*. Dit geldt onder andere vaak voor mensen met een

R117H mutatie, die relatief frequent voorkomt (2,6%, zie tabel 1.) en die tot nu toe ook een paar keer per jaar bij kinderen na de hielprikscreening werd gevonden. Enkele mensen met deze mutatie hebben echter ook duidelijke ziekteverschijnselen van CF. Vanaf 1-7-2016 worden kinderen met een R117H mutatie na de screening niet meer standaard naar een CF-centrum verwezen.

\* Voor de registratie wordt de diagnose CF aangehouden wanneer twee mutaties bekend zijn, waarvan is vastgesteld dat ze CF veroorzaken (volgens de CFTR mutatie database [CFTR2](#)); en/of wanneer het chloridegehalte bij de zweetest 60 mmol of hoger is. Bij 1409 (92,6%) van de 1521 geregistreerde patiënten is de diagnose CF bevestigd.



**Figuur 5. Onderverdeling naar mutatieklasse (percentage) van alle patiënten**

Bij de indeling in klassen is, indien van toepassing, de 'mildste' klasse aangehouden.

Bij 2,4% van de patiënten is geen mutatie onderzoek gedaan of zijn de resultaten niet bekend ('missing').

Bij 9,1% van de patiënten is wel een mutatie gevonden, maar is de exacte klasse niet vastgesteld ('onbekend').

## 5 Overzicht kinderen (jonger dan 18 jaar)

Bij de overzichten in deze paragraaf zijn de gegevens van 610 kinderen met een bevestigde diagnose CF betrokken. De diagnose is bevestigd op basis van CF-mutaties en/of een positieve zweetest. Bij 42 kinderen was dit (nog) niet het geval.

In de volgende grafieken zijn de centra in steeds dezelfde volgorde weergegeven. Aan de rechter kant staat in rood steeds het totaal voor alle centra weergegeven.

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

Amst : CF-centrum Amsterdam (AMC en VUMC)

Gron : CF-centrum UMC Groningen

Haga : CF-centrum HagaZiekenhuis Den Haag

Maas : CF-centrum Maastricht UMC

Nijm : CF-centrum Oost Nederland (Nijmegen)

Rott : CF-centrum Erasmus MC Rotterdam

Utre : CF-centrum UMC Utrecht

### 5.1 Longfunctie

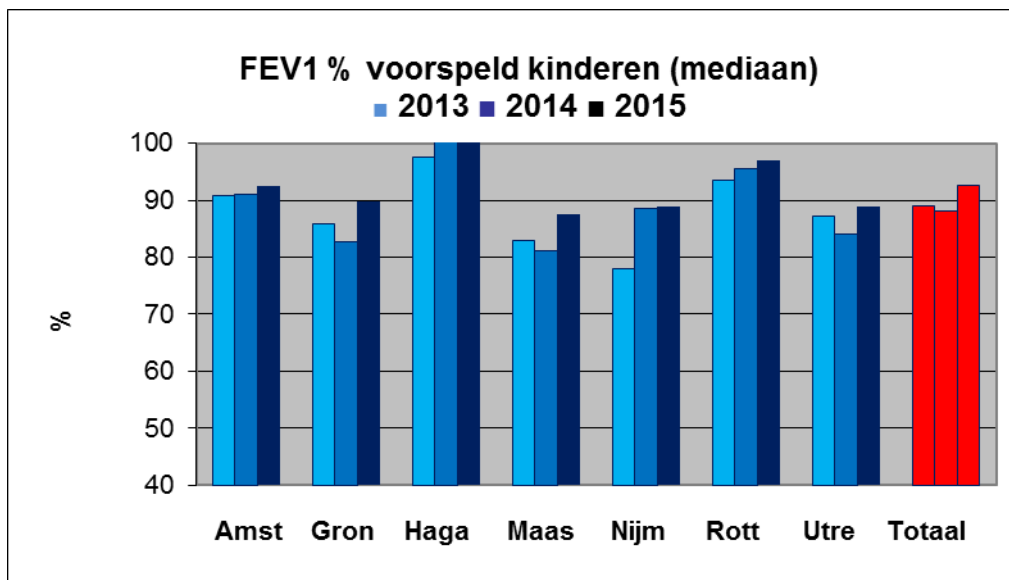
De FEV1-waarde is de hoeveelheid lucht die in 1 seconde maximaal kan worden uitgeblazen en is een belangrijke indicator voor de longfunctie. De FEV1 waarde is weergegeven als percentage van de voorspelde waarde (de referentiewaarde ten opzichte van gezonde leeftijdsgenoten).

De mediaan waarde bij kinderen van 6 tot 18 jaar is 92,5%. Dit wil zeggen dat 50% van de kinderen een waarde heeft die lager is dan 92,5% van de voorspelde waarde en 50% heeft een waarde die hoger is.

De mediane FEV1-waarde van kinderen 6 tot 18 jaar varieert tussen 88 en 100% per centrum en bedraagt voor alle kindercentra gezamenlijk 92,5% (in 2014 was deze 88,0%).

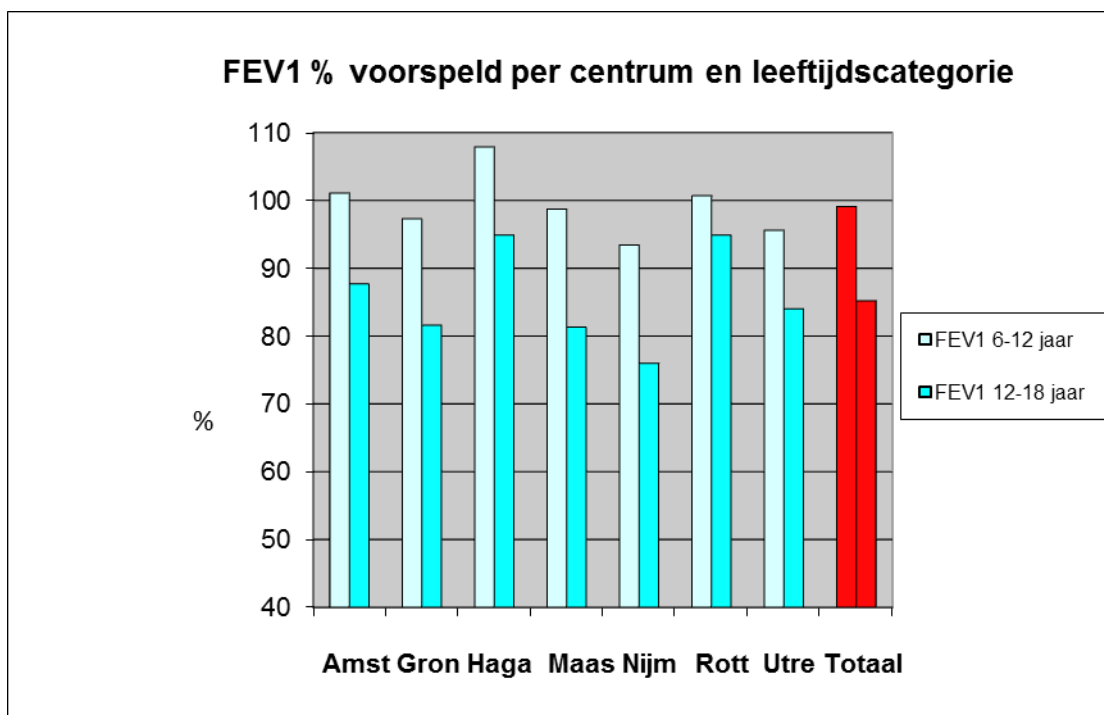
In figuur 6 zijn de FEV1 waarden per centrum weergegeven over 2013, 2014 en 2015.

De interkwartielafstand voor alle centra samen bedraagt 23,5 % en varieert van 19 tot 27 % per centrum. Per verdeling kunnen 4 kwartielen worden onderscheiden. Het eerste kwartiel is die waarde waar beneden 25% van de FEV1-waarden ligt als alle gemeten waarden in volgorde van grootte worden geplaatst, het tweede waaronder 50% van de FEV1-waarden ligt, etc. De interkwartielafstand is een spreidingsmaat en geeft het verschil aan tussen het derde kwartiel (75% van alle waarden) en het eerste kwartiel (25% van alle waarden).



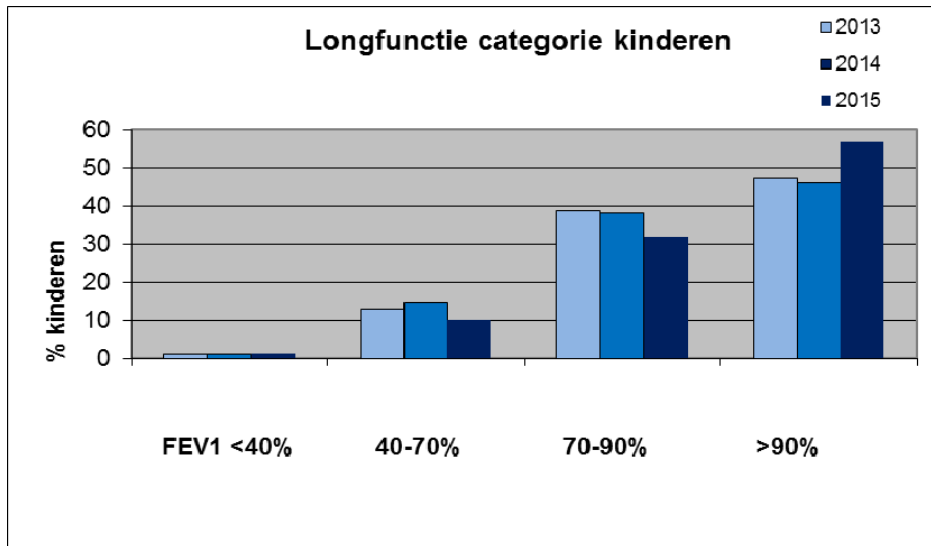
**Figuur 6. Mediane FEV1 percentage ten opzichte van referentiewaarden bij gezonde kinderen per centrum en totaal**

In figuur 7 zijn de Mediane FEV1 waarden weergegeven per leeftijdsgroep (6 tot 12 jaar en 12 tot 18 jaar). Tot de leeftijd van 12 jaar ligt de mediane FEV1 in alle centra ruim boven de 90% van voorspeld en bedraagt voor alle centra gezamenlijk bijna 100 %.



**Figuur 7. Mediane FEV1 percentage ten opzichte van referentiewaarden bij gezonde kinderen per leeftijdscategorie en per centrum**

In figuur 8 is het percentage kinderen weergegeven per categorie longfunctie (met een FEV1 kleiner dan 40 %, tussen 40 en 70 %, tussen 70 en 90 % en groter dan 90 %). Deze indeling is gekozen, omdat andere landen deze ook aanhouden, waardoor internationale vergelijking mogelijk wordt. Uit de figuur is af te lezen dat meer dan de helft van de kinderen tot 18 jaar een longfunctie heeft die hoger is dan 90% en dat het percentage kinderen met een slechtere longfunctie afneemt.



Figuur 8. Percentage kinderen per longfunctie categorie

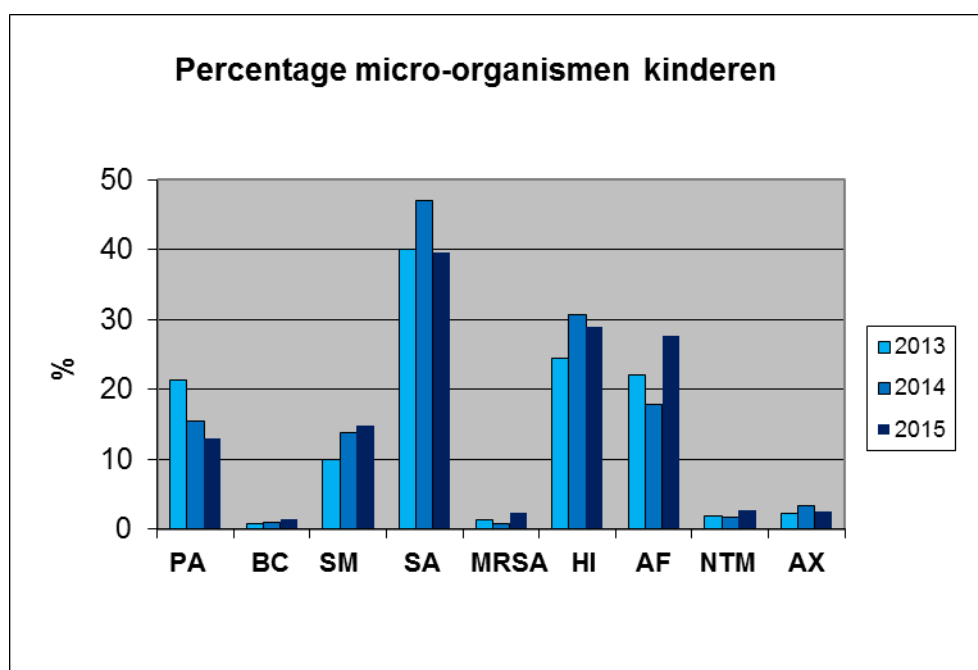


## 5.2 Micro-organismen

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

Het voorkomen van een aantal belangrijke micro-organismen bij kinderen is in de onderstaande figuur 9 weergegeven.

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

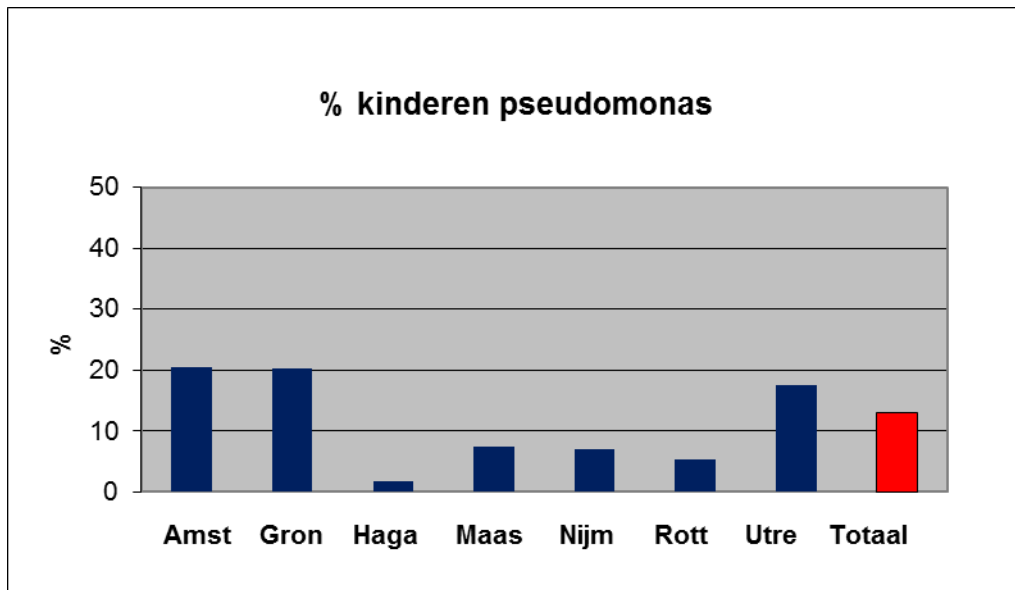


**Figuur 9. Percentage micro-organismen bij kinderen**

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

Met name *Pseudomonas aeruginosa* (PA) is voor veel kinderen met CF van invloed op de behandeling en de prognose. In de onderstaande figuur is het percentage kinderen met chronische PA infectie per centrum weergegeven. Dit verschilt nogal per centrum. De definitie van chronische PA infectie blijft in de praktijk soms lastig, wat van invloed kan zijn op de registratie daarvan. Voor de totale groep kinderen bedraagt het percentage patiënten met een chronische PA infectie 12,9%. In 2013 was dit nog 21,4%.

Het percentage kinderen van 6 jaar en ouder met een chronische *Pseudomonas* infectie, dat wordt behandeld met inhalatie antibiotica, bedraagt 87%. In 2013 was dit nog 73%.



Figuur 10. Percentage Chronische *Pseudomonas aeruginosa* infectie bij kinderen per centrum

### 5.3 Voedingstoestand

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

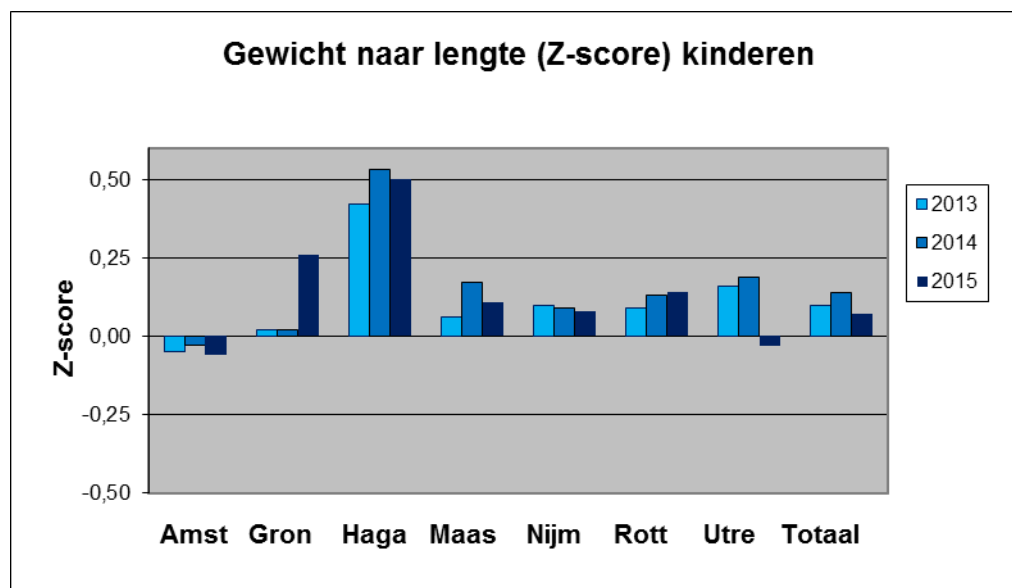
Daarnaast worden lengte voor de leeftijd en gewicht voor de leeftijd weergegeven.

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

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

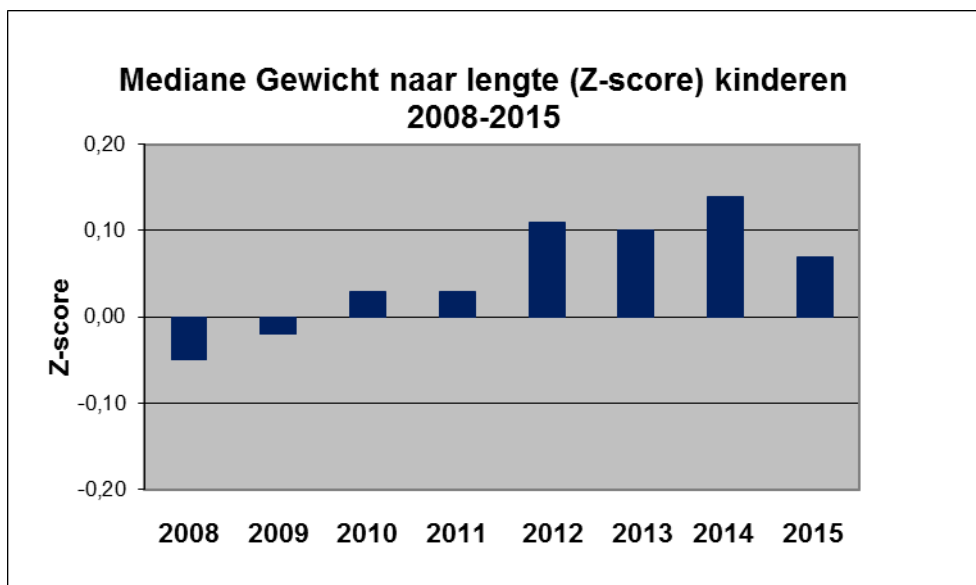
#### Gewicht naar Lengte

De mediane Z-scores voor gewicht naar lengte (figuur 11) variëren per centrum van -0,06 tot +0,5. De mediane waarde voor alle centra gezamenlijk bedraagt +0,07 (in 2014 was deze +0,14). Dit wil zeggen dat 50% van de kinderen een waarde heeft die lager is dan +0,07 en 50% heeft een waarde die hoger is.



**Figuur 11. Mediane Z-scores voor gewicht naar lengte per centrum over 2013 tot en met 2015**

In figuur 12 is de verbetering van de mediane Z-score voor gewicht naar lengte bij alle kinderen over de periode 2008-2015 te zien.



**Figuur 12. Mediane Z-scores voor gewicht naar lengte over 2008 tot en met 2015**

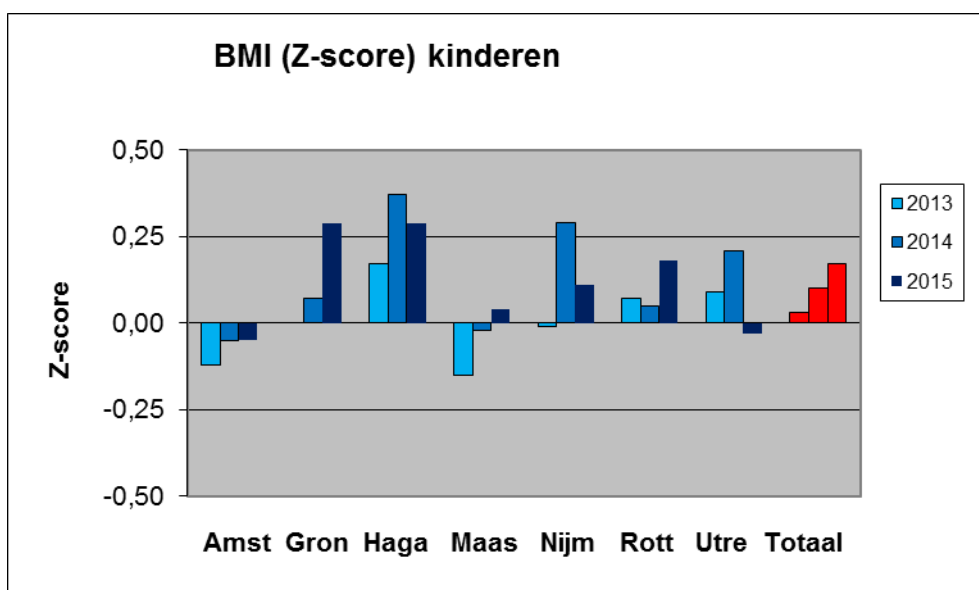
Uitgesplitst naar leeftijdscohort (0 tot 6 jaar, 6 tot 12 jaar en 12 tot 18 jaar) bedragen de mediane Z-scores voor gewicht naar lengte respectievelijk +0,20, +0,19 en +0,09 (in 2013 waren deze respectievelijk +0,11, +0,29 en +0,02).

### BMI

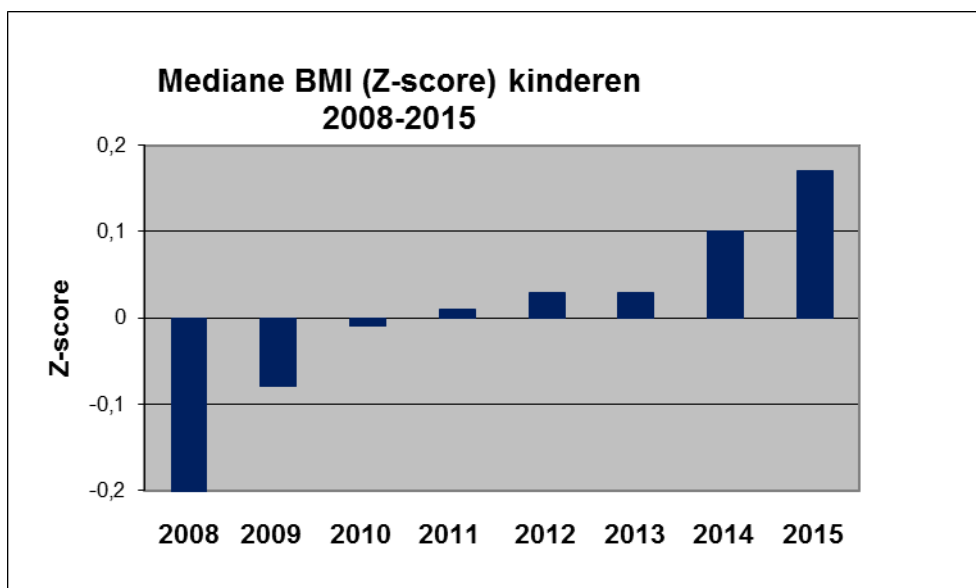
De mediane Z-scores voor de BMI (figuur 13) variëren per centrum van -0,05 tot + 0,29 (in 2014 waren deze -0,05 tot +0,37). De mediane waarde voor alle centra gezamenlijk bedraagt +0,17 (in 2014 was dit +0,10).

Uitgesplitst naar leeftijdscohort (0 tot 6 jaar, 6 tot 12 jaar en 12 tot 18 jaar) bedragen de mediane Z-scores voor BMI respectievelijk -0,01, 0,16 en -0,03.

Dit betekent dat de gemiddelde voedingstoestand van kinderen met CF zelfs iets beter is dan die van gezonde leeftijdsgenoten en dat de voedingstoestand van kinderen met CF sinds 2008 aanzienlijk is verbeterd (figuur 14). De voedingstoestand is in 2015 nog verder verbeterd ten opzichte van 2014.



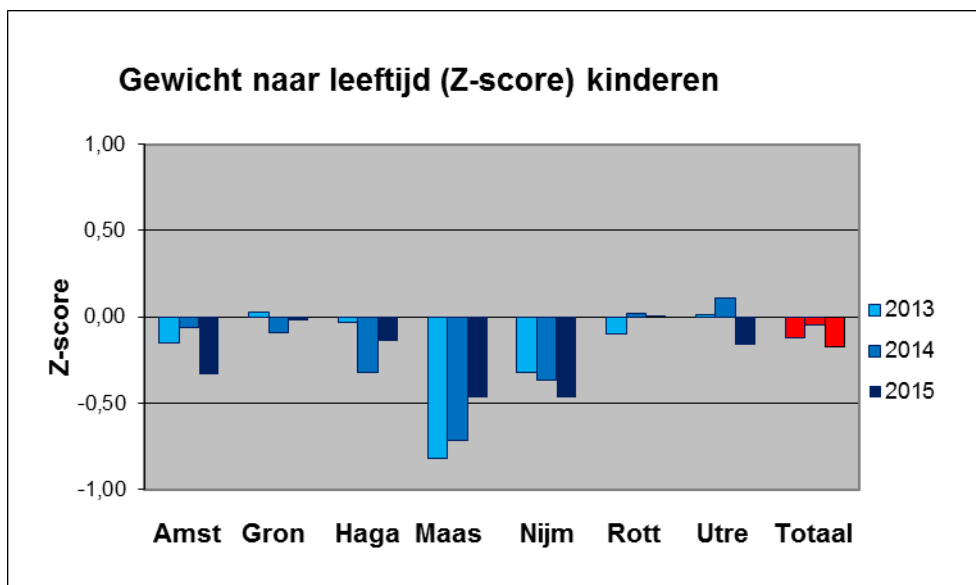
**Figuur 13. Mediane Z-scores voor BMI per centrum over 2013 tot en met 2015**



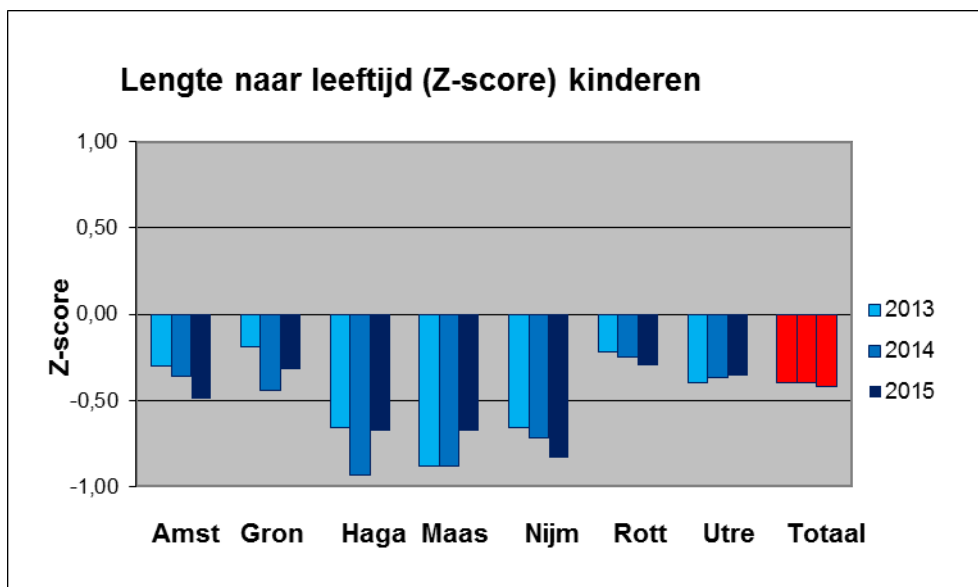
**Figuur 14. Mediane Z-scores voor BMI over 2008 tot en met 2015**

#### Gewicht en lengte naar leeftijd

In figuur 15 en 16 zijn de Z-scores voor gewicht en lengte naar leeftijd weergegeven per centrum en totaal. Hieruit blijkt dat met name de gemiddelde lichaamslengte van kinderen met CF minder is ten opzichte van gezonde leeftijdsgenoten.



**Figuur 15. Mediane Z-scores voor gewicht naar leeftijd per centrum over 2013-2015**



**Figuur 16. Mediane Z-scores voor lengte naar leeftijd per centrum over 2013-2015**

## 5.4 Comorbiditeit

Een aantal kinderen met CF heeft te maken met zogenaamde 'comorbiditeit'. Voorbeelden hiervan zijn:

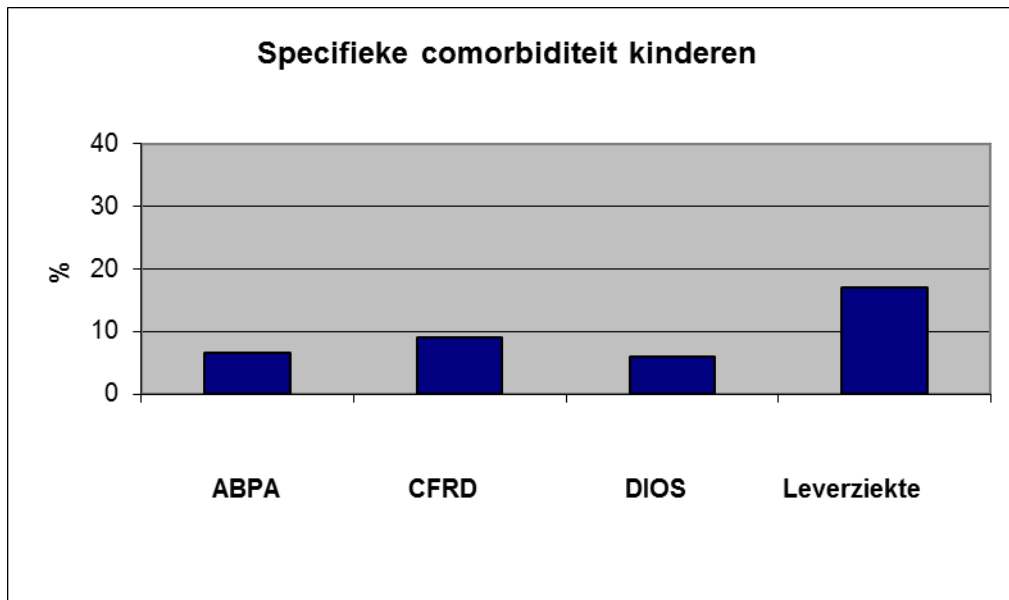
ABPA: Allergische Broncho Pulmonale Aspergillose is een allergische reactie op de Aspergillus schimmel.

CFRD: CF-gerelateerde diabetes. Een aantal patiënten ontwikkelt een speciale aan CF gerelateerde vorm van diabetes. Om CFRD snel te ontdekken wordt in de 'Richtlijn diagnostiek en behandeling van Cystic Fibrosis' (2007) aanbevolen om bij kinderen vanaf de leeftijd van tienjaar zonder diabetes jaarlijks een Orale Glucose Tolerantie Test (OGTT) te doen. Bij 80 % van de kinderen die daarvoor in aanmerking kwamen is een OGTT gedaan (in 2013 was dit nog 60%).

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

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

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



**Figuur 17. Percentage specifieke comorbiditeit bij kinderen**

Het percentage kinderen met ABPA varieert per centrum van 3 tot 12%.

Het percentage kinderen met CFRD varieert per centrum van 2 tot 19%.

Het percentage kinderen met DIOS varieert per centrum van 3 tot 15%.

Het percentage kinderen met Leverziekte varieert per centrum van 3 tot 26%.

## 5.5 Behandeling

Hieronder worden de percentages weergegeven van diverse aspecten van de behandeling van kinderen met een bevestigde diagnose CF (n=610).

	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015
<b>Gebruik van pancreasenzymen</b>	89,3	89,5	85,8	92,1	89,8	91,2	88,7
<b>Gebruik van maagzuurremmers</b>	36,1	37,7	37,6	45,4	42,7	42,3	37,2
<b>Gebruik van voedingssupplementen</b>	51,9	52,8	59,9	50,6	48,2	61,6	49,1
Energieverrijkte drinkvoeding	50,7	47,6	52,4	43,7	43,3	55,4	37,2
Voeding via een sonde of stoma	12,2	11,3	12,3	16,7	13,0	11,5	11,9
<b>Gebruik van Ursodeoxycholzuur</b>	26,7	26,8	27,5	28,6	26,8	27,4	25,1
<b>Vernevelen met slijmverdunners</b>							
RhDNase	62,2	64,0	63,9	73,1	68,3	60,8	72,7
Acetylcysteïne	2,6	0,8	0,3	0,3	0,6	0,2	0
Hypertoon zout	20,2	20,9	23,5	24,7	20,8	28,8	28,5
<b>Intraveneuze antibiotica</b>							
In het ziekenhuis	-	-	24	22	20,6	24,2	17,3
In thuisbehandeling	-	-	11	7	6,0	13,4	8,6
<b>Onderhoudsantibiotica</b>							
Tobramycine-verneveloplossing				19,6	14,3	19,8	7,8
Colistin-inhalatie				13,0	12,4	17,9	7,4
Droogpoederantibiotica				3,9	5,9	3,8	1,9
Aztreonamlysine-inhalatie				1,2	1,7	2,6	0,7
Inhalatie antibiotica totaal	27,7	26,0	25,9	24,8	25,7	37,0	26,5
Macroliden	24,1	25,0	24,1	23,7	21,5	25,8	19,5
<b>Corticosteroïden</b>							
Oraal	9,1	8,7	7,1	8,1	8,4	12,8	9,2
Inhalatiemedicatie	19,7	19,4	14,4	20,4	25,2	28,3	33,7
<b>Luchtwegverwijders</b>							
Inhalatiemedicatie	28,0	27,0	29,0	34,0	29,6	29,5	28,5
<b>Gebruik van extra zuurstof</b>	2,6	2,4	1,5	2,3	2,6	2,1	1,9
<b>Niet-invasieve beademing</b>	0,3	0,3	0,6	1,1	0,7	0,3	0,5
<b>Kalydeco (aantal gebruikers)</b>						5	14
<b>Orkambi (aantal gebruikers)</b>							3



## 5.6 Transplantaties kinderen

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

Levertransplantatie vóór 2015	0
Levertransplantatie op wachtlijst per 31/12/2015	0
Levertransplantatie in 2015	0
Longtransplantatie vóór 2015	4
Longtransplantatie op wachtlijst per 31/12/2015	1
Longtransplantatie in 2015	0

## 5.7 Overleden patiënten

In 2015 is 1 kind met CF overleden.

## 6 Volwassenen (18 jaar en ouder)

Bij de overzichten in deze paragraaf zijn de gegevens van 685 volwassenen zonder longtransplantatie (n=114) en met een bevestigde diagnose CF betrokken. De diagnose is bevestigd op basis van CF-mutaties en/of een positieve zweetest. Bij 70 volwassenen was dit (nog) niet het geval. Bij 15,5 % van de volwassenen met CF is de diagnose gesteld na de leeftijd van 18 jaar.

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

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

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

### 6.1 Longfunctie

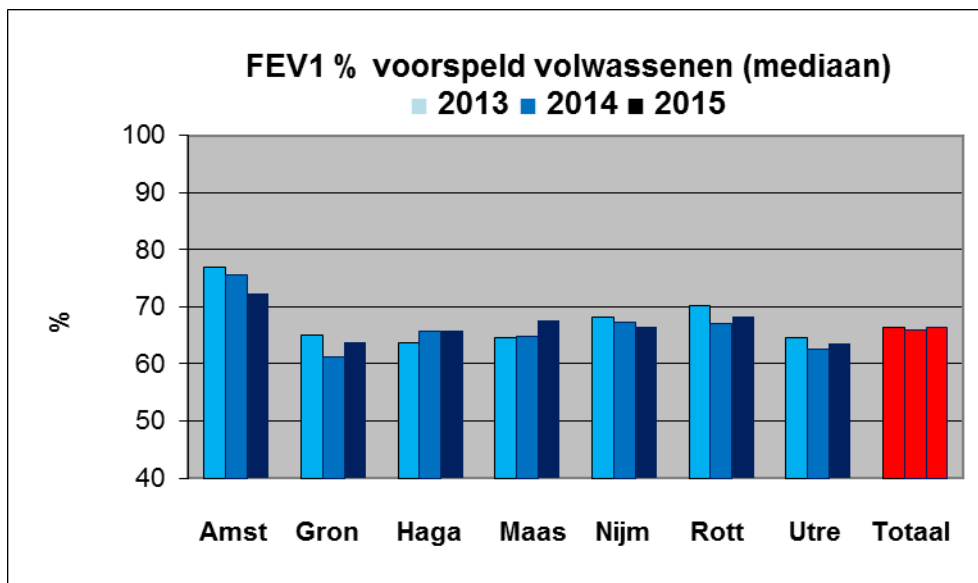
De FEV1-waarde is de hoeveelheid lucht die in 1 seconde maximaal kan worden uitgeblazen en is een belangrijke indicator voor de longfunctie. De FEV1 waarde is weergegeven als percentage van de voorspelde waarde (de referentiewaarde ten opzichte van gezonde leeftijdsgenoten).

De mediane waarde ligt op 66,3%. Dit wil zeggen dat 50% van de volwassenen een waarde heeft die lager is dan 66,3% van de voorspelde waarde en 50% heeft een waarde die hoger is. In 2014 was deze mediane waarde 65,9 %.

De mediane FEV1-waarde van volwassenen varieert tussen 64 en 72 % per centrum (in 2014 was dit tussen 61 en 75 % per centrum).

In figuur 18 zijn de FEV1 waarden weergegeven per centrum over 2013 tot en met 2015.

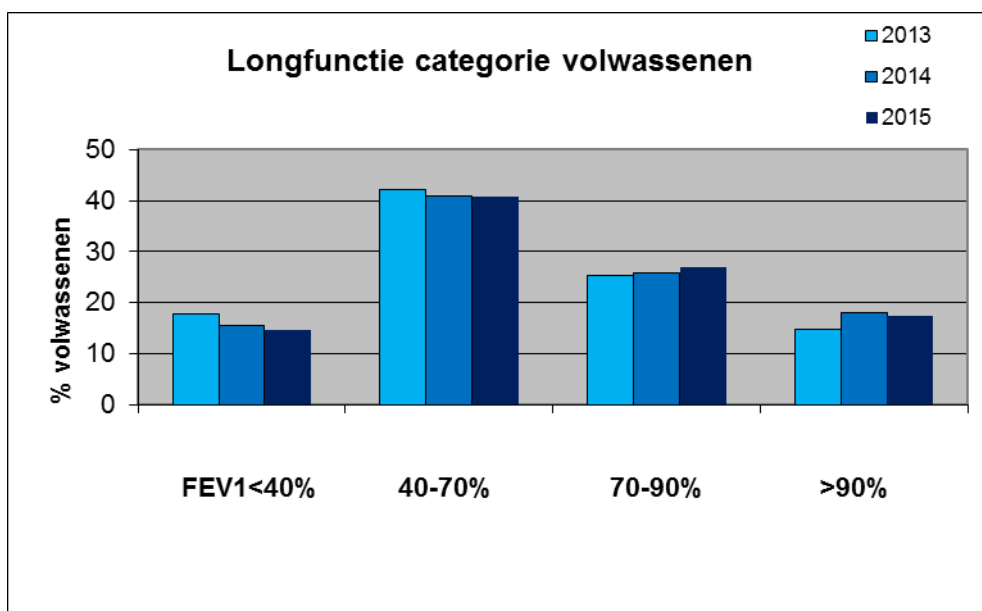
De interkwartielafstand voor alle centra samen bedraagt 34 % en varieert van 27 tot 43 % per centrum. Per verdeling kunnen 4 kwartielen worden onderscheiden. Het eerste kwartiel is die waarde waar beneden 25% van de FEV1-waarden ligt als alle gemeten waarden in volgorde van grootte worden geplaatst, het tweede waaronder 50% van de FEV1-waarden ligt, etc. De interkwartielafstand is een spreidingsmaat en geeft het verschil aan tussen het derde kwartiel (75% van alle waarden) en het eerste kwartiel (25% van alle waarden).



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

In figuur 19 is het percentage volwassenen weergegeven per categorie longfunctie ( FEV1 kleiner dan 40 %; tussen 40 en 70 %; tussen 70 en 90 % en hoger dan 90 %). Deze indeling is gekozen, omdat andere landen dit ook aanhouden, waardoor internationale vergelijking mogelijk wordt.

Het is een positieve ontwikkeling dat de groepen met een FEV1 < 70 % geleidelijk afnemen en dat de groepen met een hogere FEV1 geleidelijk toenemen. Het percentage patiënten met een FEV1 < 40 % varieert van 12 tot 19% per centrum.



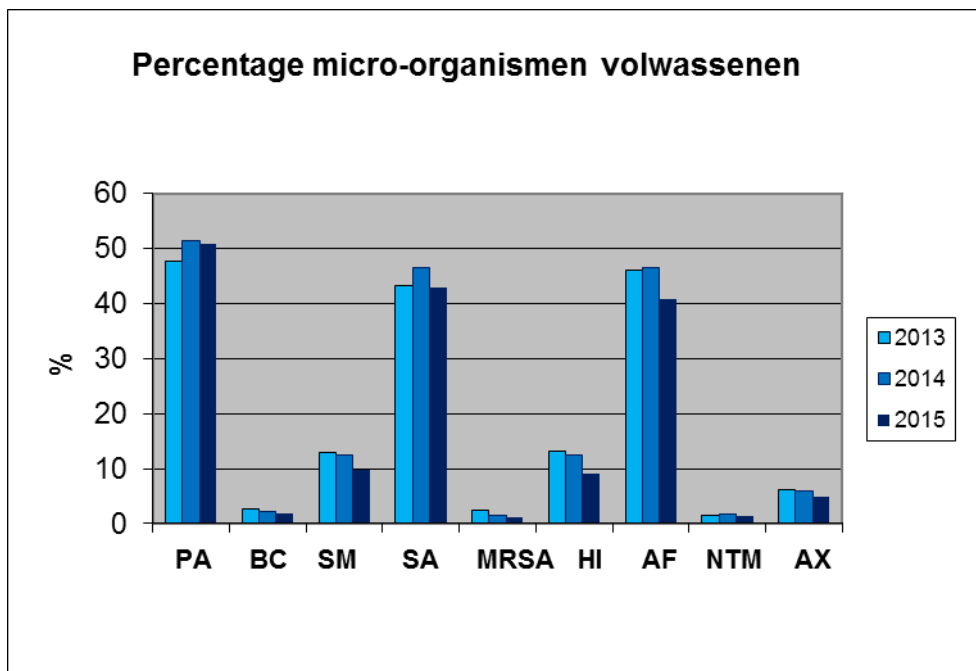
**Figuur 19. Percentage volwassenen per longfunctie categorie.**

## 6.2 Micro-organismen

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

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

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

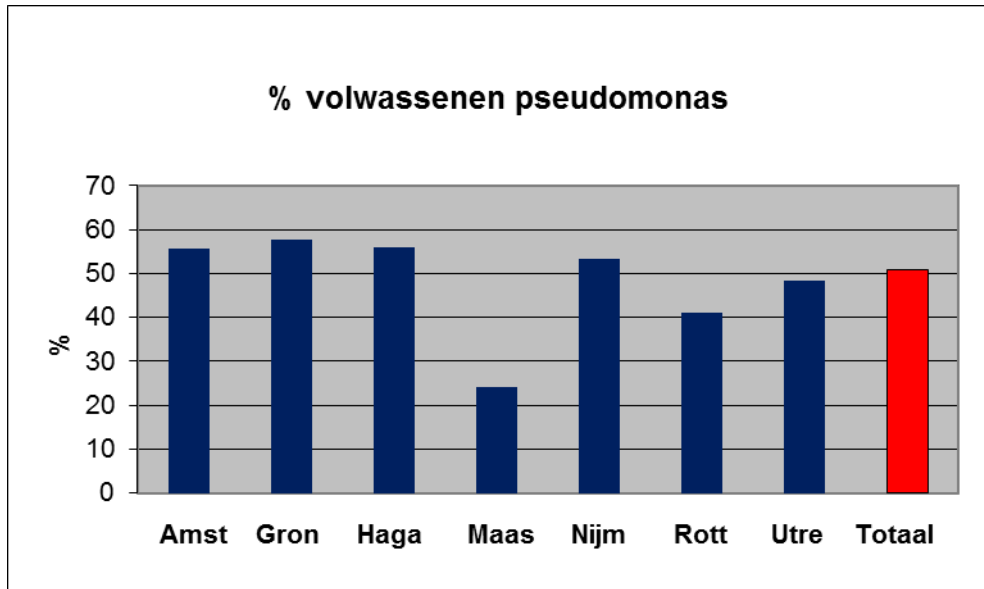


**Figuur 20. Percentage micro-organismen bij volwassenen**

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

Het percentage volwassenen met een chronische Pseudomonas infectie blijft rond de 50%  
Het percentage volwassenen waarbij een Burkholderia, MRSA of Mycobacterie wordt gekweekt, blijft laag.

Met name *Pseudomonas aeruginosa* (PA) heeft voor veel volwassenen met CF impact op de behandeling en de prognose. In figuur 23 is het percentage volwassenen met chronische PA-infectie per centrum weergegeven. Voor de totale groep volwassenen bedraagt dit percentage 51 %. Het percentage volwassenen dat wordt behandeld met inhalatie-antibiotica, die over het algemeen gericht zijn tegen PA, bedraagt 58,5%. Het percentage volwassenen met een chronische *Pseudomonas* infectie, dat wordt behandeld met inhalatieantibiotica, bedraagt 85 %



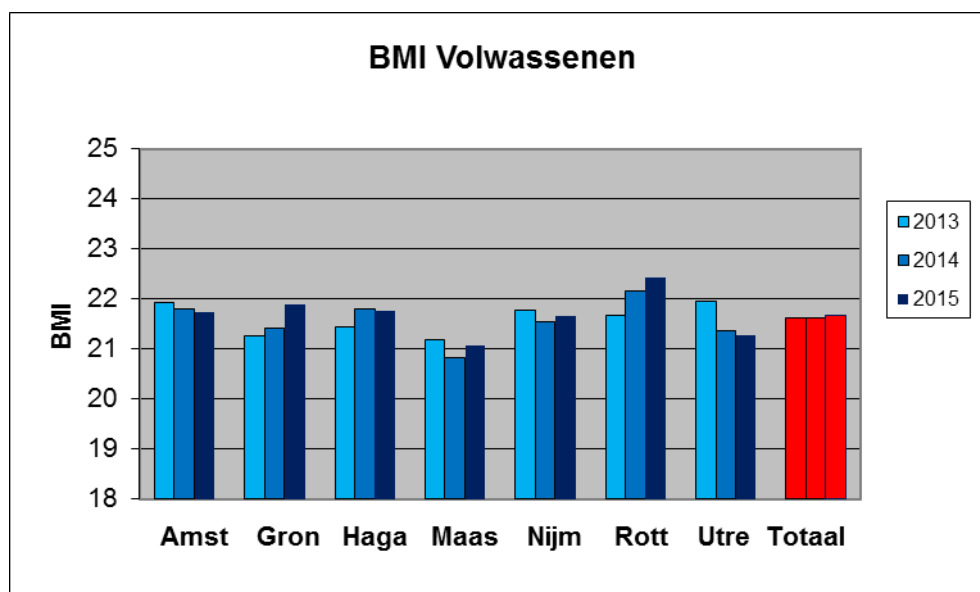
**Figuur 21.** Percentage Chronische *Pseudomonas aeruginosa* infectie bij volwassenen per centrum

### 6.3 Voedingstoestand

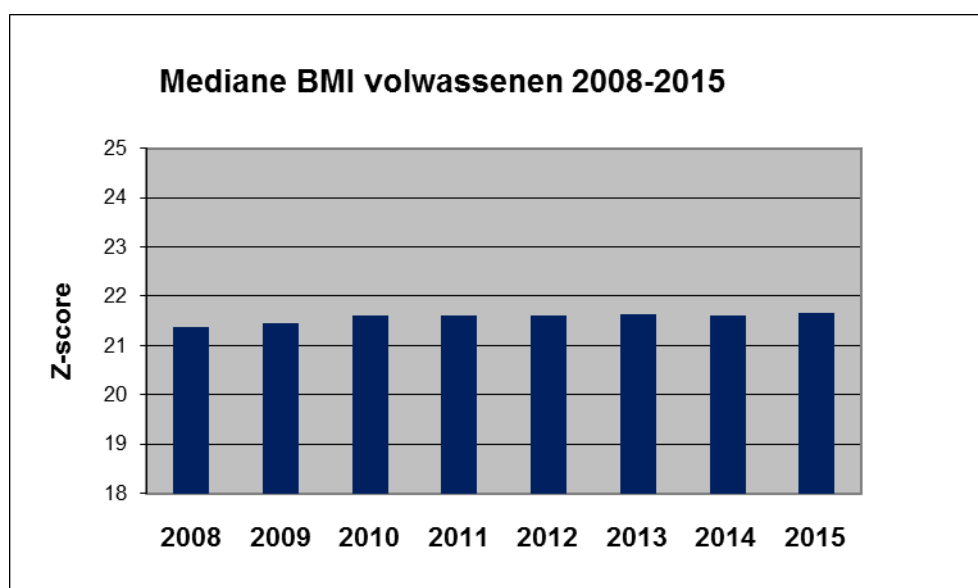
Het behouden van een goede voedingstoestand of het verbeteren ervan is belangrijk bij volwassenen met CF.

De voedingstoestand wordt bij volwassenen weergegeven door de Body Mass Index (BMI). De BMI wordt berekend door het lichaamsgewicht (in kilogram) te delen door het kwadraat van de lichaamslengte (in meters).

De mediane BMI-waarden variëren per centrum voor volwassenen (figuur 22) van 21,1 tot 22,4 (in 2014 varieerde dit van 20,8 tot 22,1). Het totaal van alle centra gezamenlijk bedraagt 21,7 (in de voorgaande jaren was dit 21,6 (figuur 23)). Dit wil zeggen dat 50% van de volwassenen een waarde heeft die lager is dan 21,7. BMI-waarden tussen 18,5 en 25 worden als normaal beschouwd.



Figuur 22. Mediane BMI-waarden voor volwassenen per centrum van 2013 tot en met 2015.



Figuur 23. Mediane BMI-waarden voor volwassenen van 2008 tot en met 2015.

## 6.4 Comorbiditeit

Een aantal volwassenen met CF heeft te maken met zogenoemde comorbiditeit. Voorbeelden hiervan zijn:

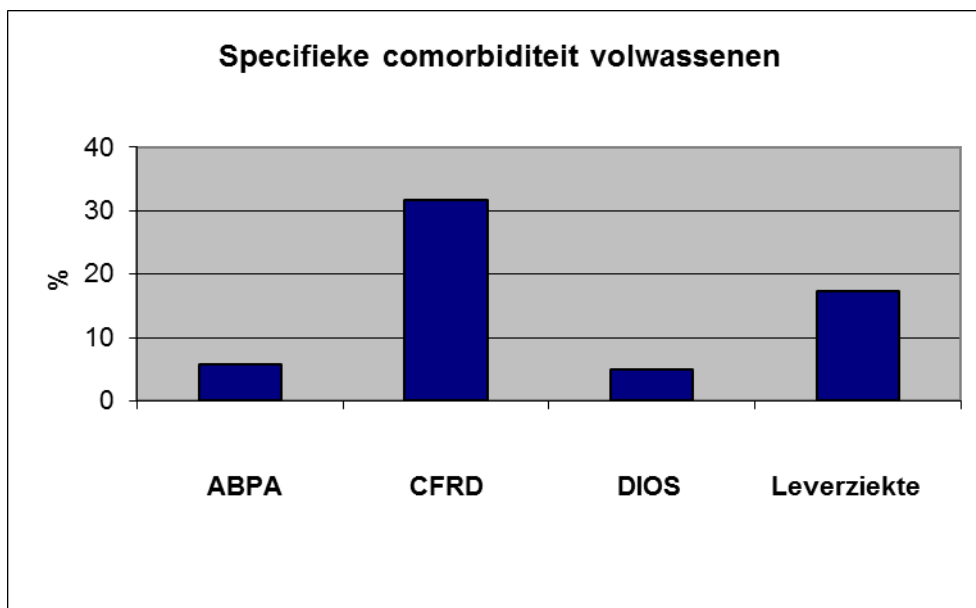
ABPA: Allergische Broncho Pulmonale Aspergillose is een allergische reactie op de Aspergillus schimmel.

CFRD: CF-gerelateerde diabetes. Met name bij volwassenen kan zich een speciale vorm van CF-gerelateerde diabetes ontwikkelen. Om CFRD snel te ontdekken wordt in de 'Richtlijn diagnostiek en behandeling van Cystic Fibrosis' (2007) aanbevolen om bij volwassenen zonder diabetes jaarlijks een Orale Glucose Tolerantie Test (OGTT) te doen. Bij 59 % van de volwassenen die daarvoor in aanmerking kwamen is een OGTT gedaan. In 2014 was dit 60 %, in 2013: 50 % en in 2012: 37 %.

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

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

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



**Figuur 24. Percentage specifieke comorbiditeit bij volwassenen**

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

Het percentage volwassenen met CFRD varieert per centrum van 15 tot 48 %.

Het percentage volwassenen met DIOS varieert per centrum van 0 tot 12 %.

Het percentage volwassenen met Leverziekte varieert per centrum van 5 tot 39 %.

## 6.5 Behandeling

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

	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015
<b>Gebruik van pancreasenzymen</b>	82,6	80,5	76,8	80,3	76,7	79,0	75,7
<b>Gebruik van maagzuurremmers</b>	47,1	48,8	46,5	48,8	53,0	53,8	49,8
<b>Gebruik van voedingssupplementen</b>	42,5	41,2	40,3	47,7	38,2	40,8	43,5
Energieverrijkte drinkvoeding	41,5	39,7	38,4	45,0	35,4	39,0	35,1
Voeding via een sonde of stoma	12,3	9,2	7,5	7,8	7,3	5,4	4,4
<b>Gebruik van Ursodeoxycholzuur</b>	29,6	29,1	29,3	29,2	29,3	28,7	24,6
<b>Verneveling met slijmverdunners</b>							
RhDNase	54,6	60,3	60,7	63,8	63,0	64,4	62,9
Acetylcysteïne	9,6	6,5	5,3	3,8	3,9	2,9	3,0
Hypertoon zout	17,6	26,5	27,5	26,7	28,9	27,5	26,5
<b>Intraveneuze antibiotica</b>							
In het ziekenhuis	-	-	24	22,4	22,5	23,4	32,2
In thuisbehandeling	-	-	25	22,4	22,7	21,8	26,9
<b>Onderhoudsantibiotica</b>							
Tobramycine-verneveloplossing	-	-	-	10,2	12,4	15,0	23,2
Colistin	-	-	-	31,3	29,8	26,4	27,8
Droogpoederantibiotica	-	-	-	28,1	28,3	21,6	9,9
Aztreonamlysine-inhalatie	-	-	-	10,9	18,3	16,3	16,4
Inhalatie-antibiotica totaal	54,4	52,8	56,1	58,8	58,7	59,7	58,5
Macroliden	63,8	64,4	63,7	69,3	64,1	67,9	62,4
<b>Gebruik van corticosteroiden</b>							
Oraal	17,2	14,8	16,4	12,3	19,4	12,6	9,2
Inhalatiemedicatie	44,8	49,4	45,9	44,4	51,7	56,0	53,5
<b>Gebruik van luchtwegverwijders</b>							
Inhalatiemedicatie	59,4	63,6	65,5	65,4	56,3	60,2	60,4
<b>Gebruik van extra zuurstof</b>	8,2	8,1	7,2	5,3	5,1	5,4	5,8
<b>Niet-invasieve beademing</b>	3,1	1,6	1,2	0,3	1,2	0,4	0,4
<b>Kalydeco (aantal gebruikers)</b>						8	18
<b>Orkambi (aantal gebruikers)</b>							10



## **6.6 Transplantaties volwassenen**

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

Levertransplantatie vóór 2015	5
Levertransplantatie op wachtlijst per 31/12/2015	0
Levertransplantatie in 2015	0
Longtransplantatie vóór 2015	97
Longtransplantatie op wachtlijst per 31/12/2015	23
Longtransplantatie in 2015	16

## **6.7 Overleden patiënten**

In 2015 zijn 12 volwassenen met CF overleden.

## 6.8. Sociaal maatschappelijke situatie

Onderstaand zijn voor werk/studie de percentages weergegeven voor 729 volwassenen.

<b>Werk/studie</b>	<b>2011</b>	<b>2012</b>	<b>2013</b>	<b>2014</b>	<b>2015</b>
Werkloos	7,8	10,8	14,9	10,4	12,3
Fulltime werkend	19,6	17,6	14,9	15,3	16,9
Parttime werkend	20,3	21,5	22,2	26,7	26,2
Fulltime huisman/vrouw	1,5	1,7	1,0	1,4	1,6
Student	22,7	27,3	24,5	20,1	17,8
Gepensioneerd	0,4	0,5	1,4	1,4	1,0
Niet in staat tot werken	13,7	13,2	10,7	12,8	12,5
Onbekend	14,0	7,4	10,4	11,9	11,7

## Burgerlijke staat

Onderstaand zijn voor burgerlijke staat de percentages weergegeven voor 725 volwassenen.

	<b>2012</b>	<b>2013</b>	<b>2014</b>	<b>2015</b>
Alleenwonend/nooit gehuwd	55,8	53,0	43,0	40,0
Gehuwd/samenwonend	36,2	34,0	41,4	50,2
Gescheiden	1,1	1,4	1,6	2,0
Weduwe/weduwnaar	0,1	0,3	0,2	0,1
Onbekend	6,8	11,3	13,8	7,7

## Zwangerschap

In de registratie zijn gegevens van in totaal 365 volwassen vrouwen met CF opgenomen.

Elf vrouwen waren in 2015 zwanger (gegevens bekend van 320 vrouwen).

Drieënvijftig vrouwen hebben vóór 2015 een kind gekregen (gegevens bekend van 216 vrouwen).

## 6.9 Vijftigplussers met CF

In 2015 waren er 70 mensen boven de leeftijd van 50 jaar met een bevestigde diagnose CF. Daarvan hebben 13 mensen een longtransplantatie gehad. De oudste persoon met CF in Nederland is 74 jaar.

56% is man en 44% is vrouw.

Het percentage patiënten met een F508del-mutatie op beide chromosomen (homozygoot) bedraagt 24,3%.

Het percentage patiënten met een F508del-mutatie op één chromosoom en een andere mutatie op het andere chromosoom (heterozygoot) bedraagt 55,7%.

Het percentage patiënten met een niet-F508del-mutatie op beide chromosomen bedraagt 12,9%.

Van 7,1% is de mutatie niet bekend.

44 % van de vijftigplussers heeft ten minste één klasse 4 of 5 mutatie.

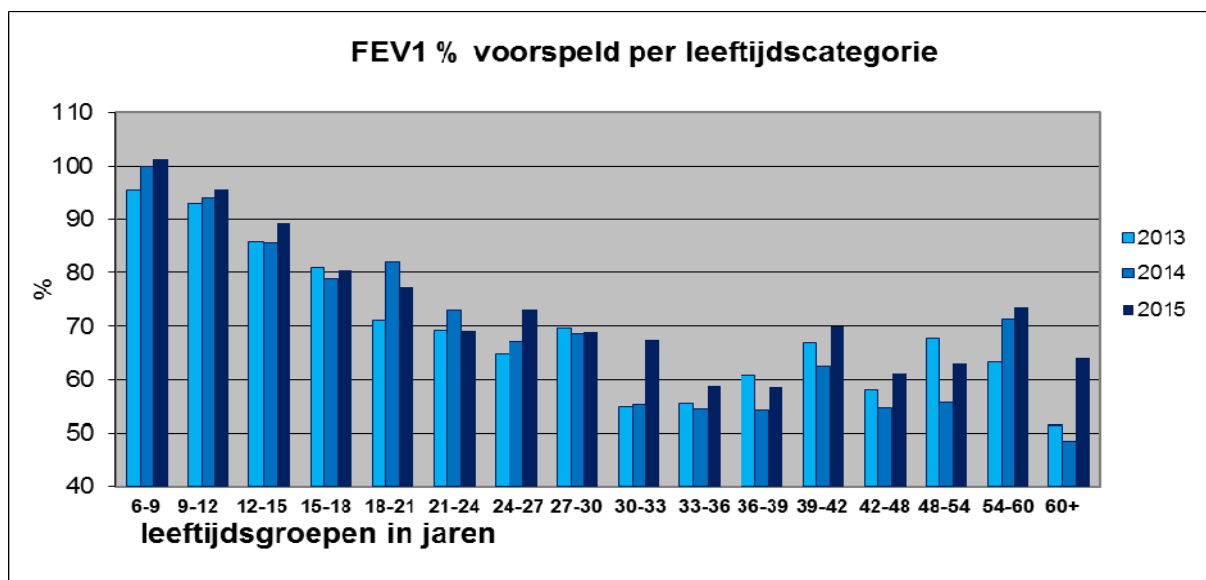
De mediane longfunctie bedraagt 65% (zonder de longgetransplanteerden 64%).

De BMI bedraagt 22,9 (zonder de longgetransplanteerden 23,1).

- 20% gebruikt extra voedingssupplementen
- 36% heeft een Chronische Pseudomonas infectie
- 40% gebruikt inhalatie antibiotica
- 29% heeft CF gerelateerde diabetes (CFRD)
  
- 79% leeft samen met een partner
- 45% werkt, of heeft gewerkt en is met pensioen
- 33% van de vrouwen heeft ten minste één kind

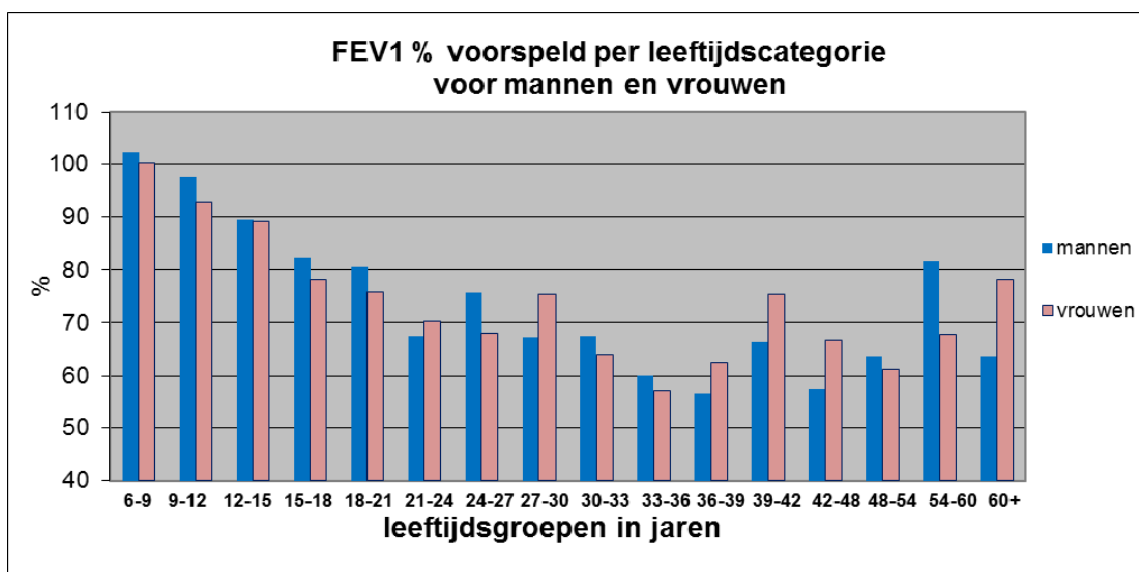
## 7 Longfunctie bij kinderen en volwassenen, mannen en vrouwen

In figuur 25 is de mediane FEV1 (percentage van voorspelde waarde) weergegeven per leeftijdscategorie van 6 tot 74 jaar over 2013 tot en met 2015. De achteruitgang in longfunctie is bij vrijwel alle leeftijdsgroepen minder groot dan voorheen. De mediane FEV1 voor alle leeftijdsgroepen samen bedraagt 77,0 %. In 2014 was dit 76,1 %.



Figuur 25. Longfunctie (mediane FEV1 % van voorspelde waarde) per leeftijdscategorie

In figuur 26 is de mediane FEV1 (percentage van voorspelde waarde) weergegeven per leeftijdscategorie van 6 tot 74 jaar voor mannen en vrouwen. Tot de leeftijd van 21 jaar is de FEV1 over het algemeen hoger bij jongens. Daarna wisselen de verschillen elkaar af. In de leeftijdsgroep 60+ gaat het om heel kleine aantallen (6 vrouwen, 8 mannen) waardoor de mediane verschillen groot zijn.



Figuur 26. Longfunctie (mediane FEV1 % van voorspelde waarde) per leeftijdscategorie voor mannen en vrouwen.

## 8. Indicatoren voor de kwaliteit van de zorg

### Inleiding

Op basis van Europese en Nederlands richtlijnen is een aantal instrumenten ontwikkeld, waarmee inzicht wordt verkregen in de kwaliteit van de zorg voor mensen met CF.

Met het NCFS-keurmerk wordt de kwaliteit van de zorg getoetst op zestig criteria vanuit het perspectief van mensen met CF.

Het is een belangrijke vraag of de invoering van een richtlijn daadwerkelijk het beoogde effect heeft op de kwaliteit van zorg. Om dit te meten worden indicatoren gebruikt.

Indicatoren zijn meetbare elementen van de zorgverlening die een aanwijzing geven over de kwaliteit van de geleverde zorg. Een indicator heeft een signaalfunctie: het is geen directe maat voor kwaliteit, maar wijst op een bepaald aspect van het functioneren en kan aanleiding zijn tot nader onderzoek. Het betreft hier de kern van de kwaliteitszorg: het daadwerkelijk meten van de kwaliteit van zorg en op grond van die meting het eventueel invoeren van verbeteringen met als doel de kwaliteit van zorg gericht te verbeteren.

Met behulp van de CF-Registratie wordt jaarlijks een aantal indicatoren gemeten. Tot 2014 waren ziekenhuizen verplicht deze informatie aan te leveren bij de organisatie 'Zichtbare Zorg (ZiZo)'. Een groot deel van die gegevens werd echter ook verzameld in het kader van de Nederlandse CF-Registratie.

Om dubbele registratie te voorkomen en informatie toegankelijker te maken voor een breed publiek, is afgesproken om alle informatie over de indicatoren bij CF vanaf 2014 op te nemen in de jaarlijkse rapportage van de CF-Registratie van de NCFS.

Indicatoren kunnen zorgverleners inzicht geven in de resultaten van het eigen zorgproces en helpen bij interne sturing en verbetering ervan. Indicatoren die hiervoor worden gebruikt, worden interne indicatoren genoemd. Indicatoren kunnen ook gebruikt worden om de prestaties van CF-centra onderling te vergelijken (benchmarken). Door een structurele feedback van de uitkomsten van de zorg en de introductie van benchmarking kan voortdurend procesverbetering plaatsvinden.

Indicatoren kunnen nog een ander doel dienen. De overheid, Inspectie voor de Gezondheidszorg (IGZ) en patiënten / consumenten willen beoordelen of zorgaanbieders voldoende kwaliteit leveren en zoeken daarvoor naar geschikte indicatoren. Indicatoren met dit doel worden externe indicatoren genoemd. De externe indicatoren kunnen ook bij DBC-onderhandelingen worden ingezet. De ontwikkelde externe indicatoren worden reeds door Zorgverzekeraars Nederland gebruikt voor de zorginkoop.

De hierna volgende indicatoren voor CF-zorg zijn ontwikkeld op basis van aanbevelingen in de Nederlandse (2007) en Europese (2014) richtlijnen.

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

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

Amst : CF-centrum Amsterdam (AMC en VUMC)

Gron : CF-centrum UMC Groningen

Haga : CF-centrum HagaZiekenhuis Den Haag

Maas : CF-centrum Maastricht UMC

Nijm : CF-centrum Oost Nederland (Nijmegen)

Rott : CF-centrum Erasmus MC Rotterdam

Utre : CF-centrum UMC Utrecht

## **Uitkomstindicatoren**

### **1. Longfunctie**

Longfunctie is een belangrijke maat voor de ernst de ziekte en de prognose voor mensen met Cystic Fibrosis. Het percentage van voorspeld FEV1 (forced expiratory volume in 1 seconde) is hiervoor een goede en veelgebruikte maat.

In de Europese Standards of Care richtlijn wordt gesteld dat de longfunctie een belangrijke maat is bij de beoordeling van de ziekte ernst (morbiditeit) en de sterfte (mortaliteit) van CF. FEV1 percentage van voorspeld is de sterkste klinische voorspeller van de mortaliteit en wordt als primaire parameter in veel clinical trials ingezet (Kerem, 1992; Ramsey, 1994; Grasemann, 1995; Flume, 2007, Smith 2014).

In figuur 6 (pagina 14) is de mediane hoogste FEV1 waarde weergegeven voor kinderen per centrum en het totaal voor alle centra. In figuur 18 (pagina 26) zijn deze waarden weergegeven voor volwassenen.

### **2. Voedingstoestand**

CF gaat bij ongeveer 80% van alle mensen met CF gepaard met een exocriene pancreasstoornis. Daarnaast hebben zij een hoge calorie behoefte, soms tot 150% van wat een gezond persoon nodig heeft. Daarom zijn toevoeging van pancreasenzymen en een goed gebalanceerde hoogcalorische voeding met vitaminesuppletie belangrijk. De voedingstoestand is naast de longfunctie een belangrijke indicator voor de prognose.

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

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

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

In figuur 11 (pagina 18) is de mediane Z-score voor gewicht naar lengte per centrum weergegeven.

Het behouden van een goede voedingstoestand of het verbeteren ervan is ook belangrijk bij volwassenen met CF. In figuur 22 (pagina 29) is de mediane BMI-waarde voor volwassenen per centrum weergegeven.

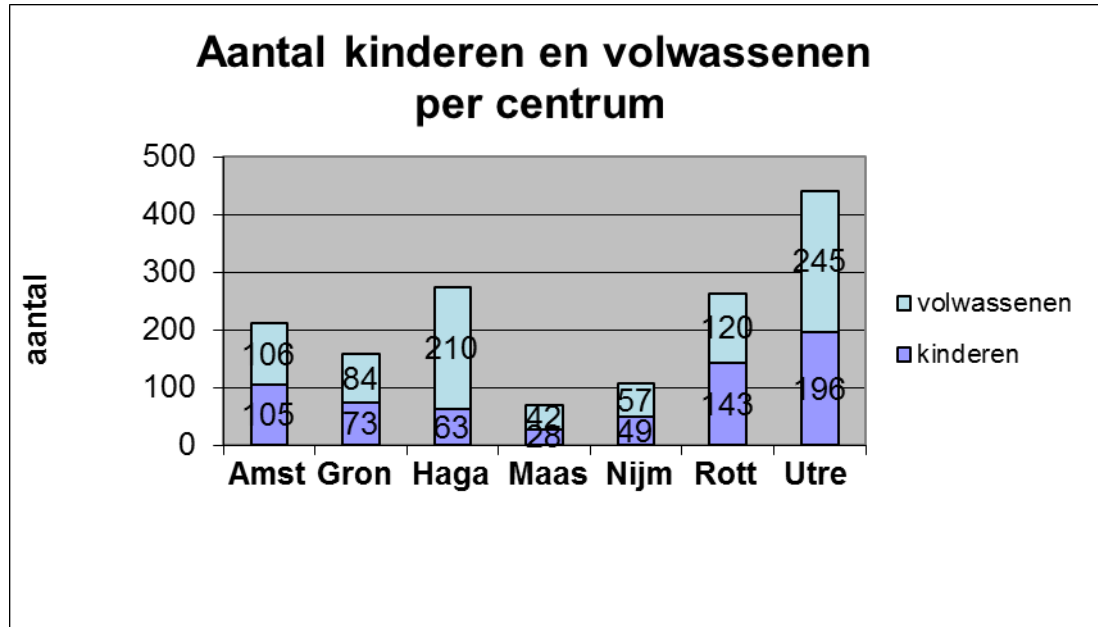
### **3. Indicator voor Infrastructuur**

De leden van een multidisciplinair zorgteam moeten, om voldoende ervaring en deskundigheid op te kunnen bouwen, dagelijks bezig zijn met de zorg en de behandeling van mensen met CF. Daarom is een minimum aantal van 50 kinderen of volwassenen met CF per centrum in behandeling aan wie continue/chronische zorg wordt geboden een voorwaarde (Kerem, 2005; Conway 2014). Door de complexiteit van de ziekte zijn gespecialiseerde CF-teams in de centra noodzakelijk.

Een CF-centrum kan alleen meerwaarde bieden als er meer expertise en meer faciliteiten aanwezig zijn dan buiten het centrum. Er dient binnen het centrum een minimum aan deelspecialistische bezetting aanwezig te zijn. Alle deelspecialisten moeten voldoende patiëntcontact hebben en aantoonbaar jaarlijks deelnemen aan bij- en nascholing. Het centrum dient zodanig bereikbaar te zijn dat mensen met CF laagdrempelig van de centrumexpertise gebruik kunnen maken. Daarnaast dient de zorg die het centrum biedt een toetsbaar kwalitatief hoog niveau te hebben. Er zijn protocollen voor diagnostiek en behandeling aanwezig en uitvoering van deze zorg moet toetsbaar zijn. De European Cystic Fibrosis Society (ECFS) geeft richtlijnen waaraan een centrum moet voldoen (Kerem, 2005;

Conway 2014). Bij de NCFS-keurmerktoetsing worden voorwaarden voor een goede infrastructuur van een CF-centrum getoetst.

De aantallen mensen met CF per centrum worden jaarlijks geregistreerd. In figuur 30 is het aantal kinderen en volwassenen per centrum weergegeven.

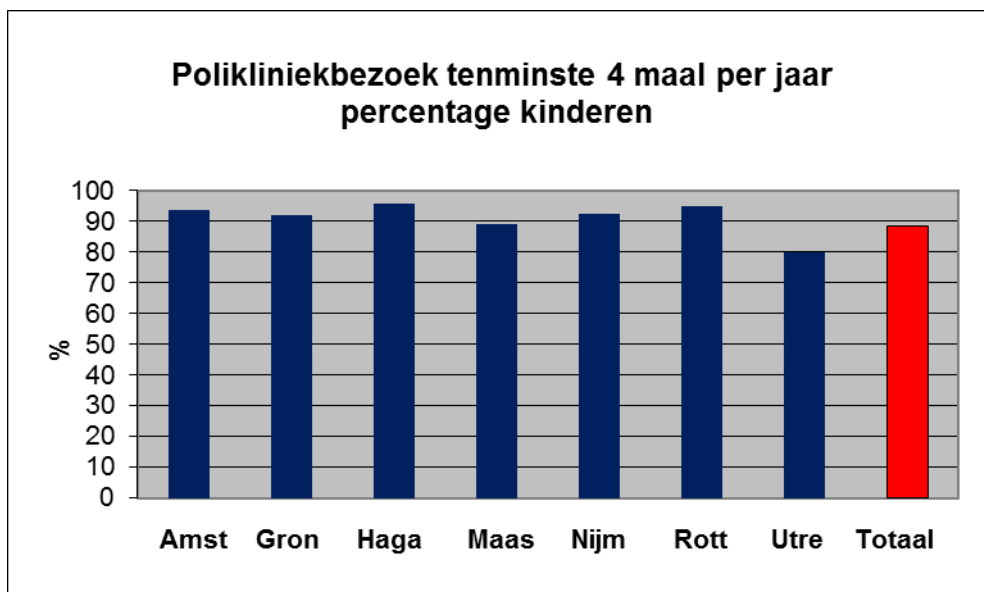


**Figuur 27.** Het aantal kinderen en volwassenen per centrum.

#### 4. Procesindicatoren

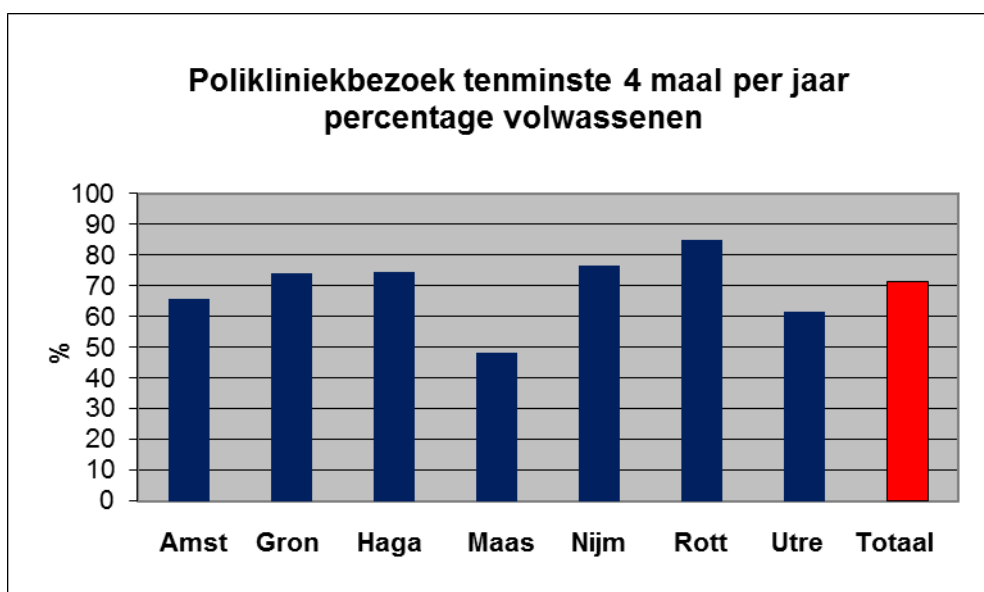
Routinematig onderzoek van verschillende parameters draagt bij aan vroege opsporing van infecties, afwijkingen in de voedingstoestand, etc. Daardoor kan effectiever zorg worden verleend met uiteindelijke verbetering van de prognose. Volgens de richtlijnen dient ten minste vier maal per jaar een poliklinische controle plaats te vinden. Daarbij worden, naast anamnese en lichamelijk onderzoek, een sputummonster / hoestwat afgenomen en vanaf de leeftijd van zes jaar longfunctieonderzoek uitgevoerd.

In figuur 28 is het percentage kinderen per centrum weergegeven dat ten minste vier maal per jaar de polikliniek heeft bezocht.



**Figuur 28. Percentage kinderen per centrum dat ten minste vier maal per jaar de polikliniek heeft bezocht.**

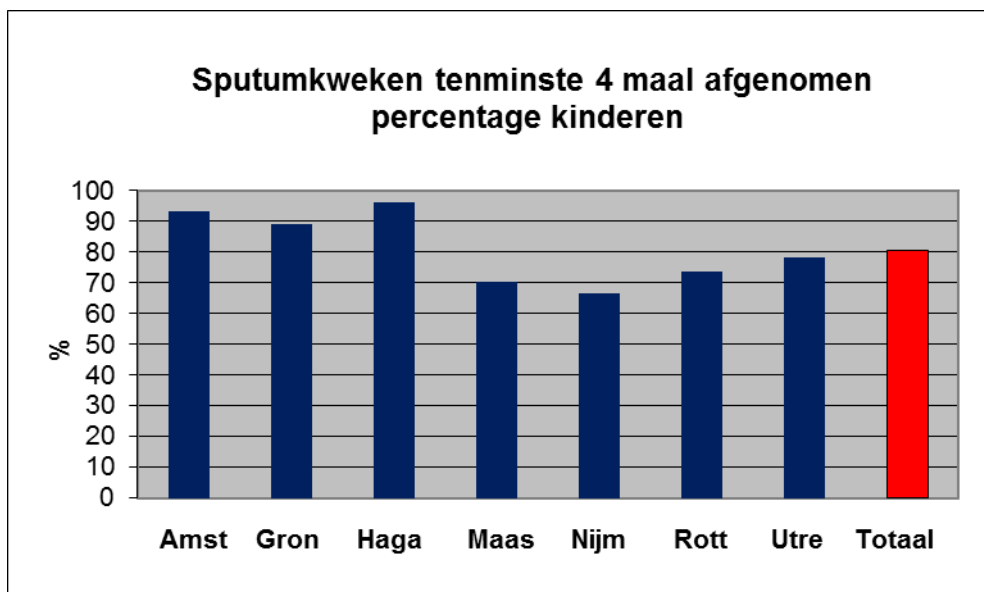
In figuur 29 is het percentage volwassenen per centrum weergegeven dat ten minste viermaal per jaar de polikliniek heeft bezocht.



**Figuur 29. Percentage volwassenen per centrum dat ten minste vier maal per jaar de polikliniek heeft bezocht.**

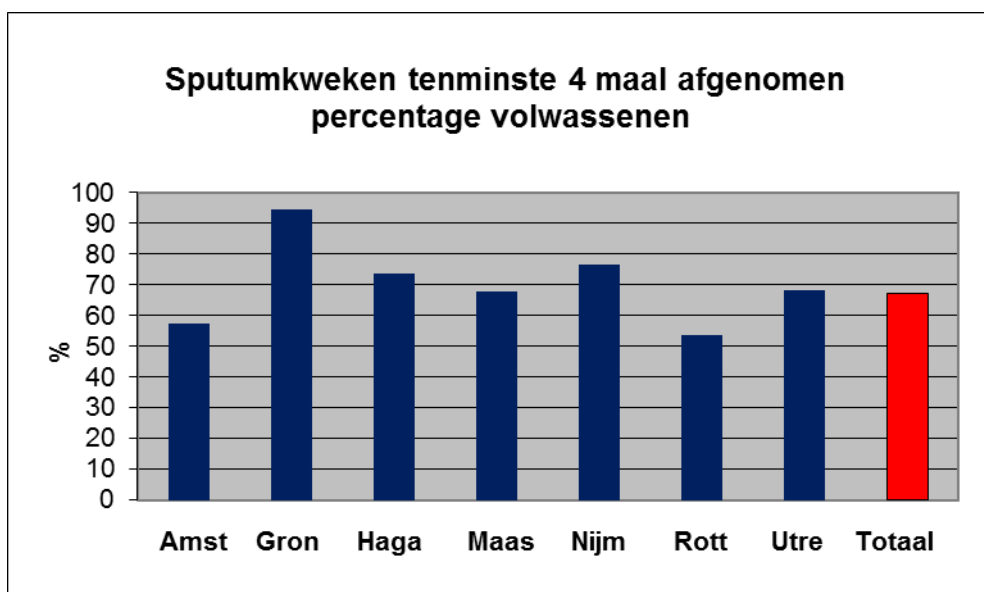
In figuur 30 is het percentage kinderen per centrum weergegeven bij wie ten minste vier maal per jaar een sputummonster / hoestwat is afgenomen.





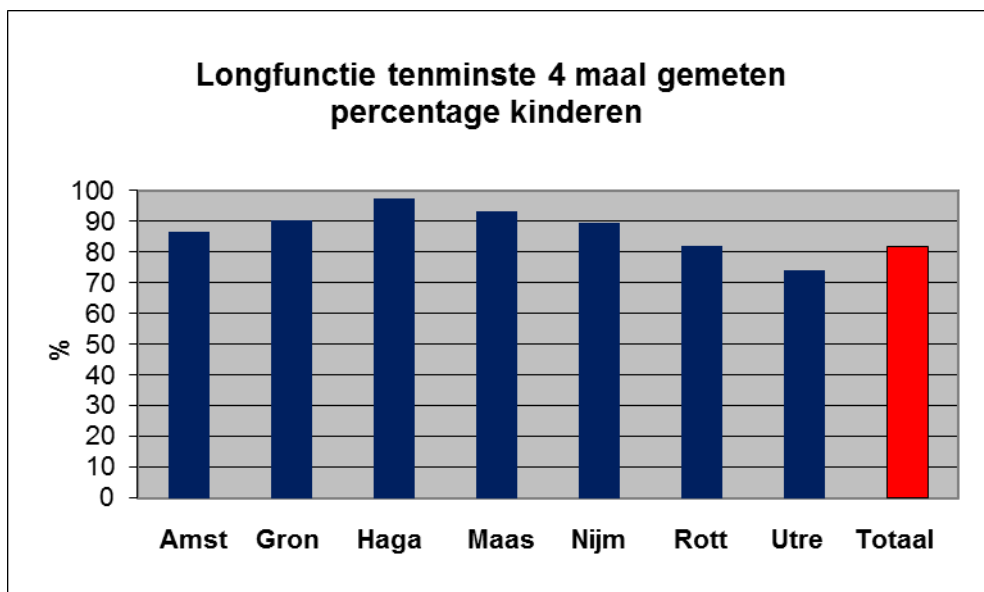
**Figuur 30.** Percentage kinderen per centrum waarbij ten minste vier maal per jaar een sputummonster / hoestwat is afgenomen.

In figuur 31 is het percentage volwassenen per centrum weergegeven waarbij ten minste vier maal per jaar een sputummonster / hoestwat is afgenomen.



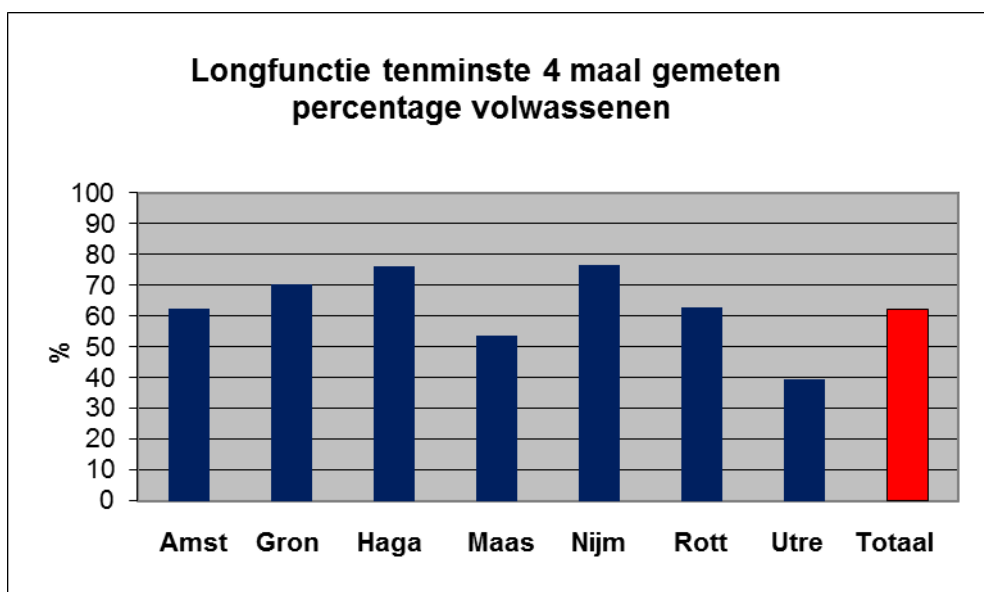
**Figuur 31.** Percentage volwassenen per centrum waarbij ten minste vier maal per jaar een sputummonster / hoestwat is afgenomen.

In figuur 32 is het percentage kinderen per centrum weergegeven, bij wie ten minste vier maal per jaar de longfunctie is gemeten.



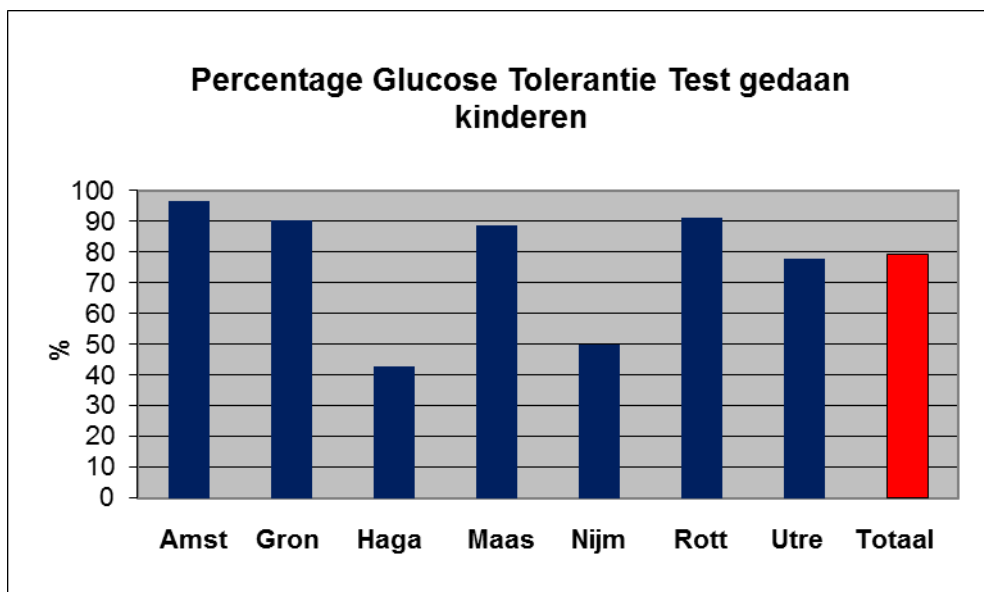
**Figuur 32. Percentage kinderen per centrum dat ten minste vier maal per jaar een longfunctietest heeft ondergaan.**

In figuur 33 is het percentage volwassenen per centrum weergegeven, waarbij ten minste vier maal per jaar de longfunctie is gemeten.



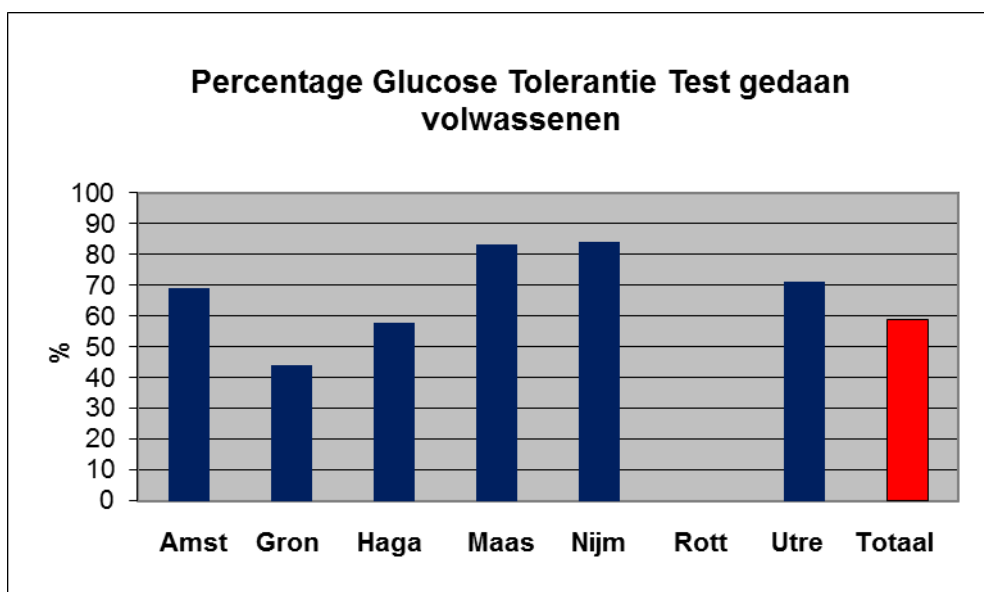
**Figuur 33. Percentage volwassenen per centrum dat ten minste vier maal per jaar een longfunctietest heeft ondergaan.**

Kinderen en vooral volwassenen kunnen een speciale vorm van CF-gerelateerde diabetes (CFRD) ontwikkelen. In de 'Richtlijn diagnostiek en behandeling van Cystic Fibrosis' (2007) wordt aanbevolen om bij kinderen vanaf de leeftijd van 10 jaar en volwassenen zonder diabetes jaarlijks een Glucose Tolerantie Test (GTT) te doen om CFRD snel te ontdekken. In figuur 34 is het percentage kinderen per centrum weergegeven dat in 2015 een GTT heeft gehad. Het percentage is berekend over kinderen vanaf 10 jaar, zonder CFRD en met een pancreasinsufficiëntie.



**Figuur 34. Percentage kinderen per centrum dat in 2014 een GTT heeft ondergaan.**

In figuur 35 is het percentage volwassenen per centrum weergegeven dat in 2015 een GTT heeft gehad. Het percentage is berekend over volwassenen, zonder longtransplantatie, zonder CFRD en met een pancreasinsufficiëntie.



**Figuur 35. Percentage volwassenen per centrum dat in 2015 een GTT heeft ondergaan.**

## **Bijlage 1: Publicaties en gehonoreerde aanvragen in 2015 van data uit de Nederlandse CF-Registratie**

### **Verzoek UMCU**

Data over groei en voedingstoestand bij kinderen.

Status: Publicatie gerealiseerd

[Height Assessment in the Dutch-Origin Pediatric Cystic Fibrosis Population.](#)

Woestenenk JW, Gulmans VA, van der Ent CK, Houwen RH.

Nutr Clin Pract. 2016 Apr 19. pii: 0884533616639109. [Epub ahead of print]

### **Verzoek MUMC**

Uitbreiding eerder verzoek met data over 2009-2011: risicofactoren voor longfunctieverlies en pulmonale exacerbaties bij kinderen.

Status: Publicatie in voorbereiding.

### **Verzoek CFTR2 mutation database**

Update mutaties Nederlandse patiënten met CF.

Status: verwerkt in database: <http://www.cftr2.org>

### **Verzoek Vertex**

Overzicht van F508del mutaties in Nederland

Status: verwerkt in de aanvraag bij het Zorginstituut Nederland voor vergoeding van Orkambi.

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

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