

CF-registret

ÅRSRAPPORT 2022

Rapporten omfattar uppgifter från det nationella kvalitetsregistret t.o.m. 2022-12-31

Innehåll

Registerhållarens ord	3
Introduktion	3
Sjukdomen och organisation av vården	3
Kvalitetsregister cystisk fibros	3
Registrerande CF-center och typer av registrerade besök.....	4
Anslutningsgrad och täckningsgrad.....	5
Täckningsgrad.....	5
Rapportering.....	5
"Missing data"	8
Demografi, diagnos och genetik.....	9
Demografi.....	9
Diagnos	10
Genetik	11
Patientutfall 2022	14
Lungfunktion	14
Mikrobiologi	18
Nutrition	21
Behandlingar	22
CFTRmodulatorer	24
CF-relaterade sjukdomar och komplikationer.....	25
Diabetes.....	25
CF associerad leversjukdom (CFLD).....	28
Avlidna och transplanterade	28
PROM och PREM	31
Forskning, utveckling och hur registret utnyttjas av kliniker som matar in data.....	32
Utveckling och utnyttjande	32
CF-registrets styrgrupp 2022	34
Medverkande vårdgivare	34
Författare	35

Registerhållarens ord

Introduktion

Välkomna till årsrapporten för det nationella kvalitetsregistret för patienter med sjukdomen cystisk fibros, CF. Detta är registrets årsrapport för 2022. 2022 är det första året sedan 2019 som ej dominerats av covid-pandemins effekter.

Förutom de vanliga förbättringarna som tillkommer på grund av uppkomna svårigheter med uttag och användning av registret har året dominerats av igångsättning av verktyget för att titta på trendkurvan för individuella patienter samt arbetet med att anpassa registret till mer distansbesök. Mer beskrivning om våra pågående projekt finns i slutet av årsrapporten under Forskning, utveckling och utnyttjande av registret.

Ett nytt läkemedel av typen CFTR modulator kan förskrivas till alla patienter med passande genuppsättning från och med 1 december 2022. Registret var aktivt med att ta fram aktuella uppgifter över antal patienter med lämplig genetisk mutation för behandling samt ålder i samband med TLVs beräkningar av kostnader för det nya läkemedlet. Registret anpassades också för att kunna följa dessa patienter över tid.

Sjukdomen och organisation av vården

Cystisk fibros (CF) är en autosomalt recessivt ärftlig sjukdom som drabbar organ med slemproducerande körtlar. De vanligast drabbade organen är lungor, bukspottkörtel, lever, bihålor och underlivsorganen (infertilitet). Sjukdomen och dess komplikationer orsakas av att en kloridkanal som kallas cystic fibrosis transmembrane conductance regulator (CFTR) saknas, eller har en helt eller delvis nedsatt funktion, i cellväggen i de organ som ger symptom vid sjukdomen. CF diagnostiseras oftast tidigt under de första levnadsåren, men diagnosen kan även ställas i vuxen ålder. Den vanligaste orsaken till för tidig död är lungsvikt (ca 95%). CF har under de senaste 30 åren uppvisat en kraftigt förbättrad överlevnad och har gått från att vara en barnsjukdom till att majoriteten av alla patienter nu är i vuxen ålder (ca 65%). All vård är centraliserad till 4 centra (Göteborg, Lund, Stockholm och Uppsala)

Kvalitetsregister cystisk fibros

Det svenska cystisk fibros (CF)-registret har sitt ursprung i en databas som initialt utvecklades på Stockholm och Göteborg CF-center. Stockholm CF-center har registrerat alla patienters årskontroller sedan centrets start år 1974. Göteborg CF-center har registrerat data sedan 1990-talets början. När CF-registret blev ett Nationellt kvalitetsregister och erhöll ekonomiskt stöd via Sveriges Kommuner och landsting, SKL, kunde Lund och Uppsala CF-center också registrera i databasen med start från 2012. Kompletta data för Sverige finns alltså från 2012.

Det övergripande syftet med registret är att förbättra både överlevnad och livskvalitet samt säkerställa jämställd och jämlik vård i hela Sverige. Vissa nyckeltal, som anses viktiga för kvaliteten av den givna vården följs över tid som mått på vårdens kvalitet. Exempel på sådana nyckeltal är lungfunktionsmått såsom forcerad expiratorisk volym på 1 sekund (FEV1.0), andelen barn/vuxna som är kroniskt infekterade med bakterien *Pseudomonas aeruginosa*, nutritionsmått såsom BMI hos vuxna och BMI z-score på barn under 18 år samt andelen med normala serumnivåer av fettlösliga vitaminer.

I registret finns även möjlighet att registrera olika behandlingar varför ”benchmarking” av läkemedelsanvändning kan göras direkt mellan centra. De senaste åren har det kommit nya läkemedel som är effektiva vid vissa specifika mutationer vid CF. I registret införs även information om vilka specifika mutationer varje person med CF har, vilket gör det möjligt att via registret snabbt få information om vilka patienter som har indikation för dessa nya behandlingar. Via registret följs även effekten och eventuella biverkningar av insatta behandlingar över tid, och biverkningar kan direkt rapporteras in via registret till läkemedelsverket.

Registerhållare för svenska CF-registret har varit barnläkare Anders Lindblad, Göteborg CF-center. Från och med 1 september 2023 är dock barnläkare Christina Krantz, Uppsala CF center, registerhållare. Isabelle de Monestrol, barnläkare på Stockholms CF center är ordförande för styrgruppen. Styrgruppen består av representanter från patientföreningen, representanter från varje personalgrupp engagerad i vården av CF patienter samt läkare från varje center samt en läkare som representerar ”shared care”.

Registrerande CF-center och typer av registrerade besök

Alla fyra svenska CF-centra är anslutna till registret och ansvarar för att informera om och registrera alla nya patienter med CF i registret. Varje år matar alla CF-centra som minimum in data insamlat i samband med ”Årskontrollen”. Exakt vad som ingår i en Årskontroll kan variera något mellan centra och påverkas även av ålder (då vissa komplikationer som screenas för uppkommer i senare åldrar) och svårighetsgrad av CF. Till exempel har patienter som har en kvarvarande funktion på bukspottkörteln en minskad risk för vissa komplikationer och därav behövs färre prover och undersökningar.

Ett obegränsat antal ”Månadsbesök” kan registreras på varje patient för att till exempel visa patientens bästa lungfunktionsvärden under kalenderåret, få en uppfattning om utveckling av lungfunktion över tid eller få mer information om samband mellan lungfunktion, infektioner, behandlingar och komplikationer mm. En del ”shared care” kliniker har efter 2020, om de så önskar, fått tillgång till registret och kan själva registrera månadsbesök, läkemedelsuppföljningar, odlingssvar och behandlingar. Detta är något som med fördel skulle kunna utökas för att få en större registreringsgrad i registret av demografiska data och lungfunktionsdata och öka antal odlingar registrerade odlingar.

Om en Årskontroll av någon anledning inte gått att genomföra kan ”Annat besök” införas för minimidata, så att den information som ändå finns runt patientens komplikationer, mående och behandlingar under året ändå kan följas.

Alla registreringar av patientdata med undantag av patientgenererade data från livskvalitetformulär och Antibiotikakollen matas manuellt in i registret. Det finns inte vid något CF-centra direktöverföring från vårdens journalsystem till registret.

Anslutningsgrad och täckningsgrad

Definitioner: Aktiva patienter: patienter som ej är avslutade innan årsrapportens slut. Patienten ska ha en säkerställd diagnos innan rapportårets slut.

Täckningsgrad

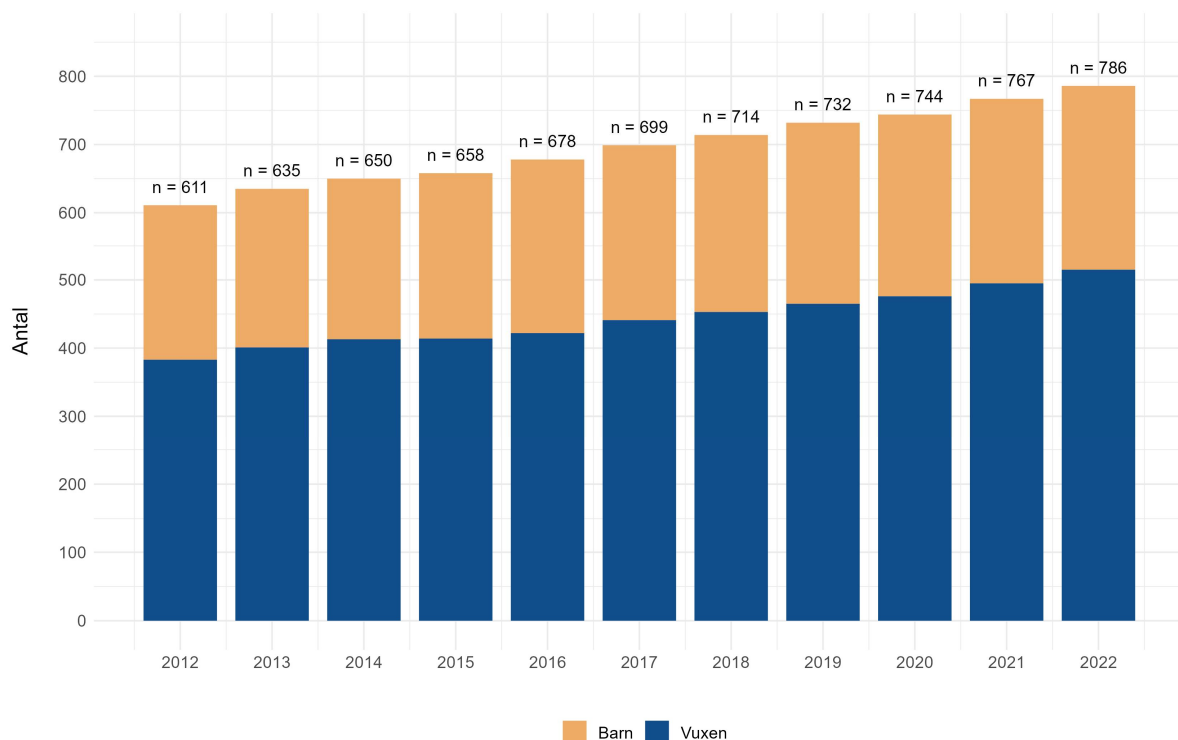
År 2012 ökade anslutningsgraden av inmatade CF-center till 100% (4 av 4 centra i Sverige) då CF-registret blev ett kvalitetsregister och fick medel från SKL. Från och med 2012 inkluderas därför i princip alla kända patienter med CF. Ett litet antal CF-patienter har avböjt att vara med i kvalitetsregistret (<5). Ett litet antal patienter avböjer årskontroll vid CF-center eller bedömts inte behöva årskontroll varje år då lungfunktionen varit stabil över många år. Årliga täckningsgraden är därför ca 95% nationellt medan antalet aktiva patienter i registret är 100%.

Rapportering

Varje CF-center har ett barnteam respektive ett vuxenteam varför siffrorna visas uppdelat på barn respektive vuxna på varje center. CF-vården är i Sverige centraliserad till 4 CF-centra lokaliserade i Göteborg, Lund, Stockholm och Uppsala. De patienter som bor långt bort har sin regelbundna uppföljning på sitt närsjukhus och sköts i "shared care" (delad vård) med ett CF-center, men alla patienter bör ses minst 1 gång per år vid ett CF-center. Undantagsvis, hos patienter med mycket mild sjukdom kan kontrollerna ske vart annat år eller mer sällan vid ett CF-center.

I Figur 1 ses totala antalet patienter i CF registret sedan det blev komplett 2012. Av figuren framgår att antalet barn under 18 år är konstant medan antal vuxna ökar kontinuerligt. Ca 65% av alla patienter är i dag över 18 år. I Tabell 1 framgår också tydligt att medianåldern vid besök ökat för varje år beroende på minskad mortalitet.

Figur 1: Antal aktiva patienter i registret över perioden 2012-2022



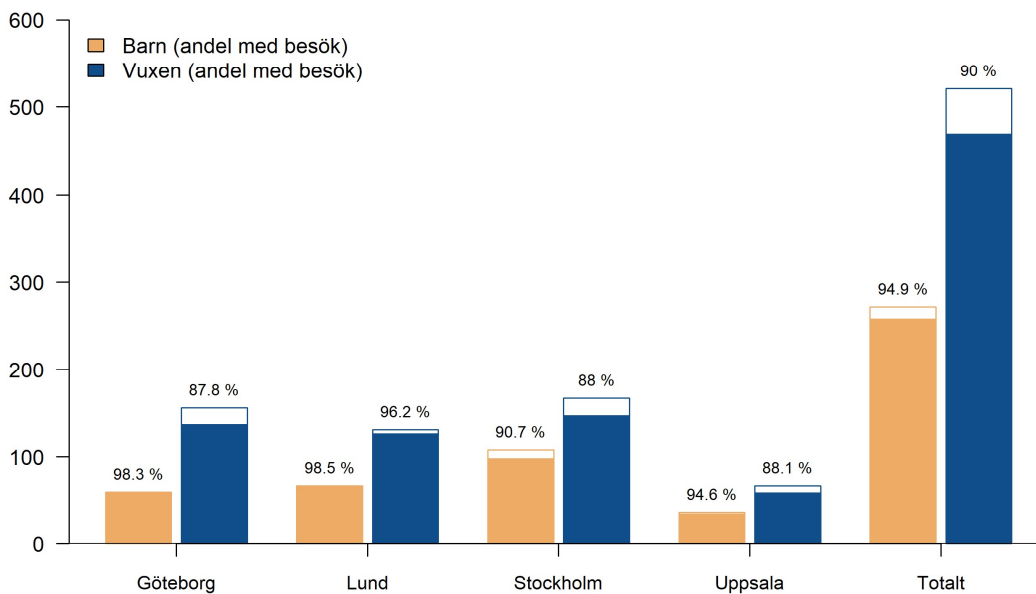
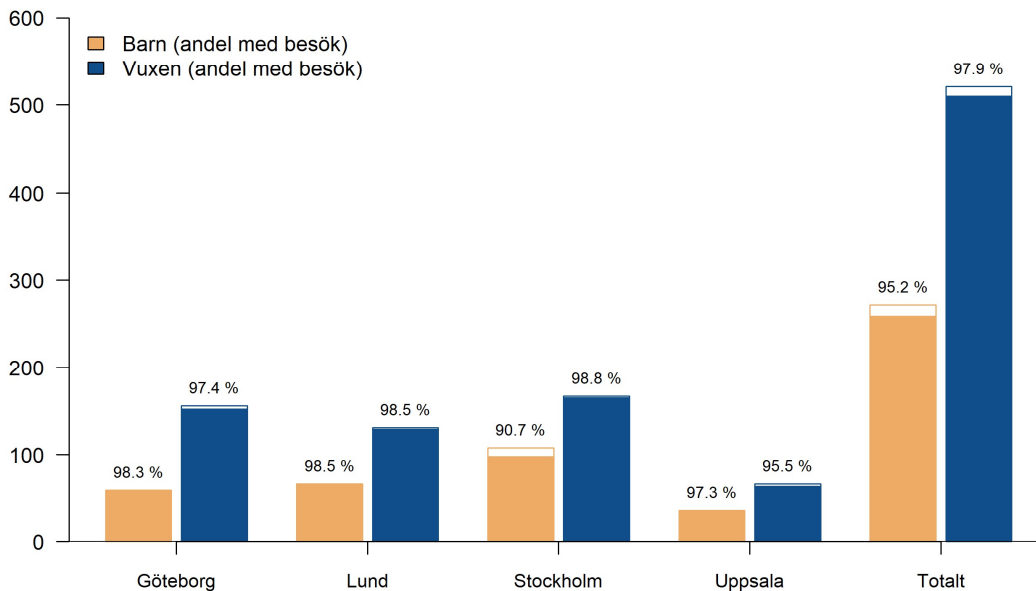
Tabell 1 visar demografiska data över hela den aktiva patientpopulationen medan Figur 2 visar hur stor andel av denna population gjort Årskontroll/Annat besök under 2022. Det är denna patientgrupp som redovisas avseende olika kvalitetsmått såsom lungfunktion, nutrition samt infektioner

Tabell 1. Demografisk information om aktiva patienter i registret under 2022 uppdelat på center

		Totalt	Göteborg	Lund	Stockholm	Uppsala
n		793	216	198	275	104
Antal diagnostiserade under rapportåret, n (%)	Ja	16 (2.0)	1 (0.5)	4 (2.0)	7 (2.5)	4 (3.8)
	Nej	777 (98.0)	215 (99.5)	194 (98.0)	268 (97.5)	100 (96.2)
Avslutade under året, n (%)	Ja	7 (0.9)	0 (0.0)	3 (1.5)	2 (0.7)	2 (1.9)
	Nej	786 (99.1)	216 (100.0)	195 (98.5)	273 (99.3)	102 (98.1)
Kön, n (%)	Kvinnor	375 (47.3)	93 (43.1)	95 (48.0)	133 (48.4)	54 (51.9)
	Män	418 (52.7)	123 (56.9)	103 (52.0)	142 (51.6)	50 (48.1)
Ålder vid rapportårets slut, medel (sd)		27.50 (16.48)	29.18 (16.29)	28.92 (16.61)	25.66 (16.37)	26.17 (16.53)
Åldersgrupp, n (%)	Barn	272 (34.3)	60 (27.8)	67 (33.8)	108 (39.3)	37 (35.6)
	Vuxen	521 (65.7)	156 (72.2)	131 (66.2)	167 (60.7)	67 (64.4)
Pankreasinsufficienta, n (%)	Ja	659 (83.1)	177 (81.9)	171 (86.4)	225 (81.8)	86 (82.7)
	Nej	108 (13.6)	39 (18.1)	25 (12.6)	28 (10.2)	16 (15.4)
	Saknas	26 (3.3)	0 (0.0)	2 (1.0)	22 (8.0)	2 (1.9)
Lungtransplanterade, n (%)	Ja - under året	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Ja - tidigare år	85 (10.7)	23 (10.6)	31 (15.7)	19 (6.9)	12 (11.5)
	Nej	708 (89.3)	193 (89.4)	167 (84.3)	256 (93.1)	92 (88.5)
Levertransplanterad, n (%)	Ja - under året	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Ja - tidigare år	12 (1.5)	6 (2.8)	3 (1.5)	2 (0.7)	1 (1.0)
	Nej	781 (98.5)	210 (97.2)	195 (98.5)	273 (99.3)	103 (99.0)
Ålder vid lungtransplantation, medel (sd)		32.32 (11.90)	36.73 (12.78)	30.85 (10.19)	33.84 (13.16)	25.27 (9.10)

*Avslutade under året: Inkluderar avlidna, borttagen diagnos samt utflyttade från Sverige

Figur 2a och b: a. Antal barn och vuxna med någon typ av besöksregistrering samt b. fullständiga årskontrollsdatabaser (fyllda staplar) och totala antalet aktiva patienter (öfyllda staplar)

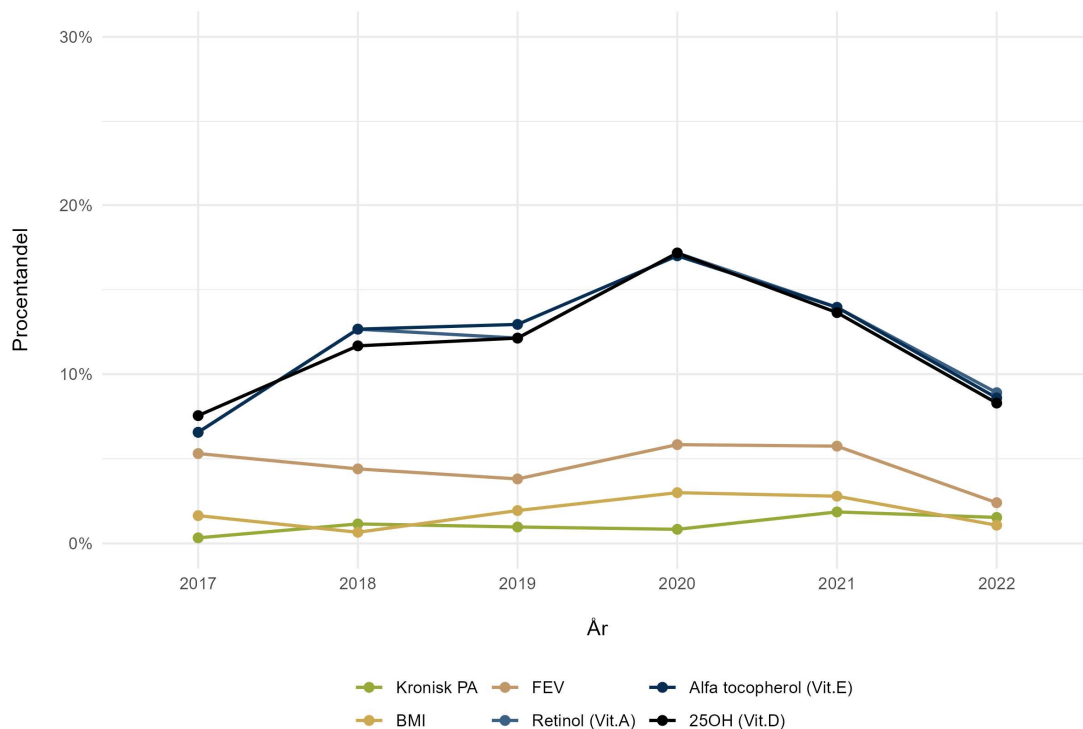


"Missing data"

"Missing data" definieras som obligatorisk data som ej finns trots att patienten varit på en Årskontroll eller Annat besök

Figur 3 visar andelen data som ej fyllts i över tiden 2017-2022 för de variabler som anses viktiga kvalitetsmått samt Tabell 2 hur "missing data" är fördelat på olika centra under 2022.

Figur 3. "Missing data" av de viktigaste kvalitetsmarkörerna över perioden 2017-2022. Lung- och levertransplanterade patienter är exkluderade.



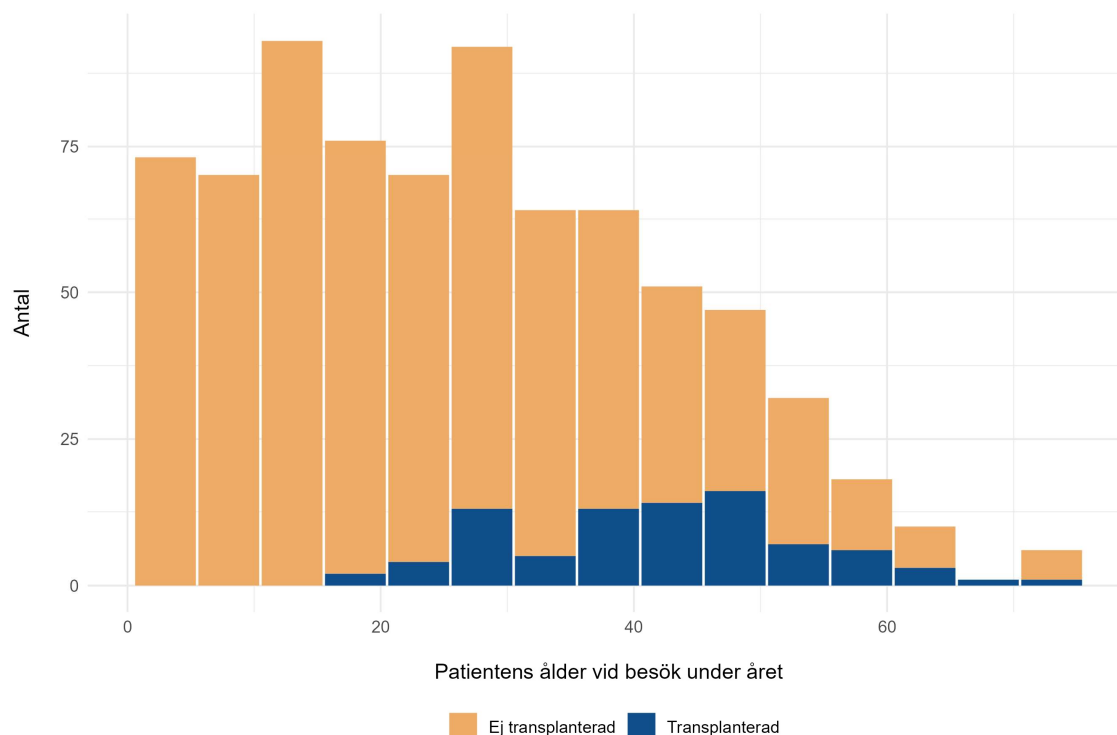
Tabell 2. "Missing data" på alla patienter exklusive lung- och levertransplanterade patienter år 2022

		Totalt	Göteborg	Lund	Stockholm	Uppsala
Antal patienter		650	181	162	225	82
Kronisk PA, n (%)	Saknas	9 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	5 (2.2)	4 (4.9)
	Finns	641 (98.6)	181 (100.0)	162 (100.0)	220 (97.8)	78 (95.1)
BMI, n (%)	Saknas	7 (1.1)	3 (1.7)	1 (0.6)	0 (0.0)	3 (3.7)
	Finns	643 (98.9)	178 (98.3)	161 (99.4)	225 (100.0)	79 (96.3)
FEV, n (%)	Saknas	14 (2.4)	4 (2.4)	4 (2.7)	2 (1.0)	4 (5.6)
	Finns	568 (97.6)	160 (97.6)	142 (97.3)	199 (99.0)	67 (94.4)
Retinol (Vit.A), n (%)	Saknas	57 (8.8)	10 (5.5)	9 (5.6)	27 (12.0)	11 (13.4)
	Finns	593 (91.2)	171 (94.5)	153 (94.4)	198 (88.0)	71 (86.6)
Alfa tocopherol (Vit.E), n (%)	Saknas	55 (8.5)	10 (5.5)	7 (4.3)	27 (12.0)	11 (13.4)
	Finns	595 (91.5)	171 (94.5)	155 (95.7)	198 (88.0)	71 (86.6)
25OH Vit.D, n (%)	Saknas	53 (8.2)	10 (5.5)	6 (3.7)	26 (11.6)	11 (13.4)
	Finns	597 (91.8)	171 (94.5)	156 (96.3)	199 (88.4)	71 (86.6)

Demografi, diagnos och genetik

Demografi

Figur 4. Patientens ålder vid sista besök under året i olika åldersspann om 5 år under kalenderåret 2022. Lung- och levertransplanterade patienter är inkluderade.



Det är tydligt att andelen transplanterade ökar med åldern med början runt 20 år. Det är också tydligt att antalet levande minskar i ålderskohorterna 30 år och uppåt. Historiskt har de flesta patienterna varit i behov av lungtransplantation på sikt för att överleva. Tabellen nedan visar också hur medianåldern vid besök ökar för varje år där tabell 3 visar en ökning med nästan 6 år under den sista 11 åren. Detta avspeglar en ökande överlevnad.

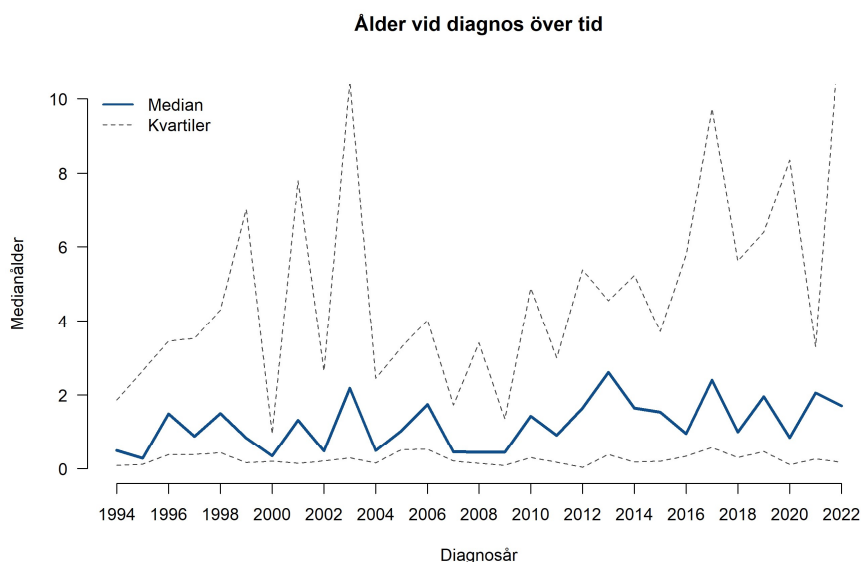
Tabell 3. Medianålder vid besök vid CF centra under perioden 2012-2022

Besöksår	Antal	Medianålder vid besök (år)
2012	586	20.6
2013	613	21.3
2014	627	21.9
2015	648	22.3
2016	648	22.5
2017	687	23.4
2018	690	23.3
2019	707	23.9
2020	683	23.7
2021	762	25.5
2022	769	26.3

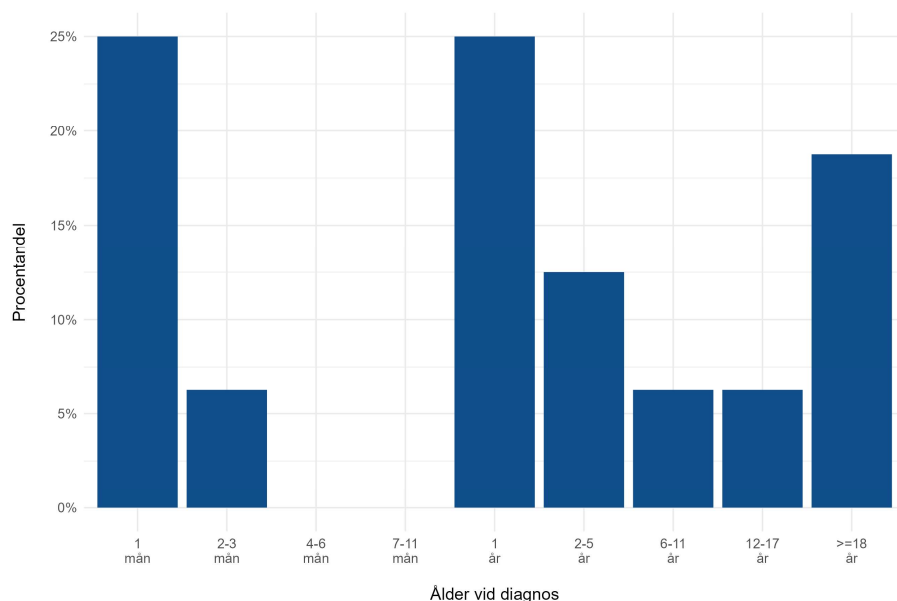
Diagnos

CF-diagnos ska bara ställas på ett av landets fyra CF-center. För en CF-diagnos krävs alltid kliniska symptom förenliga med CF samt två av följande tre kriterier: patologiskt svett-test, kända CF-mutationer eller ärftlighet för CF. I snitt diagnosticeras 15 till 25 CF-patienter per år i Sverige, men relativt stor variation ses. Sverige är ett av väldigt få länder i Europa som inte har nyföddhetscreening för CF och det finns en stor spridning i ålder vid diagnos. Ofta har patienten och familjen sökt sjukvården många gånger innan CF-diagnos ställs med en stor doctors delay. Över tid har inte denna doctors delay minskat utan ålder vid diagnos av CF i Sverige är fortsatt hög, med en medianålder av de 15 nydiagnostiserade patienterna under 2021 på lite drygt ett och ett halvt år (Figur 5). Detta ska jämföras med 4-6 veckor ålder vid diagnos i länder med neonatal screening. Åldersfördelningen av nydiagnostiserade framgår av Figur 6.

Figur 5: Medianålder vid diagnos över tid under perioden 1994-2022



Figur 6. Ålder vid diagnos under 2022



Genetik

CF är en ärftlig medfödd sjukdom. Ärftligheten är autosomalt recessiv, vilket innebär att det krävs att man föds med två CF-mutationer för att vara sjuk i CF. Det finns över 2000 olika mutationer som kan ge CF. Den vanligaste CF-mutationen i hela världen är F508del. Ca 99% av alla nu levande patienter med CF har en eller två kända mutationer, dessa är införda i registret.

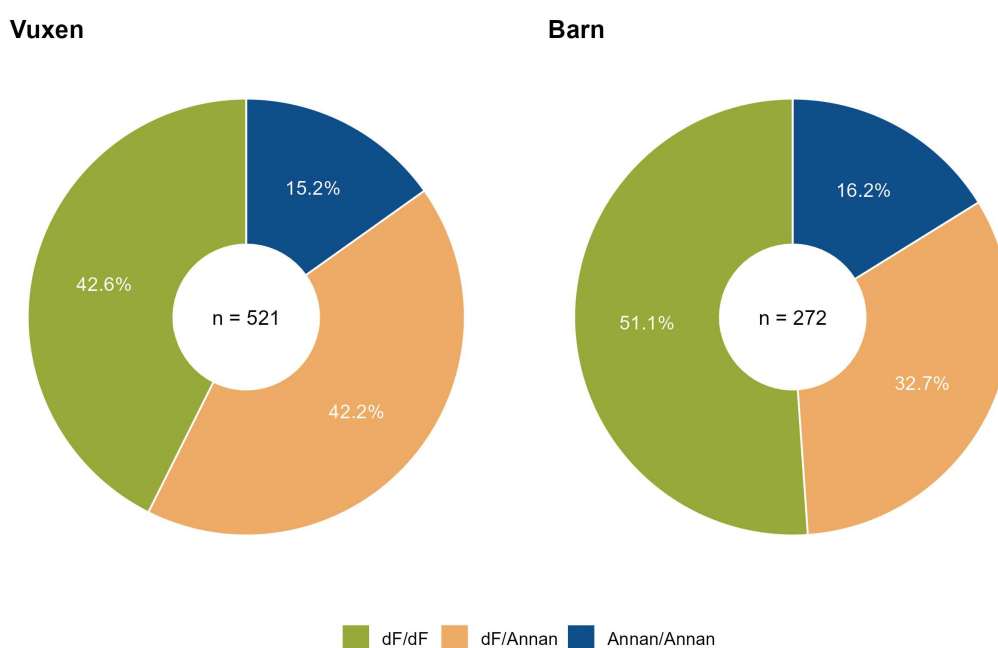
Vilken typ av mutation varje patient har är viktigt att veta. Anledningen är att det finns nya mutationsspecifika terapierna där typ av mutation avgör möjlighet till ev. behandling. Den första tillgängliga mutationsspecifika terapin, ivacaftor (Kalydeco), har sedan 2012 förskrivits till ett fåtal patienter i Sverige med ovanliga mutationer som påverkar CFTR kanalens funktion (t ex G551D). Den andra mutationsspecifika terapin lumacaftor/ivacaftor (Orkambi), började förskrivas i juli 2018 till CF-patienter med två F508del-mutationer.

Det nyaste läkemedlet inom samma klass (CFTR modulatorer) är elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor (Kaftrio) som förutom kan ges till patienter med två F508del-mutationer även har en lika bra effekt på patienter med enbart en F508del-mutation, vilket är ytterligare ca 35% av patienterna. Läkemedlet kan just nu användas från 6 år medan Orkambi kan användas från 2 år och Kalydeco från 4 månader.

Från och med 2021 har vi i Sverige startat med behandling med elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor till enstaka patienter med CF via "Managed access program" för svårt sjuka patienter via företaget, eller via licensförskrivning i speciella fall efter beslut i ett behandlingsråd utsett av Socialstyrelsens råd för nya terapier (NT-rådet). Från och med 1 december 2022 kan dock läkemedlet förskrivas till alla patienter över 6 år med rätt mutation.

I Figur 7 framgår att ca 85% av alla patienter kommer att vara behandlingsbara med de nya CFTR modulatorerna (CFTRm). I Tabell 4 framgår de 22 vanligaste mutationerna i den svenska CF populationen. Totalt finns det 108 olika mutationer beskrivna i Sverige

Figur 7. Genupsättning hos aktiva patienter i registret 2022 uppdelat på Barn och Vuxna

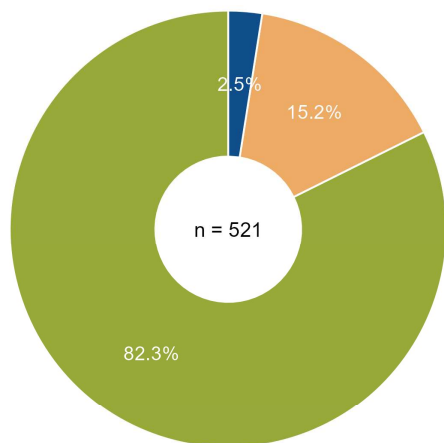
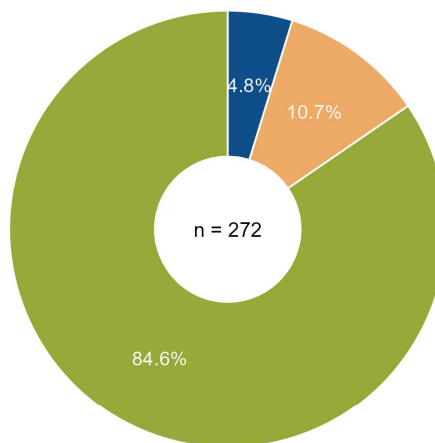


Tabell 4.

Mutation	Antal mutationer	Antal patientunika mutationer	Procent av testade patienter	Antal testade
[delta]F508	1031	670	84.5	793
394delTT	113	110	13.9	793
3659delC	87	82	10.3	793
R117C	30	28	3.5	793
S945L	17	15	1.9	793
G542X	16	13	1.6	793
R117H	13	13	1.6	793
Annan	13	10	1.3	793
N1303K	12	9	1.1	793
621+1G->T	8	8	1.0	793
G551D	8	8	1.0	793
R553X	8	8	1.0	793
CFTRdele2,3	7	7	0.9	793
T338I	7	7	0.9	793
3849+10kbC->T	7	6	0.8	793
L206W	6	6	0.8	793
W1282X	7	6	0.8	793
2183AA->G	7	5	0.6	793
A455E	5	5	0.6	793
E585X	6	5	0.6	793
E60X	5	5	0.6	793
IVS8-5T	5	5	0.6	793

Typ av mutation har också betydelse för svårighetsgrad och risk för CF-manifestationer utanför luftvägarna. Det är den mildaste mutationen som är med och styr sjukdomsuttrycket (dvs den som gör att det återfinns en viss kloridkanalsaktivitet kvar hos patienten). Patienter med mildare mutationer med viss kvarvarande funktion i kloridkanalen CFTR brukar vid födseln ha en bibehållen funktion få sin bukspottkörtel och ofta en normal tillväxt initialt även om de med ålder kan utveckla besvär från bukspottkörteln med inflammation (pankreatit) och förlust av bukspottkörtelns transport av enzymer till tarmen (exokrin pankreasinsufficiens). Figur 8 visar andelen av populationen som är pankreasinsufficienta.

Figur 8. Andelen patienter med fungerande pankreas, pankreasinsufficiens samt andelen där funktionen är osäker.

Vuxen**Barn**

■ PI ■ PS ■ Saknar information

Patientutfall 2022

Registret följer många parametrar i uppföljningen av patienter med CF. Några av de viktigaste utfallsparametrarna är lungfunktion, infektioner och nutrition.

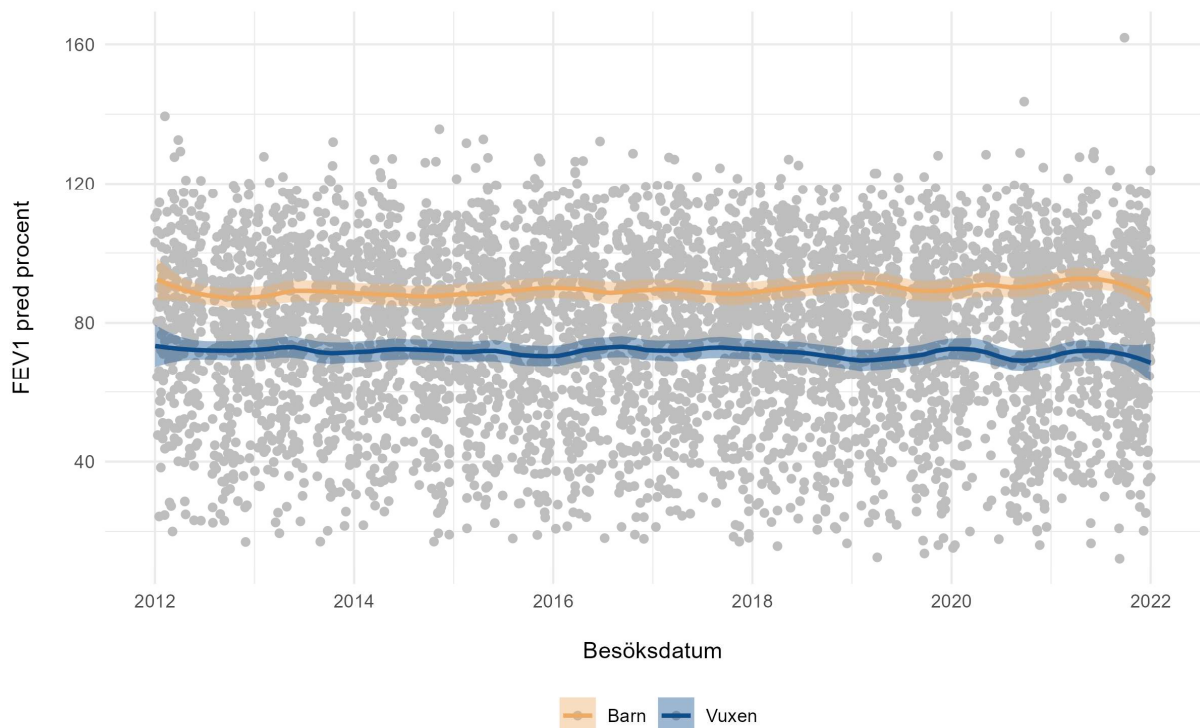
Lungfunktion

Lungfunktionen mäts vid varje vårdbesök med undersökningen dynamisk spirometri.

De lungfunktionsvärden som oftast används vid internationella jämförelser vid CF är FEV1 och FVC men framför allt FEV1. Dessa mått har använts under många år och det finns en stor kunskap hur de ska tolkas. Hos barnen följs även LCI som är ett känsligare mått på påverkan av de små perifera luftvägarna i lungorna hos barn med en väl bibehållen lungfunktion och lämpar sig väl att följa för att upptäcka förändringar i lungfunktion vid ändrade behandlingar.

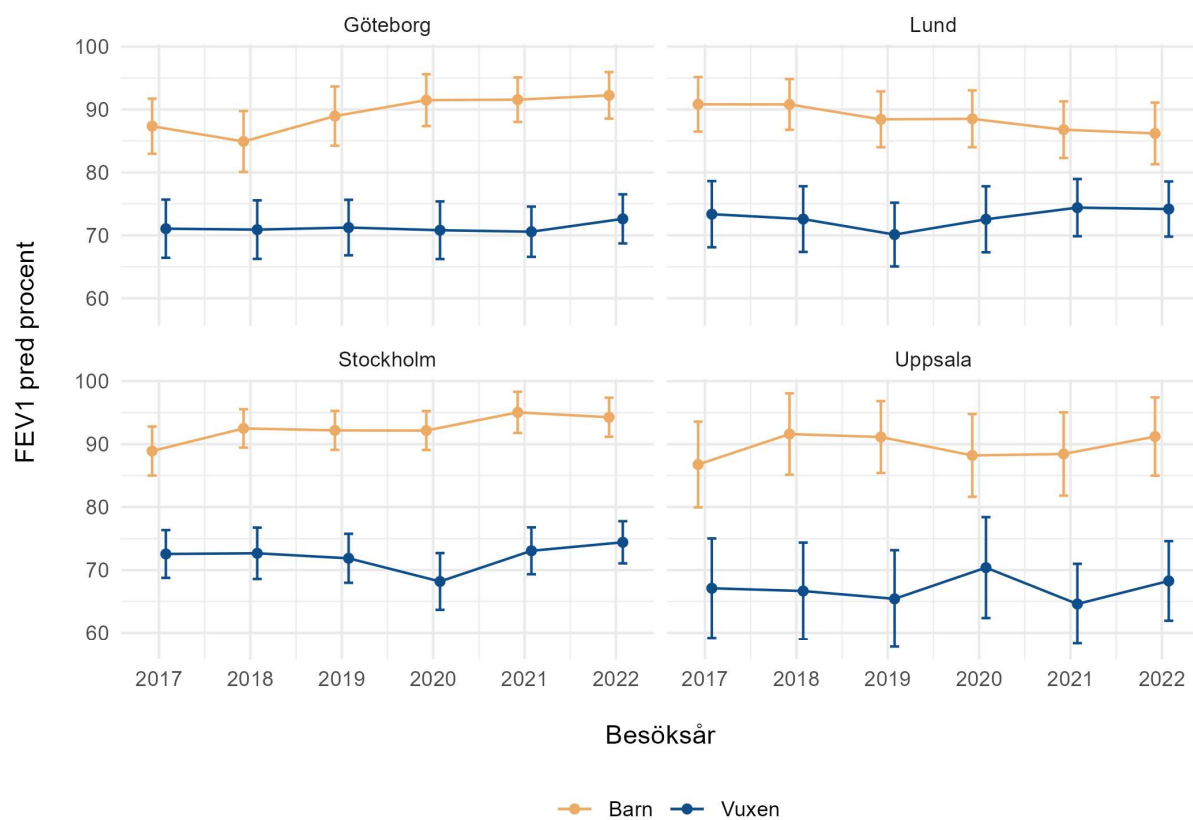
Patienter som lungtransplanterats är exkluderade ur samtliga grafer nedan. Patienten ingår och bidrar med information till datum för transplantation.

Figur 9. FEV1 över tid i hela patientpopulationen i Sverige > 6år 2012-2022 uttryckt i procent förväntat där hänsyn tas till ålder, kön och längd.

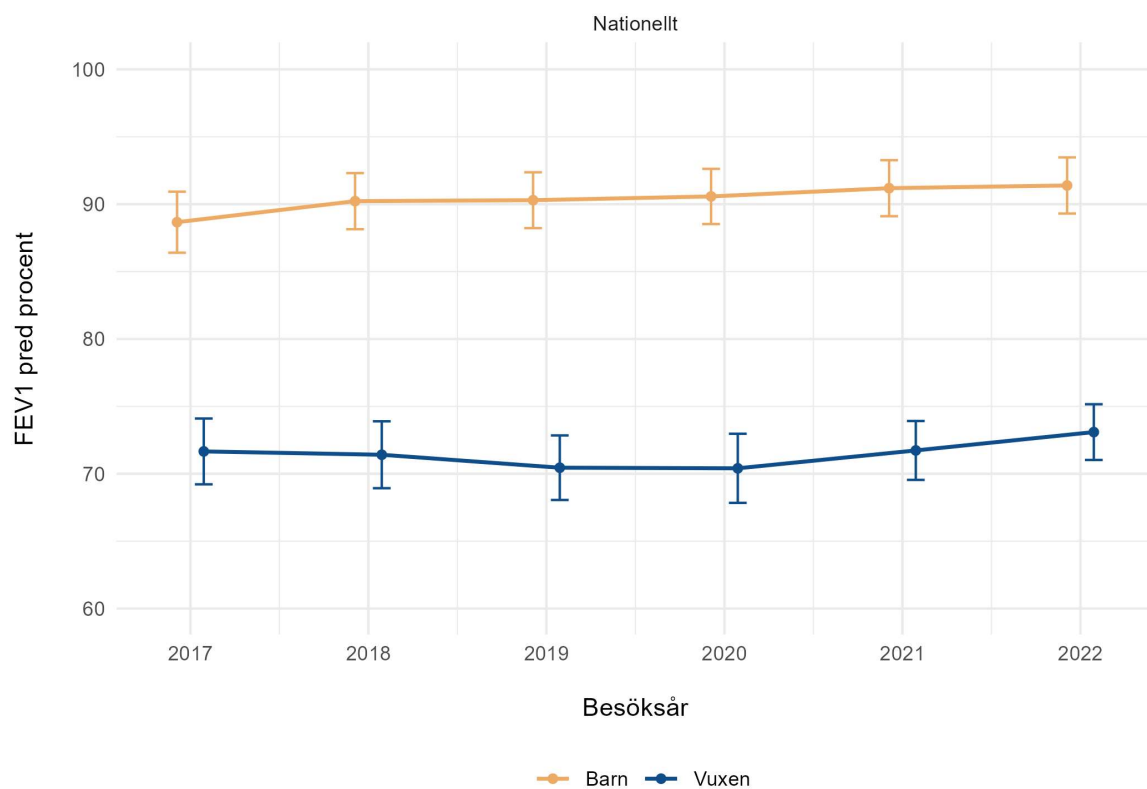


När vi följer trenden över de sista 6 åren verkar trenden ganska stabil förutom kanske en trend till det bättre hos barn 6–17 år (Figur 10a och b). Det är mycket svårt att jämföra olika centra då enstaka patienter som flyttar eller transplanteras påverkar medelvärdet mycket.

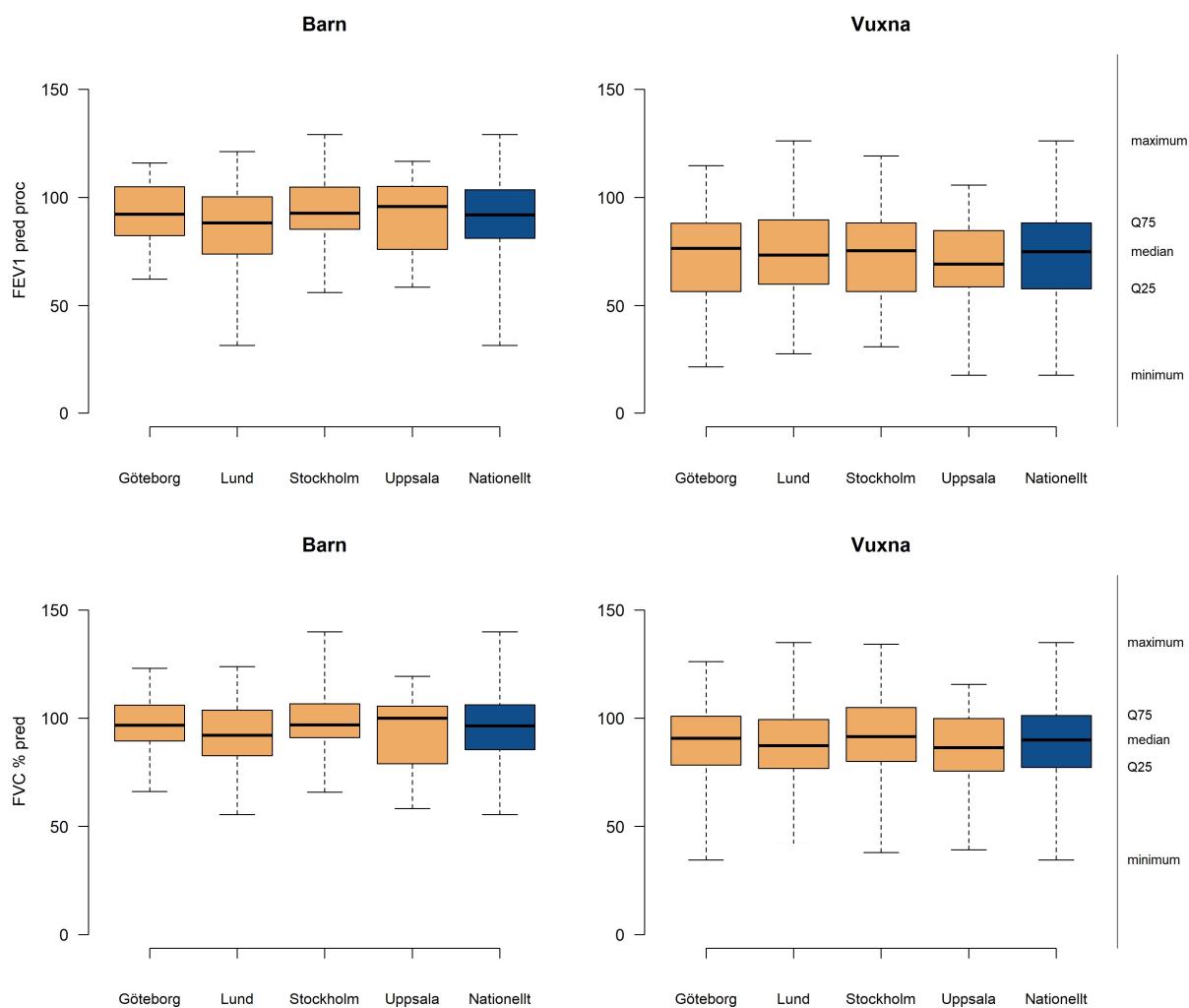
Figur 10 a. Utveckling av FEV1.0 vid de olika centra 2017–2022 (medelvärde, 95%CI)



Figur 10b. Utvecklingen av FEV1.0 i hela populationen 2017–2022 (medelvärde, 95% CI)

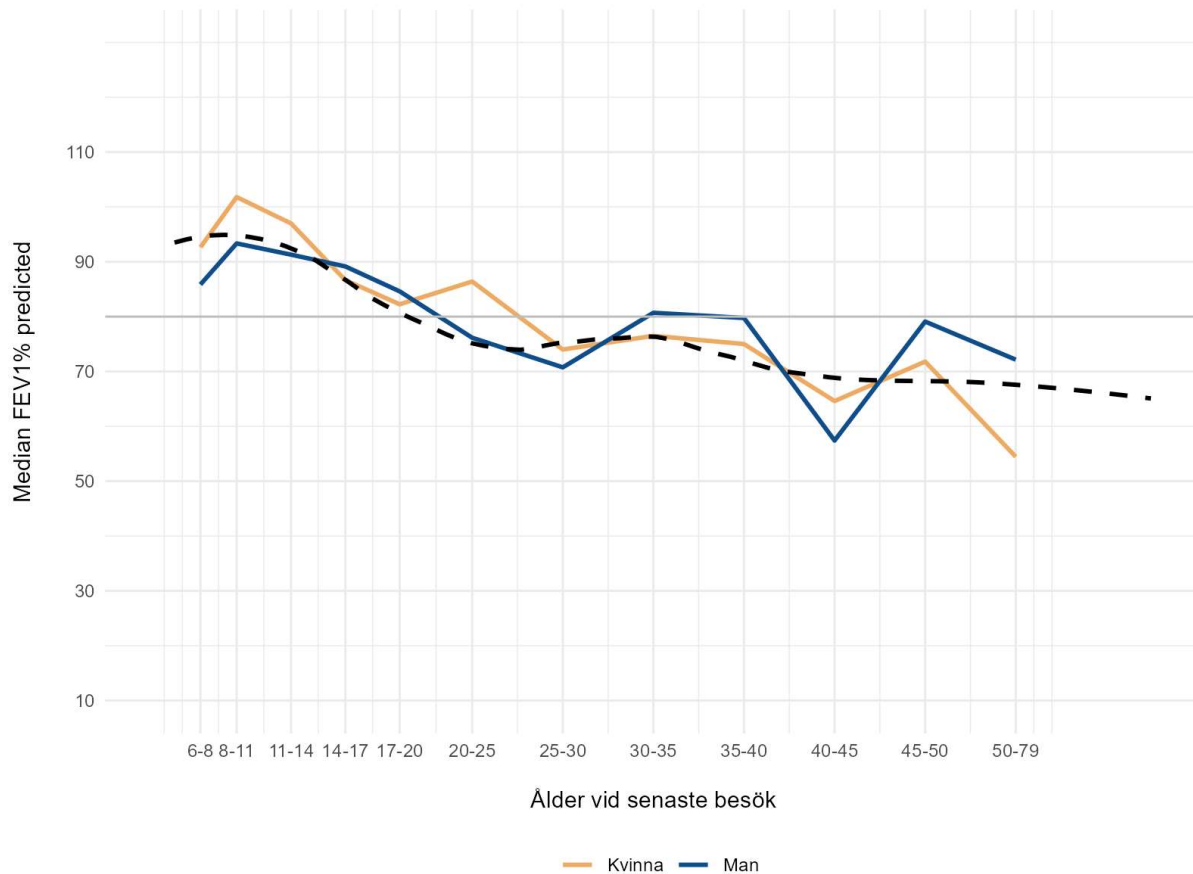


Figur 11. FVC och FEV1.0 uttryckt i procent förväntat vid de olika centra uppdelat på barn och vuxna 2022.



I figur 12 kan man se att lungfunktionen börjar sjunka under tonåren och därefter sjunker kontinuerligt. Detta är också väl visat i större register där antal punkter per kohort blir större och därmed varierar mindre.

Figur 12. Lungfunktion över ålder vid besök 2022.

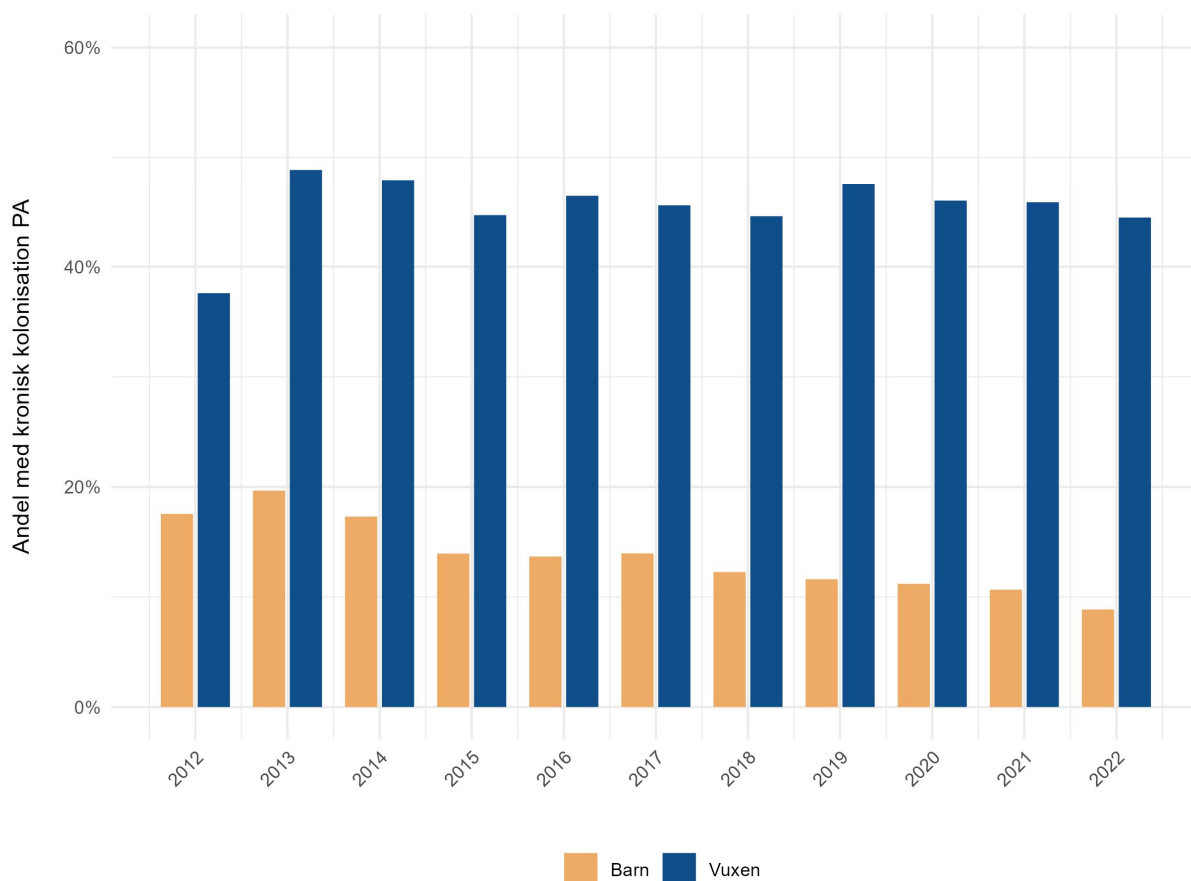


Mikrobiologi

Sputum (slemmet) hos CF-patienterna är saltare, mindre vätskeinhållande och därför mer segt än sputum hos en frisk person. Mikromiljön i CF-sputum är speciell och vissa bakterier och svampar trivs extra bra. CF-patienterna blir lättare kroniskt infekterade med dessa mikroorganismer. En av de vanligaste bakterierna att bli kroniskt infekterad av är *Pseudomonas aeruginosa*, som också är förknippad med en snabbare försämring i lungfunktion över tid vid kronisk infektion. Tidig och aggressiv behandling minskar risk för kronisk infektion. Kronisk infektion med *Pseudomonas aeruginosa* (PA) är därför en viktig kvalitetsmarkör på vården vid CF. Även andra mikrober är viktiga för förlopp av lungfunktion hos patienter med CF. I registret registreras även växt och kronisk infektion av flera andra mikrober, där *Stafylococcus aureus*, *Burkholderia cepacia* komplex, *Achromobacter* och atypiska Mycobakterier är några av dem som är särskilt vanligt förekommande eller är förknippade med särskild snabb progress av lungfunktionsnedsättning.

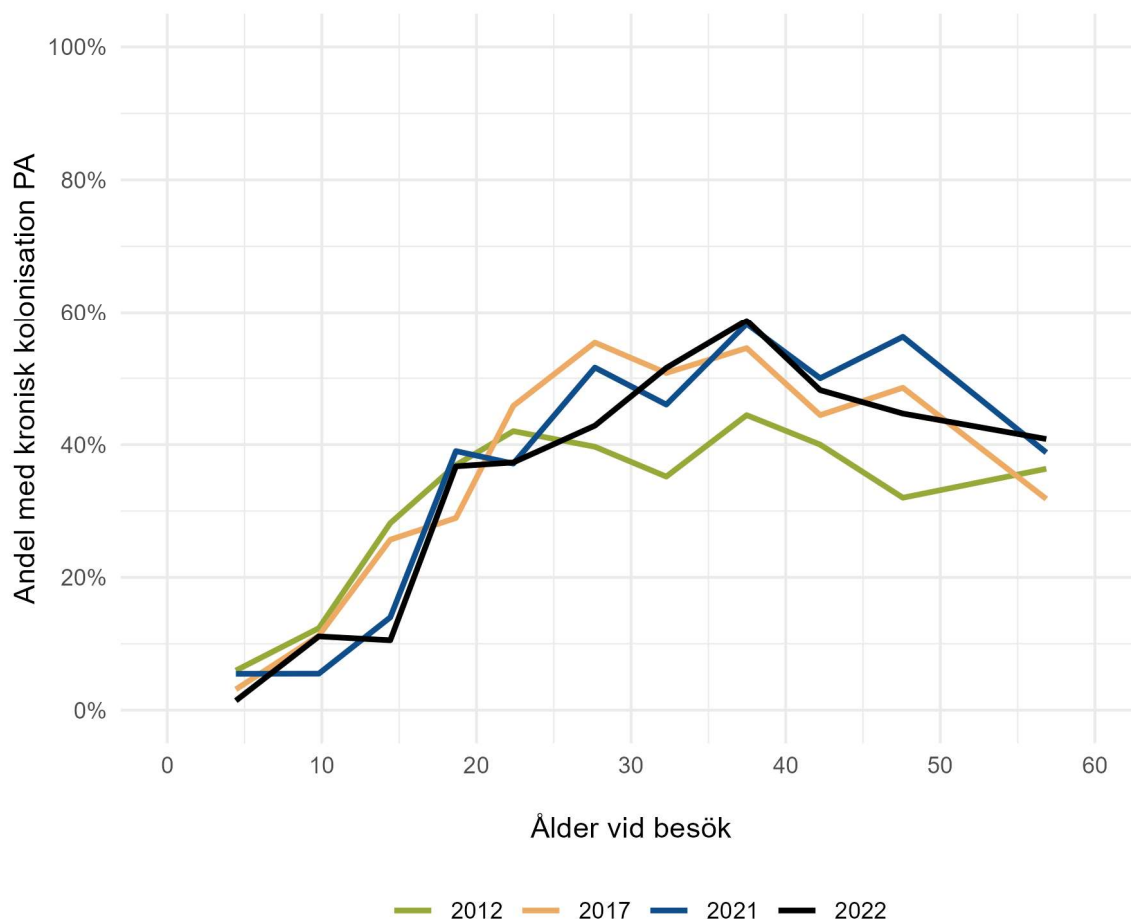
Figur 13 visar att andelen barn med kronisk infektion med PA minskar över tid men inte lika tydligt hos vuxna. Detta förklaras av att vården behandlar infektionen tidigt och eradikerar bakterien enligt internationell consensus den infektionen blivit kronisk. Bilden talar alltså för att consensus följs.

Figur 13. Andelen barn och vuxna med kronisk växt av *P aeruginosa* över tid.



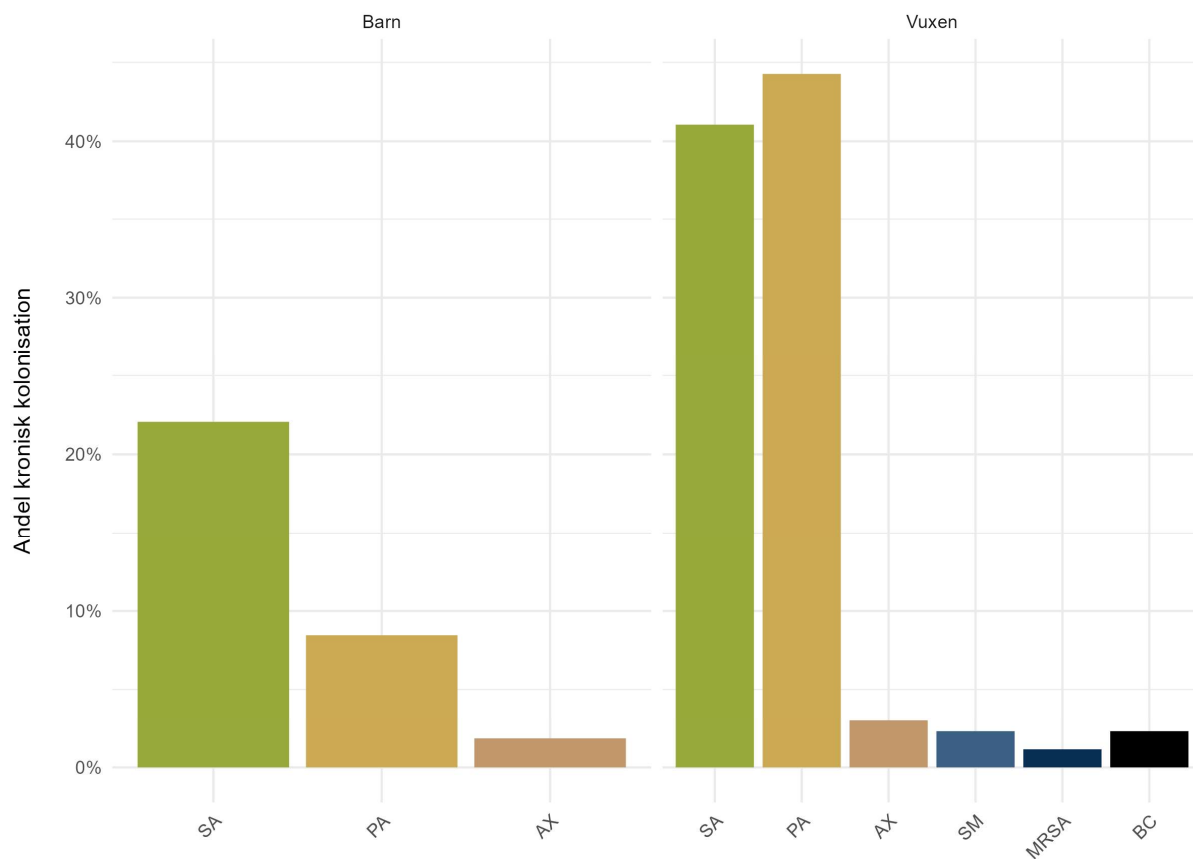
När vi plottar kronisk PA mot ålder ser man en tydlig snabb ökning av kronisk infektion mellan 10 och 20 års ålder. Man kan också se att färre tonåringar blir nu kroniskt infekterade jmf med 2012 och 2017. Däremot ligger andelen vuxna med kronisk PA stabilt ännu så länge.

Figur 14. Andel patienter infekterade med kronisk PA vid olika åldrar och olika år.



Övriga vanliga bakterier framgår av Figur 15. *S aureus* och *P aeruginosa* är mycket vanliga medan kronisk infektion med övriga bakterier är mer ovanliga

Figur 15. Andelen av kroniskt infekterade patienter av övriga vanliga bakterier vid CF. (AX, *Achromobacter xylosoxidans*; PA, *Pseudomonas aeruginosa*; SA, *Staphylococcus aureus*; BC, *Burkholderia cepacia*; MRSA, meticillinresistent SA; SM, *Stenotrophomonas maltophilia*; NTM, atypiska mycobacterier)



Nutrition

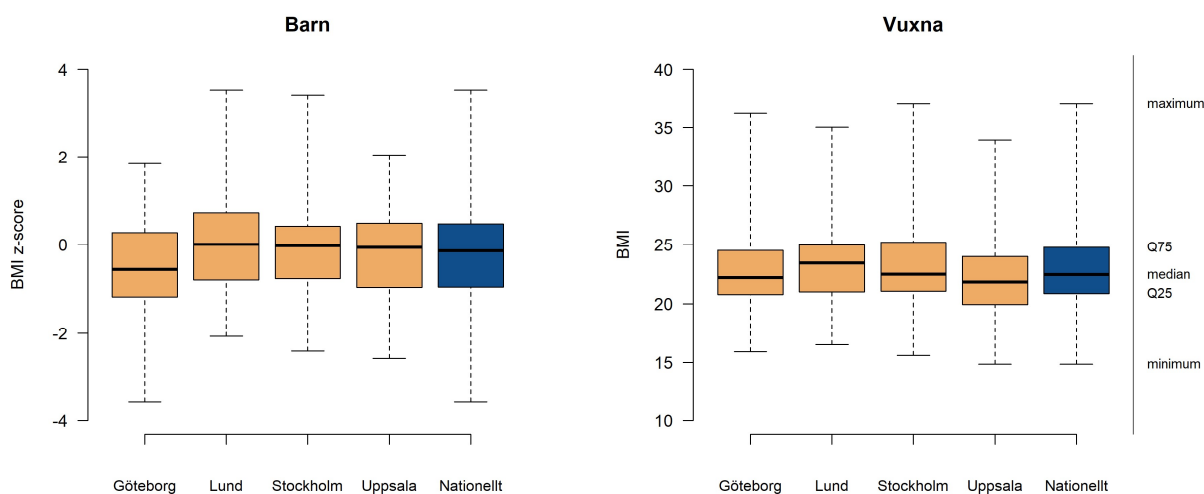
Nutritionen är en viktig parameter vid CF som påverkas både av bukspottkörtelns funktion, infektioner och inflammation i luftvägarna och eventuell förekomst av CF-komplikationer. Hos barn mäts den som BMI z-score och hos vuxna i BMI. Nutritionen kan påverkas av förbättrat upptag av näring i magtarmkanalen och minskat energibehov om inflammation och infektion kan minskas.

Tabell 5. Medel BMI z-score hos barn och medel BMI hos vuxna. Vi kan se en viss ökning av BMI och BMI z-score sista 2–3 åren. Målet hos vuxna är BMI 22 hos kvinnor och BMI 23 hos män.

Besöksår	Antal registrerade värden	Barn	Vuxen
2012	536	-0.24	22.38
2013	555	-0.29	22.17
2014	567	-0.35	22.54
2015	583	-0.35	22.46
2016	587	-0.40	22.50
2017	622	-0.43	22.52
2018	621	-0.47	22.51
2019	630	-0.33	22.71
2020	611	-0.20	22.52
2021	648	-0.24	22.93
2022	653	-0.17	22.93

I Figur 16 ses resultat från de individuella centra. Av den framgår att det fortfarande finns en viss grad av undernäring med tanke på minimivärde på strax under -4 på barn BMI på 15 hos vuxna även om medelpatienten ligger bra. Vid närmare analys framgår att 4% av barnen ligger under -2 i BMI z-score samt 7% av vuxna ligger under 18,5 i BMI vilket få anses som bra resultat.

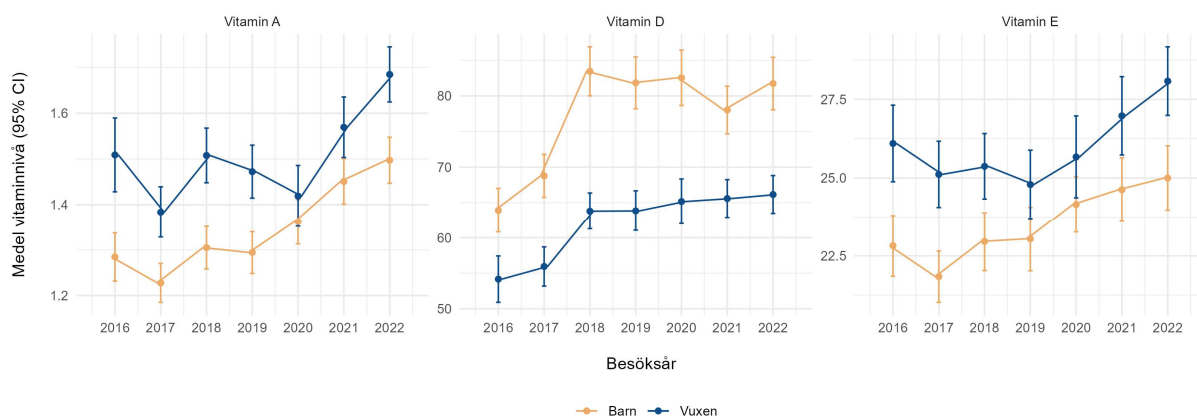
Figur 16. BMI och BMI z-score vid olika centra 2022.



Ett annat viktigt mått för att följa nutritionen är de fettlösliga vitaminerna (vitamin A, E och D) som är låga vid nedsatt funktion på bukspottkörteln och behöver substitueras hos patienter med CF. Vi har inom Sverige lagt med fokus på att patienterna ska ligga högre framför allt i D-vitamin och det kan också avspeglas i en ökning av D-vitaminnivåer över tid. Målvärdet för 25OH vitamin D är 75nmol/l vid CF, men > 50 anses indikera att patienten inte har brist på vitamin D. Normalområdet för vitamin E är >14 mmol/l medan normalområdet för vitamin A (retinol) skiljer sig mellan barn och vuxna.

Figur 17 visar att nivåerna av alla vitaminer ökat de senaste åren. När vi analyserar andelen av barnen som har < 50 nmol/l i 25OH vitamin D samt < 14 mmol/l i vitamin E är det 8% respektive 5% som har brist medan vi hos vuxna ser att motsvarande andel är 25% respektive 6%. Det finns alltså anledning att se vad som kan göras för att framför allt höja serumnivåerna av vitamin D ytterligare.

Figur 17. Vitamin A, D, E över perioden 2016–2022 uppdelat på barn och vuxna



Behandlingar

Patienter med CF står på ett stort antal olika behandlingar. I Figur 18 kan man utläsa en viss förändring över tid. Hyperton koksalt som slemlösande behandling ökar medan det finns en trend nedåt att använda rhDNase. Det talar för att hyperten koksalt troligen delvis ersatt rhDNase trots olika verkningsmekanism. Andel patienter med azitromax som är behandling vid kronisk infektion med PA har minskat vilket troligen avspeglar framför allt minskat antal patienter med kronisk infektion med PA. Även andelen med ursodeoxycholsyra som används för att behandla och förebygga progress av leversjukdomen vid CF verkar minska. Det kan bero på två olika orsaker, dels ett ifrågasättande hur effektivt läkemedlet är, dels utsättande av läkemedlet hos äldre patienter som ej längre uppvisar tecken på CF associerad leversjukdom.

Under 2023 kommer det nya läkemedlet elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor att användas hos majoriteten av alla barn och vuxna (se nedan) varför man kan förvänta sig en tydlig förändring i förskrivningsmönster de kommande åren.

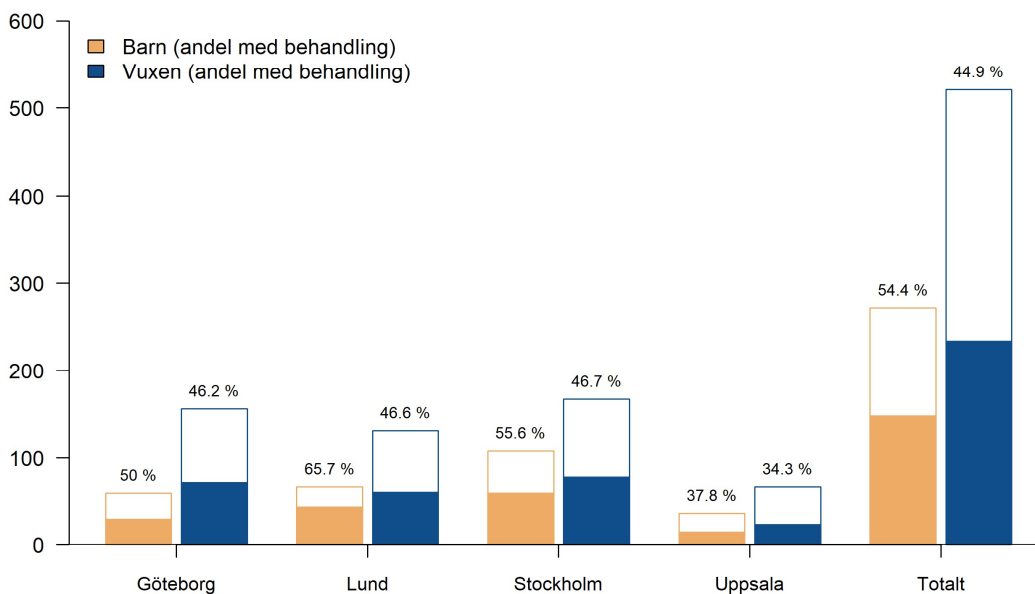
Figur 18. Andel patienter med olika behandlingar 2012, 2017 samt 2022



CFTRmodulatorer

Figur 19 visar andelen av patienterna behandlade med CFTRmodulatorer (CFTRm) vid årets utgång. Många av dessa startade under december 2022 varför effekten kommer ses under 2023. De olika typerna av CFTRm framgår av Tabell 6.

Figur 19. Andel patienter med pågående CFTRm vid 2022 års utgång.



Tabell 6. Totalt antal patienter på olika CFTR modulatorer vid årets utgång

CFTRm	Totalt antal	Antal barn	Antal vuxna
ivacaftor	12	5	7
ivacaftor/lumacaftor	152	90	62
ivacaftor/tezacaftor	4	0	4
ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor	216	53	162

CF-relaterade sjukdomar och komplikationer

I CF registret följs förekomst av komplikationer till CF såsom diabetes mellitus, benskörhet, lungblödningar, operationskrävande nasala polyper, CF leversjukdom, gastroesofagal reflux mm. Det registreras minst en gång om det förekommit komplikationer under året.

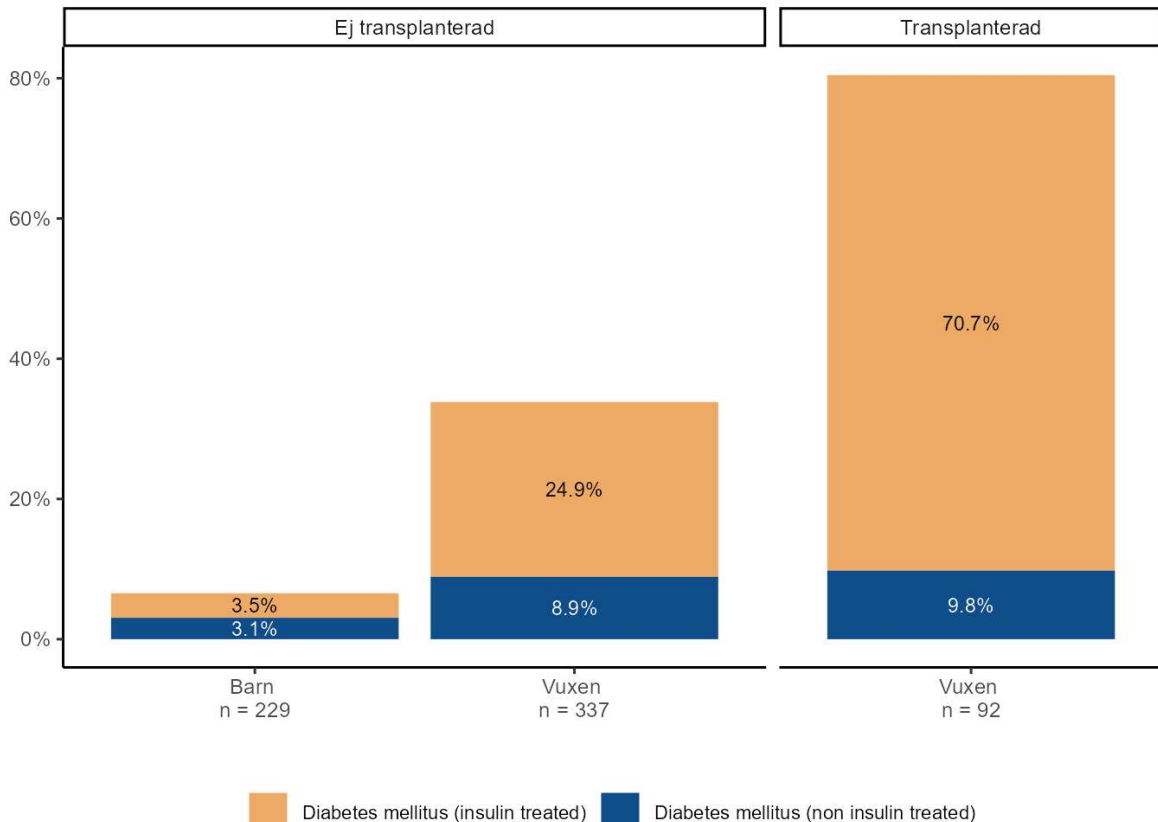
Diabetes

Patienter med CF kan med åldern utveckla en speciell form av diabetes som kallas CF-relaterad diabetes mellitus (CFDM). Denna komplikation drabbar enbart patienter med pankreasinsufficiens. Debuten är ofta smygande och förekomsten ökar med åldern. Vi screenar för detta med regelbundna orala glukosbelastningar från 8–10 års ålder, samt årlig kontroll av långtidsblodsocker, HbA1c. Behandlingen vid CF-relaterad diabetes kan variera mellan kostanpassning, tablettbehandling eller insulinbehandling.

I Figur 20 ses att ca 35% av vuxna, ej transplanterade har CFDM men enbart ca 6% av barnen. Hos lungtransplanterade patienter kan man se att risken för CFDM är ännu mycket högre, ca 80%.

I Figur 21 ser vi utvecklingen av HbA1c över tid efter diagnosen. Framför allt uppvisar barnen en snabb försämring av HbA1c åren efter diagnos. I Figur 22 kan dock ses att vården är bra på att tidigt upptäcka och diagnosticera CFDM då HbA1c vid diagnos av CFDM snarast är sjunkande.

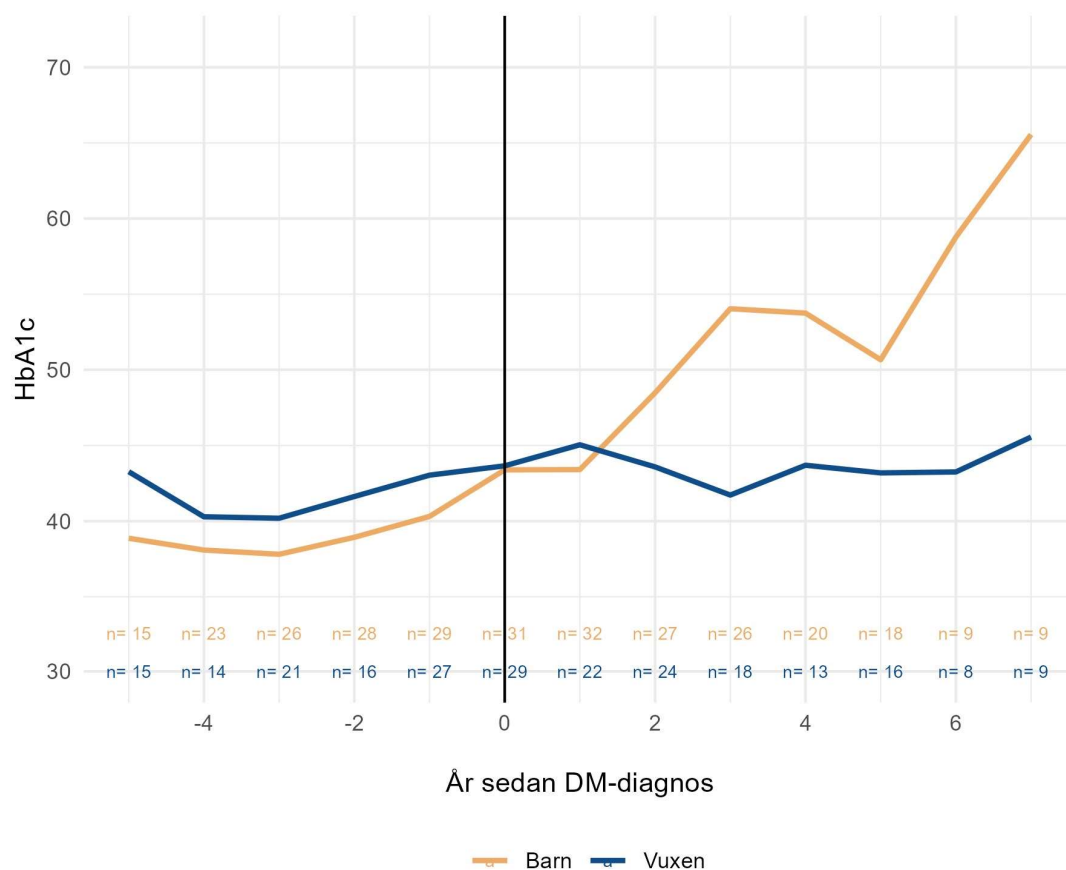
Figur 20. Andel barn och vuxna som har CF associerad diabetes mellitus. Patienter med fungerande pankreas är exkluderade. Lungtransplanterade redovisas för sig då behandling vid lungtransplantation riskerar att utlösa diabetes mellitus



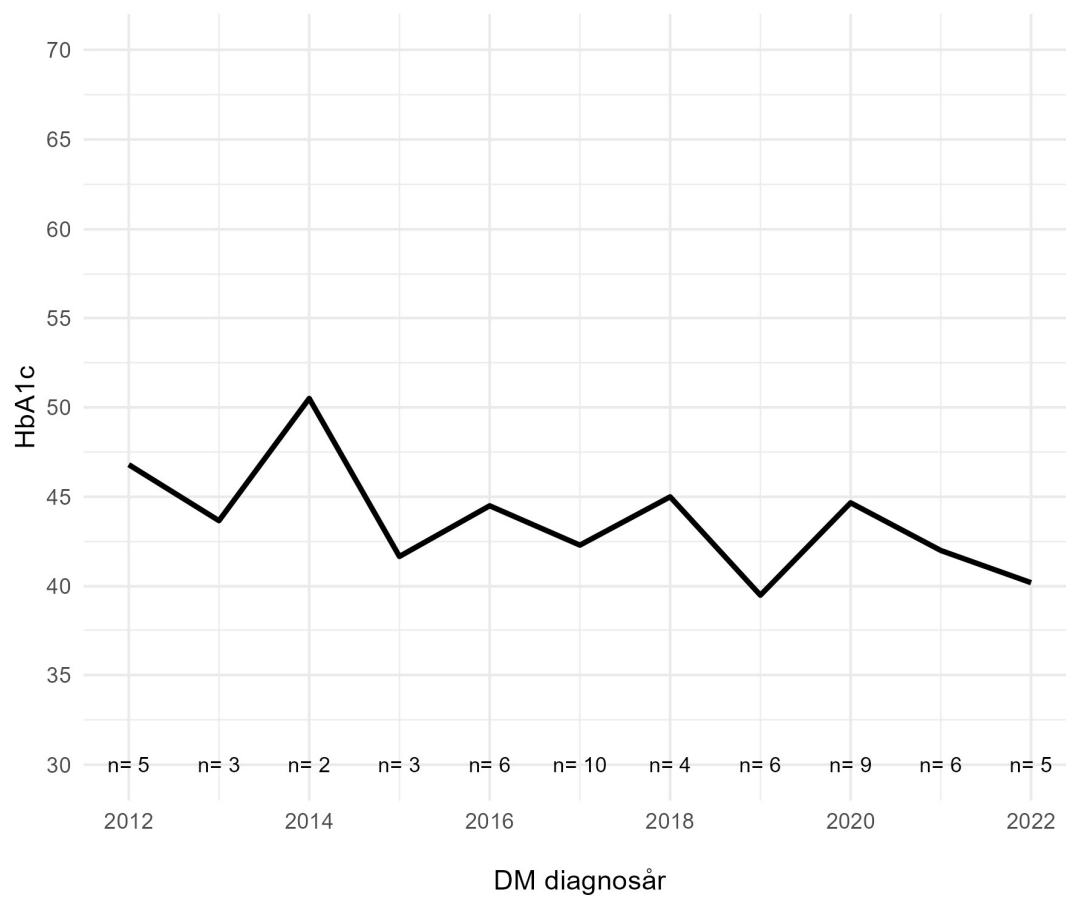
Tabell 7. Antal patienter som får diagnosen CFDM varje år

Diagnosår	Antal barn	Diagnosålder barn (median)	Antal vuxna	Diagnosålder vuxna (median)
2012	3	10.4	4	22.6
2013	3	13.4	2	40.4
2014	1	15.2	0	-
2015	2	14.0	5	36.5
2016	5	12.2	3	41.7
2017	5	14.9	4	37.7
2018	3	14.5	2	32.1
2019	6	15.0	1	33.9
2020	1	17.1	8	30.1
2021	4	13.9	5	38.5
2022	5	15.4	4	32.7

Figur 21. Utvecklingen av HbA1c över tid efter diagnos av CFDM de sista 10 åren.



Figur 22. HbA1c vid diagnos av CFDM under de senaste 10 åren



CF associerad leversjukdom (CFLD)

Patienter med CF kan också utveckla en CF relaterad leversjukdom som orsakar bindvävsomvandling av levern med risk för skrumplever (levercirrhos) och ökat tryck i porta venen. Symtomen är ofta få eller obefintliga vid start av sjukdomen och vi screenar därför regelbundet med ultraljud av levern och blodprover av leverfunktionen. Detta är en komplikation som bara drabbar patienter med pankreasinsufficiens.

Det finns 12 patienter som levertransplanterats i Sverige medan 28 uppvisar en cirrhosutveckling. De sista åren har ingen patient levertransplanterats.

Tabell 8. Antal patienter med svår leversjukdom (cirrhos) år 2022 samt antal levertransplanterade

	Totalt	Barn	Vuxen
n	659	230	429
Levercirrhos med portal hypertension, n (%)	15 (2.3)	3 (1.3)	12 (2.8)
Levercirrhos utan portal hypertension, n (%)	13 (2.0)	5 (2.2)	8 (1.9)
Levertransplanterade, n (%)	12 (1,8)	1	11

Avlidna och transplanterade

Nedan ses antal transplanterade och avlidna patienter över tid relaterat till antal aktiva patienter i registret. Historiskt har ett värde under 1 per 100 ansetts som relativt bra. Under 2021 och 2022 sattes alla svårt sjuka patienter med passande genupsättning in på den nya CFTRm elxacaftor/tezacaftor/ivacaftor vilket är den troligaste anledningen till 2022 är första året då ingen CF patient lungtransplanterades. Däremot verkar det som antal avlidna är konstant ännu så länge. En orsak är att flera avlidna var tidigare lungtransplanterade och de är inte kandidater för CFTRm. Likaså de få patienter som inte har passande genupsättning för CFTRm står kvar på sedvanlig behandling som ej är lika effektiv som CFTRm.

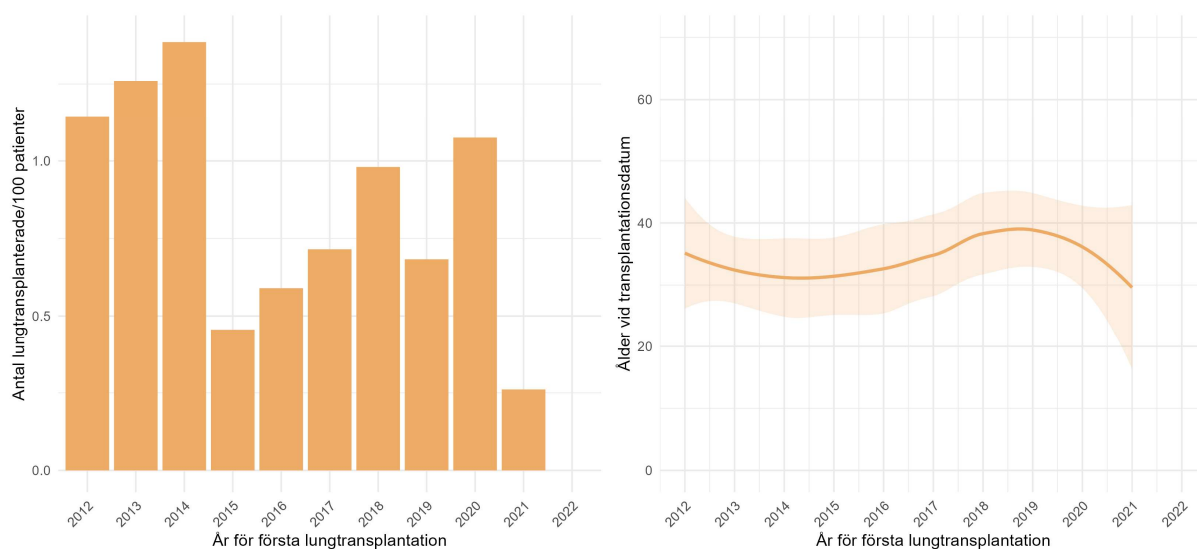
Figur 25 visar att lungtransplantation inte är en bra behandling på lång sikt. Ca 25% har avlidit 5 år efter transplantation. Trots det är enda behandlingsalternativet när lungskadan (FEV1.0) sjunkit under 30%. De kommande årsrapporterna kommer utvisa om de nya CFTRm kan minska antalet lungtransplantationer. I de länder som sedan flera år behandlat med CFTRm kan detta ses.

Tabell 9. Antal avlidna, lung-, samt levertransplanterade årligen sedan 2012.

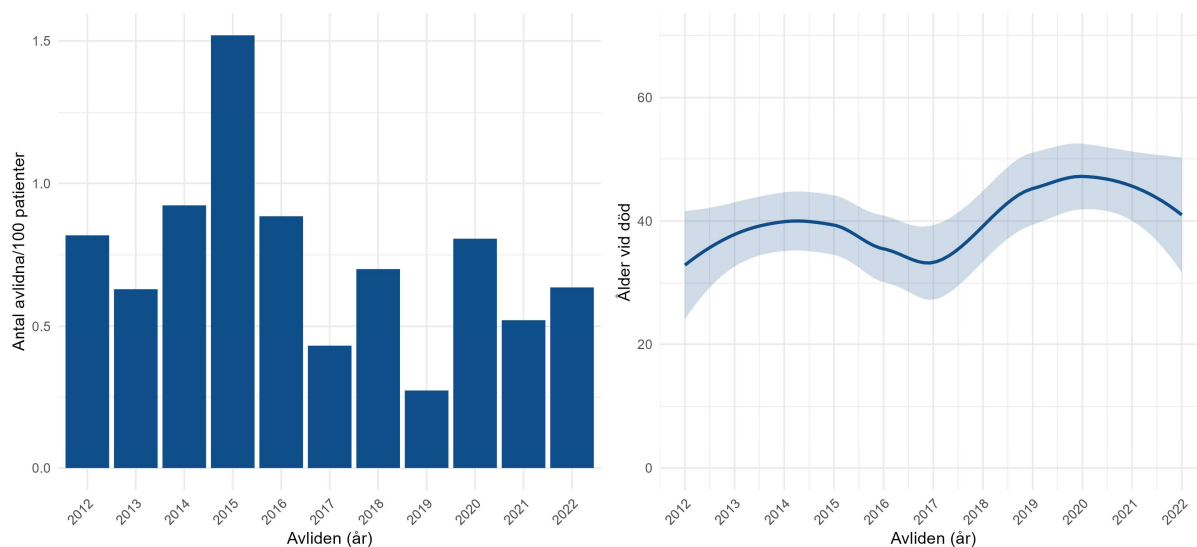
År	Nya diagnoser	Antal avlidna	Antal lungtransplanterade	Antal levertransplanterade
2012	16	5	7	0
2013	15	4	8	0
2014	24	6	9	0
2015	16	10	3	0
2016	24	6	4	3
2017	16	3	5	1
2018	28	5	7	0

2019	17	2	5	1
2020	15	6	8	1
2021	22	4	2	0
2022	16	5	0	0

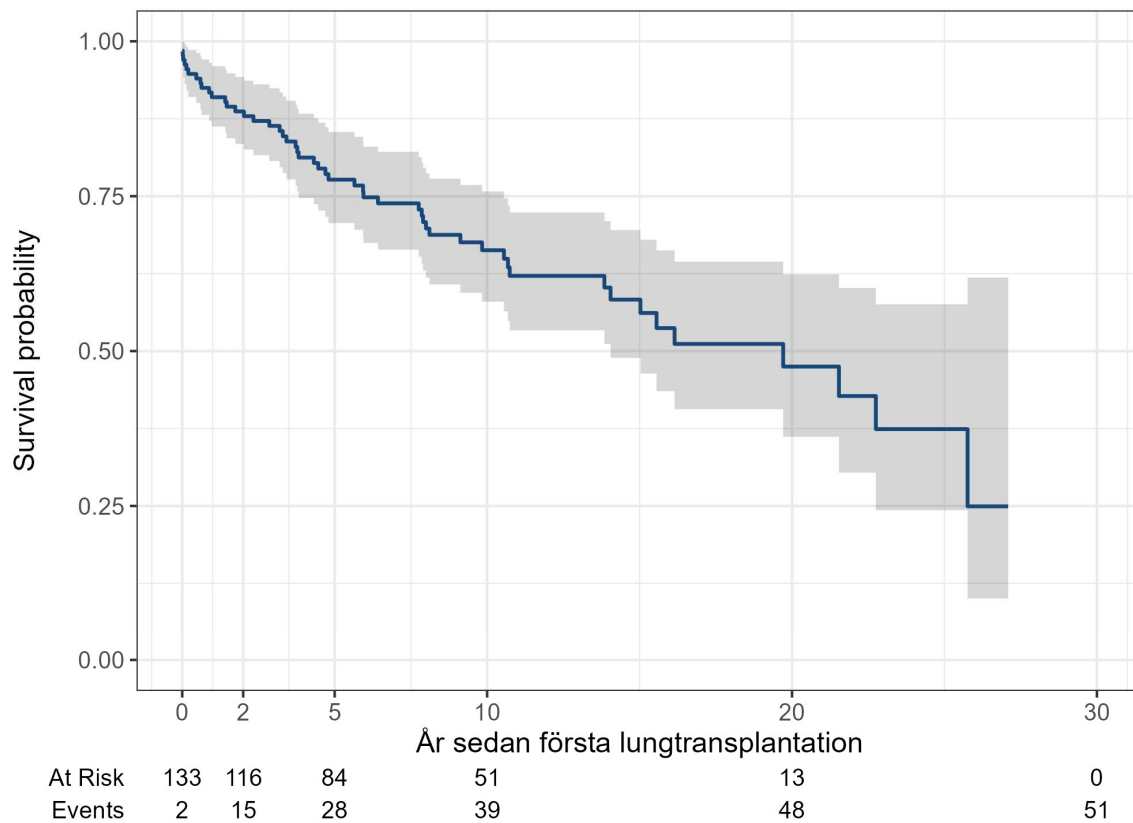
Figur 23. Antal lungtransplantationer per 100 aktiva patienter i registret över tid samt flytande medelålder vid första lungtransplantation



Figur 24. Antal avlidna per 100 aktiva patienter i registret över tid samt flytande medelålder vid död



Figur 25. Överlevnaden efter första lungtransplantation hos alla patienter som är lungtransplanterade



PROM och PREM

Vid sjukdomen CF används framför allt en PROMS som kallas CFQR (Cystic fibrosis questionnaire-revised) som finns i olika versioner beroende på ålder. Den kan användas från 6 år. Mellan 6–11 år svarar föräldrarna tillsammans med barnen.

Under 2022 har CFQR börjat användas mer frekvent. Den används för utvärdering av behandling med de nya CFTRm samt ingår i Årskontrollen hos alla patienter. Detta har gjort att användningen i princip har fördubblats då nu 381 unika användare finns registrerade. CFQR utförs via en iPad eller annan dator och resultatet förs direkt in i registret

Tabell 10. Antal unika patienter som svarat på PROMS (CFQR) 1 eller flera gånger under 2020–2022

	Nationellt
2020	140
2021	179
2022	381

Ett stort antal av CF-patienterna är knutna till patientsupportsystemet Genia som via Antibiotikakollen gör det möjligt för patienterna och deras familjer att via app i smartphone registrera sin antibiotikaanvändning. När patienten skickar in en digital rapport till sitt CF center importerar informationen direkt in i registret. Detta har ökat möjligheten att mer korrekt följa antibiotikaanvändningen hos patienter med CF som relativt ofta startar antibiotika i hemmet utan eller med bara telefonkontakt med mottagningen. Ca 200 patienter, ffa barn och föräldrar använder sig även av denna möjlighet.

Forskning, utveckling och hur registret utnyttjas av kliniker som matar in data

Utveckling och utnyttjande

I det vardagliga arbetet används registret på olika nivåer. Dels i patientmötet då information skickas in till registret från patientens app Genia. Information från appen importeras direkt till patientens profil i registret ex antibiotikaanvändningen sedan föregående besök. När patientens lungfunktion i form av FEV1.0 är inmatad kan läkaren se lungfunktionens eventuella försämring över tid (1,3 eller 5 års tid) samt får en jämförelsegrupp baserad på andra patienters medeltrend. På så vis kan läkaren omedelbart jämföra patientens trendkurva med genomsnittet i landet. Det är en viktig information både för läkaren och patienten som direkt kan se hastigheten i lungfunktionsförsämringen. Denna funktion togs i bruk i slutet av 2022 och början av 2023 på barncentra och introduceras i slutet av 2023 på vuxencentra.

Under 2023 har också markörer lagts till i registret där de olika bakterierna visualiseras över tid så det gör det enkelt för läkaren att se när senaste positiva odling var utan att leta i journalsystemet. Detta är under utprovning och finns just nu enbart på barncentra. När det är utprovat kommer alla centra involveras.

Dels kan registret användas på centernivå i kvalitetsuppföljning, då urvalsfrågor gör det enkelt att ta fram olika typer av riskpatienter (ex undernutrierade, sjunkande BMI, kroniska infektioner, sjunkande lungfunktion, låga vitaminnivåer). Dessa urvalsfrågor togs i bruk under 2022.

På nationell nivå är registret utmärkt att få en överblick hur olika centra presterar avseende olika kvalitetsmarkörer. Som exempel kan vi i årets rapport se att vi har blivit bättre på att substituera olika vitaminer men vi kan trots det se att för stort antal vuxna ligger för lågt i vitamin D. Vi kan också se att barnen med CFDM stiger snabbt i HbA1c åren efter diagnos vilket talar för inte tillräckligt aktiv behandling. Benchmarking mellan centra avseende behandling är också ett effektivt sätt att diskutera skillnader i behandlingstraditioner.

För patienterna har det nu lagts upp en patientportal vi CF-registrets hemsida där de kan se aggregerade data från registret men med vissa förbehåll. Exempelvis tas all data bort där för få patienter redovisas då de annars kan identifieras.

Uppföljning av nya läkemedel: Registret följer nu alla patienter som startar med CFTRm över tid och kan där utvärdera svett-test, lungfunktion, infektion och nutrition då alla centra via registret följer samma uppföljningsprogram. Då de nya läkemedlen står för stor kostnad är de viktiga att följa. Även anmälan om biverkan kan göras via registret. Utan ett nationellt register skulle uppföljning av nya läkemedel vara betydligt svårare.

Användningen av PROMS (CFQR) har ökat kraftigt under 2022 (fördubblats). Ca hälften av alla patienter har nu fyllt i CFQR under 2022 och det förväntas öka under 2023. CFQR importeras direkt in till registret men visualiseras inte. Under 2023–2024 ska det skapas en visualisering av resultatet av CFQR som gör det enklare att utvärdera.

Under 2022–2023 har utvecklingen gått mot mer digitala besök som ersätter fysiska besök. För att underlätta dokumentationen och bedömningen av olika information som patienten skickar till sjukhuset inför besöket (vikt, lungfunktion, gradering av mående) planeras nu en egen flik där denna

information kan direktimporteras. Den kallas Egengenererad eller Patientgenererad data i motsats till information tas fram på sjukhuset och matas in i registret.

En mer renodlad projektplan är bifogad ansökan.

Forskning: Som tidigare deltar registret i det europeiska samarbetet (ECFSPR) och exporterar information en gång per år i kodad form. Anders Lindblad sitter i ERCFSPR Scientific Committee och Christina Krantz i ECFSPR Steering Committee. Nedanstående artiklar publicerade 2022 är baserade på information från ECFSPR där svenska CF-registret ingår. Artikel 6 och 7 är publicerade via Stockholm och Göteborgs CF center

- 1 Kerem E, Orenti A, Zolin A, Annicchiarico L, Drevinek P. **Clinical outcomes associated with *Achromobacter* species infection in people with cystic fibrosis.** Journal of Cystic Fibrosis; 2022.
www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1569199322014102?via%3Dihub
- 2 Duursma SS, Verkade HJ, Bodewes FAJA. **Cirrhosis and portal hypertension in cystic fibrosis in compound heterozygous people with harboring one F508del CFTR gene mutation.** Journal of Gastroenterology; 2022, June 09. Doi:
<https://doi.org/10.1053/j.gastro.2022.06.019>.
- 3 Orenti A, Mei-Zahav M, Boracchi P, Lindbald A, Shteinberg M. **Prevalence, trends and outcomes of long-term inhaled antibiotic treatment in people with cystic fibrosis without chronic *Pseudomonas aeruginosa* infection – A European cystic fibrosis patient registry data analysis.** Journal of Cystic Fibrosis 2022 ; 28 Aug.
Doi: <https://doi.org/10.1016/j.jcf.2022.08.010>.
www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1569199322006476?dgcid=author
- 4 Mondejar P, Zolin A, Garcia-Marcos PW, et al. **Geographic distribution and phenotype of European people with Cystic Fibrosis carrying A1006E mutation.** Respiratory Medicine Journal, 2022 Feb;192:106736. doi: 10.1016/j.rmed.2022.106736.
[www.resmedjournal.com/article/S0954-6111\(22\)00001-4/fulltext](http://www.resmedjournal.com/article/S0954-6111(22)00001-4/fulltext)
- 5 Mei Zahav M, Orenti A, Jung A, Hatziagorou E, Olesen HV, Kerem E. **Disease severity of people with cystic fibrosis carrying residual function mutations: Data from the ECFS Patient Registry.** Journal of Cystic Fibrosis 2022; Aug.
www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1569199322006373#aep-article-footnote-id1
- 6 Chest X-rays are less sensitive than multiple breath washout examinations when it comes to detecting early cystic fibrosis lung disease. Svedberg M, Imberg H, Gustafsson P, Brink M, Caisander H, Lindblad A. Acta Paediatr. 2022;111:1253-1260
- 7 Kowalik A, de Monestrol I, Sorjonen K, Brockow K, Gülen T. Antibiotic hypersensitivity in cystic fibrosis - Low frequency of anaphylaxis over 16 000 courses. Br J Clin Pharmacol. 2022 Jun 7. doi: 10.1111/bcp.15434. Epub ahead of print. PMID: 35671007.

CF-registrets styrgrupp 2022

Anders Lindblad, Docent, Överläkare,
Göteborg CF-center, Drottning Silvias barn-
och ungdomssjukhus, Barnläkare

Isabelle de Monestrol, Medicine doktor,
Överläkare, Stockholm CF-center, Karolinska
universitetssjukhuset, Barnläkare

Mahasin Al-Shakirchi, Medicine doktor,
Överläkare, Stockholms CF-center, Karolinska
universitetssjukhuset, Lungläkare

Christine Hansen, Medicine doktor,
Överläkare, Lund CF-center, Skånes
universitetssjukhus, Barnläkare

Christina Krantz, Medicine doktor, Överläkare,
Uppsala CF-center, Akademiska sjukhuset,
Barnläkare

Ulrika Lindberg, Medicine doktor, Överläkare,
Lund CF-center, Skånes universitetssjukhus,
Lungläkare

Marita Gilljam, Docent, Överläkare, Göteborg
CF-center, Sahlgrenska universitetssjukhuset,
Lungläkare

Lena Hjelte, Professor, Överläkare, Stockholm
CF-center, Karolinska Universitetssjukhuset,
Barnläkare

Lennart Hansson, Medicine doktor,
Överläkare, Lund CF-center, Skånes
Universitetssjukhus, Lungläkare

Petrea Ericsson, Medicine doktor, Överläkare,
Göteborg CF-center, Sahlgrenska
Universitetssjukhuset, Lungläkare

Lena Backström-Eriksson, Medicine doktor,
Stockholms CF-center, Karolinska
universitetssjukhuset, Psykolog

Ulrika Dennersten, Master of science in
physiology, Lund CF-center, Skånes
universitetssjukhus, CF-sjukgymnast

Kristina Nilsson, Fil. Mag., Stockholm CF-
center, Karolinska universitetssjukhuset, CF-
dietist

Eleonora Falk, Fil. Mag., Stockholm CF-center,
Karolinska universitetssjukhuset, CF-kurator

Pernilla Neglén, Lunds CF-center, Skånes
universitetssjukhus, CF-specialistsjuksköterska
och forskningssjuksköterska

Anna Hedborg, M.sc., Stockholm CF-center,
Karolinska Universitetssjukhuset, Cf-
sjukgymnast

Ulrica Sterky, Riksförbundet för cystisk fibros
(RfCF), CF-förälder

Andreas Jarblad, Riksförbundet för cystisk
fibros (RfCF), CF-patient

Medverkande vårdgivare

Göteborg CF-center med barnteamet på Drottning Silvias barnsjukhus och vuxenteamet på Sahlgrenska sjukhuset, **Lund CF-center** med barnteamet på Barnkliniken Skånes universitetssjukhus Lund och vuxenteamet på Lungkliniken Skånes universitetssjukhus Lund, **Stockholm CF-center** med barn- respektive vuxenteam som båda hör till sektionen för cystisk fibros på Tema Barn, Karolinska universitetssjukhuset Huddinge samt **Uppsala CF-center** med gemensamt barn- och vuxenteam på Akademiska barnsjukhuset i Uppsala.

Författare

Anders Lindblad, Göteborg CF-center

Christina Krantz, Uppsala CF-center

Isabelle de Monestrol, Stockholm CF-center

Statistik och grafisk sammanställning

Omda Health Analytics

[onda.com](https://www.onda.com)