

epo

EPIDEMIOLOGIA & PREVENZIONE

REGISTRO ITALIANO FIBROSI CISTICA (RIFC)

RAPPORTO 2015-2016

ITALIAN CYSTIC FIBROSIS
REGISTRY (ICFR)

REPORT 2015-2016



Autori

Barbara Giordani, Annalisa Amato,
Fabio Majo, Gianluca Ferrari,
Serena Quattrucci, Laura Minicucci,
Rita Padoan, Giovanna Floridia,
Donatello Salvatore, Vincenzo Carnovale,
Gianna Puppo Fornaro, Domenica Taruscio,
Marco Salvatore, Gruppo di Lavoro RIFC



EPIDEMIOLOGIA & PREVENZIONE

Rivista dell'Associazione italiana di epidemiologia

Rivista fondata da **Giulio A. Maccacaro**

ANNO 43 (4) 2019

Epidemiologia & Prevenzione
è indicizzata in **Medline, Scopus,**
Science Citation Index Expanded,
Journal Citation Reports/Science Edition

**Pubblicazione bimestrale Registrazione
del Tribunale di Milano**

n. 239/1977 Spedizione in AP - 45% - art. 2 comma 20b
legge 662/96 - Milano

**Iscrizione al Registro degli Operatori
di Comunicazione (ROC) n. 11747**

Una copia della rivista: 13,50 euro

Abbonamento annuo: informazioni e condizioni sul sito
www.epiprev.it

Gestione abbonamenti: ufficio abbonamenti
tel. 02 48702283, fax 02 48706089

I dati necessari per l'invio della rivista sono trattati elettronicamente e utilizzati dall'editore Inferenze scarl per la spedizione della presente pubblicazione e di altro materiale medico-scientifico. Ai sensi dell'art. 13 Legge 675/96 e successivi aggiornamenti è possibile in qualsiasi momento e gratuitamente consultare, modificare e cancellare i dati, o semplicemente opporsi al loro utilizzo scrivendo a: Inferenze scarl, responsabile dati, via Ricciarelli 29, 20148 Milano.

IVA assolta dall'editore ai sensi dell'art. 74 lettera C del DPR 26/10/1972 n.633 e successive modificazioni e integrazioni nonché ai sensi del DM 29/12/1989. Non si rilasciano quindi fatture (art. 1 c. 5 DM 29/12/1989).

Stampa

Arti grafiche Ancora srl - Milano



via Ricciarelli 29, 20148 Milano
segreteria@inferenze.it

Direttore scientifico: Andrea Micheli
Direttore scientifico: Francesco Forastiere
Past director: Benedetto Terracini, Eugenio Paci
Direttrice responsabile: Maria Luisa Clementi

Direzione scientifica

Annibale Biggeri, Luigi Bisanti, Riccardo Capocaccia, Marina Davoli, Matteo Renzi, Lorenzo Richiardi, Giuseppe Traversa, Salvatore Scondotto

Segreteria di redazione

via Giusti 4, 21053 - Castellanza (VA)
e-mail: epiprev@inferenze.it; telefono: 0331-482187

Redazione: Maria Cristina Porro

Impaginazione: Stefano Montagnana

Direzione associata

Nerina Agabiti, Claudia Agnoli, Carla Ancona, Anita Andreano, Federica Asta, Michela Baccini, Lisa Bauleo, Fabrizio Bianchi, Luigi Bisanti, Laura Bonvicini, Elisa Bustaffa, Silvia Candela, Nicola Caranci, Silvia Caristia, Michele Carugno, Andrea Carvelli, Anna Castiglione, Dolores Catelan, Paolo Chiodini, Dario Consonni, Carmen D'Amore, Giuseppe Delvecchio, Chiara di Girolamo, Chiara Donfrancesco, Fabrizio Faggiano, Annunziata Faustini, Chiara Fedato, Gianluigi Ferrante, Claudia Galassi, Simona Giampaoli, Paolo Giorgi Rossi, Maria Teresa Greco, Vittorio Krogh, Pier Luigi Lopalco, Sara Maio, Michele Marra, Francesca Mataloni, Flavia Mayer, Paola Michelozzi, Marta Ottone, Barbara Pacelli, Eva Pagano, Salvatore Panico, Davide Petri, Donella Puliti, Andrea Ranzi, Matteo Renzi, Fulvio Ricceri, Giuseppe Ru, Antonio Giampiero Russo, Carlotta Sacerdote, Flavia Santi, Matteo Scortichini, Simona Signoriello, Vittorio Simeon, Massimo Stafoggia, Antonia Stazi, Giorgia Stoppa, Saverio Stranges, Maurizio Trevisan, Nicola Vanacore, Martina Ventura, Giovanni Viegi, Massimo Vicentini, Nicolàs Zengarini

Comitato editoriale

AIE: Salvatore Scondotto, Lucia Bisceglia, Lisa Bauleo, Silvia Caristia, Angela Giusti, Sebastiano Pollina Addario, Fulvio Ricceri, Paolo Ricci, Vittorio Simeon
Impresa sociale E&P Giulio A. Maccacaro: Franco Berrino, Luigi Bisanti, Annibale Biggeri, Paolo Chiodini, Gemma Gatta, Enzo Merler, Franco Merletti, Salvatore Panico, Silvano Piffer
Inferenze: Maria Luisa Clementi, Maria Cristina Porro, Valentina Ferrari

MODALITÀ DI ABBONAMENTO

Pagamento con carta di credito (American Express, Carta Si, VISA, Eurocard, Master Card) telefonando allo 02-48702283 dal lunedì al venerdì dalle 9 alle 13 oppure utilizzando il servizio PayPal sul sito web della rivista www.epiprev.it

Versamento su conto corrente postale n. 55195440 intestato a Inferenze scarl, via Ricciarelli n. 29, 20148 Milano (segnalare la causale del versamento).

Accredito tramite c/c bancario presso: UNIPOL BANCA Piazza Wagner n. 8, 20145 Milano, IBAN: IT53P 03127 01600 00000003681 intestato all'impresa editoriale Inferenze scarl, via Ricciarelli n. 29, 20148 Milano.

© Inferenze scarl, Milano

REGISTRO ITALIANO FIBROSI CISTICA (RIFC)

RAPPORTO 2015-2016

ITALIAN CYSTIC FIBROSIS REGISTRY (ICFR): REPORT 2015-2016

AUTORI/AUTHORS

**Barbara Giordani,¹ Annalisa Amato,¹ Fabio Majo,² Gianluca Ferrari,³
Serena Quattrucci,¹ Laura Minicucci,⁴ Rita Padoan,⁵ Giovanna Florida,⁶
Donatello Salvatore,⁷ Vincenzo Carnovale,⁸ Gianna Puppo Fornaro,¹
Domenica Taruscio,³ Marco Salvatore,³ Gruppo di Lavoro RIFC**

¹ Lega italiana fibrosi cistica ONLUS, Roma

² Unità operativa complessa fibrosi cistica, Ospedale pediatrico "Bambino Gesù", Roma

³ Centro nazionale malattie rare, Istituto superiore di sanità, Roma

⁴ Centro di riferimento per la fibrosi cistica, Regione Liguria, Genova

⁵ Centro di riferimento per la fibrosi cistica, Regione Lombardia, Brescia

⁶ Pre-BIO – Unità di bioetica, Istituto superiore di sanità, Roma

⁷ Centro di riferimento per la fibrosi cistica, Regione Basilicata, Potenza

⁸ Centro di riferimento per la fibrosi cistica, Regione Campania, Centro regionale per adulti di Napoli

Corrispondenza: Marco Salvatore

Centro nazionale malattie rare,
Struttura interdipartimentale malattie rare senza diagnosi,
Istituto superiore di sanità
Viale Regina Elena 299, 00161 – Roma.

e-mail: marco.salvatore@iss.it - Telefono: +39 06 49904363

Conflitti di interesse dichiarati: nessuno.

RINGRAZIAMENTI/ACKNOWLEDGEMENTS

Si ringraziano tutti i pazienti e le loro famiglie per aver accettato di partecipare al Registro italiano fibrosi cistica: senza il loro contributo questo registro non esisterebbe.

FINANZIAMENTI

La Lega italiana fibrosi cistica ha supportato finanziariamente l'attività di coordinamento del Registro e i Centri di riferimento per la fibrosi cistica.

GRUPPO DI LAVORO RIFC

Carlo Albera Centro di riferimento per la fibrosi cistica, Sezione Adulti, Regione Piemonte, Orbassano

Annalisa Amato Lega italiana fibrosi cistica ONLUS, Roma

Antonella Angiolillo Centro di riferimento per la fibrosi cistica, Regione Molise, Campobasso

Ermanno Baldo Servizio di supporto per la fibrosi cistica, Regione Trentino-Alto Adige, Rovereto (TN)

Fiorella Battistini Centro di riferimento per la fibrosi cistica, Regione Emilia-Romagna, Cesena

Cristina Bena Centro di riferimento per la fibrosi cistica, Sezione adulti, Regione Piemonte, Orbassano

Maria Grazia Bernardi Servizio di supporto per la fibrosi cistica, Regione Toscana, Grosseto

Serenella Bertasi Centro di riferimento per la fibrosi cistica, Regione Lazio, Roma

Elisabetta Bignamini Centro di riferimento per la fibrosi cistica, Regione Piemonte, Torino

Arianna Bisogno Centro di riferimento per la fibrosi cistica, Regione Lombardia, Milano

Cesare Braggion Centro di riferimento per la fibrosi cistica, Regione Toscana, Firenze

Loredana Cannata Centro di riferimento per la fibrosi cistica, Regione Piemonte, Torino

Angela Carnicella Centro di riferimento per la fibrosi cistica, Sezione adulti, Regione Lombardia, Milano

Vincenzo Carnovale Centro di riferimento per la fibrosi cistica, Sezione adulti, Regione Campania, Napoli

Maria Antonietta Ciciretti Servizio di supporto per la fibrosi Cistica, Regione Puglia, Cerignola (FG)

Marco Cipolli Centro di riferimento per la fibrosi cistica, Regione Marche, Ancona

Natalia Cirilli Centro di riferimento per la fibrosi cistica, Regione Marche, Ancona

Mirella Collura Centro di riferimento per la fibrosi cistica, Regione Sicilia, Palermo

Carla Colombo Centro di riferimento per la fibrosi cistica, Regione Lombardia, Milano

Salvatore Cucchiara Centro di riferimento per la fibrosi cistica, Regione Lazio, Roma

Maria Di Sabatino Centro di riferimento per la fibrosi cistica, Regione Abruzzo, Teramo

Eliana Di Stefano Centro di riferimento per la fibrosi cistica, Regione Lombardia, Brescia

Benedetta Fabrizi Centro di riferimento per la fibrosi cistica, Regione Marche, Ancona

Gianluca Ferrari Centro nazionale malattie rare, Istituto superiore di sanità, Roma

Francesca Ficili Centro di riferimento per la fibrosi cistica, Regione Sicilia, Palermo

Giovanna Florida Pre-BIO – Unità di bioetica, Istituto superiore di sanità, Roma

Michela Francalanci Centro di riferimento per la fibrosi cistica, Regione Toscana, Firenze

Rolando Gagliardini Centro di riferimento per la fibrosi cistica, Regione Marche, Ancona

Barbara Giordani Lega italiana fibrosi cistica ONLUS, Roma

Patrizia Iansa Centro di riferimento per la fibrosi cistica, Regione Veneto, Verona

Caterina Laezza Centro di riferimento per la fibrosi cistica, Regione Campania, Napoli

Salvatore Leonardi Servizio di supporto per la fibrosi cistica, Regione Sicilia, Catania

Maria Cristina Lucanto Centro di riferimento per la fibrosi cistica, Regione Sicilia, Messina

Vincenzina Lucidi UOC fibrosi cistica, Ospedale pediatrico “Bambino Gesù”, Roma

Anna Maria Macchiaroli Centro di riferimento per la fibrosi cistica, Regione Molise, Campobasso

Giuseppe Magazzù Centro di riferimento per la fibrosi cistica, Regione Sicilia, Messina

Fabio Majo UOC fibrosi cistica, Ospedale pediatrico “Bambino Gesù”, Roma

Antonio Manca Centro di riferimento per la fibrosi cistica, Regione Puglia, Bari

Massimo Maschio Centro di riferimento per la fibrosi cistica, Regione Friuli Venezia Giulia, Trieste

Daniela Mascotto Centro di riferimento per la fibrosi cistica, Regione Liguria, Genova

Valeria Mencarini Centro di riferimento per la fibrosi cistica, Regione Umbria, Gubbio

Laura Minicucci Centro di riferimento per la fibrosi cistica, Regione Liguria, Genova

Paolo Moretti Centro di riferimento per la fibrosi cistica, Regione Abruzzo, Teramo

Amalia Negri Servizio di supporto per la fibrosi cistica, Regione Toscana, Livorno

Rita Padoan Centro di riferimento per la fibrosi cistica, Regione Lombardia, Brescia

Nicola Palladino Centro di riferimento per la fibrosi cistica, Regione Umbria, Gubbio

Emily Pintani Centro di riferimento per la fibrosi cistica, Regione Veneto, Verona

Giuseppina Pisano Servizio di supporto per la fibrosi cistica, Regione Toscana, Livorno

Giovanna Pisi Centro di riferimento per la fibrosi cistica; Regione Emilia-Romagna, Parma

Giovanna Pizzamiglio Centro di riferimento per la fibrosi cistica, Sezione adulti, Regione Lombardia, Milano

Serena Quattrucci Lega italiana fibrosi cistica ONLUS, Roma

Valeria Raia Centro di riferimento per la fibrosi cistica, Regione Campania, Napoli

Luigi Ratclif Servizio di supporto per la fibrosi cistica, Regione Puglia, Cerignola (FG)

Mirco Ros Servizio di supporto per la fibrosi cistica, Regione Veneto, Treviso

Novella Rotolo Servizio di supporto per la fibrosi cistica, Regione Sicilia, Catania

Donatello Salvatore Centro di riferimento per la fibrosi cistica, Regione Basilicata, Potenza

Marco Salvatore Centro nazionale malattie rare, Istituto superiore di sanità, Roma

Cinzia Spaggiari Centro di riferimento per la fibrosi cistica, Regione Emilia-Romagna, Parma

Domenica Taruscio Centro nazionale malattie rare, Istituto superiore di sanità, Roma

Tiziana Tonelli Centro di riferimento per la fibrosi cistica, Regione Lazio, Roma

Giuseppe Tuccio Centro di riferimento per la fibrosi cistica, Regione Calabria, Lamezia Terme

Corrado Vassanelli Centro di riferimento per la fibrosi cistica, Regione Veneto, Verona

Pamela Vitullo Servizio di supporto per la fibrosi cistica, Regione Puglia, Cerignola (FG)

Lucia Zavataro Centro di riferimento per la fibrosi cistica, Regione Toscana, Firenze

LISTA DELLE ABBREVIAZIONI UTILIZZATE NEL RAPPORTO

AD: adulto

CFTR gene: Cystic Fibrosis Transmembrane Regulator gene

Cl: cloro

CQ: controllo di qualità

CRR: centro regionale di riferimento

DS: deviazione standard

ECFSPR: European Cystic Fibrosis Society Patients Registry

FC: fibrosi cistica

FEV1: volume di aria espirata durante il primo secondo di una espirazione forzata

IMC: indice di massa corporea

ISS: Istituto superiore di sanità

LIFC: Lega italiana fibrosi cistica ONLUS

NaCl: cloruro di sodio

OPBG: Ospedale pediatrico “Bambino Gesù”

PED: pediatrico

RIFC: Registro italiano fibrosi cistica

SIFC: Società italiana fibrosi cistica

SS: servizio di supporto

INDICE

CONTENTS

RIASSUNTO / ABSTRACT	4
INTRODUZIONE / INTRODUCTION	7
Cosa si sapeva già What was already known	
Cosa si aggiunge di nuovo What this Report adds	
MATERIALI E METODI / MATERIALS AND METHODS	7
Criteri di inclusione e di esclusione Inclusion and exclusion criteria	
Controllo di completezza e qualità del dato Completeness and data quality check	
Limiti dello studio Study limitations	
ELENCO DEI CENTRI DI RIFERIMENTO E SERVIZI DI SUPPORTO REGIONALE ITALIAN REGIONAL REFERRAL AND SUPPORT CENTERS FOR CYSTIC FIBROSIS	9
I DATI RIFC 2015-2016 IN BREVE 2015-2016 ICFR DATA IN BRIEF	10
RISULTATI / RESULTS	11
Sezione 1. DEMOGRAFIA / Demography	12
Sezione 2. DIAGNOSI / Diagnoses	15
Sezione 3. NUOVE DIAGNOSI / New diagnoses	16
Sezione 4. GENETICA / Genetics	19
Sezione 5. FUNZIONE RESPIRATORIA / Lung function	21
Sezione 6. NUTRIZIONE / Nutrition	23
Sezione 7. COMPLICANZE / Complications	30
Sezione 8. TRAPIANTI / Transplants	32
Sezione 9. MICROBIOLOGIA / Microbiology	34
Sezione 10. MORTALITÀ / Mortality	35
CONCLUSIONI / CONCLUSIONS	36
BIBLIOGRAFIA / REFERENCES	36

RIASSUNTO

ABSTRACT

INTRODUZIONE

Il 27 novembre 2017 l'Istituto superiore di sanità (ISS), i Centri di riferimento regionali (CRR) e i Servizi di supporto (SS) per la fibrosi cistica in Italia (istituzionalmente riconosciuti dall'articolo n. 3 della legge 548/93), l'Unità operativa complessa fibrosi cistica dell'Ospedale pediatrico "Bambino Gesù" (OPBG), la Società italiana per lo studio della fibrosi cistica (SIFC) e la Lega italiana fibrosi cistica ONLUS (LIFC) hanno rinnovato l'accordo di collaborazione scientifica con durata triennale. Questo accordo regola il flusso dei dati verso il Registro italiano fibrosi cistica (RIFC) da parte di tutti i centri FC e stabilisce le modalità mediante le quali ricercatori, clinici dei centri, industrie farmaceutiche e associazioni di pazienti possono accedere ai dati in esso contenuti.

OBIETTIVI

Lo scopo del presente Rapporto è di approfondire, di anno in anno, la conoscenza della malattia mediante la caratterizzazione epidemiologica dei pazienti in Italia. Inoltre, con il presente rapporto, si intende contribuire al miglioramento della gestione del paziente affetto da fibrosi cistica (FC). Obiettivi particolari del RIFC, che il Rapporto contribuisce a mettere in evidenza, sono:

- l'analisi delle tendenze di medio e lungo periodo nelle caratteristiche clinico-epidemiologiche della malattia;
- il contributo all'identificazione delle necessità assistenziali sul territorio nazionale utili anche per la programmazione sanitaria e per la distribuzione di risorse;
- il confronto con i dati epidemiologici internazionali.

DISEGNO

Le elaborazioni e le analisi del presente Rapporto si riferiscono ai pazienti affetti da fibrosi cistica in carico a CRR, SS e OPBG negli anni 2015 e 2016. Per gli anni analizzati nel presente rapporto, i dati sono stati inviati dai centri FC prevalentemente attraverso l'impiego del software Camilla (Ibis informatica). Tutti i record raccolti sono stati sottoposti a un doppio controllo di qualità (CQ): uno presso l'ISS e uno a livello europeo (European Cystic Fibrosis Society Registry, ECFS). Questi controlli garantiscono la completezza e la correttezza dei dati ricevuti a livello centrale da ISS, nonché la verifica della congruenza e della coerenza dei dati inseriti negli anni (CQ dell'ECFS

INTRODUCTION

On the 27th of October 2017 the National Center for Rare Diseases of the Italian National Health Institute (NHI), clinicians of the Italian National Referral and Support Centres for Cystic Fibrosis, Paediatric Hospital "Bambino Gesù", Italian Cystic Fibrosis Society, and the Italian League for Cystic Fibrosis renewed the agreement about FC data flow for a 3 years period. The possibility to access data by third parties is among the most important new introduced within the agreement.

OBJECTIVES

Aim of the present report is to improve the know-how on cystic fibrosis (CF) through a better characterization of Italian patients. Furthermore, the present Report aims at improving the care of CF patient. In particular, the Report should contribute to the following objectives:

- *to analyze medium- and long-term clinical and epidemiological trends of the disease;*
- *to identify the main health care needs at regional and national level in order to contribute to the healthcare programmes and to the distribution of resources;*
- *to compare Italian data with international ones.*

DESIGN

Analyses and results described in the present Report are referred to patients in charge to the Italian National Referral and Support Centers for Cystic Fibrosis in the period 2015-2016. Data were sent by Centres by means of a specific software (Camilla, Ibis Informatica). Data underwent to a double quality control (QC): the first by NHI and the second at a European level (before the inclusion of the Italian data within the European Cystic Fibrosis Registry). These QCs assure the completeness and the accuracy of data as well as their consistency with European core data. Finally, in 2017, an additional CQ was performed to further reduce the number of missing data and consequently improve the precision and the consistency in the nomenclature adopted for genetic mutations.

SETTING AND PARTICIPANTS

A total of 29 different CF Centres (referral, support, and Paediatric Hospital "Bambino Gesù") sent their data referred to 2015-2016 years to ICFR. Data regarding Sar-

Patients' Registry). Nel 2017 è stato attuato un ulteriore CQ sui dati del 2015-16 volto a ridurre la numerosità dei dati *missing* e una maggiore precisione nella nomenclatura delle alterazioni genetiche.

SETTING E PARTECIPANTI

Ventinueve centri FC (regionali di riferimento, regionali di supporto e UOC FC dell'Ospedale "Bambino Gesù") hanno inviato i dati relativi agli anni 2015-2016 direttamente al RIFC. Mancano informazioni riguardanti i pazienti seguiti presso i centri FC in Sardegna. Inoltre, i centri FC di Treviso e Rovereto inviano i loro dati attraverso il Centro FC di Verona.

RISULTATI

Il Rapporto si articola in 10 sezioni.

1. Demografia: il numero di pazienti censiti è 5.204 nel 2015 e 5.362 nel 2016; la loro età mediana è, rispettivamente, di 20,6 e 21,0 anni. La prevalenza di FC stimata è di 8,6 malati per 100.000 residenti nel 2015 e di 8,8 nel 2016. Negli anni 2015-2016, mediamente il 51,6% dei pazienti è di sesso maschile, la quota maggiore di FC è nelle classi di età comprese fra i 7 e i 35 anni. In media, negli anni 2015-2016, il 56,5% dei pazienti ha più di 18 anni.

2. Diagnosi: la maggior parte dei pazienti ha ricevuto una diagnosi di FC prima del compimento del secondo anno di vita (circa il 68%), mentre una quota non trascurabile (intorno al 13%) delle diagnosi è avvenuta in età adulta (>18 anni).

3. Nuove diagnosi: le nuove diagnosi sono state 169 e 153 rispettivamente nel 2015 e 2016. Si stima un'incidenza di 1 su 4.176 nati vivi nel 2015 e di 1 su 5.510 nel 2016.

4. Genetica: Il 99,5% dei pazienti è stato sottoposto ad analisi genetica, e il 96,0% delle alterazioni del gene *Cystic Fibrosis Transmembrane Regulator* (CFTR) sono state identificate. La mutazione più frequente è la [delta]F508 (44,7% nel 2016). Inoltre, emerge che circa il 16% dei pazienti è portatore di almeno una mutazione che determina una funzione residua di CFTR, il 3,4% è portatore di almeno una mutazione che altera la funzione di *gating*, il 21% è portatore di almeno una mutazione STOP CODONS (classe I).

5. Funzione respiratoria: i valori mediani del FEV₁ (*forced expiratory volume in the first second*) si riducono progressivamente poco prima dell'inizio dell'età adulta, in accordo con la storia naturale della malattia. In particolare, la maggior parte dei pazienti di età compresa fra i 6 e i 17 anni ha un valore di FEV₁% superiore o uguale al 70% del predetto, mentre la percentuale dei soggetti pediatrici con funzione respiratoria gravemente compromessa (FEV₁% <40% del predetto) è inferiore al 2% e costante negli anni 2015-2016.

dinia (Southern Italy) are missing and those from Treviso (Veneto Region, Northern Italy) and Rovereto (Trentino-Alto Adige Region, Northern Italy) are sent through Verona CF Centre.

RESULTS

The present Report has been organized into 10 sections.

1. Demography: *estimated CF patients is 5,204 in 2015 and 5,362 in 2016; median age is 20.6 and 21.0, respectively. Prevalence is 8.6/100,000 residents in Italy in 2015 and 8.8 in 2016. Male percentage is 51.6% on average for 2015 and 2016; CF distribution showed higher frequency in patients aged from 7 to 35 years. The mean of patients aged more than 18 years is 56.5% on average in 2015 and 2016.*

2. Diagnoses: *most of the CF patients were diagnosed before 2 years of age (median value: 68%); a significant percentage of patients (median value: 13%) was diagnosed in adult age.*

3. New diagnoses: *new diagnoses were 169 in 2015 and 153 in 2016. Estimated incidence in 2015 was 1/4,176 living births in 2015 and 1/5,510 in 2016.*

4. Genetics: *99.5% of patients underwent genetic analyses and in 96% of patients a mutation in Cystic Fibrosis Transmembrane Regulator (CFTR) gene was identified. [delta]508F was the most frequent mutation (44,7% in 2016). Furthermore, 16.0% and 3.4% of patients was characterized by the presence of at least one "residual function" mutation and gating, respectively. Finally, 21% of patients was a stop codons (class I mutation) carrier.*

5. Lung function: *FEV₁ (forced expiratory volume in the first second) scores progressively decreased before adult age, in accordance with the natural history of the disease. FEV₁% values in patients between 6 and 17 years of age is ≥70%; patients with a FEV₁% value of 40% are less than 2% in the period 2015-2016.*

6. Nutrition: *most critical periods are during the first 6 months of life and during adolescence. Prevalence of malnourished male aged 12-17 years is constant in 2015-2016 and is always more than the prevalence observed in female. An increasing percentage of female patient with a suboptimal BMI value (35.5%) is observed among patients aged more than 18 years*

7. Complications: *it was estimated that, in 2016, hepatopathies without cirrhosis (17.7%) is the principal complications in patients aged less than 18 years; in patients aged more than 18 years the principal complication was due to hepatopathies without cirrhosis (29.5%) and diabetes (23.3%).*

8. Transplantation: *in 2015-2016, 74 patients were bipulmonary transplanted; age was comprised between 8 and 52 years, median age at transplantation was 29,6 years. Median waiting times for transplantation is estimated in 17 months (24 months in 2015 and 14 months in 2016).*

9. Microbiology: *analyses were referred to test performed*

6. Nutrizione: i periodi più critici per lo stato nutrizionale sono i primi sei mesi di vita e gli anni dell'adolescenza. Nella fascia d'età 12-17 anni, la prevalenza di maschi malnutriti rimane costante nel periodo considerato, risultando sempre maggiore rispetto alla prevalenza delle femmine malnutrite. Nella fascia di età superiore o uguale ai 18 anni si osserva, per le femmine, una maggiore percentuale con un indice di massa corporea (IMC) non ottimale (35,5%).

7. Complicanze: per l'anno 2016 si stima che, in pazienti di età inferiore ai 18 anni, la complicanza principale sia l'epatopatia senza cirrosi (17,7%), mentre in pazienti di età superiore ai 18 anni le complicanze principali siano rappresentate dall'epatopatia senza cirrosi (29,5%) e dal diabete (23,3%).

8. Trapianti: nel periodo 2015-2016, sono stati sottoposti a un trapianto bipolmonare 74 pazienti in età compresa tra 8 e 52 anni, con un'età mediana al trapianto pari a 29,6 anni. Negli anni 2015-2016, il tempo mediano di attesa al trapianto è stato di circa 17 mesi (24 mesi nel 2015 e 14 mesi nel 2016).

9. Microbiologia: nel 2016, la prevalenza di *Pseudomonas aeruginosa* nei pazienti adulti con infezione cronica è del 52,1% contro il 15,2% in età pediatrica; per *Staphylococcus aureus* la prevalenza è pari al 53,2% e 52,8% rispettivamente per l'età adulta e pediatrica; per *Burkholderia Cepacia complex*, l'infezione cronica è un evento che si manifesta prevalentemente in età adulta (4,3%); *Nontuberculous mycobacteria* è presente nell'1,2% della popolazione adulta contro lo 0,4% di quella pediatrica; per *Stenotrophomonas maltophilia* la prevalenza dell'infezione è pari a 6,1% e 4,9% rispettivamente per la popolazione adulta e pediatrica.

10. Mortalità: i dati del RIFC mostrano che, nel periodo 2015-2016, sono deceduti complessivamente 102 pazienti (49 maschi e 53 femmine); escludendo i pazienti trapiantati, l'età mediana al decesso è di 36,9 anni nel 2015 e di 36,5 anni nel 2016. Il tasso grezzo di mortalità varia dall'8,5 per mille nel 2015 al 10,9 per mille nel 2016; se si escludono i trapiantati, il tasso grezzo rimane costantemente uguale al 6,2 per mille.

CONCLUSIONI

Il presente rapporto mostra una popolazione che sta crescendo in età, in cui la mortalità in età pediatrica sta diventando un evento sempre più raro. La popolazione pediatrica presenta, solo in piccola percentuale, una grave compromissione polmonare, mentre in età adulta la gravità della malattia si rispecchia nell'età mediana al decesso (superiore a 36 anni nel 2016).

Parole chiave: fibrosi cistica, registro, centro di riferimento FC, centro di supporto FC, FEV, IMC, [Δ]F508

in 2016. Percentage of adult patients with chronic Pseudomonas aeruginosa infection is 52.1% compared to 15.2% of paediatric patients; Staphylococcus aureus infection is present in 53.2% of adult patients and 52.8% of paediatric ones; Burkholderia Cepacia complex is present almost exclusively in adult patients (4.3%); Nontuberculous mycobacteria is present in 1.2% and 0.4% of adult and paediatric patients, respectively; Stenotrophomonas maltophilia infection is present in the 6.1% of adult patients and 4.9% of paediatric patients.

10. Mortality: 102 patients (49 males and 53 females; median age 36.9 years in 2015 and 36.5 in 2016) died in 2015-2016 (transplanted patients are not included).

CONCLUSIONS

The present Report shows that Italian CF population is growing (median age) and paediatric mortality is decreasing. A very low percentage of paediatric population is characterized by complication of pulmonary function; adult patients are characterized by an increase of age at death (more than 36 years of age in 2016).

Keywords: cystic fibrosis, registry, CF referral centre, CF support centre, FEV, BMI, [Δ]F508



INTRODUZIONE

INTRODUCTION

Il 27 novembre 2017 l'Istituto superiore di sanità (ISS), i Centri di riferimento regionali (CRR) e i Servizi di supporto (SS) per la fibrosi cistica in Italia (istituzionalmente riconosciuti dall'articolo n. 3 della legge 548/93), l'Unità operativa complessa fibrosi cistica dell'Ospedale pediatrico "Bambino Gesù" (OPBG), la Società italiana per lo studio della fibrosi cistica (SIFC) e la Lega italiana fibrosi cistica ONLUS (LIFC) hanno rinnovato l'accordo di collaborazione scientifica con durata triennale. Questo accordo regola il flusso dei dati verso il Registro italiano fibrosi cistica (RIFC) da parte di tutti i centri FC e stabilisce le modalità mediante le quali ricercatori, clinici dei centri, industrie farmaceutiche e associazioni di pazienti possono accedere ai dati in esso contenuti.

COSA SI SAPEVA GIÀ

Il precedente rapporto¹ descriveva dati su demografia, diagnosi, genetica, funzione respiratoria, nutrizione, trapianti, microbiologia e mortalità relativi a 4 anni di raccolta (2011-2014) e che rappresentavano mediamente il 93% della popolazione totale stimata. Il restante 7% era rappresentato da pazienti dei quali non si disponeva del consenso informato o afferenti a un centro che non inviava dati al RIFC. Il 66% dei pazienti riceveva una diagnosi di FC prima del compimento del secondo anno di vita. La percentuale di diagnosi effettuate

in età adulta ammontava a poco più del 12%. Nel periodo 2011-2014, 135 pazienti erano stati sottoposti a trapianto bipolmonare in età compresa tra 7 e 53 anni, con un'età mediana al trapianto pari a 32,5 anni; il tempo mediano di attesa era di 11 mesi. Di tutti i pazienti che nel RIFC risultavano trapiantati nel periodo 2011-2014 (n. 135), 94 erano in vita al 31.12.2014 (70%); 6 pazienti erano deceduti nel periodo perioperatorio (entro un mese dal trapianto).

COSA SI AGGIUNGE DI NUOVO

Il presente Rapporto rappresenta un aggiornamento dei dati pubblicati in precedenza e riassume i principali risultati riguardanti i pazienti FC negli anni 2015 e 2016. Un controllo di qualità ulteriormente più accurato ha consentito di ridurre (circa l'1%) la quota di *missing* che sminuiva la stima delle prevalenze delle complicanze, dei pazienti pancreas insufficienti e delle infezioni batteriche; ciò ha portato a stime stabili su cui effettuare confronti temporali delle prevalenze.

Infine, un controllo longitudinale dei dati ha permesso di recuperare una buona quota delle mutazioni *unknown* la cui frequenza allelica, rispetto al 2014, si è ridotta dal 5,7% al 4,0%; nel contempo, una parte delle mutazioni indicate come *Poly-T-tract variation* sono state correttamente identificate (per esempio: 5T;TG12).

MATERIALI E METODI

MATERIALS AND METHODS

CRITERI DI INCLUSIONE E DI ESCLUSIONE

Nel presente Rapporto sono inclusi, per ogni anno analizzato, tutti i casi prevalenti degli anni precedenti e tutti i casi incidenti dell'anno in corso.¹ Le analisi sono state effettuate solo sui record relativi a pazienti che riportavano l'informazione sul tipo di presa in carico, per ciascuno degli anni esaminati: follow-up, visita per consulenza e gestione. Sono stati esclusi, quindi, i pazienti deceduti

nell'anno precedente a quello cui si riferiscono le analisi e i pazienti per i quali non si disponeva di alcuna informazione. I pazienti cogestiti (casi doppi o tripli) sono stati individuati attraverso il codice univoco; il criterio della raccolta dei dati fa riferimento al centro presso il quale il paziente ha eseguito più controlli nell'anno in esame. Le analisi sono state condotte sui pazienti con diagnosi confermata di fibrosi cistica (FC). Nel RIFC confluisco-

no anche informazioni su soggetti affetti da *CFTR-Related Disease*, che non sono state considerate nella stesura di questo Rapporto.

CONTROLLO COMPLETEZZA E QUALITÀ DEL DATO

I dati che afferiscono al RIFC sono stati inviati all'ISS dai CRR, dai SS e OPBG (da qui in poi indicati come "centri FC") prevalentemente attraverso l'impiego di un software dedicato (Camilla, Ibis informatica).

I dati ricevuti sono sottoposti a un controllo sulla completezza e sulla qualità del dato. Questo processo è attuato mediante l'impiego di una piattaforma creata ad hoc che garantisce la verifica della completezza dei dati ricevuti. In particolare, il software segnala all'utente che inserisce i dati (attraverso specifiche "bandierine" rosse e verdi), l'assenza o la presenza di specifiche informazioni riguardanti variabili che vengono raccolte dal RIFC. Inoltre, lo stesso software è in grado di segnalare l'eventuale incongruenza fra variabili inserite e correlate fra di loro; per esempio, «diagnosi di FC pancreas insufficiente» e «enzimi pancreatici». In questo specifico caso, qualora non sia stata indicata l'assunzione degli enzimi, il software indica l'eventuale incongruenza segnalando in rosso l'anomalia.

Sulla base delle segnalazioni inviate dal software (incompleto e/o incongruente), gli utenti dei Centri FC attuano le opportune modifiche restituendo il dato aggiornato.

Il software sin qui descritto e utilizzato ha due limiti: il primo è dovuto al fatto che non è uno strumento *web-based*, cioè in grado di potersi aggiornare automaticamente attraverso specifici comandi inviati da remoto, ma piuttosto necessita di altrettanto specifici comandi installati in loco.

Il secondo limite è rappresentato dal fatto che inserimento, modifica e recupero del dato inserito non sono effettuati in tempo reale, ma richiede un dispendio di tempo quantificabile in circa 3 mesi.

Il secondo controllo di qualità (CQ) è effettuato in seguito all'invio dei dati italiani al Registro Europeo Fibrosi Cistica (ECFSPR, ECFSTracker): questo controllo consente una puntuale verifica della congruenza di dati inseriti negli anni precedenti in maniera longitudinale (verifica della congruenza con *core data* già presenti nel database europeo) e trasversale (coerenza dei dati inseriti).

Anche in questo caso, l'invio di specifiche *query* da parte del registro europeo al RIFC consente la correzione e/o

conferma di errori o anomalie rilevate, nonché il recupero di eventuali dati mancanti.

In aggiunta ai due controlli di qualità, il RIFC si avvale di un prezioso servizio di *helpdesk* che garantisce un costante e continuo dialogo con gli addetti all'inserimento dei dati da parte di ciascun Centro FC e l'eventuale recupero di informazioni mancanti e/o errate.

LIMITI DELLO STUDIO

L'esperienza acquisita in questi anni di gestione del RIFC consente di indicare quali sono, a nostro avviso, i principali limiti relativi alla raccolta e alle analisi dei dati.

Sicuramente è necessario avvalersi dell'impiego di un software dedicato e sempre aggiornato che consenta di:

1. raccogliere un numero ristretto di variabili utili agli scopi di un registro;
2. rilevare eventuali incongruenze nell'inserimento dei dati;
3. impedire l'inserimento di dati non consistenti;
4. utilizzare nomenclature internazionali aggiornate in tempo reale (per esempio, quelle relative alla genetica delle mutazioni del gene CFTR);
5. segnalare l'eventuale assenza di dati.

In conseguenza di ciò, abbiamo lavorato negli ultimi anni sullo sviluppo di un nuovo software (denominato RIFC) che sostituirà l'attuale software in uso (Camilla, Ibis informatica) a partire dalla raccolta dei dati riferiti al 2018. Il nuovo sistema si avvale di una tecnologia *web-based* che permette l'invio di eventuali nuovi aggiornamenti a tutti gli utenti in tempi reali. Inoltre, la peculiarità del software consiste nel fatto che i controlli di qualità (di cui si è parlato nei punti 1-5 sopra descritti) sono integrati nel software stesso ed effettuati al momento dell'inserimento del dato da parte dell'utente, consentendo di eludere ulteriori controlli a valle dell'inserimento.

Altro limite nell'esecuzione di studi effettuati su dati derivanti da registri è rappresentato dalla necessità della corretta formazione del personale (sia essa in sede o a distanza) che è dedicato all'inserimento dei dati.

Infine, è necessario considerare che l'inserimento di un paziente all'interno di un registro è inscindibilmente correlato alla presenza del suo consenso informato; nel caso del RIFC abbiamo ottenuto sinora una copertura del 95% imputando parte del 5% residuo alla mancanza del consenso informato dichiarato dai Centri FC e all'assenza dell'invio dei dati da parte dei Centri FC operanti in Sardegna.

ELENCO DEI CENTRI DI RIFERIMENTO E DI SUPPORTO REGIONALE

ITALIAN REGIONAL REFERRAL AND SUPPORT CENTERS FOR CYSTIC FIBROSIS

Un totale di 29 Centri (regionale di riferimento, regionale di supporto e UOC Bambino Gesù) contribuisce a inviare i dati al RIFC. Di questi, 27 centri FC hanno inviato i dati relativi agli anni 2011-2014 direttamente al RIFC. Il centro FC di Verona carica i propri dati com-

prendivi di quelli dei centri di supporto di Rovereto e di Treviso sulla piattaforma del registro europeo (<https://www.ecfs.eu/ecfspr>) e, successivamente, questi entrano a far parte del RIFC. Mancano, infine, informazioni riguardanti i pazienti seguiti presso i centri FC in Sardegna.

CITTÀ	ELENCO DEI CENTRI DI RIFERIMENTO E DI SUPPORTO REGIONALE	RESPONSABILI
Ancona	Centro di riferimento per la fibrosi cistica, Regione Marche	Rolando Gagliardini, Fabrizi Benedetta, Marco Cipolli
Bari	Centro di riferimento per la fibrosi cistica, Regione Puglia	Antonio Manca
Brescia	Centro regionale di supporto per la fibrosi cistica, Regione Lombardia	Rita Padoan
Campobasso	Centro di riferimento per la fibrosi cistica, Regione Molise	Anna Maria Macchiaroli
Catania	Centro regionale di supporto per la fibrosi cistica (Spoke II Liv.), Regione Sicilia	Salvatore Leonardi
Cerignola (FG)	Centro regionale di supporto per la fibrosi cistica, Regione Puglia	Luigi Ratclif, Pamela Vitullo
Cesena	Centro di riferimento per la fibrosi cistica, Regione Emilia-Romagna	Fiorella Battistini
Firenze	Centro di riferimento per la fibrosi cistica, Regione Toscana	Cesare Braggion
Genova	Centro di riferimento per la fibrosi cistica, Regione Liguria	Laura Minicucci
Grosseto	Centro regionale di supporto per la fibrosi cistica, Regione Toscana	Maria Geazia Bernardi
Gubbio (PG)	Centro di riferimento per la fibrosi cistica, Regione Umbria	Valeria Mencarini
Lamezia Terme (CZ)	Centro di riferimento per la fibrosi cistica, Regione Calabria	Giuseppe Tuccio
Messina	Centro di riferimento per la fibrosi cistica (HUB), Regione Sicilia	Giuseppe Magazzù
Milano	Centro di riferimento per la fibrosi cistica, Sezione Adulti, Regione Lombardia	Giovanna Pizzamiglio
Milano	Centro di riferimento per la fibrosi cistica, Regione Lombardia	Carla Colombo
Napoli	Centro di riferimento per la fibrosi cistica, Regione Campania	Valeria Raia
Napoli	Centro di riferimento per la fibrosi cistica, Sezione Adulti, Regione Campania	Vincenzo Carnovale
Orbassano (TO)	Centro di riferimento per la fibrosi cistica, Sezione Adulti, Regione Piemonte	Carlo Albera
Palermo	Centro di riferimento per la fibrosi cistica (HUB), Regione Sicilia	Mirella Collura
Parma	Centro di riferimento per la fibrosi cistica, Regione Emilia-Romagna	Giovanna Pisi
Potenza	Centro di riferimento per la fibrosi cistica, Regione Basilicata	Donatello Salvatore
Roma	Centro di riferimento per la fibrosi cistica, Regione Lazio	Salvatore Cucchiara, Serenella Bertasi
Roma	U.O.C. fibrosi cistica, Ospedale pediatrico "Bambino Gesù", Regione Lazio	Vincenzina Lucidi
Teramo	Centro di riferimento per la fibrosi cistica, Regione Abruzzo	Paolo Moretti
Torino	Centro di riferimento per la fibrosi cistica, Regione Piemonte e Valle D'Aosta	Elisabetta Bignamini
Trieste	Centro di riferimento per la fibrosi cistica, Regione Friuli Venezia Giulia	Massimo Maschio
Verona	Centro di riferimento per la fibrosi cistica, Regione Veneto	Corrado Vassanelli

Tabella 1. Elenco dei centri regionali per la fibrosi cistica.
Table 1. Italian regional cystic fibrosis centres.

I DATI RIFC 2015-2016 IN BREVE

2015-2016 ICFR DATA IN BRIEF

La tabella 2 sintetizza i principali indicatori aggregati ed analizzati per ogni anno per tutti i soggetti inclusi nel RIFC con diagnosi di fibrosi cistica.

La copertura stimata attraverso il RIFC dei pazienti affetti da FC è del 95%. Il 5% residuo dipende dalla mancanza del consenso informato per alcuni pazienti, fondamentale per la trasmissione del dato al registro, nonché, per i restanti pazienti, dall'assenza dell'invio dei dati da

parte dei Centri FC operanti nella regione Sardegna. Rispetto al 2014, nel 2016 si registra un incremento di quasi l'8% dei pazienti presenti nel registro (in termini assoluti, si passa da 4.981 pazienti nel 2014 a 5.362 nel 2016). Emerge, inoltre, un aumento dell'età mediana dei pazienti FC presenti nel registro che cresce da 20,4 anni nel 2014 a 21 anni nel 2016; la prevalenza della popolazione adulta aumenta dal 55,5% nel 2014 al 56,7% nel 2016.²

	2015			2016		
	Maschi	Femmine	Totale	Maschi	Femmine	Totale
Pazienti inclusi nel RIFC con diagnosi di FC						
n.	2.688	2.516	5.204	2.767	2.595	5.362
%	51,7	48,3	100,0	51,6	48,4	100,0
Età mediana dei pazienti						
Anni	21,5	20,0	20,6	21,6	20,5	21,0
Range (anni)			0,1-83,1			0,0-84,1
Età alla diagnosi						
Mediana (mesi)	4,8	4,0	4,3	4,7	3,8	4,2
Media (anni)	6,2	5,7	6,0	6,3	5,7	6,0
Range (anni)			0,0-74,2			0,0-74,2
Missing			58			49
Pazienti di età ≥18 anni						
n.	1.542	1.389	2.931	1.600	1.438	3.038
Prevalenza %	57,4	55,2	56,3	57,8	55,4	56,7
Pazienti con almeno una mutazione [delta]F508 su un allele						
n.	1.814	1.705	3.519	1.877	1.767	3.644
Prevalenza %	67,9	68,2	68,1	68,1	68,5	68,3
Nuove diagnosi						
n.	86	83	169	75	78	153
%	50,9	49,1	100,0	49,0	51,0	100,0
Età mediana alla diagnosi (mesi)			1,9			2,4
Range età (anni)			0,0-63,6			0,0-55,5
Pazienti deceduti						
n.	20	24	44	29	29	58
%	45,5	54,5	100,0	50,0	50,0	100,0
Età mediana al decesso (anni)	38,8	33,7	38,6	37,8	35,1	37,2
Range (anni)			5,5-78,3			10,7-63,3
Età mediana al decesso (anni) esclusi i pazienti trapiantati	38,4	32,8	36,9	36,2	34,7	36,5
Range (anni) esclusi i pazienti trapiantati			5,5-78,3			17,1-63,3
Pazienti con patologie correlate a CFTR						
n.	81	77	158	79	86	165

Tabella 2. Sintesi dei dati Registro italiano fibrosi cistica per gli anni 2015-2016.
Table 2. Summary of Italian Register Cystic Fibrosis data report; years 2015-2016.

RISULTATI

RESULTS

SEZIONE 1

DEMOGRAFIA

SECTION 1 – DEMOGRAPHY

La tabella 3 mostra la numerosità dei pazienti in follow-up per ogni Centro FC che invia dati al RIFC.

Per alcuni centri, nel corso dei due anni, si verifica un aumento del numero dei pazienti (tabella 3).

La classe maggiormente rappresentata è quella dei pazienti di età compresa fra i 18 e 35 anni (figura 1). La distribuzione dei pazienti per classi di età rimane sostanzialmente invariata rispetto ai dati pubblicati nel Rapporto 2011-2014.² Non si rilevano differenze consistenti rispetto al sesso e all'anno di riferimento.

La percentuale di maschi e femmine sul totale dei pazienti per gli anni 2015-2016 si attesta, rispettivamente, al 52% e al 48%, mentre si registra un aumento costante dei pazienti adulti per entrambi i sessi (55,5% nel 2014 vs. 56,7% nel 2016), imputabile sia a un aumento della sopravvivenza dei pazienti sia a un miglioramento della sensibilità diagnostica da parte dei medici dell'adulto. Si sottolinea che, negli anni 2015 e 2016, più del 20% della popolazione totale è costituita da soggetti nella quarta decade di vita e oltre.

La figura 2 mette in risalto l'aumento costante della differenza tra la quota dei pazienti adulti e pazienti pediatrici nel corso del tempo per entrambi i sessi.

Nella figura 3 viene riportata la prevalenza regionale di FC x100.000 residenti per l'anno 2016. Si mette in evidenza una distribuzione non omogenea sul territorio nazionale che, oltre a essere dovuta a una reale differenza nella prevalenza della malattia, potrebbe essere influenzata anche da un fenomeno di sottonotifica.

La distribuzione per età della popolazione di pazienti FC risulta diversa da quella della popolazione italiana (fonte: ISTAT 2016); emerge, infatti, che per le classi di età più giovani la quota dei pazienti FC è maggiore, mentre l'invecchiamento della popolazione italiana risulta evidente osservando l'elevata quota della classi di età più anziane. Si conferma comunque la comparsa della popolazione FC nella sesta e nella settima decade di vita.²

REGIONE	CENTRO	n. PAZIENTI PER ANNO	
		2015	2016
Piemonte	Orbassano (AD)	131	138
	Torino	210	228
Liguria	Genova	201	204
Lombardia	Brescia	137	144
	Milano (AD)	284	272
	Milano (PED)	470	502
Veneto	Verona	762	746
Friuli Venezia Giulia	Trieste	62	79
Emilia-Romagna	Cesena	168	164
	Parma	143	136
Toscana	Grosseto	33	26
	Firenze	300	319
	Livorno	17	16
Marche	Ancona	121	131
Umbria	Gubbio	59	42
Lazio	Roma (CRR)	415	409
	Roma (OPBG)	220	241
Abruzzo	Teramo	78	81
Campania	Napoli (AD)	210	244
	Napoli (PED)	152	130
Basilicata	Potenza	128	130
Puglia	Bari	224	256
	Cerignola	108	105
Calabria	Lamezia	105	115
Sicilia	Messina	210	226
	Palermo	176	188
	Catania	69	82
Molise	Campobasso	11	8
Italia		5.204	5.362

AD: adulti
 PED: pazienti pediatrici
 CRR: centro di riferimento regionale
 OPBG: Ospedale pediatrico "Bambino Gesù"

Tabella 3. Numero di pazienti con diagnosi di FC, per centro e per anno.
 Table 3. Number of CF patients per Italian CF Center and by year

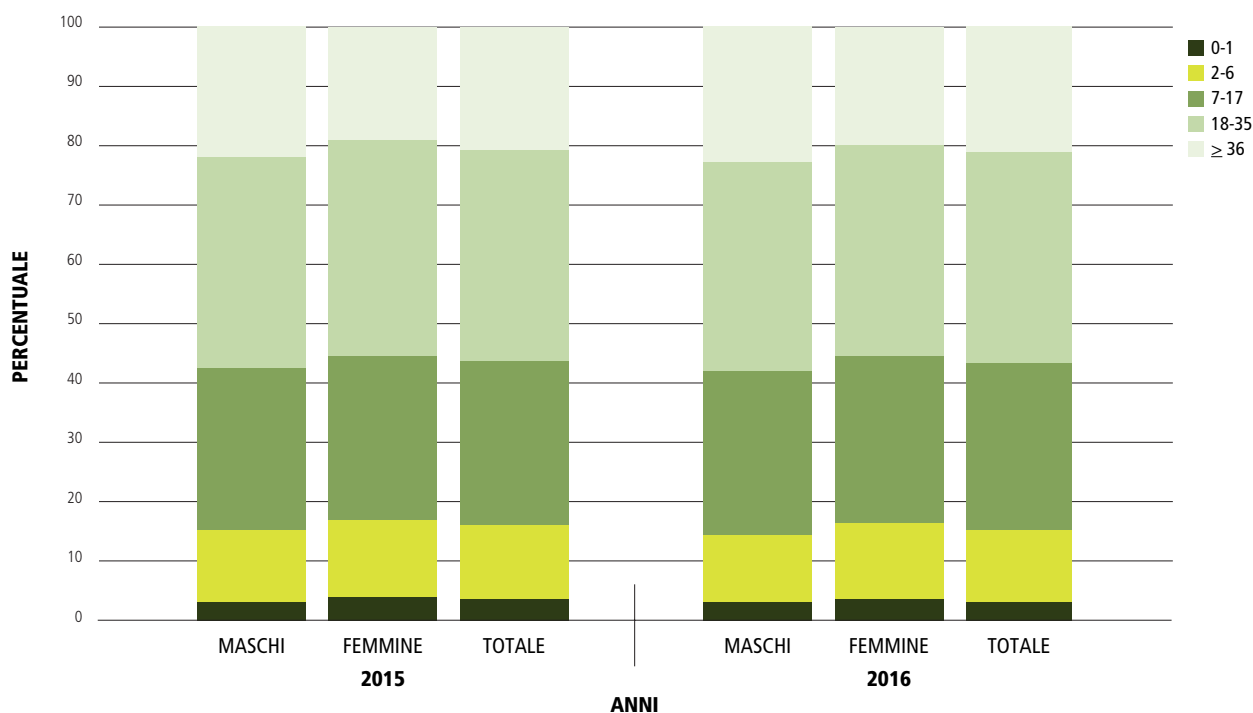


Figura 1. Pazienti con diagnosi di FC per classi di età, sesso e anno. Anni 2015-2016.
 Figure 1. CF patients, by age, sex, and year. Years 2015-2016.

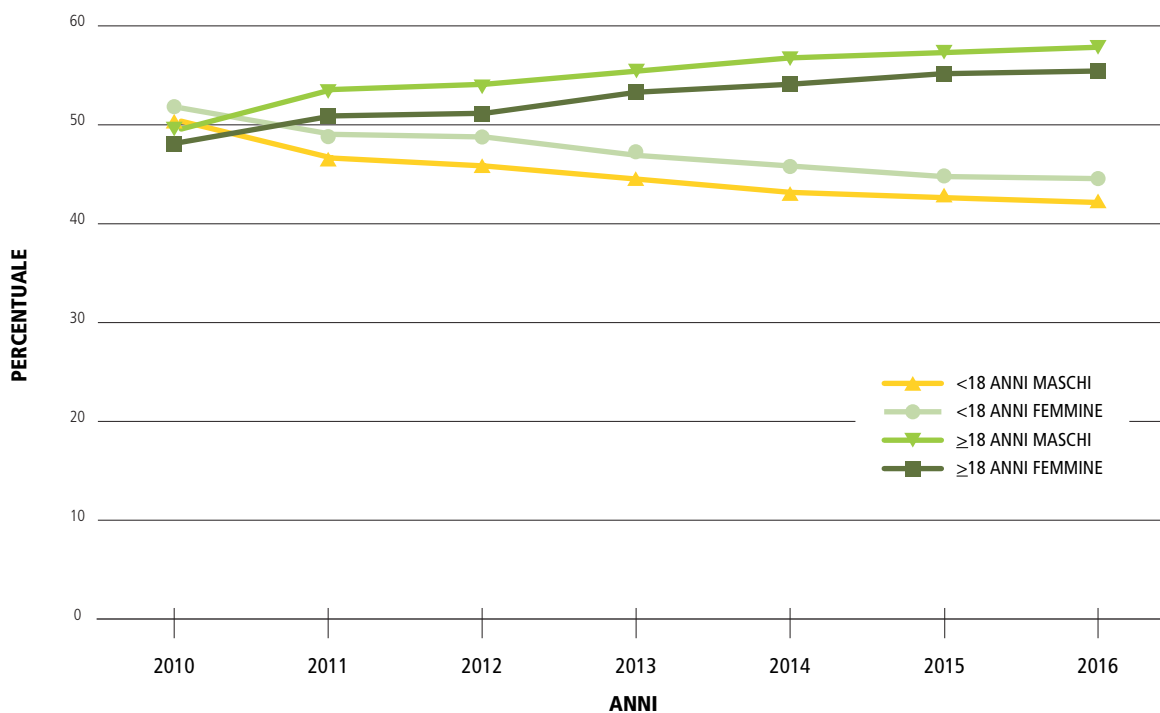


Figura 2. Distribuzione dei pazienti secondo gruppi di età, sesso e anno. Anni 2010-2016.
 Figure 2. CF patients distribution, by age groups, sex, and year. Years 2010-2016.



Figura 3. Stima della prevalenza* di FC per regione di residenza. Dati Istat su popolazione media residente nell'anno 2016.
Figure 3. CF prevalence estimated per Italian region of residence. Reference: average population. Source: Italian National Institute of Statistics 2016
 * La prevalenza, su base regionale, è stata calcolata con la formula pazienti FC x100.000 residenti nell'anno 2016 (fonte: Istat 2016).

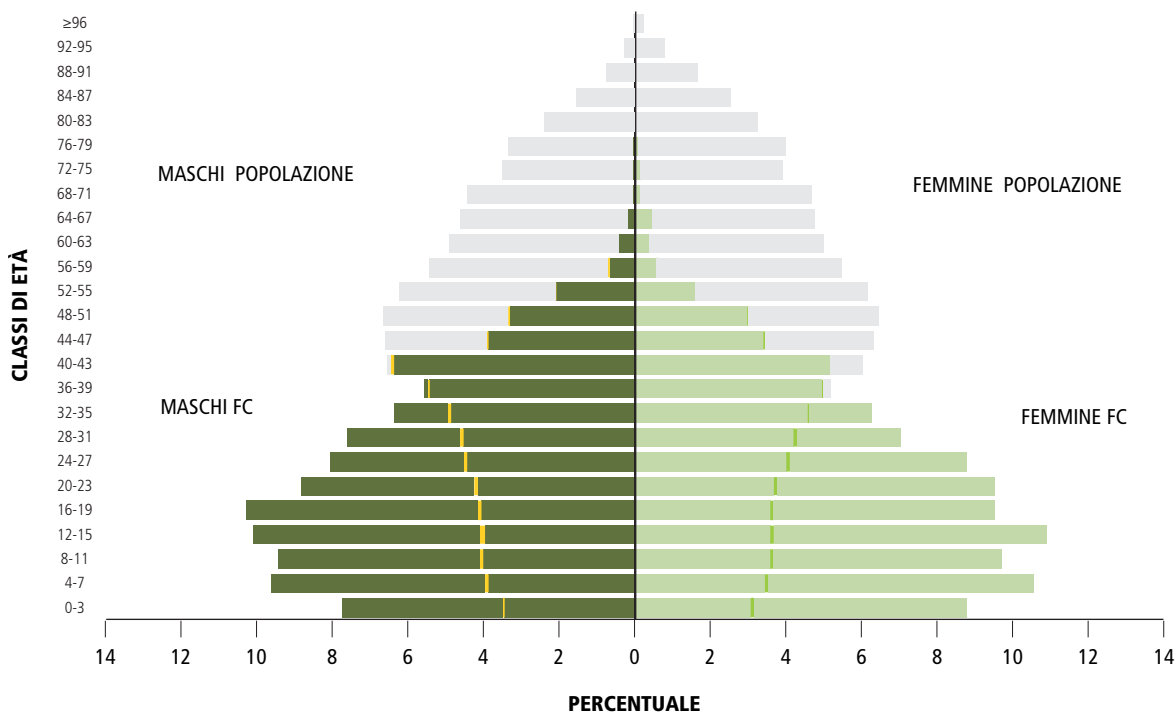


Figura 4. Piramide dell'età dei pazienti FC vs. popolazione italiana. Anno 2016.
Figure 4. Distribution of CF patient by age vs. Italian population. Year 2016.
 Fonte: Istat 2016.

SEZIONE 2

DIAGNOSI

SECTION 2 – DIAGNOSIS

Dai dati 2016 emerge che la maggior parte dei pazienti (circa il 68%) ha ricevuto una diagnosi di FC prima del compimento del secondo anno di vita (**figura 5**). Non si registra alcuna differenza tra maschi e femmine nelle fasce di età alla diagnosi prese in considerazione. La percentuale di diagnosi effettuate in età adulta non è comunque trascurabile e costituisce circa il 13% della popolazione totale. Il *gold standard* per la diagnosi di FC è il test del sudore

supportato da evidenze cliniche; il test del sudore risulta patologico per valori uguali o superiori a 60mEq/L di cloro sudorale.³

L'88,5% dei pazienti (anno 2016) è stato sottoposto ad almeno un test del sudore mediante dosaggio del cloro, mentre la restante parte dei pazienti è stata sottoposta a un test del sudore mediante dosaggio del sodio (Na) o del cloruro di sodio (NaCl) o non riporta dato (*missing*).

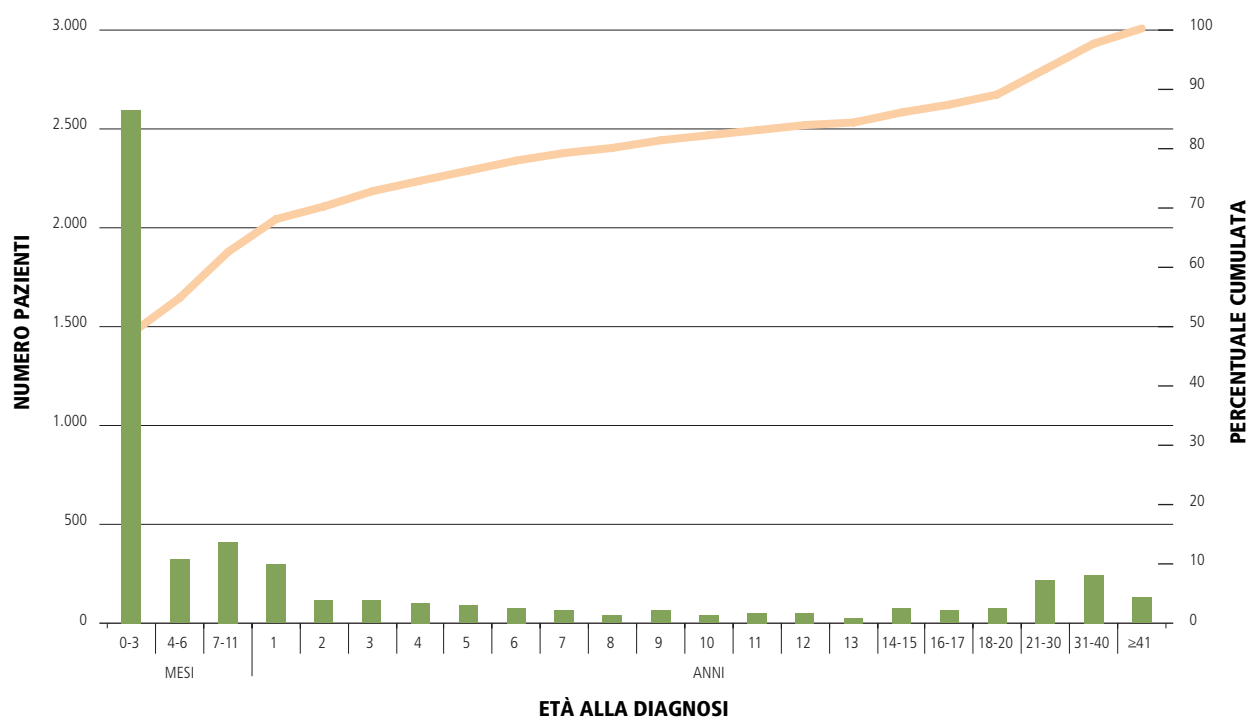


Figura 5. Età alla diagnosi dei pazienti FC* presenti nel RIFC. Anno 2016 (n. 5.313).

Figure 5. Age at diagnosis of CF patients included within ICFR. Year 2016 (n. 5.313).

*Dalle analisi sono stati esclusi 49 pazienti i cui dati risultano *missing* per l'informazione «età alla diagnosi».

SEZIONE 3

NUOVE DIAGNOSI

SECTION 3 – NEW DIAGNOSES

Le nuove diagnosi sono state 169 nel 2015 e 153 nel 2016 (**figura 6**). La stima dell'incidenza della fibrosi cistica è stata calcolata rapportando, per ciascun anno del periodo 2015-2016, il numero delle diagnosi dei nati nell'anno al numero dei nati vivi nello stesso anno (dati Istat). Nel 2015, è stata stimata un'incidenza di FC del 23,9 per 100.000 nati vivi (1 su 4.176); nel 2016, invece, un'incidenza del 18,1 per 100.000 nati vivi (1 su 5.510) (**tabella 4**).

La riduzione dell'incidenza nell'anno 2016 è solo un dato apparente imputabile principalmente a diagnosi che avverranno negli anni successivi (età media alla diagnosi intorno ai 6 anni, anno 2016) e alla mancanza delle diagnosi nei nati nell'ultimo quadrimestre del 2016 (età mediana alla diagnosi pari a 4 mesi). Negli anni, l'incidenza è stata rivalutata sulla base delle nuove diagnosi registrate negli anni successivi.

In generale, dalla **figura 6** si evince che, negli anni 2015-2016, in media circa il 71% dei pazienti ha ricevuto una diagnosi di FC prima del compimento del secondo anno di vita, mentre il 19% ha ricevuto una diagnosi di fibrosi cistica in età adulta. Questo dato dimostra che, negli ultimi anni, c'è stata una maggiore sensibilità, da parte della

comunità medica, a porre il sospetto diagnostico di fibrosi cistica anche in età adulta.

La percentuale dei pazienti diagnosticati entro il compimento del secondo anno di vita (**figura 7**) con screening neonatale positivo aumenta dal 72,5% nel 2011 all'83,7% nel 2016, in concomitanza con l'attivazione dei programmi di screening neonatale in quasi tutte le Regioni italiane.

Persiste ancora una quota del 10% (anno 2016) di pazienti non sottoposti a screening neonatale (età compresa fra gli 0 e i 2 anni). Una quota di soggetti (<10%) diagnosticata fra i 2 e i 17 anni aveva presentato uno screening positivo: è possibile che questi soggetti siano stati classificati come «diagnosi di FC inconclusive a seguito di uno screening neonatale positivo (CFSPID)» nei primi mesi di vita e che solo successivamente vi sia stata la manifestazione clinica e laboratoristica della malattia.

La **figura 9** riporta la distribuzione dei neonati con fibrosi cistica diagnosticati per l'ileo da meconio. Nel periodo 2015-2016 sono nati 200 soggetti con FC, di cui 24 diagnosticati per ileo da meconio, pari al 12,0% dei nati. Il dato è in linea con la letteratura.^{4,5}

ANNO	NATI VIVI*	INCIDENZA PER MALATTIA PER 100.000 NATI VIVI	NATI NELL'ANNO	INCIDENZA
2011	530.770	24,9	132	1 su 4.021
2012	521.855	24,0	125	1 su 4.175
2013	498.172	25,1	125	1 su 3.985
2014	494.550	26,9	133	1 su 3.718
2015	480.292	23,9	115	1 su 4.176
2016	468.345	18,1	85	1 su 5.510
Totale	2.993.984	23,9	715	1 su 4.187

Tabella 4. Incidenza di fibrosi cistica in Italia, per anno. Anni 2011-2016.

Table 4. Italian CF incidence, by year. Years 2011-2016.

*Dati Istat.

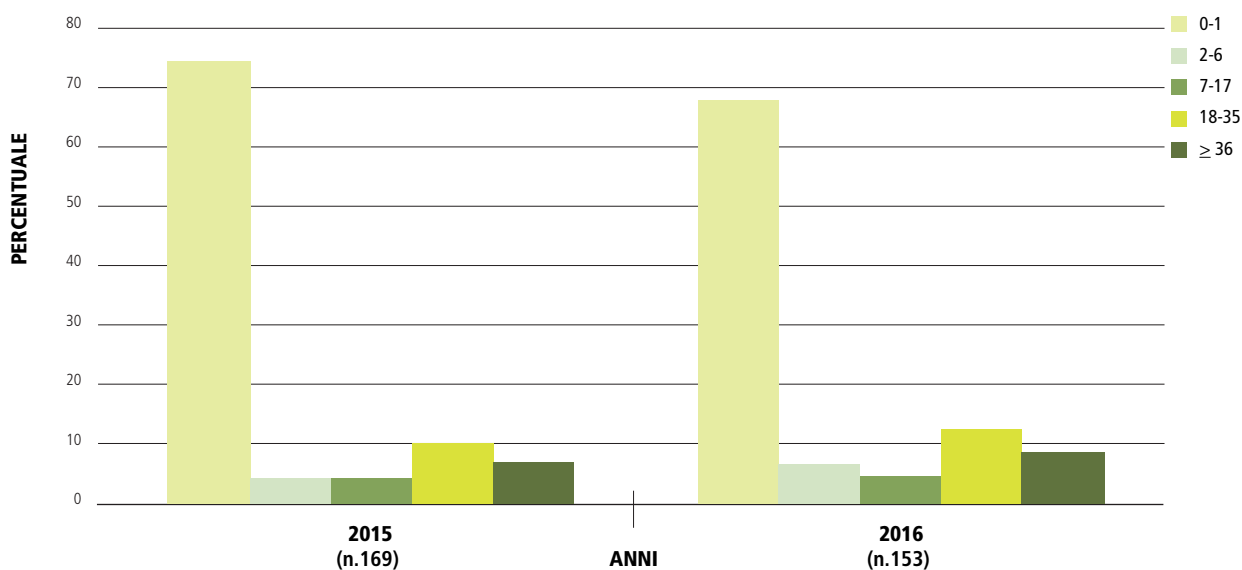


Figura 6. Nuove diagnosi, per età alla diagnosi e anno. Anni 2015-2016.
 Figure 6. New diagnoses distribution, by age and year. Years 2015-2016.

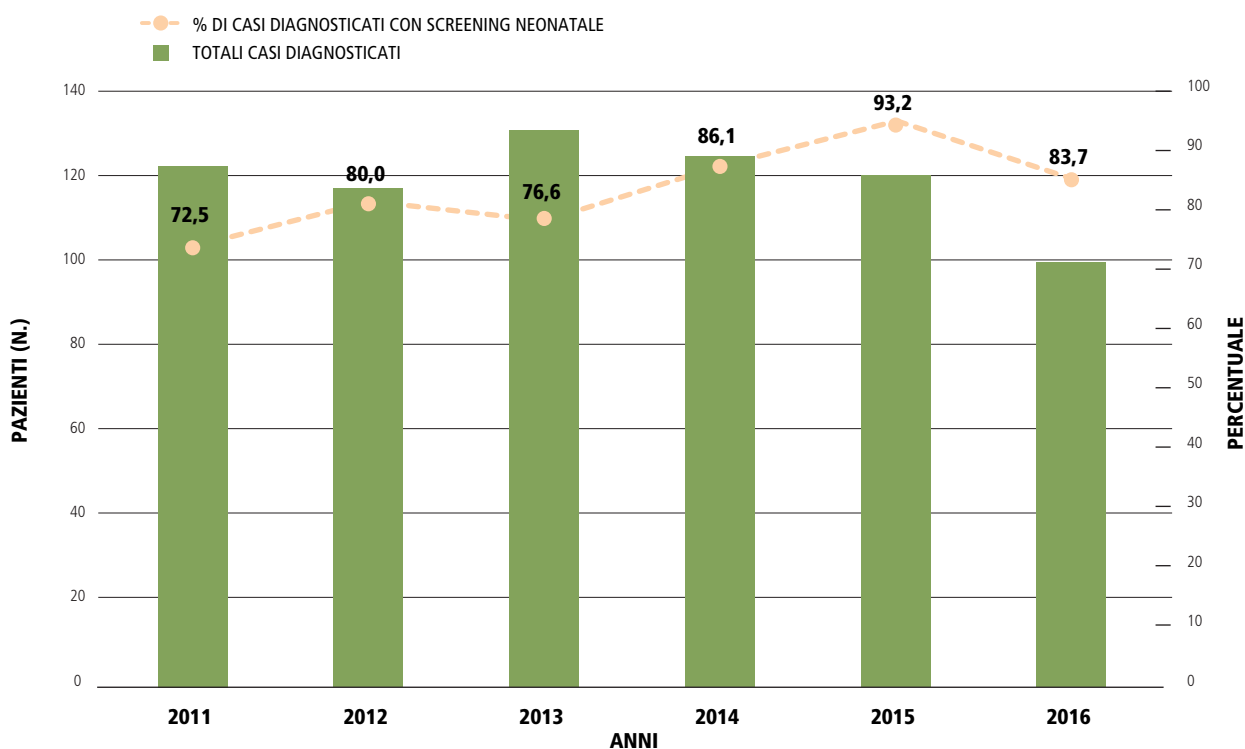


Figura 7. Nuovi casi diagnosticati mediante screening neonatale in bambini di età compresa fra 0-24 mesi. Anni 2011-2016.
 Figure 7. New diagnoses by neonatal screening distribution in newborn with age 0-24 months. Years 2011-2016.

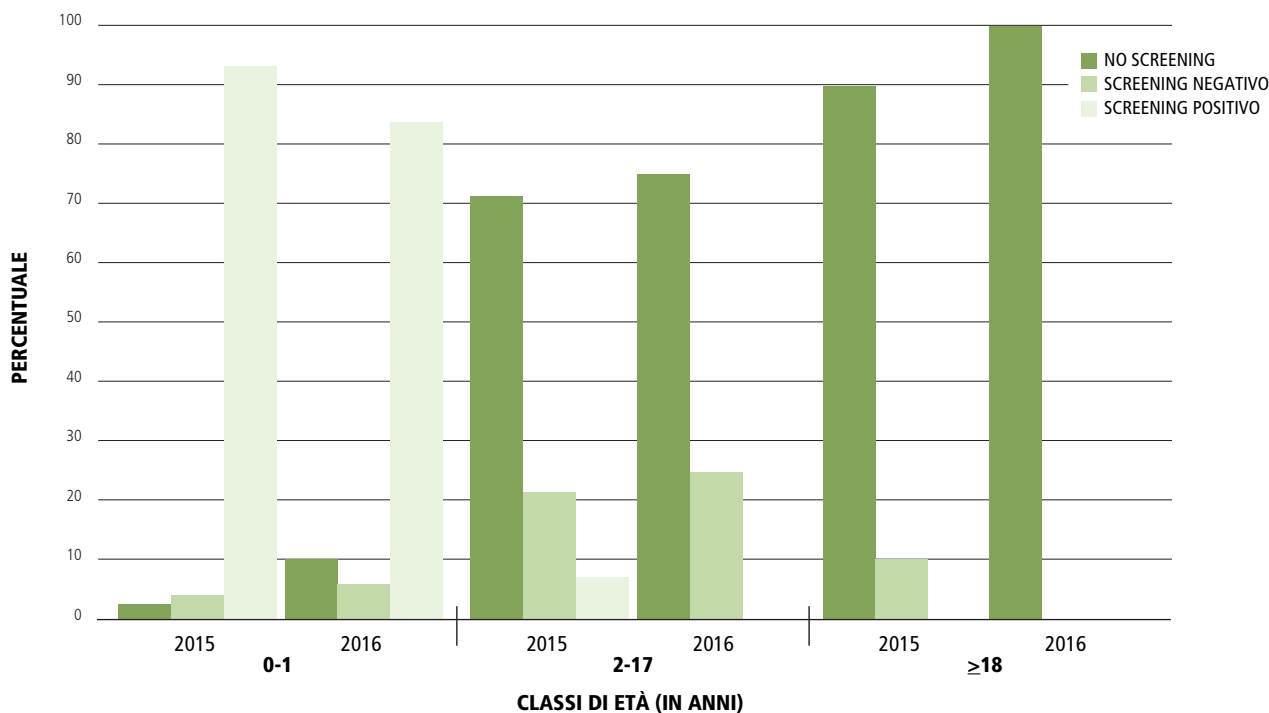


Figura 8. Nuove diagnosi: screening neonatale per classi di età e per anno. Anni 2015-2016.
 Figure 8. New diagnosis: newborn screening, by age and year. Years 2015-2016.

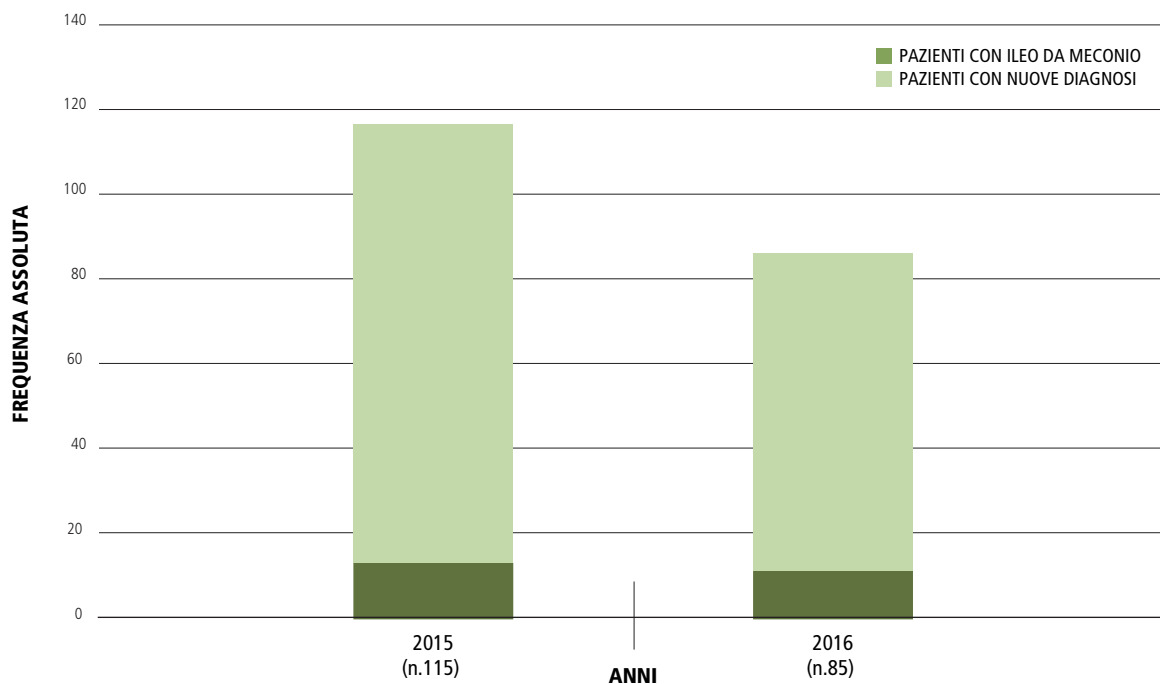


Figura 9. Numero di pazienti nati nell'anno con una nuova diagnosi per anno di nascita e numerosità dei soggetti con ileo da meconio. Anni 2015-2016.
 Figure 9. Number of new diagnosis per year of birth and number of patients with meconium ileus. Years 2015-2016.

SEZIONE 4

GENETICA

SECTION 4 – GENETICS

I dati relativi alla sezione genetica sono riferiti al solo anno 2016 in quanto le frequenze percentuali delle mutazioni nell'anno 2015 sono sovrapponibili.

La **tabella 5** riporta le mutazioni che hanno una frequenza allelica maggiore o uguale allo 0,5%. Risulta evidente che la mutazione più frequente in Italia è la [delta]F508 (44,7%). Grazie a un controllo longitudinale ed al conseguente recupero dei dati riferiti a una parte delle mutazioni non identificate (*unknown*), la loro relativa frequenza allelica scende dal 5,7% del 2014 al 4,0% nel 2016.

Rispetto ai dati del registro europeo⁶, in Italia viene identificata una maggior percentuale di pazienti portatori delle mutazioni N1303K (5,6%), G542X (4,7%), 2789+5G>A (2,8%) e 2183AA->G (2,0%).

Complessivamente, nella popolazione italiana sono circa 450 gli alleli con frequenza minore dello 0,5%.

La **tabella 6** indica il numero dei pazienti portatori di almeno una mutazione con frequenza allelica $\geq 1\%$. Come atteso, si nota che oltre il 68% dei pazienti è portatore di almeno una mutazione [delta]F508 del gene CFTR. Il 7,0% dei soggetti presenta almeno un allele non identificato; è importante sottolineare che la mancata identificazione di un allele potrebbe dipendere dalla metodica utilizzata per l'identificazione delle alterazioni del gene CFTR, ovvero dal livello di approfondimento diagnostico. Alcuni laboratori, infatti, eseguono l'indagine molecolare di primo livello; altri, invece, effettuano un'indagine più approfondita mediante il sequenziamento del gene.

MUTAZIONE	NOME CDNA	NOME PROTEINA	CLASSE DI MUTAZIONE	2016*	
				n.	%
[delta]F508	c.1521_1523delCTT	p.Phe508del	2	4.770	44,7
N1303K	c.3909C>G	p.Asn1303Lys	2	599	5,6
G542X	c.1624G>T	p.Gly542X	1	506	4,7
2789+5G>A	c.2657+5G>A		5	302	2,8
2183AA->G	c.2051_2052delAAinsG	p.Lys684SerfsX38	1	212	2,0
W1282X	c.3846G>A	p.Trp1282X	1	204	1,9
1717-1G->A	c.1585-1G>A		1	173	1,6
D1152H	c.3454G>C	p.Asp1152His	4	161	1,5
5T;TG12	c.[1210-12[5];1210-34TG[12]]			160	1,5
R1162X	c.3484C>T	p.Arg1162X	1	147	1,4
3849+10kbC->T	c.3718-2477C>T		5	133	1,2
R553X	c.1657C>T	p.Arg553X	1	121	1,1
G85E	c.254G>A	p.Gly85Glu		120	1,1
R347P	c.1040G>C	p.Arg347Pro	4	83	0,8
L1077P	c.3230T>C	p.Leu1077Pro	2	80	0,7
G1244E	c.3731G>A	p.Gly1244Glu	3	79	0,7
4382delA	c.4251delA	p.Glu1418ArgfsX14	6	64	0,6
P5L	c.14C>T	p.Pro5Leu		60	0,6
R1066H	c.3197G>A	p.Arg1066His	2	60	0,6
4016insT	c.3884_3885insT	p.Ser1297PhefsX5	1	58	0,5
T338I	c.1013C>T	p.Thr338Ile	4	52	0,5
unknown				432	4,0

Tabella 5. Mutazioni con frequenza allelica $\geq 0,5\%$ (n. 5.336, n. alleli 10.672). * Anno 2016.

Table 5. Mutation with allelic frequency $\geq 0,5\%$ (No. 5,336, No. allels 10.672). * Year 2016.

* un totale di 26 pazienti (52 alleli) sono stati esclusi dalle analisi in quanto *missing* per l'informazione «mutazione».

La **tabella 7** mostra la distribuzione dei pazienti portatori di almeno una delle mutazioni di classe III (*gating mutation*) riscontrata in 179 pazienti, di cui 8 in omozigosi.

La **tabella 8** mostra la frequenza dei soggetti con mutazione [delta]F508 in omozigosi (21,1%) e in eterozigosi composta (47,2%). Tale frequenza si discosta dai dati europei che mostrano il 41% dei soggetti omozigoti

ti e il 41% eterozigoti composti per la mutazione [delta]F508.⁷ Inoltre, lo 0,8% dei pazienti presenta mutazioni con funzione residua in omozigosi, mentre il 6,9% in eterozigosi composta (non con F508del). Complessivamente il 15,6% dei pazienti presenta almeno una mutazione con funzione residua.

Nella **tabella 9** sono elencati i soggetti portatori di almeno una delle mutazioni di classe I (*stop codon*).

MUTAZIONE	2016	
	n.	%
[delta]F508	3.644	68,3
N1303K	566	10,6
G542X	477	8,9
2789+5G>A	290	5,4
2183AA->G	201	3,8
W1282X	195	3,7
1717-1G->A	170	3,2
5T;TG12	158	3,0
D1152H	155	2,9
R1162X	133	2,5
3849+10kbC->T	130	2,4
R553X	116	2,2
G85E	116	2,2
UNKNOWN	375	7,0

Tabella 6. Numero di pazienti portatori di almeno una mutazione con frequenza allelica $\geq 1\%$ (n. 5.336). Anno 2016.
Table 6. Number of patients carrying at least one mutation with an allelic frequency $\geq 1\%$ (No. 5,336). Year 2016.

MUTAZIONE GATING	2016	
	n.	%
G1244E	77	1,4
G178R	35	0,7
G1349D	24	0,4
S549R	24	0,4
S549N	10	0,2
G551D	8	0,1
S1251N	1	0,0

Tabella 7. Numero di pazienti portatori di almeno una delle mutazioni di classe III (*gating mutations*) (n. 5.336). Anno 2016.
Table 7. Number of at least one gating mutation gating carriers (No. 5,336). Year 2016.

GENOTIPO	2016	
	n.	%
[delta]F508 / Altro*	2.099	39,3
Altri genotipi	1.278	24,0
[delta]F508 / [delta]F508	1.126	21,1
[delta]F508 / Funzione residua	419	7,9
Funzione residua / Altro*	370	6,9
Funzione residua / Funzione residua	44	0,8

* «Altro» include tutte le mutazioni non [delta]F508 e non funzione residua.

Tabella 8 Prevalenza dei pazienti con mutazione F508del e funzione residua in omozigosi ed eterozigosi composta (n. 5.336). Anno 2016.
Table 8. Prevalence of Homozygous and compound heterozygous patients F508del carriers and residual function carriers (No. 5,336). Year 2016.

MUTAZIONE DI STOP	2016	
	n.	%
G542X	477	8,9
W1282X	195	3,7
R1162X	133	2,5
R553X	116	2,2
R1158X	46	0,9
E585X	45	0,8
S1455X	18	0,3
E831X	10	0,2
Q220X	9	0,2
L732X	8	0,1
Q1476X	7	0,1
R785X	7	0,1
Y849X	7	0,1
R709X	6	0,1

Tabella 9. Numero di pazienti portatori di almeno una delle mutazioni di classe I (*stop codon*) con frequenza allelica $\geq 0,1\%$ (n. 5.336). Anno 2016.
Table 9. Number of patients with at least one class 1 (*stop codon*) mutation with allelic frequency $\geq 0,1\%$ (No. 5,336). Year 2016.

SEZIONE 5

FUNZIONE RESPIRATORIA

SECTION 5 – LUNG FUNCTION

L'indicatore preso in considerazione per misurare la funzione respiratoria dei pazienti è il *forced expiratory volume in the first second* (FEV₁), cioè il volume di aria espirata durante il primo secondo di un'espirazione forzata e riflette il diametro delle vie aeree centrali; è espresso in valori percentuali (FEV₁% del valore atteso per sesso, età e altezza) calcolati direttamente dagli spirometri usati nei centri FC, facendo riferimento alle linee guida dell'American Thoracic Society e della European Respiratory Society (ATS/ERS).

In linea con gli altri paesi internazionali, per il calcolo del valore atteso del FEV₁, sono state utilizzate le Global Lung Function Initiative equations,⁷ secondo il sesso, l'altezza e l'età dei pazienti.

L'analisi della funzione respiratoria, eseguita sui pazienti di età superiore o uguale ai 6 anni, viene attuata sulla migliore prestazione registrata durante l'anno di riferimento. Sono stati esclusi dalle analisi tutti i pazienti sottoposti a trapianto bi-polmonare o che siano in lista di attesa di trapianto o che abbiano riportato valori di FEV₁% ritenuti incongruenti (FEV₁% > 160%) o con dato mancante. La funzione respiratoria è considerata:

- **gravemente compromessa** quando il FEV₁% è < 40% del predetto;
- **compromessa in grado moderato** con FEV₁% tra 40% e 70%;
- **normale** con FEV₁% superiore al 70% del predetto.

Nella **figura 10** sono riportati i valori mediani di FEV₁% nelle diverse classi di età per gli anni 2011-2016; l'andamento della curva descrive la progressiva riduzione dall'età adolescenziale, in accordo con la storia naturale della malattia. La sovrapposizione delle curve negli anni 2011-2016 mostra che i valori mediani di FEV₁% sono rimasti sostanzialmente invariati nel tempo.

La stabilizzazione del FEV₁% mediano (fra il 60% e il 70%) nei soggetti sopra i 30 anni si spiega con l'esclusione dalla elaborazione dei dati dei pazienti in lista di attesa di trapianto bipolmonare.

Il FEV₁% mediano nei pazienti di età superiore a 40 anni si spiega anche per la presenza di una percentuale maggiore di pazienti con un genotipo che garantisce loro una funzione residua della CFTR e, di conseguenza, una minore compromissione polmonare.

La **figura 11** descrive la distribuzione dei pazienti in età pediatrica e adulta per fasce di gravità.

In particolare, per i pazienti di età compresa fra i 6 e i 17 anni, si evince che più dell'80% dei pazienti ha un valore di FEV₁% uguale o superiore al 70%, mentre la percentuale di soggetti con funzione respiratoria gravemente compromessa (FEV₁% < 40%) è inferiore al 2% e costante negli anni.

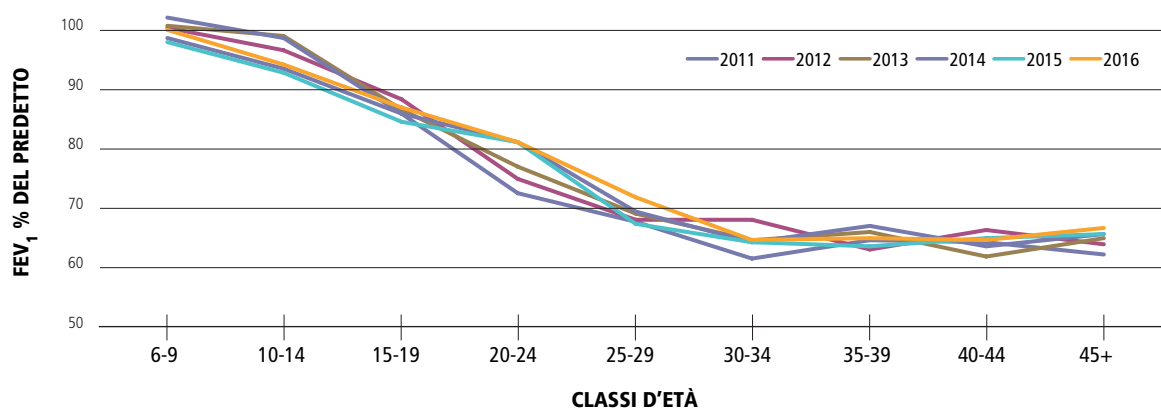


Figura 10. FEV₁%. Valori mediani per classi di età in pazienti di età ≥ 6 anni non sottoposti a trapianto polmonare. Anni 2011-2016.
Figure 10. FEV₁%. Median values by age classes in patients aged ≥ 6 years who have never had a lung transplant. Years 2011-2016.

La diversa distribuzione dei pazienti pediatrici e adulti per fasce di gravità è dovuta all'avanzamento della malattia polmonare, con progressivo decadimento nella terza decade di vita (figura 11).

È evidente la progressiva riduzione della quota di soggetti con funzione respiratoria normale/mild ($FEV_1\% \geq 70\%$) dal 69,3% circa nella fascia di età 18-21 anni al 44,1% dei soggetti di età superiore o uguale ai 38 anni. Contemporaneamente, la quota di pazienti con grave compromissione respiratoria ($FEV_1\% < 40\%$) aumenta progressivamente dal 7,5% al 17,4%.

Nella figura 12, che riporta la distribuzione dei valori di $FEV_1\%$ per fasce di gravità e d'età per il solo anno 2016,

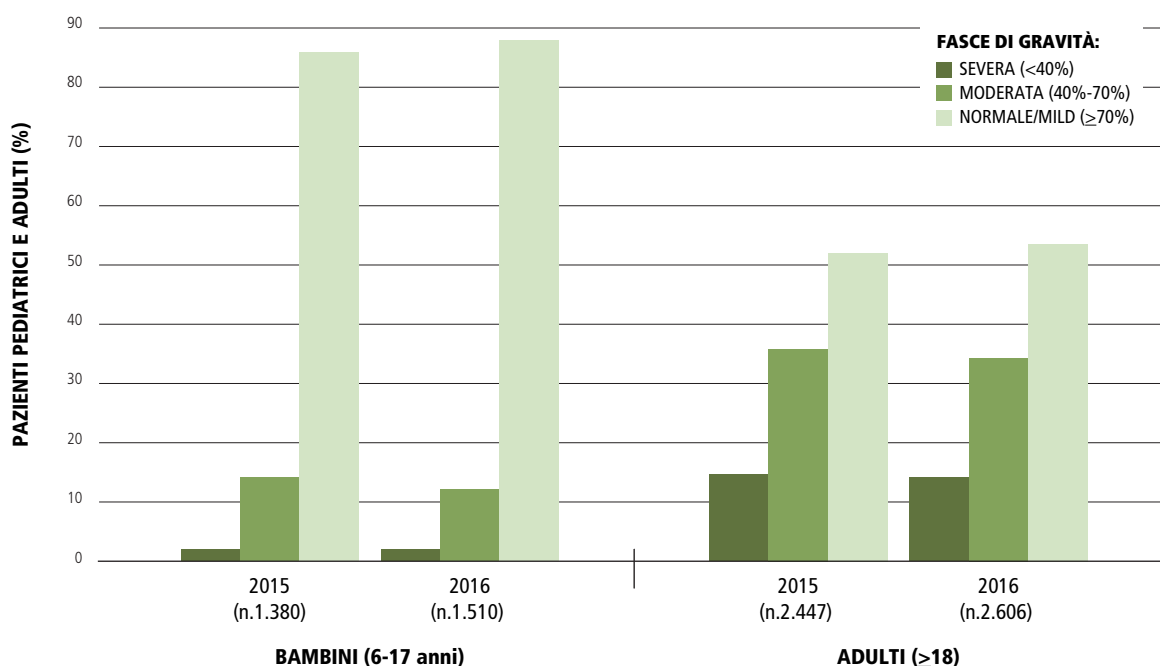


Figura 11. Distribuzione dei pazienti pediatrici (6-17 anni) e adulti (≥18 anni), per fasce di gravità. Anni 2015-2016
 Figure 11. Patients aged 6-17 and ≥18 years distribution, by class of disease severity. Year 2015-2016.

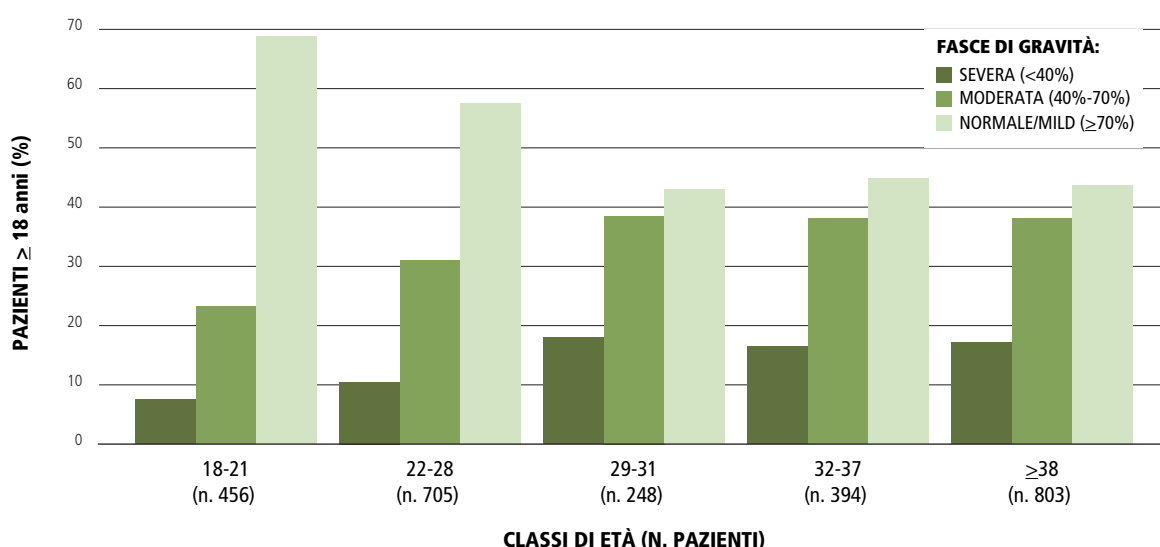


Figura 12. Distribuzione dei pazienti adulti (≥18 anni) per fasce di gravità e per classi di età. Anno 2016.
 Figure 12. Patients aged ≥18 years distribution by class of disease severity and age group. Year 2016.

SEZIONE 6

NUTRIZIONE

SECTION 6 – NUTRITION

Gli indicatori presi in considerazione per valutare lo stato nutrizionale dei pazienti sono stati:

- il peso per lunghezza e la lunghezza per età per i bambini di età inferiore ai 24 mesi (**figure 13-16**);
- l'indice di massa corporea (IMC) per tutti i pazienti di età maggiore di 2 anni.

Gli indicatori sono stati standardizzati mediante il calcolo degli z-score, utilizzando le tabelle di crescita del Centre for Disease Control and Prevention (CDC) (*WHO Growth standard*⁸ per i pazienti di 0-24 mesi e *CDC Growth Charts*⁹ per i pazienti di età superiore ai due anni). Lo z-score indica il rapporto tra il valore dell'indicatore preso in considerazione e quello relativo a una popolazione di riferimento, a parità di età e sesso. Z-score negativi indicano valori inferiori alla media dei parametri considerati (peso, altezza e IMC) della popolazione di riferimento; z-score positivi indicano, invece, valori superiori alla media dei parametri della popolazione di riferimento. In una popolazione in buono stato di salute, la mediana degli z-score dovrebbe essere prossima al valore zero.

Le statistiche descrittive riportano i valori delle misure prese in considerazione per classi di età relativi alla mediana, al 25° e al 75° percentile (o quartili).

I bambini con FC nascono più piccoli rispetto alla media¹⁰ e possono presentare insufficienza pancreatica e, quindi, mancata crescita ponderale già al momento della diagnosi. Il dato dei primi sei mesi riflette il breve periodo intercorso dalla diagnosi e dall'inizio della terapia appropriata. Il recupero del peso rispetto alla lunghezza avviene entro il primo anno di vita nella maggior parte dei pazienti: per i due anni di studio, così come per gli anni precedenti, la mediana degli Z-score passa da valori negativi nei primi sei mesi di vita a valori intorno allo zero nei mesi successivi.

Dalla **figura 14** emerge che la quota di bambini al di sotto del 10° percentile, per gli anni 2015-2016, è maggiore nei primi 6 mesi di vita; tale quota si riduce notevolmente nelle altre fasce d'età, accompagnata da un graduale aumento della quota di bambini al di sopra del 50° percentile.

La **figura 17** mostra che il periodo adolescenziale risulta critico rispetto alle altre fasce di età considerate; infatti, per la fascia di età compresa fra i 12 e i 17 anni, la mediana dello z-score del IMC si mantiene costantemente negativa (variando tra -0,2 e -0,1).

La distribuzione dei pazienti di età compresa tra 2 e 17

anni, con z-score patologico (z-score <-2DS), evidenzia una quota nel 2015 del 5,2% di pazienti sottopeso, che si mantiene costante nel 2016.

Si osserva, in generale (**figure 18 e 19**), un miglioramento con l'avanzare dell'età per entrambi i sessi, più marcato per gli uomini.

Considerando come ottimale un IMC di 23 per i maschi e di 22 per le femmine,¹¹ per entrambi i sessi si osserva una percentuale (>20%) di pazienti con un IMC sottopeso (**figura 20**); in particolare, le donne risultano sensibilmente più sottopeso rispetto agli uomini, in linea con gli anni precedenti.

Rispetto agli anni precedenti,¹ la percentuale di donne sottopeso sta progressivamente riducendosi (2011: 40,6% vs. 2016: 35,5%) con un aumento della percentuale di soggetti normopeso (2011: 29,8% vs. 2016: 34,7%). Per quanto riguarda la popolazione maschile, la percentuale di soggetti normopeso è in aumento (2011: 37,1% vs. 2016: 40,6%) e si riduce la quota di soggetti sottopeso (2011: 24,1% vs. 2016: 20,9%).

I grafici che seguono (**figure 21 e 22**) confermano la già nota relazione positiva tra lo stato nutrizionale e la FEV₁% sia per i pazienti pediatrici sia per gli adulti.

L'importanza di un buono stato nutrizionale per mantenere una normale funzione respiratoria è ormai ben nota per i pazienti FC. Questa affermazione è confortata anche dai dati italiani di relazione fra centile di IMC e FEV₁% nella popolazione di età pediatrica (**figura 21**) e dalla relazione fra IMC e FEV₁% nella popolazione adulta (**figura 22**). Infatti, il valore medio di FEV₁% è maggiore del 90% nei soggetti con centile di IMC a partire dal 25° centile per i soggetti di età inferiore ai 18 anni, mentre nei pazienti adulti il valore medio di FEV₁% è superiore al 70% per i pazienti con IMC nella norma, sia per i maschi sia per le femmine. Per i pazienti adulti è evidente che la malnutrizione (IMC <18) si accompagna a un aggravamento della funzione respiratoria.

La **figura 22**, inoltre, mostra la stretta correlazione fra FEV₁% e IMC nella popolazione FC adulta: a un IMC normale o maggiore corrisponde una funzione respiratoria nella norma documentando la grande importanza della nutrizione nella cura della FC. Nella popolazione pediatrica (**figura 21**), invece, i soggetti malnutriti (IMC <10° percentile) presentano ancora una buona funzione respiratoria (FEV₁% >70%).

La **figura 23** riporta la distribuzione dei pazienti malnutriti di età compresa tra i 2 e i 17 anni per sesso. Nei due anni di studio, come nei precedenti,² fra gli adolescenti (12-17 anni), la prevalenza di maschi malnutriti è sempre maggiore rispetto alla prevalenza delle femmine malnutrite. Fra i bambini di 2-7 anni, la prevalenza delle bambine

malnutrite è maggiore di quella dei maschi; fra i bambini di 8-11 anni, la differenza fra i due gruppi di popolazione si assottiglia.

Le femmine mostrano una maggiore malnutrizione nella fascia d'età compresa tra i 2 e i 7 anni, mentre per i maschi il periodo adolescenziale risulta il più critico.

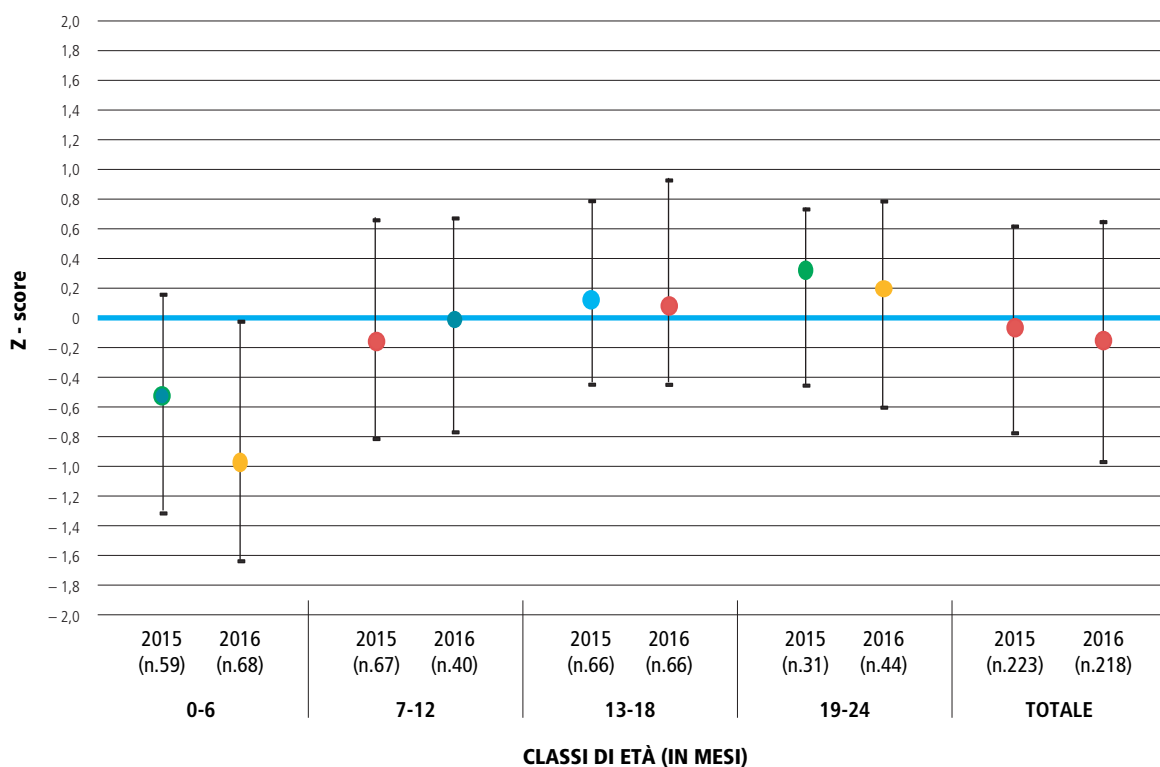


Figura 13. Z-score peso per lunghezza nei pazienti di età 0-24 mesi: quartili, per classi di età e per anno. Anni 2015-2016.
Figure 13. Weight for length z-score (0-24 months): quartiles, by age group (year). Years 2015-2016.

Nota: Il pallino indica la mediana, i trattini orizzontali inferiori e superiori rappresentano rispettivamente il 25° e il 75° percentile.

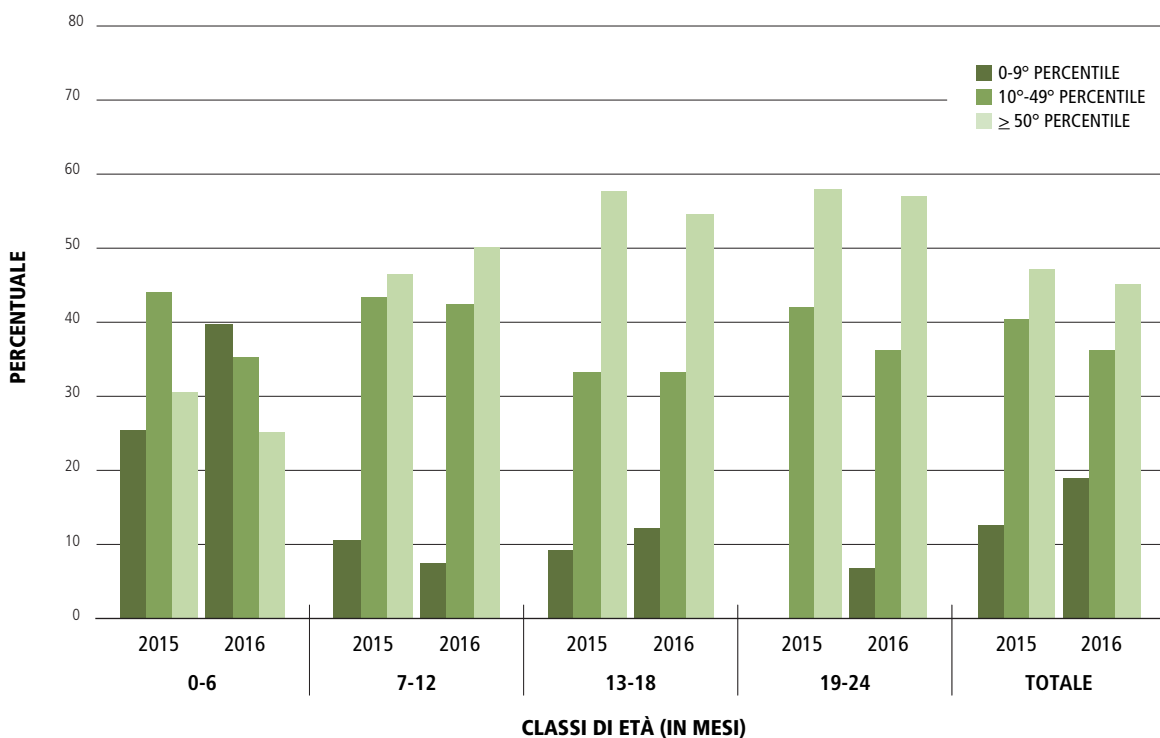


Figura 14. Z-score peso per lunghezza nei pazienti di età 0-24 mesi: percentili, per classi di età (in mesi) e per anno. Anni 2015-2016.
 Figure 14. Weight for length z-score (0-24 months): percentiles, by age group (months) and years. Years 2015-2016.

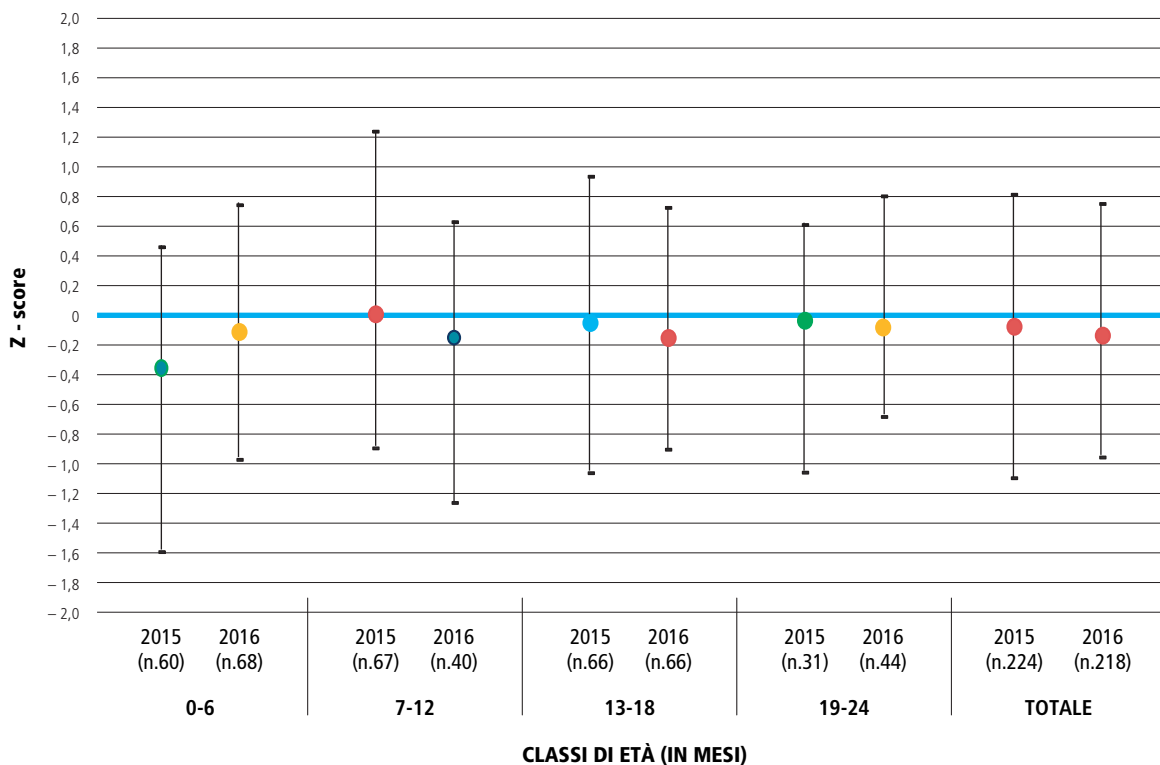


Figura 15. Z-score lunghezza per età nei pazienti di età 0-24 mesi: quartili per classi di età e per anno. Anni 2015-2016.
 Figure 15. Weight for length z-score in patients aged 0-24 months: quartiles by age group and year. Years 2015-2016.

Nota: Il pallino indica la mediana, i trattini orizzontali inferiori e superiori rappresentano, rispettivamente, il 25° e il 75° percentile.

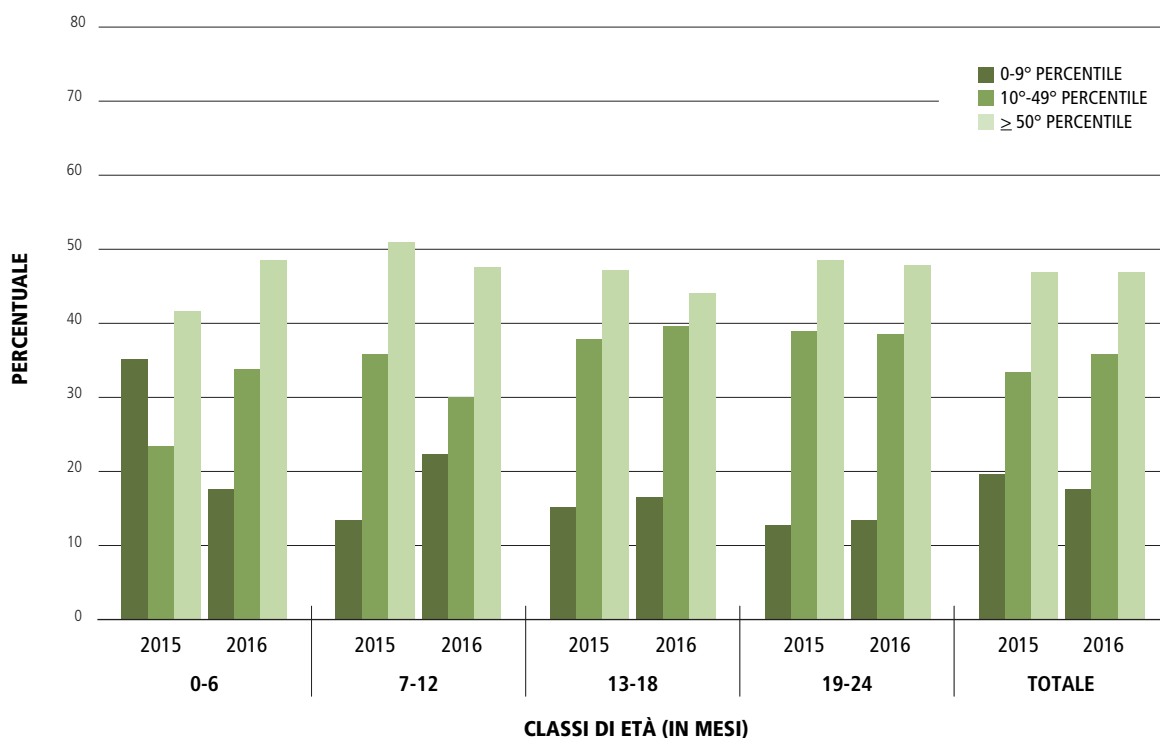


Figura 16. Z-score lunghezza per età nei pazienti di età 0-24 mesi: percentili per classi di età (in mesi) e per anno. Anni 2015-2016.
Figure 16. Length for age z-score in patients aged 0-24 months: percentiles by age group (months) and year. Years 2015-2016.

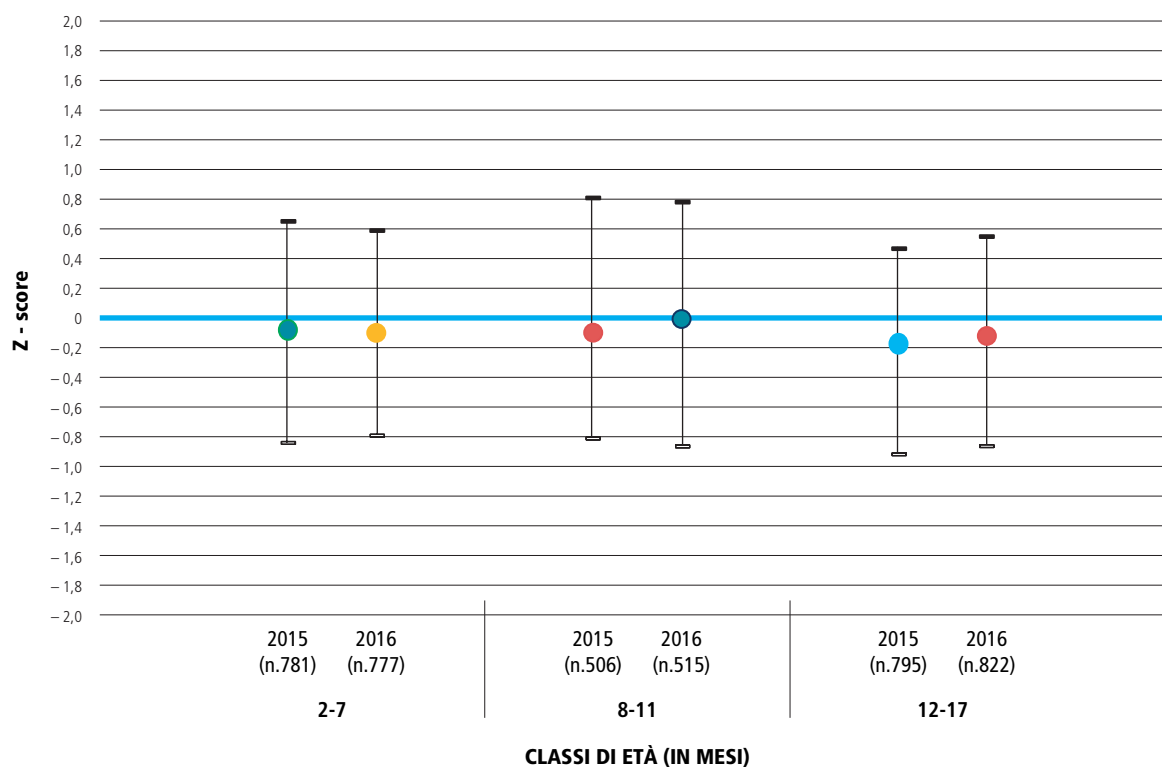


Figura 17. Z-score IMC in pazienti di età 2-17 anni: quartili per anno e per classi di età. Anni 2015-2016.
Figure 17. Z-score BMI: quartiles by age and years (2015-16) group. Patients aged 2-17 years.

Nota: il pallino indica la mediana, i trattini orizzontali inferiori e superiori rappresentano, rispettivamente, il 25° e il 75° percentile.

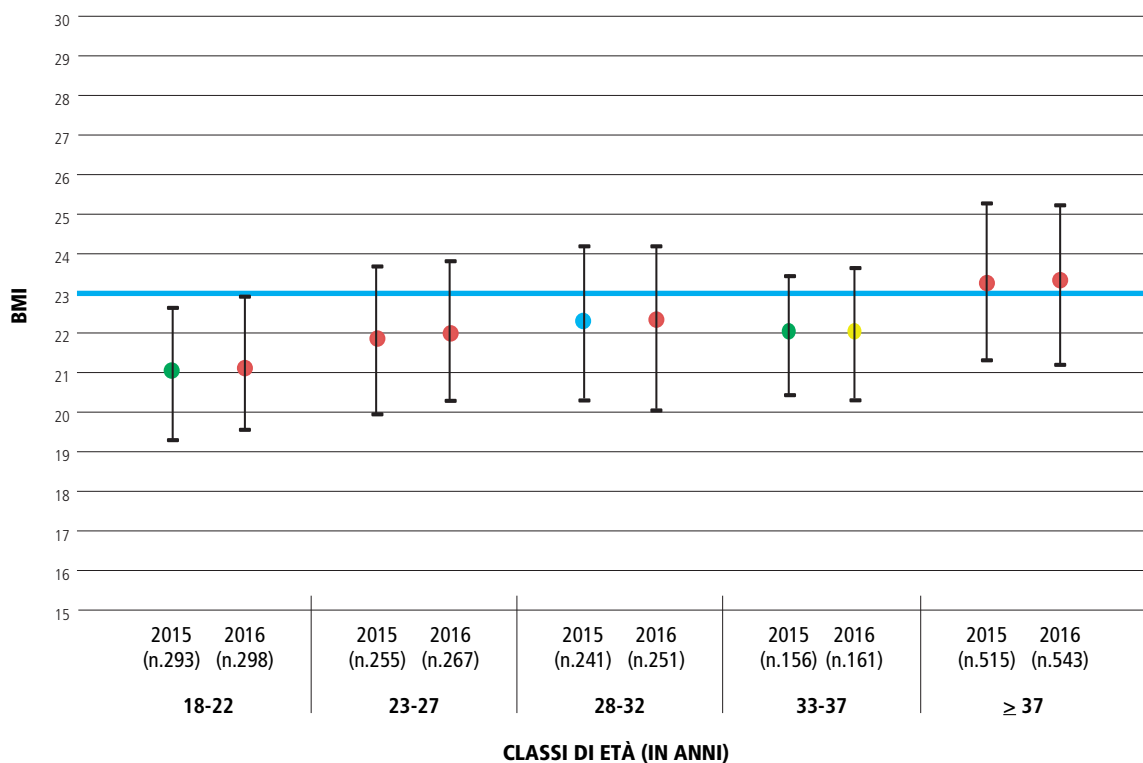


Figura 18. IMC: quartili per classi di età e per anno. Pazienti maschi di età ≥ 18 anni. Anni 2015-2016.
Figure 18. BMI: quartiles per age and years groups. Male patients aged ≥ 18 years. Years 2015-2016.

Nota: Il pallino indica la mediana, i trattini orizzontali inferiori e superiori rappresentano, rispettivamente, il 25° e il 75° percentile.

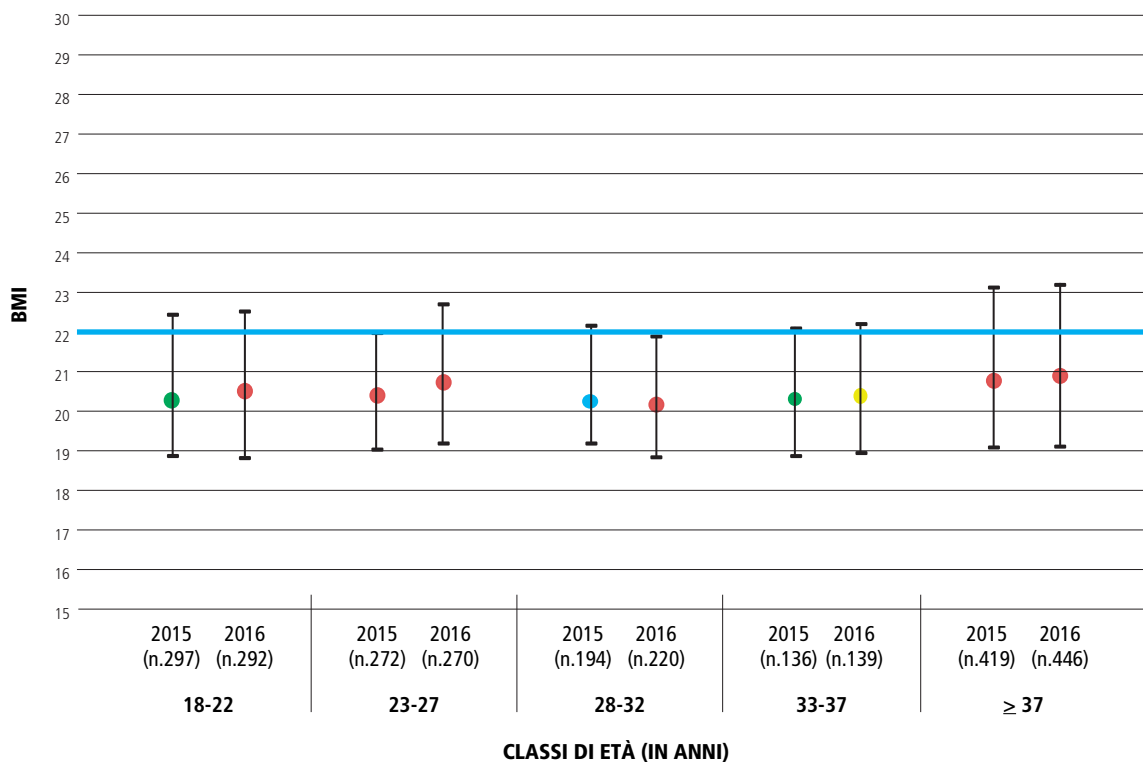


Figura 19. IMC: quartili per classi di età e per anno. Pazienti femmine di età ≥ 18 anni. Anni 2015-2016.
Figure 19. BMI: quartiles by age and years groups. Female patients aged ≥ 18 years. Years 2015-2016.

Nota: il pallino indica la mediana, i trattini orizzontali inferiori e superiori rappresentano, rispettivamente, il 25° e il 75° percentile.

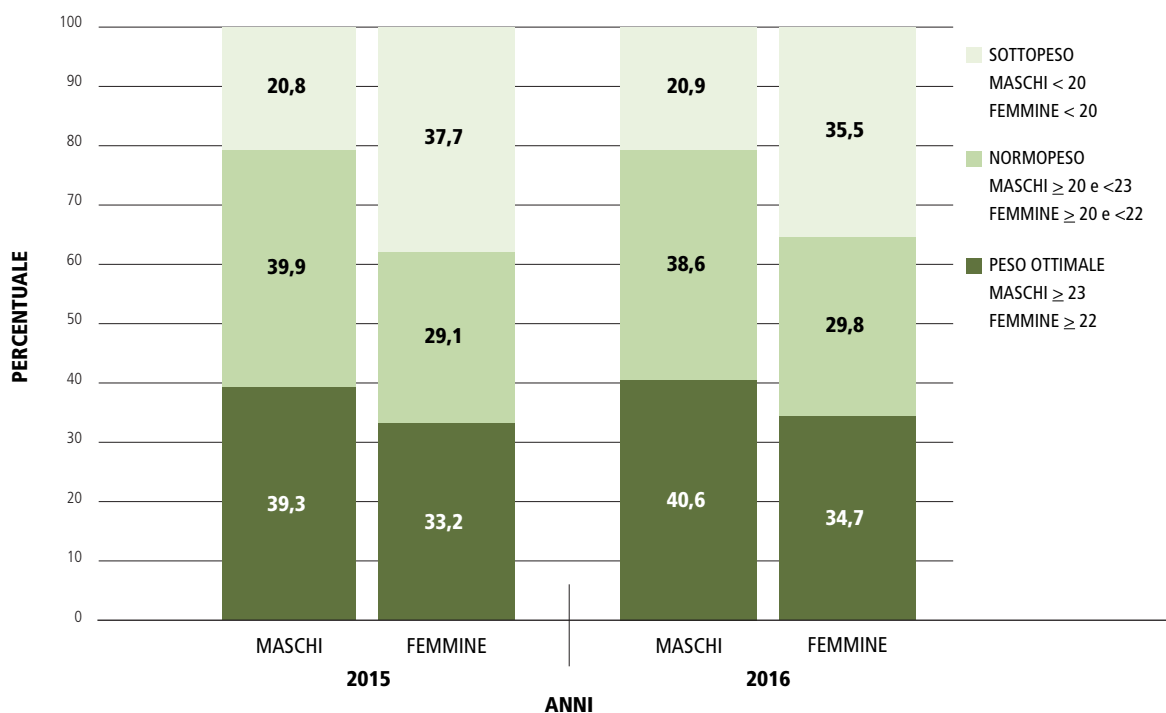


Figura 20. IMC ottimali in pazienti di età ≥ 18 anni, per sesso. Anni 2015-2016.
 Figure 20. BMI in patients aged ≥ 18 years: optimal BMI, by sex. Years 2015-2016.

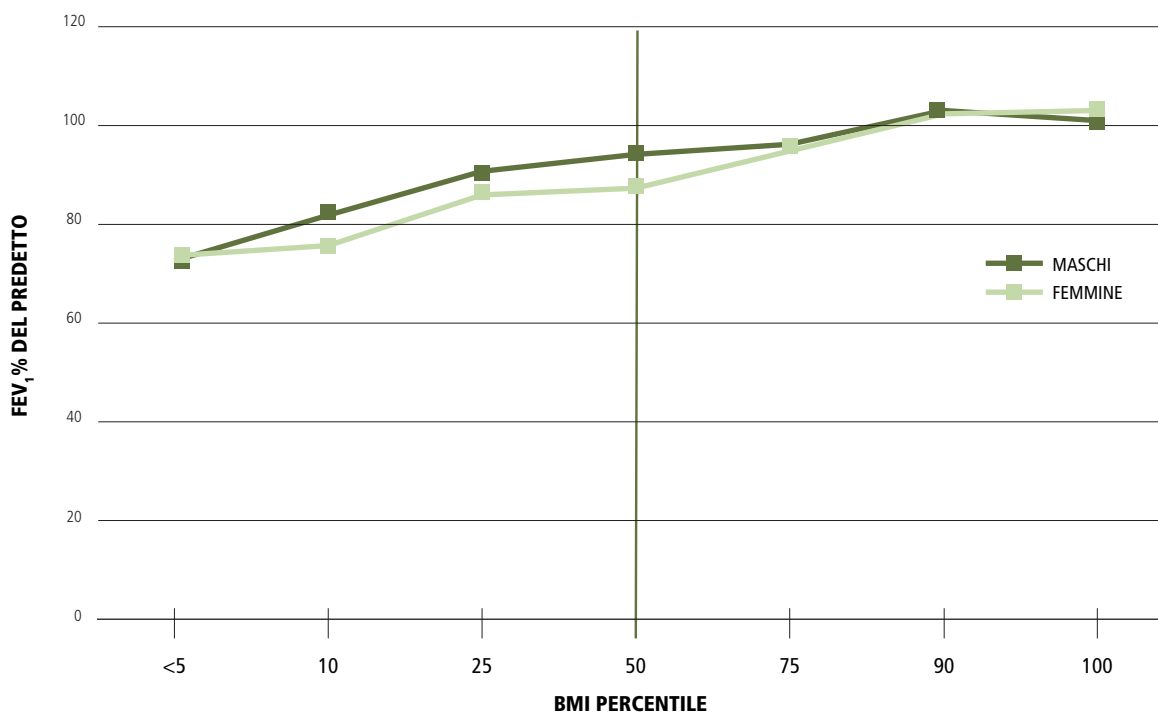


Figura 21. FEV₁% medio vs. IMC percentili in pazienti di età <18 anni. Anno 2016.
 Figure 21. FEV₁% vs. BMI percentiles in patients aged <18 years. Year 2016.

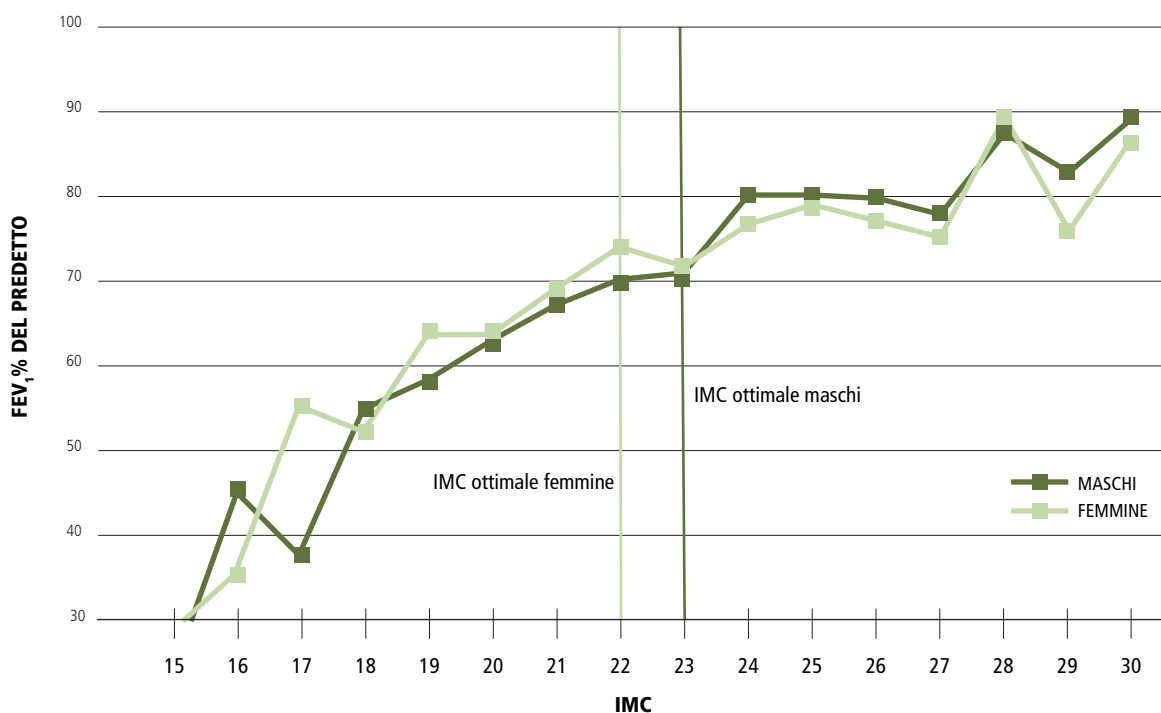


Figura 22. FEV₁% medio vs. IMC in pazienti di età ≥18 anni. Anno 2016.
 Figure 22. FEV₁% vs. BMI percentiles in patients aged ≥18 years. Year 2016.

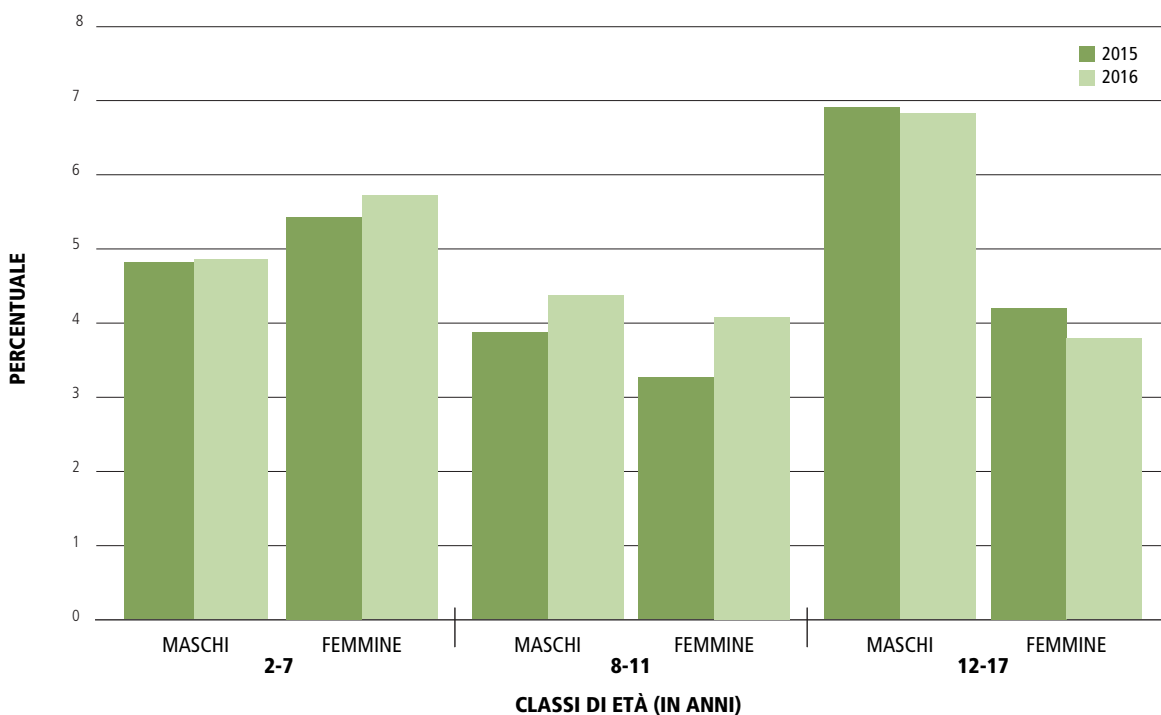


Figura 23. Pazienti malnutriti (z-score IMC <-2 DS) di età compresa fra 2 e 17 anni, per sesso e per anno. Anni 2015-2016.
 Figure 23. Patients with problem in nutrition: z-score BMI (<-2 SD) in patients aged 2-17 years per sex and year. Years 2015-2016.

SEZIONE 7

COMPLICANZE

SECTION 7 – COMPLICATIONS

Il miglioramento della qualità dei dati e la conseguente riduzione dei dati *missing* (dal 30% in età pediatrica e superiore al 10% per gli adulti negli anni precedenti)² intorno all'1,2% permette di trarre stime stabili circa la prevalenza delle complicanze nel gruppo di pazienti FC in Italia, come mostra la **figura 24**.

L'indicatore sull'insufficienza pancreatica viene calcolato partendo dall'assunzione degli enzimi pancreatici. La pre-

valenza dei pazienti pancreas insufficienti è inferiore rispetto a quella indicata in altri registri (per esempio, per l'anno 2016: 86,3% riportato nel rapporto americano,¹¹ 81,9% nel rapporto francese¹²), verosimilmente come conseguenza della diversità genetica fra le diverse popolazioni.

In precedenza, come mostra la **figura 25**, questa prevalenza era comunque sottostimata a causa della presenza di numerosi *missing*.

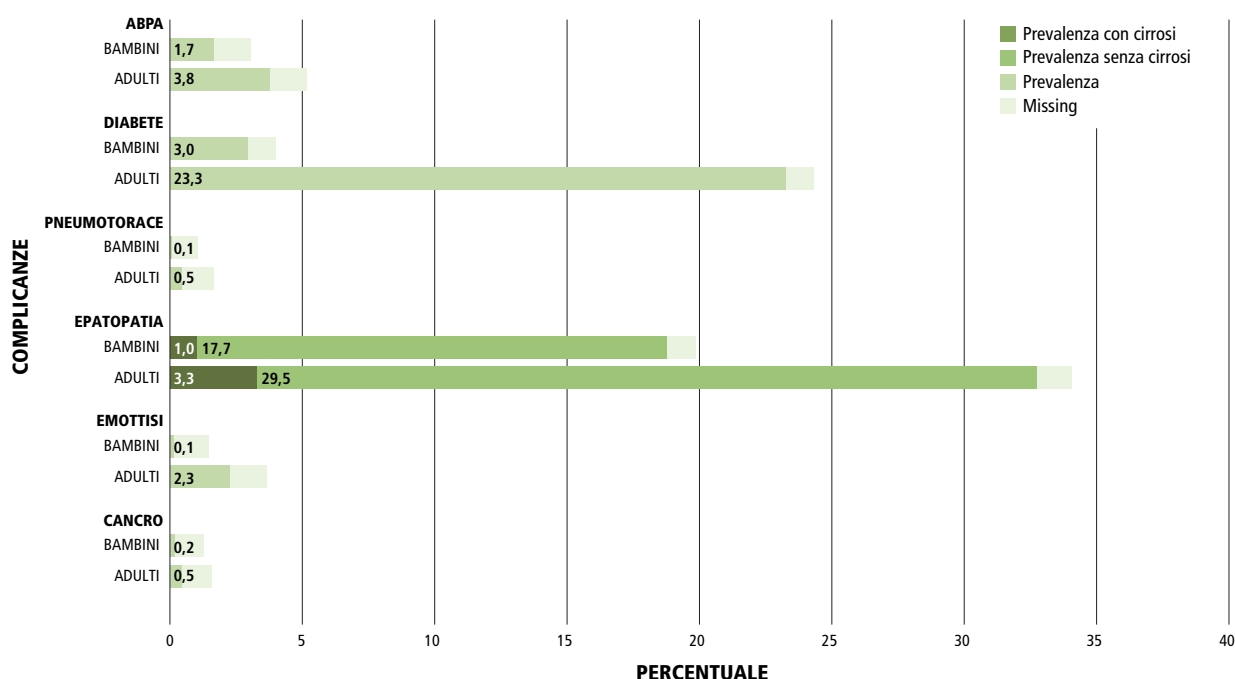


Figura 24. Prevalenza delle complicanze più comuni in pazienti pediatrici (n. 2.324) e adulti (n. 3.038). Anno 2016.
Figure 24. Prevalence of the most common complications in paediatric (No. 2,324) and adult (No. 3,038) patients. Year 2016.

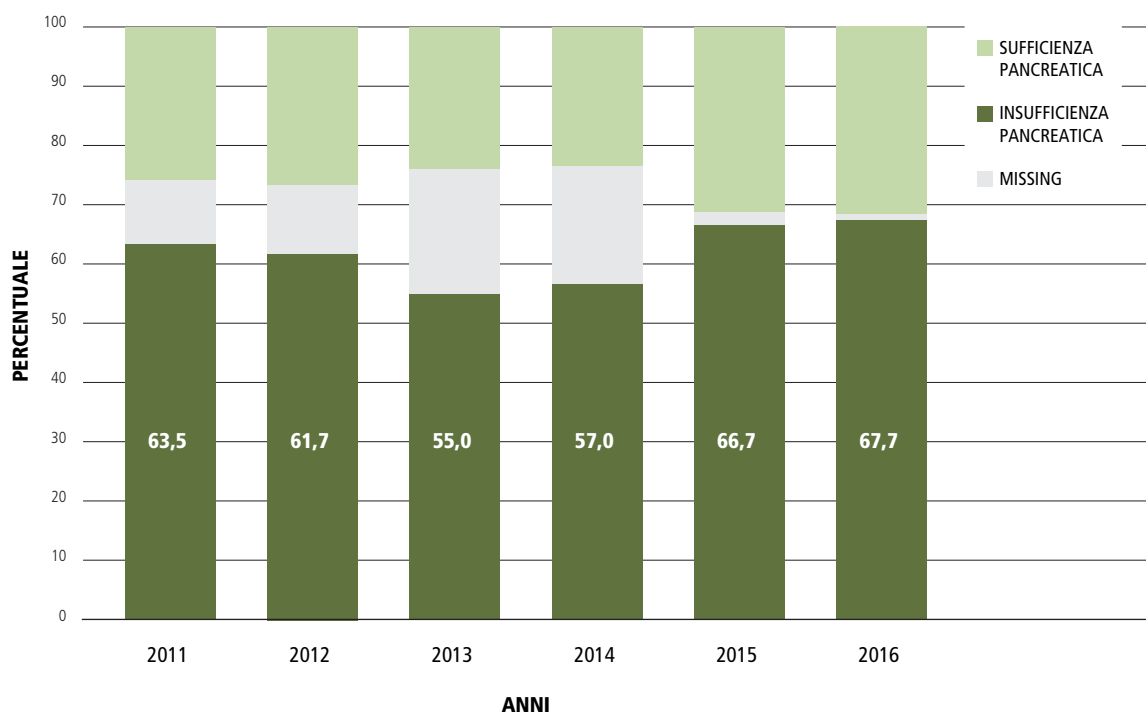


Figura 25. Distribuzione dei pazienti con e senza insufficienza pancreatica, per anno. Anni 2015-2016.
Figure 25. Distribution of patients with pancreatic insufficiency and sufficiency, by year. Years 2015-2016.

SEZIONE 8

TRAPIANTI

SECTION 8 – TRANSPLANTS

La **figura 26** riporta il numero di pazienti sottoposti a trapianto bipolmonare nel periodo 2015-2016.

Complessivamente, sono stati registrati 28 trapianti bipolmonari nel 2015 e 46 nel 2016.

Nel periodo 2015-2016, sono stati sottoposti a trapianto bipolmonare pazienti di età compresa tra gli 8 e i 52 anni, con un'età mediana al trapianto pari a 29,6 anni. Il tempo mediano di attesa in lista è stato di 24 mesi nel 2015 e di 14 mesi nel 2016.

Di tutti i pazienti che nel RIFC risultano aver ricevuto un trapianto nel periodo 2015-2016 (n. 74), 57 sono in vita al 31.12.2016 (77%) e 17 sono deceduti (23%) nel corso

del periodo di studio, 8 dei quali nel periodo perioperatorio (entro un mese dal trapianto).

Si sottolinea che i trapianti bipolmonari eseguiti in pazienti di età inferiore ai 18 anni sono stati 3 nell'anno 2015 e 5 nel 2016.

La **figura 27** mostra, invece, la distribuzione dei trapianti per sede di trapianto. I centri trapianto con il maggior numero di interventi eseguiti sono quelli di Milano e Padova. Tra il 2015 e il 2016, questi centri hanno raddoppiato il proprio volume di attività. Anche i centri di Torino e Roma Policlinico hanno registrato un incremento di trapianti bipolmonari nello stesso periodo.

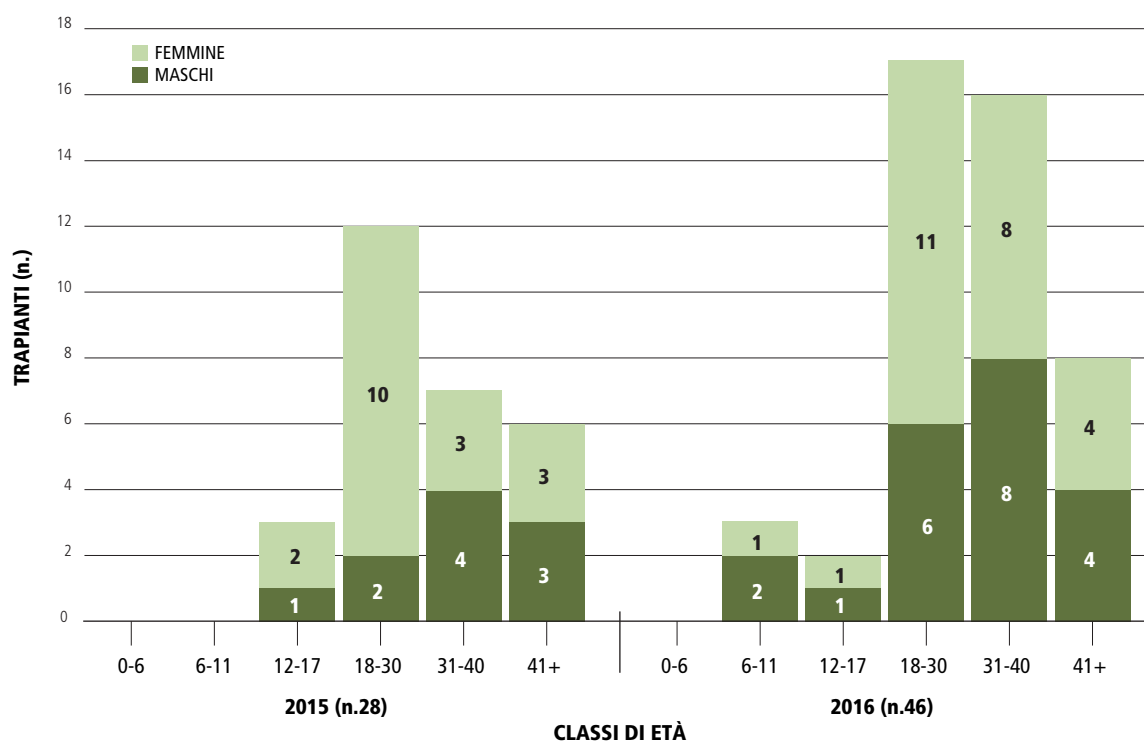


Figura 26. Numero di trapianti bipolmonari eseguiti nell'anno, per classi di età e sesso. Anni 2015-2016.

Figure 26. Number of patients with a double lung transplant, by age and sex. Years 2015-2016.

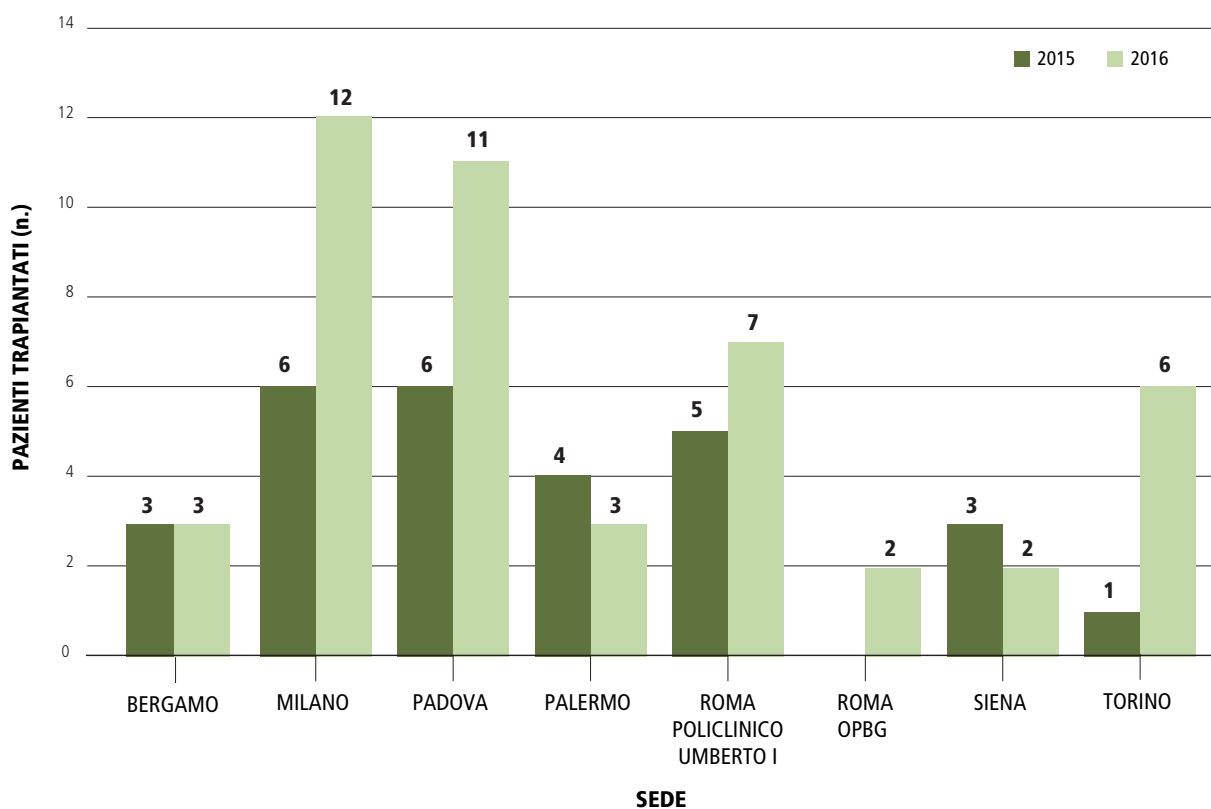


Figura 27. Numero di trapianti bipoilonari eseguiti nell'anno, per sede del trapianto. Anni 2015-2016.
Figure 27. Number of patients with a double lung transplant, by year and transplantation centre. Years 2015-2016.

SEZIONE 9

MICROBIOLOGIA

SECTION 9 – MICROBIOLOGY

In questa sezione viene presentata la prevalenza delle infezioni croniche da *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*, *Burkholderia cepacia complex*, *Nontuberculous mycobacteria* e *Stenotrophomonas maltophilia* per tutti gli anni in analisi.

Dopo un importante lavoro di recupero dati dai centri, il numero di *missing* per le infezioni batteriche per gli anni 2015-2016 si è ridotto notevolmente, attestandosi intorno all'1,3%. La **figura 28** fornisce, pertanto, una stima stabile della prevalenza delle diverse colonizzazioni; in particolare:

■ *Pseudomonas aeruginosa*: la percentuale degli adulti con infezione cronica è del 52,1% contro il 15,2% dei pazienti in età pediatrica (0-18 anni non compiuti);

■ *Staphylococcus aureus*: le percentuali di infezioni croniche non variano significativamente nelle due popolazioni (AD 53,2%; PED 52,8%);

■ *Burkholderia Cepacia complex*: l'infezione cronica è un evento che si manifesta prevalentemente in età adulta (4,3%); infatti, in età pediatrica viene identificata solo nello 0,3% dei soggetti;

■ *Nontuberculous mycobacteria*: è presente nell'1,2% della popolazione adulta contro lo 0,4% di quella pediatrica;

■ *Stenotrophomonas maltophilia*: la prevalenza è pari al 6,1% per la popolazione adulta e al 4,9% per quella pediatrica.

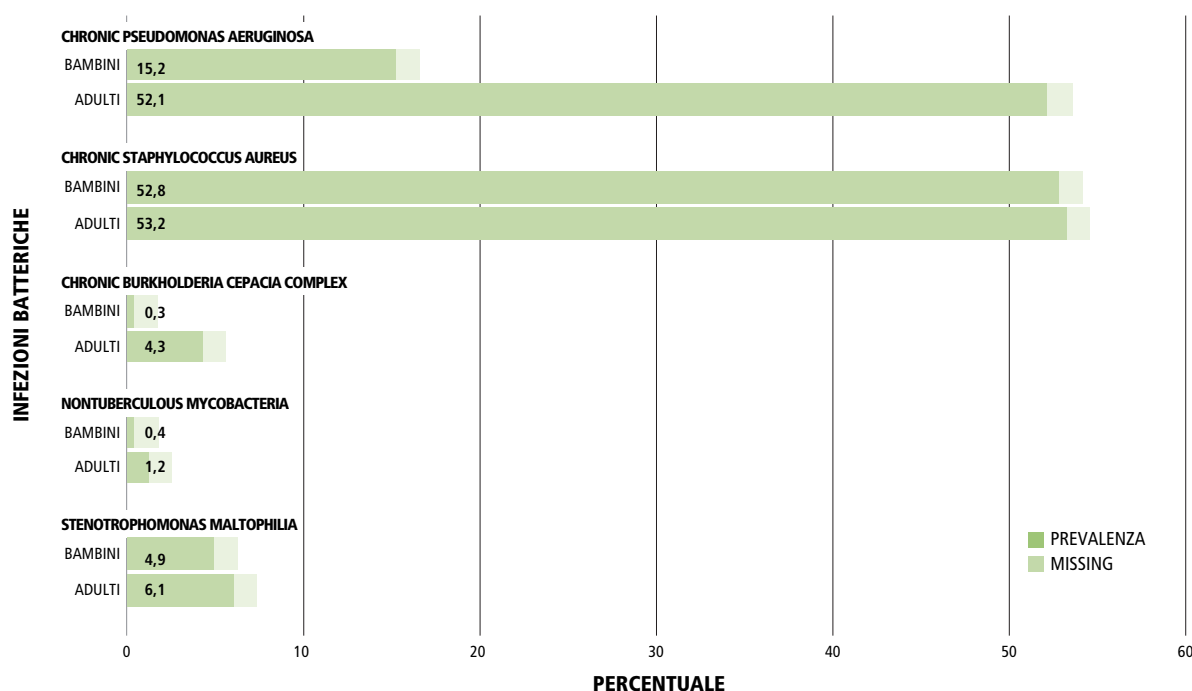


Figura 28. Prevalenza delle infezioni batteriche più comuni in pazienti adulti e pediatrici. Popolazione: 3.038 adulti, 2.324 bambini. Anno 2016.
Figure 28. Prevalence of the most common chronic infections in adult and paediatric patients. Population: 3,038 adults, 2,324 children. Year 2016.

SEZIONE 10

MORTALITÀ

SECTION 10 – MORTALITY

Nel biennio 2015-2016 sono deceduti complessivamente 102 pazienti (49 maschi e 53 femmine); sono 8 i decessi riportati fra i pazienti di età inferiore ai 18 anni (il 7,8% dei decessi) (tabella 10). L'età mediana al decesso nel 2015-2016 è stata di circa 37,7 anni (incluso anche i pazienti trapiantati), mentre nel periodo 2011-2014 è stata di 32 anni² e nel 2000-2004 di 23,2 anni: nel solo 2016, escludendo i pazienti sottoposti a trapianto, l'età mediana al decesso è stata di 36,5 anni.

La figura 29 mostra il tasso grezzo di mortalità che varia dall'8,5 per mille nel 2015 al 10,9 per mille nel 2016; se si escludono, però, i trapiantati, il tasso grezzo rimane costante e uguale al 6,2 per mille.

La tabella 11 mostra le cause principali di decesso: la principale causa di morte, nel periodo 2015-2016, è stata l'insufficienza respiratoria (circa il 57% del totale). La complicanza post-trapianto è stata la seconda maggiore causa di decesso (il 23,5%); circa il 16% dei decessi è stato causato da comorbidità e complicanze non correlate alla fibrosi cistica.

ETÀ AL DECESSO (ANNI)	MASCHI	FEMMINE
0-1	–	–
2-6	–	1
7-17	2	5
18-35	15	22
≥36	32	25
Total	49	53

Tabella 10. Distribuzione dei decessi, per età e sesso. Anni 2015-2016
Table 10. Distribution of patients deceased, per year and sex. 2015-2016.

CAUSA DEL DECESSO	n.	%
Insufficienza respiratoria	58	56,9
Complicanze post-trapianto	24	23,5
Non inerenti la fibrosi cistica	16	15,7
Insufficienza epatica	2	2,0
Missing o sconosciute	2	2,0
Totale	102	

Tabella 11. Distribuzione dei decessi, per causa. Anni 2015-2016.
Table 11. Cause of death distribution, by year. Years 2015-2016.

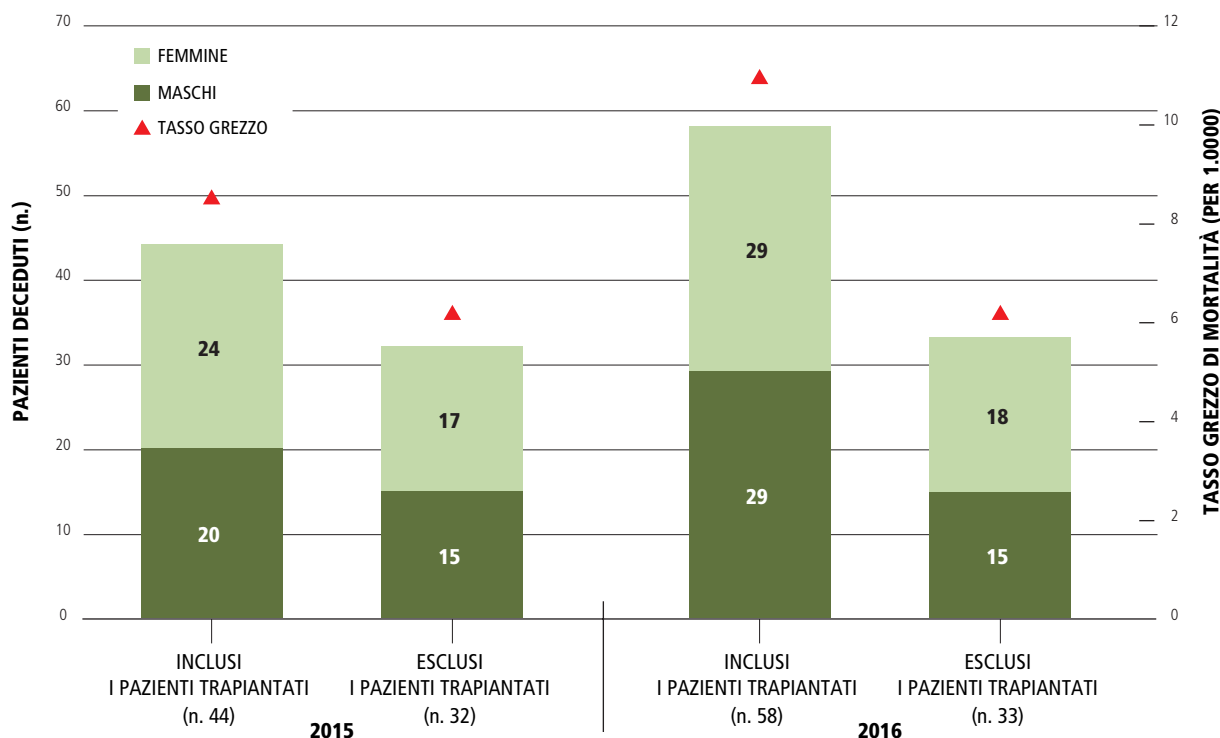


Figura 29. Decessi per anno e per trapianto. Anni 2015-2016.
Figure 29. Deaths by year and transplantation. Years 2015-2016.

CONCLUSIONI

CONCLUSIONS

Il presente Rapporto rappresenta un aggiornamento dei dati pubblicati negli anni passati e riassume i principali dati epidemiologici e clinici riguardanti i pazienti FC negli anni 2015 e 2016. Negli anni descritti nel presente rapporto, la popolazione FC è aumentata fino ad arrivare a 5.204 nel 2015 e a 5.362 nel 2016. La copertura stimata attraverso il RIFC è pari al 95% (precedente stima era del 93%²); il rimanente 5% è dovuto alla mancanza del consenso informato di alcuni pazienti per la trasmissione del dato al Registro, nonché all'assenza dei dati da parte della Sardegna.

Un controllo di qualità più accurato ha consentito di ridurre fino a circa l'1% la quota di dati mancanti (*missing*) che inficiava la stima delle prevalenze di complicanze, di pazienti pancreas insufficienti e di infezioni batteriche; ciò ha portato a stime stabili su cui effettuare confronti temporali delle prevalenze.

Dai dati analizzati, si conferma che, anche per il 2015 e 2016, la maggior parte dei pazienti descritti ha ricevuto una **diagnosi di FC** entro il compimento del secondo anno di vita (circa il 68%). Le nuove diagnosi sono state 169 nel 2015 e 153 nel 2016, con una stima di incidenza pari, rispettivamente, a 23,9 (1 su 4.176) e 18,1 (1 su 5.510) per 100.000 nati vivi nei due anni. La percentuale dei pazienti che hanno ricevuto una diagnosi entro il compimento del secondo anno di vita, con screening neonatale positivo, è aumentata dal 72% nel 2011 all'84% nel 2016, in concomitanza con l'attivazione dei program-

mi di screening neonatale in quasi tutte le regioni italiane. L'analisi dei **diversi genotipi** della popolazione italiana conferma la grande variabilità allelica della popolazione FC del nostro Paese. Un controllo di qualità del dato "genetica" ha permesso di recuperare una buona quota delle mutazioni *unknown*, la cui frequenza allelica si è ridotta dal 5,7% al 4,0% rispetto al 2014; nel contempo, una parte delle mutazioni definite in precedenza come *Poly-T-tract variations* sono state aggiornate con il dato completo e corretto (per esempio, T5TG12). Infine, emerge che circa il 16% dei pazienti è portatore di una mutazione che determina una funzione residua di CFTR, mentre il 3,4% è portatore di almeno una mutazione che altera la funzione di *gating*. Il 21% dei pazienti è portatore di almeno un allele di classe I (mutazioni stop).

Per quanto riguarda i **trapianti eseguiti**, complessivamente si registrano 74 trapianti bipolmonari in pazienti di età compresa tra gli 8 e i 52 anni, con un'età mediana al trapianto pari a 29,6 anni.

Di tutti i pazienti che nel RIFC risultano trapiantati nel periodo 2015-2016 (n. 74), 57 sono in vita al 31.12.2016 (77%) e 17 sono deceduti (23%) nel corso del periodo di studio di cui 8 nel periodo perioperatorio (entro un mese dal trapianto).

Infine, per quanto riguarda il **tasso grezzo di mortalità**, si nota una variazione dall'8,5 per mille nel 2015 al 10,9 per mille nel 2016; se si escludono però i trapiantati, il tasso grezzo rimane stabile intorno al 6 per mille.

BIBLIOGRAFIA

REFERENCES

- Giordani B, Amato A, Majo F et al. Italian Cystic Fibrosis Register – Report 2011-2014. *Epidemiol Prev* 2018;42(1) Suppl 1:1-32.
- Bossi A, Casazza G, Padoan R, Milani S. Assemblée dei direttori dei Centri. What is the incidence of cystic fibrosis in Italy? Data from the National Registry (1988-2001). *Hum Biol* 2004;76(3):455-67.
- Gruppo di lavoro della Società italiana per lo studio della fibrosi cistica. Il test del sudore. Raccomandazioni per una corretta esecuzione ed interpretazione dei risultati. Il edizione. Settembre 2017. Disponibile all'indirizzo: https://www.sifc.it/sites/default/files/Raccomandazioni%20Italiane%20sul%20Test%20del%20Sudore%20_2017.pdf
- Sathe M, Houwen R. Meconium ileus in Cystic Fibrosis. *J Cyst Fibros* 2017;16 Suppl 2:S32-39.
- Boczar M, Sawicka E, Zybert K. Meconium ileus in newborns with cystic fibrosis - results of treatment in the group of patients operated on in the years 2000-2014. *Dev Period Med* 2015;19(1):32-40.
- ECFS Patient Registry. Annual Data Report. 2016. Disponibile all'indirizzo: https://www.ecfs.eu/sites/default/files/general-content-images/working-groups/ecfs-patient-registry/ECFSPR_Report2016_06062018.pdf
- Quanjer PH, Stanojevic S, Cole TJ et al. Multi-ethnic reference values for spirometry for the 3-95-yr age range: the global lung function 2012 equations. *Eur Respir J* 2012;40(6):1324-43.
- The WHO Child Growth Standards. Disponibile all'indirizzo: <http://www.who.int/childgrowth/en>
- Kuczmarski RJ, Ogden CL, Guo SS et al. 2000 CDC Growth Charts for the United States: methods and development. *Vital Health Stat* 2002;11(246):1-190.
- Festini F, Taccetti G, Repetto T et al. Gestational and neonatal characteristic of children with cystic fibrosis: a cohort study. *J Pediatr* 2005;147(3):316-20.
- Cystic Fibrosis Foundation Patient Registry. 2017 Annual Data Report. Bethesda (Maryland), Cystic Fibrosis Foundation, 2018. Disponibile all'indirizzo: <https://www.cff.org/Research/Researcher-Resources/Patient-Registry/2017-Patient-Registry-Annual-Data-Report.pdf>
- French Cystic Fibrosis Registry. Annual Data Report 2016. Paris, Vaincre la Mucoviscidose and Institut National d'Études Démographiques (Ined), 2018. Disponibile all'indirizzo: https://www.vaincrelamuco.org/sites/default/files/french_cf_patient_registry_-_report_on_2016_data.pdf



EPIDEMIOLOGIA & PREVENZIONE

ABBONAMENTI 2019

		ON-LINE + SUPPLEMENTI ON-LINE	ON-LINE + CARTA + SUPPLEMENTI ON-LINE	ON-LINE + CARTA + SUPPLEMENTI
PRIVATI ITALIA	1 anno	72	80	95
	2 anni	135	150	180
	3 anni	190	210	250
ENTI ITALIA ACCESSO UNICO*	1 anno	148	155	170
	2 anni	275	290	320
	3 anni	390	410	450
ENTI ESTERO	1 anno	165	180	210
	2 anni	310	335	395
	3 anni	425	475	555
PRIVATI ESTERO	1 anno	85	100	130
	2 anni	160	190	245
	3 anni	225	265	350

* ENTI ITALIA AD ACCESSO MULTIPLO: ABBONAMENTI DA CONCORDARE CON L'EDITORE

35€

Abbonamento on-line per **GIOVANI EPIDEMIOLOGI** under 35.

40€

Per gli **AUTORI** di un contributo nell'anno in corso e non sono abbonati da almeno 2 anni.

50€

Ai **GENEROSI EPIDEMIOLOGI GIÀ ABBONATI**, regalare un abbonamento per il 2019 costa solo 50 euro per l'edizione on-line e 60 euro per avere anche il cartaceo.

0€

Per gli **EPIDEMIOLOGI "CONTAGIOSI"** che fanno sottoscrivere due nuovi abbonamenti a chi non conosce la rivista o non è più abbonato da almeno due anni, l'abbonamento o il rinnovo è gratuito.

EPIDEMIOLOGIA & PREVENZIONE

ABBONAMENTO ALLA RIVISTA A PARTIRE DAL PRIMO NUMERO RAGGIUNGIBILE

SCRIVI A: abbonamenti@inferenze.it **TELEFONA:** 02 48702283

INFERENZE scarl via Ricciarelli, 29 - 20148 Milano; fax 02 48706089

DATA

TIPO DI ABBONAMENTO

EURO

MODALITÀ DI PAGAMENTO

Fai tutto on-line con **PAYPAL:** alla pagina www.epiprev.it/abbonamenti

OPPURE

VERSAMENTO
a mezzo cc postale n. 55195440 intestato a Inferenze scarl, via Ricciarelli, 29 - 20148 Milano (per velocizzare, inoltra anche via mail la richiesta allegando la ricevuta di versamento)

BONIFICO BANCARIO
UNIPOL BANCA, P.zza Wagner, 8 - 20145 Milano
IBAN IT 53 P 03127 01600 0000 0000 3681
intestato a Inferenze scarl, via Ricciarelli, 29 - 20148 Milano (per velocizzare, inoltra anche via mail la richiesta allegando la contabile)

CARTA DI CREDITO

CARTA DI CREDITO: American Express Carta Si Master Card Eurocard VISA

COGNOME E NOME

AZIENDA

INDIRIZZO

CAP / LOCALITÀ / PROVINCIA

TEL. / FAX

E-MAIL

NUMERO

SCADENZA

COD.CV2
(ULTIME TRE CIFRE STAMPATE SUL RETRO DELLA CARTA)

FIRMA

eio