
Cystisk fibrose i Helseregion Vest

KLINIKK OG FORSKNING

GJERMUND FLUGE

Barneklubben
Haukeland Sykehus
5021 Bergen

I Helseregion Vest i Norge har det siden 1960 vært registrert 78 pasienter med cystisk fibrose, 31 (40 %) var født før 1971. Fylkesvis fordeling viste 44 pasienter fra Hordaland (62 %), 24 fra Rogaland (31 %) og fem fra Sogn og Fjordane (7 %).

I alt er 12 pasienter døde, ni av disse var født før 1971. Overlevelse for denne perioden er 71 %. Blant pasienter født i perioden 1971 – 90 (totalt 33 personer) var tre døde (overlevelse 91 %). Samtlige født etter 1990 er i live. Median alder ved død var 18,5 år. Av pasienter som var i live i 1999 var 19 over 30 år (24,7 %), med median alder 38 år. 32 pasienter var over 20 år (41,5 %). Median alder for alle som er i live i dag er 19,5 år, spredning 3 – 51 år. Kronisk lungeinfeksjon med *Pseudomonas aeruginosa* er blitt påvist hos 20,8 % av pasientene, noe som er lavere enn landsgjennomsnittet (35 %).

Overlevelsen blant pasienter med cystisk fibrose i Helseregion Vest er god, sammenliknet med data fra utlandet. Det er gode muligheter for at median levetid vil passere 30 år for dem som er under behandling i dag. Dette er i samsvar med prognosene fra de store behandlingssentrene i utlandet.

Cystisk fibrose er den vanligst forekommende autosomalt recessivt arvelige sykdommen vi kjenner. Genet for cystisk fibrose er lokalisert på den lange armen av kromosom 7 og ble kartlagt i 1989 (1 – 3). Det er påvist over 800 mutasjoner i genet til nå. Bare noen få av disse forekommer med en viss hyppighet, og de er enkle å påvise ved polymerasekjedereaksjonsteknikk (PCR). De fleste av mutasjonene er beskrevet i bare én eller i et fåtall familier. Noen mutasjoner fører til det ”klassiske” kliniske bildet av cystisk fibrose, som har et alvorlig sykdomsforløp, mens andre gir et mildere forløp og kan beskytte mot pancreasinsuffisiens, som er hovedaffeksjonen ved cystisk fibrose i tillegg til lungesykdommen.

Insidensen av cystisk fibrose er ikke kjent i Norge, men man antar at den er én per ca. 5 000 fødsler eller sjeldnere. Den varierer fra landsdel til landsdel. Det er svært lav hyppighet i Finnmark. Muligens kan dette skyldes genetisk slektenskap med Finland,

hvor insidensen er én per 40 000 fødsler (4). I andre europeiske land og i Nord-Amerika er insidensen høyere og varierer mellom én per 2 000 og én per 4 000 fødsler. I Danmark er insidensen én per 4 500 fødsler (4). Det utføres ikke neonatal screening på cystisk fibrose i Norge, og dette innebærer risiko for at diagnosen kan oversees i lettere tilfeller og at den stilles langt senere enn i land hvor screening er innført. Nyfødtscreening baseres på påvisning av forhøyet nivå av immunoreaktivt trypsin i blod hos barn med cystisk fibrose, forutsatt at det foreligger pancreasinsuffisiens.

DNA-undersøkelse har mindre verdi i Norge fordi den vanligste mutasjonen (delta F508) ikke er funnet i mer enn 60 % av kromosomene som ble undersøkt, og det var bare 44 % av pasientene som var homozygote for denne mutasjonen (5). Samme mutasjon er langt hyppigere i andre befolkningsgrupper, og den er funnet hos 88 % av danske cystisk fibrose-pasienter (hetero- eller homozygote) (6).

I Norge er det i dag ca. 240 kjente cystisk fibrose-pasienter. Inntil man får opprettet et nytt cystisk fibrose-register ved Norsk senter for cystisk fibrose, Ullevål sykehus, vil vi ikke ha nøyaktige tall fra Norge.

Overlevelsen hos pasienter med cystisk fibrose er gradvis blitt bedre etter hvert som behandlingen er blitt mer effektiv. Tidligere døde de fleste i løpet av barneårene. Overlevelsesdata fra forskjellige land har vist en gradvis bedring når kohorter av pasienter fra 1970-årene og frem til i dag sammenliknes.

I det følgende gis en oversikt over cystisk fibrose-populasjonen i Helseregion Vest basert på kjente diagnostiserte cystisk fibrose-pasienter siden 1960.

Materiale og metode

Det er utarbeidet pasientoversikter for Rogaland, Hordaland og Sogn og Fjordane (Helseregion Vest) basert på opplysninger fra barneavdelingene og lungeseksjonene i de tre fylkene, supplert med opplysninger fra pasientregisteret for voksne cystisk fibrose-pasienter ved Norsk senter for cystisk fibrose, Ullevål sykehus. Pasienter som er født i de tre fylkene er regnet med, også dem som senere er flyttet til andre deler av landet eller følges opp utenfor helseregionen. Tilflyttede pasienter er ikke medregnet. Åtte personer som fikk diagnosen cystisk fibrose, men hvor fornyet undersøkelse viste at vedkommende ikke hadde sykdommen, er heller ikke tatt med. En gutt fra Hordaland døde fem år gammel i en ulykke og er ikke tatt med i materialet, som derfor består av 77 av i alt 78 registrerte pasienter. Pasientene er delt inn i fire kohorter: født ≤ 1970 ($n = 31$), født 1971 – 80 ($n = 14$), født 1981 – 90 ($n = 19$) og født 1991 og senere ($n = 13$).

Andelen av pasienter som er født før 1970 er trolig ikke korrekt på grunn av ufullstendige oversikter. Personer kan ha dødd av cystisk fibrose i barneårene uten å være registrert, og det kan ha vært underdiagnostisering.

Diagnosen er basert på måling av natrium- og kloridkonsentrasjon i svette etter pilokarpinintoforese. Na- og/eller Cl-konsentrasjoner over 60 mmol/l har vært regnet som patologisk hos barn, tilsvarende over 70 mmol/l hos voksne med adekvat svettemengde (100 μ l eller mer). Senere er det utført DNA-analyse. Cystisk fibrose-mutasjon er ikke funnet hos alle pasientene hittil (det vil ikke bli gjort rede for resultatene av DNA-analysene i denne artikkelen). Det er dertil gjort vanlig utredning

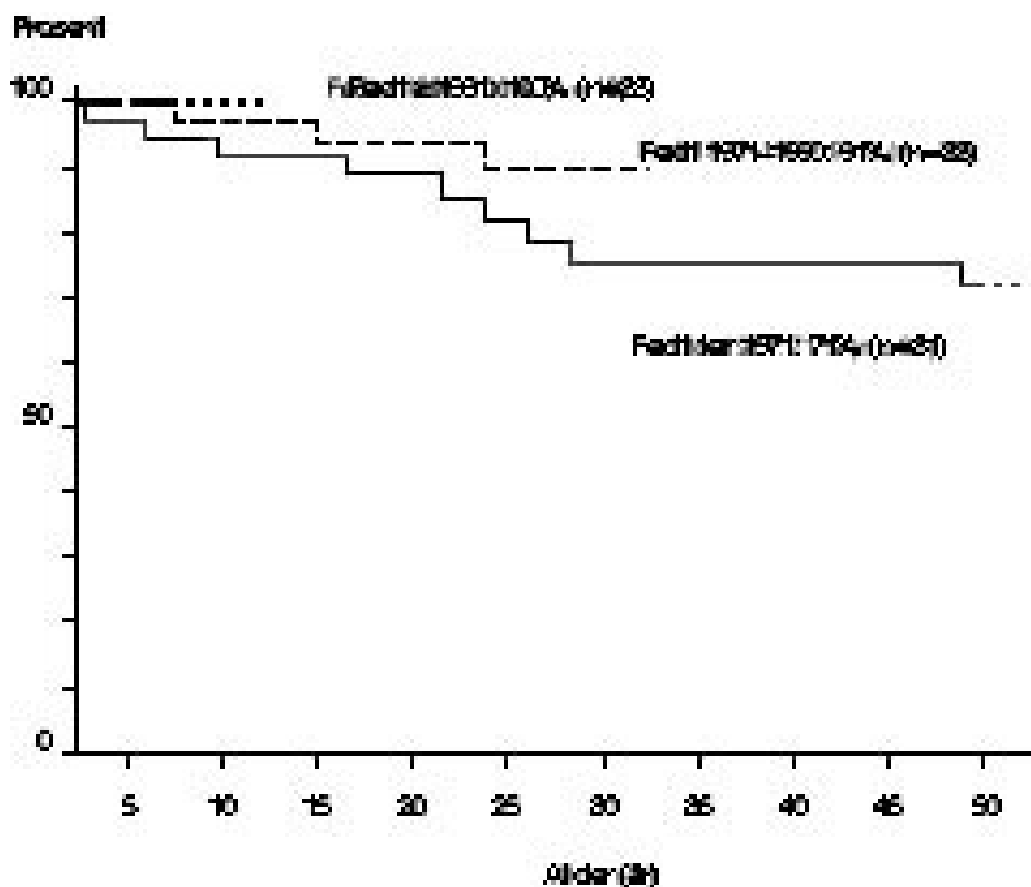
av lungeaffeksjon og tarmfunksjon. De fleste pasientene har fått utført kvantitering av fett i avføringen, og senere undersøkelse av elastase-1 i avføring (7) som test på eksokrin pancreasfunksjon.

Denne artikkelen er basert på følgende data: fødselsår, kjønn, årstall og alder ved diagnose, hjemfylke, alder i 1999 for pasienter som er i live, samt dødsår og alder ved død for pasienter som er døde. Det redegjøres for status i juni 1999 når det gjelder median alder, antall pasienter over henholdsvis 20 år og 30 år, samt antall pasienter som har kronisk infeksjon med *Pseudomonas aeruginosa*.

Resultater

Fylkesvis fordeling viser 44 pasienter født i Hordaland (62 %), 24 i Rogaland (31 %) og fem i Sogn og Fjordane (7 %).

Figur 1 viser overlevelse for pasienter født i tre perioder. Av 31 pasienter født før 1971 var ni døde (overlevelse 71 %). Blant pasienter født i perioden 1971 til 1990 (33 pasienter) var tre døde (overlevelse 91 %), mens samtlige 13 pasienter født etter 1990 er i live. I alt 12 pasienter er døde, det er 14 % av samtlige (en pasient som døde i ulykke er ekskludert fra materialet). Median alder ved død var 18,5 år, spredning 1 – 50 år. En pasient fra Rogaland født i 1959 døde 13 måneder gammel kort tid etter innleggelse i Barneklubben i Bergen. Eldste pasient i materialet var født i 1940, ble diagnostisert da han var 40 år gammel og døde ti år senere. Også hans bror, som var i 40-årsalderen, hadde typiske symptomer på cystisk fibrose, men nektet å søke lege og ble aldri utredet, og han inngår ikke i materialet.



Figur 1 Overlevelse hos pasienter med cystisk fibrose i Hordaland, Rogaland og Sogn og Fjordane

Noen epidemiologiske data er presentert i tabell 1. Median alder ved diagnose var høyest hos pasienter født før 1970, ettersom flere i denne gruppen er blitt diagnostisert i voksen alder. I 1999 var antall år siden diagnosetidspunktet hos pasienter som er i live i dag 21,0 år (median) i den eldste pasientgruppen og 4,5 år hos dem som er født etter 1990. Median overlevelse etter diagnosetidspunktet var 11,0 år for samtlige pasienter i live, spredning 0 – 31 år.

Tabell 1

Pasienter med cystisk fibrose i Helseregion Vest. En pasient fra Hordaland som døde i ulykke fem år gammel er ikke medregnet

Fødselsperiode	Antall pasienter	Alder ved diagnose (år) Median (spredning)	Døde	Antall år etter diagnose i 1999 (pasienter i live). Median (spredning)	Kronisk pseudomonas-infeksjon (%)
≤ 1970	31	• 5,0 • (0,8 – 48)	9	• 21,0 • (0 – 31)	• 7 • (23)
1971 – 80	14	• 1,0 • (0,3 – 17)	3	• 19,0 • (16 – 26)	• 7 • (50)
1981 – 90	19	• 4,0 • (0,1 – 11)	0	• 9,0 • (1 – 18)	• 2 • (10,5)
> 1990	13	• 2,5 • (0,5 – 8)	0	• 4,5 • (0 – 7)	0

Andelen pasienter med kronisk pseudomonasinfeksjon var høyest blant pasienter født i 1970-årene (50 %), markert høyere enn hos de eldre pasientene født før 1971 (23 %). To pasienter født i 1980-årene har kronisk pseudomonasinfeksjon (10,5 %), men ingen av pasientene født etter 1990 har slik infeksjon. En pike var kolonisert med *P. aeruginosa* i toårsalderen, men infeksjonen ble sanert etter kurer med antibiotika gitt intravenøst.

Antall pasienter i forskjellige aldersgrupper er vist i tabell 2. 32 pasienter var over 20 år (41,5 %), median alder 34 år (21 – 51 år). 19 pasienter (24,7 %) var over 30 år. Median alder for samtlige pasienter live i 1999 var 19,5 år, spredning 3 – 51 år.

Tabell 2

Aldersfordeling for cystisk fibrose-pasienter i Helseregion Vest, 1999

Aldersgruppe (år)	Antall	(%)	Median alder (år)	Spredning (år)
> 30 år	19	(24,7)	38,0	(31 – 51)
> 20 år	32	(41,5)	34,0	(21 – 51)

Diskusjon

Overlevelse

Undersøkelser har generelt vist en markert bedring i overlevelse for pasienter med cystisk fibrose fra 1970-årene og frem til i dag (8 – 13). I Storbritannia var 50 % overlevelse i 1970-årene 15 år hos piker og 18 år hos gutter, mot vel 30 år etter 1990 (8). Dødelighetsraten på grunn av cystisk fibrose har falt fra 40 per 1 000 i 1977 til 21 per 1 000 i 1995. I dag kan vi forvente at 95 % av pasientene vil passere ti års alder og at over 80 % vil nå voksen alder. Statistikker fra Danmark (4, 9) har vist kumulert overlevelse på 50 % ved 20 års alder i 1970-årene mot 30 år i slutten av 1980-årene. Ved det danske cystisk fibrose-senteret i København forventer man ut fra prognostiske beregninger at 80 % av pasientene vil leve lenger enn til 45 års alder (9). Det knytter seg imidlertid en viss usikkerhet til prognostiske beregninger for overlevelse (14).

Våre tall viser meget god overlevelse også for pasienter født før 1970, og 71 % av personene i denne gruppen er i live i dag. Registreringen av mennesker som døde av cystisk fibrose i 1950- og 1960-årene er usikker. Det er lite sannsynlig at det er registrert overlevende personer i denne gruppen som ikke har cystisk fibrose, ettersom pasientene har vært revurdert underveis, og de som har vist seg ikke å ha cystisk fibrose, er blitt avregistrert. Også for pasienter født etter 1970 er overlevelsestallene meget gode, sammenliknet med tall fra andre land. I denne gruppen kan man regne med at alle pasienter som har fått diagnosen cystisk fibrose er blitt registrert. Bare pasienter som er født i de tre fylkene er medregnet. Det er lite sannsynlig at pasienter med cystisk fibrose som er født i de tre fylkene kan ha blitt diagnostisert annetsteds uten å være registrert.

Av pasientene som er døde, var det en som stod på venteliste til lungetransplantasjon, mens en pasient er i live etter transplantasjon. En pasient som døde 21 år gammel var utredet og akseptert for lungetransplantasjon, men avslo tilbudet da han kom i slutfasen av sykdommen. Hos pasientene som er i live, er hele spekteret av sykdomsgrader representert. Hos fire av våre pasienter er det påvist en ny mutasjon (4005+2T>C), ”Bergensmutasjonen”, som ser ut til å gi et lettere sykdomsforløp. Hos disse er malabsorpsjon mindre uttalt enn hos pasienter som er homozygote for delta F508-mutasjonen (H. Boman, personlig meddelelse). Hos noen få pasienter med moderate utslag i svetteelektrolytter og et ikke klassisk sykdomsbilde har det vært vanskelig å stille en sikker diagnose. I slike tilfeller finner man ikke de vanligste mutasjonene, som er enkle å påvise, men er henvist til omfattende undersøkelser av cystisk fibrose-genet. I et materiale av pasienter med cystisk fibrose vil det derfor som regel være noen pasienter hvor man ikke har klart å påvise mutasjon (15).

Alder ved diagnose

Alder ved diagnose har vært relativt høy i Norge, trolig fordi vi ikke har nyfødtscreening. Ifølge data fra tidligere spørreundersøkelser i Norge er alder ved diagnose i gjennomsnitt 5 – 6 år (H. Michalsen, personlig meddelelse). Høyeste alder ved diagnose var i vårt materiale 48 år, og diagnostisering av voksne pasienter vil selvsagt bidra til høy gjennomsnittsalder ved diagnose. Laveste alder ved diagnose fant man i dette materialet i 1970-årene (median 1,0 år). Dette skyldes trolig tilfeldige variasjoner. I land hvor screening av nyfødte gjennomføres, er alder ved diagnose lavere enn i Norge, og det ser ut til å være behandlingsmessige fordeler ved tidlig diagnose (16 – 18). I det foreliggende materialet ble bare en pasient diagnostisert etter nyfødtscreening (1982), da man i en periode utførte slik screening i Norge.

Prognose

Aldersfordelingen av pasientene er trolig representativ for Norge. For få år siden var vel 40 % av norske cystisk fibrose-pasienter over 18 år (H. Michalsen, personlig meddelelse). I Helseregion Vest er 40,8 % av pasientene over 20 år og knapt 24 % er over 30 år. Median alder for alle pasienter i live var 19,5 år. Dette viser at cystisk fibrose er blitt en sykdom som voksenmedisinerne må ta seg av. Det er sannsynlig at median levetid for de pasienter som er under behandling i dag vil passere 30 år. Dette vil i så fall være i tråd med prognosene som er publisert fra utenlandske cystisk fibrose-sentre (8 – 12).

Prevalensen av kronisk lungeinfeksjon med *P. aeruginosa* er 60 – 70 % i USA og øker med alderen, slik at mer enn 90 % av pasienter som er over 19 år, er kronisk infisert (19). Relativt høy prevalens har man også sett i Danmark, men med gradvis reduksjon etter at tiltak for å hindre kryssinfeksjon mellom cystisk fibrose-pasienter ble innført. I Sverige har 36 % av pasientene kronisk pseudomonasinfeksjon, den samme prevalensen som i Norge (personlig meddelelse). I materialet fra Helseregion Vest var prevalensen av slik infeksjon 20,8 %, som er et meget gunstig lavt tall. Blant pasienter født i 1970-årene var det imidlertid en høy forekomst av pseudomonasinfeksjon, 50 %, og markert høyere enn hos pasienter født før 1971. Her er også døde pasienter regnet med. Fire av 12 døde (33 %) hadde kronisk pseudomonasinfeksjon. Forskjellen kan muligens tilskrives forekomst av kryssmitte, som kan ha skjedd oftere hos pasienter født etter 1970, trolig i løpet av 1980-årene. Hos de yngste pasientene må man forvente at en viss andel vil få pseudomonasinfeksjon, men nyetablerte regler for hygiene for pasienter med cystisk fibrose i Norge vil trolig bidra til å redusere risikoen for pseudomonassmitte.

Omsorgen for cystisk fibrose-pasienter i Norge

Oppfølging av pasienter med cystisk fibrose krever ekspertise både av pediater, lungemedisinere og flere andre grupper av helsepersonell. Lungefysioterapi med slimdrenasje og fysisk aktivitet (20) er meget viktige felter i behandlingen. Veiledning ved klinisk ernæringsfysiolog, psykolog og sosionom er vesentlig i omsorgen. Behandlingen må tilrettelegges både i nærmiljøet og i sykehuset, og dette krever samarbeid mellom flere aktører. Pasientenes foresatte er viktige deltakere i behandlingen. Norsk senter for cystisk fibrose er opprettet ved Ullevål sykehus og skal delta i omsorgen for pasientene på landsbasis i samarbeid med lokale behandlere, avhengig av den ekspertise som måtte finnes på regionalt plan. Det er viktig at det

finnes personale med kompetanse innen cystisk fibrose ved regionsykehus og sentralsykehus. Men antall pasienter som den enkelte behandlingsinstans har ansvaret for, bør ikke være for lavt, ettersom det er dokumentert at dette fører til dårligere behandlingsresultater (21, 22).

De geografiske forhold i Norge gjør det nødvendig med fordeling av kompetanse til flere steder i landet. Derfor er det desto viktigere at man har enhetlige behandlingsopplegg og prosedyrer med regelmessig oppdatering av leger og annet helsepersonell. Fagrådet for Norsk forening for cystisk fibrose har derfor utarbeidet protokoller for diagnostikk og oppfølging av cystisk fibrose-pasienter, retningslinjer for forebygging av pseudomonasmitte og spredning av meticillinresistente stafylokokker (MRSA). "CF-permen" (revidert 1999) og annet opplysningsmaterieell beregnet for pasienter og pårørende gir god informasjon også til helsepersonell. Dette bidrar trolig til å heve standarden på behandling av norske cystisk fibrose-pasienter, og fører dermed til bedring av leveutsiktene.

Konklusjoner

Overlevelse og prognose for pasienter med cystisk fibrose er god i den populasjonen av pasienter som er presentert her, og er trolig representativ for landet som helhet. Vi kan forvente nye behandlingsstrategier i årene som kommer. Størst forventninger er knyttet til genterapi. Det er viktig at cystisk fibrose-pasientene opprettholder så god lunge- og ernæringsstatus som mulig, slik at de har et best mulig utgangspunkt når slike behandlingsmuligheter blir en realitet.

LITTERATUR

1. Rommens JM, Iannuzzi MC, Kerem B, Drumm ML, Melmer G, Dean M et al. Identification of the cystic fibrosis gene: chromosome walking and jumping. Science 1989; 245: 1059 – 65.
2. Riordan JR, Rommens JM, Kerem B, Alon N, Rozmahel R, Grzelczak Z et al. Identification of the cystic fibrosis gene: cloning and characterization of complementary DNA. Science 1989; 245: 1066 – 73.
3. Kerem B, Rommens JM, Buchanan JA, Markiewicz D, Cox TK, Chakravarti A et al. Identification of the cystic fibrosis gene: genetic analysis. Science 1989; 245: 1073 – 80.
4. Høiby N, Koch C, Fredriksen B. Cystisk fibrose. Nord Med 1998; 113: 328 – 30.
5. Eiklid K, Tranebjærg L, Eiken HG, Pedersen JC, Michalsen H, Fluge G et al. Frequency of the delta F 508 and exon 11 mutations in Norwegian cystic fibrosis patients. Clin Genet 1993; 44: 12 – 4.
6. Schwartz M, Johansen HK, Koch C, Brandt NJ. Frequency of the delta F 508 mutation on cystic fibrosis chromosomes in Denmark. Hum Genet 1990; 85: 427 – 8.
7. Løser C, Møllgaard A, Følsch UK. Fecal elastase-1: a novel, highly sensitive and specific tubeless pancreatic function test. Gut 1996; 39: 580 – 6.

8. Dodge JA, Morison S, Lewis PA, Coles EC, Geddes D, Russell G et al. Incidence, population and survival of cystic fibrosis in the UK, 1968 – 95. *Arch Dis Child* 1997; 77: 493 – 6.
9. Frederiksen B, Lanng S, Koch C, Høiby N. Improved survival in the Danish center-treated cystic fibrosis patients: results of aggressive treatment. *Pediatr Pulmonol* 1996; 21: 153 – 8.
10. Corey M, McLaughlin J, Williams M, Levison H. A comparison of survival, growth and pulmonary function in patients with cystic fibrosis in Boston and Toronto. *J Clin Epidemiol* 1988; 41: 583 – 91.
11. FitzSimmons SC. The changing epidemiology of cystic fibrosis. *J Pediatr* 1993; 122: 1 – 9.
12. Cystic Fibrosis Foundation. Patient registry 1992. Annual data report. Bethesda, MD: Cystic Fibrosis Foundation, 1993.
13. Corey M, Farewell V. Determinants of mortality from cystic fibrosis in Canada, 1970 – 1989. *Am J Epidemiol* 1996; 143: 1007 – 17.
14. Lewis PA. Inferences for health provision from survival data in cystic fibrosis. *Arch Dis Child* 1998; 79: 297 – 9.
15. Kerem B, Kerem E. The molecular basis for disease variability in cystic fibrosis. *Eur J Hum Genet* 1996; 4: 65 – 73.
16. Farrell PM, Kosorok MR, Laxova A, Guanghong S, Kosorok R, Kosciak RE et al. Nutritional benefits of neonatal screening for cystic fibrosis. *N Engl J Med* 1997; 337: 963 – 9.
17. Dodge JA. Neonatal screening for cystic fibrosis. *BMJ* 1998; 317: 411.
18. Dankert-Roelse JE, te Meerman GJ. Screening for cystic fibrosis – time to change our position? *N Engl J Med* 1997; 337: 997 – 8.
19. Farrell PM, Guanghong S, Splaingard M, Colby CE, Laxona A, Kosorok MR et al. Acquisition of *Pseudomonas aeruginosa* in children with cystic fibrosis. *Pediatrics* 1997; 100: 1 – 9.
20. Stanghelle JK, Skyberg D, Haanaes OC. Eight-year follow-up of pulmonary function and oxygen uptake during exercise in 16-year-old males with cystic fibrosis. *Acta Paediatr* 1992; 81: 527 – 31.
21. Frederiksen B, Thorsteinsson SL, Koch C, Høiby N. Forbedret prognose for pasienter med cystisk fibrose. Et resultat av aggressiv centerbehandling. *Ugeskr Læger* 1997; 159: 5790 – 4.
22. Mahadiva R, Webb K, Westerveek RC, Carroll NR, Dodd ME, Bilton D et al. Clinical outcome in relation to care in centres specialising in cystic fibrosis: cross sectional study. *BMJ* 1998; 316: 1771 – 5.

Publisert: 28. februar 2000. Tidsskr Nor Legeforen.

