

eip

EPIDEMIOLOGIA & PREVENZIONE

# REGISTRO ITALIANO FIBROSI CISTICA (RIFC)

## RAPPORTO 2019-2020

### ITALIAN CYSTIC FIBROSIS REGISTRY (ICFR) REPORT 2019-2020

**Autori:** Giuseppe Campagna, Annalisa Amato, Fabio Majo, Gianluca Ferrari, Serena Quattrucci, Rita Padoan, Giovanna Floridia, Donatello Salvatore, Vincenzo Carnovale, Gianna Puppo Fornaro, Gruppo di Lavoro RIFC, Domenica Taruscio, Marco Salvatore

PEXELS-WIGUEL A PADRINAN





# EPIDEMIOLOGIA & PREVENZIONE

Rivista dell'Associazione italiana di epidemiologia

Rivista fondata da **Giulio A. Maccacaro**

**ANNO 46 (4) 2022**

**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](http://www.epiprev.it)

**Gestione abbonamenti:** ufficio abbonamenti  
tel. 02-48702283

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](mailto: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, Lucia Bisceglia, Laura Bonvicini, Silvia Candela, Riccardo Capocaccia, Elisabetta Listorti, Paola Michelozzi, Fulvio Ricceri, Lorenzo Richiardi, Vittorio Simeon, Antonia Stazi

**Segreteria di redazione**

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

**Redazione:** Maria Cristina Porro

**Impaginazione:** Stefano Montagnana

**Direzione associata**

Nerina Agabiti, Claudia Agnoli, Carla Ancona, Anita Andreano, Michela Baccini, Lisa Bauleo, Fabrizio Bianchi, 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, Enzo Ferrara, Claudia Galassi, Simona Giampaoli, Paolo Giorgi Rossi, Maria Teresa Greco, Vittorio Krogh, Pier Luigi Lopalco, Sara Maio, Michele Marra, Francesca Mataloni, Flavia Mayer, Elisabetta Meneghini, Paola Michelozzi, Marta Ottone, Eva Pagano, Salvatore Panico, Davide Petri, Donella Puliti, Andrea Ranzi, Matteo Renzi, Fulvio Ricceri, Giuseppe Ru, Antonio Giampiero Russo, Carlotta Sacerdote, Milena Sant, Flavia Santi, Matteo Scortichini, Simona Signoriello, Vittorio Simeon, Massimo Stafoggia, Antonia Stazi, Giorgia Stoppa, Saverio Stranges, Maurizio Trevisan, Francesco Trotta, Nicola Vanacore, Martina Ventura, Giovanni Viegi, Massimo Vicentini, Nicolàs Zengarini

**Comitato editoriale**

AIE: Lucia Bisceglia, Carla Ancona, Sonia Brescianini, Serena Broccoli, Michele Marra, Antonello Marras, Rossella Murtas, Anna Maria Nannavecchia, Matteo Renzi

**Impresa sociale E&P Giulio A. Maccacaro:** Franco Berrino, Luigi Bisanti, Annibale Biggeri, Paolo Chiodini, Gemma Gatta, Enzo Merler, Franco Merletti, Salvatore Panico, Lorenzo Simonato  
**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](http://www.epiprev.it)

**Accredito tramite c/c bancario** presso: BPER BANCA  
Piazza Wagner n. 8, 20145 Milano,  
IBAN: IT83Z 05387 01612 000035010623  
intestato all'impresa editoriale Inferenze scarl,  
via Ricciarelli n. 29, 20148 Milano.

© Inferenze scarl, Milano

# REGISTRO ITALIANO FIBROSI CISTICA (RIFC) RAPPORTO 2019-2020

## ITALIAN CYSTIC FIBROSIS REGISTRY (ICFR): REPORT 2019-2020

### AUTORI/AUTHORS

Giuseppe Campagna,<sup>1,2</sup> Annalisa Amato,<sup>1</sup> Fabio Majo,<sup>3</sup> Gianluca Ferrari,<sup>1</sup>  
Serena Quattrucci,<sup>1</sup> Rita Padoan,<sup>4</sup> Giovanna Florida,<sup>5</sup> Donatello Salvatore,<sup>6</sup>  
Vincenzo Carnovale,<sup>7</sup> Gianna Puppo Fornaro,<sup>1</sup> Gruppo di Lavoro RIFC,  
Domenica Taruscio,<sup>8</sup> Marco Salvatore,<sup>8</sup>

<sup>1</sup> Lega italiana fibrosi cistica ONLUS, Roma

<sup>2</sup> Dipartimento di scienze medico-chirurgiche e medicina traslazionale,  
Facoltà di medicina e psicologia, Università "Sapienza", Roma

<sup>3</sup> Unità operativa complessa fibrosi cistica, Ospedale pediatrico "Bambino Gesù", Roma

<sup>4</sup> Centro di supporto per la fibrosi cistica, Regione Lombardia, ASST Spedali Civili Brescia, Brescia

<sup>5</sup> Pre-BIO – Unità di bioetica, Istituto superiore di sanità, Roma

<sup>6</sup> Centro di riferimento per la fibrosi cistica, Regione Basilicata, Potenza

<sup>7</sup> Centro di riferimento per la fibrosi cistica, Regione Campania, Centro regionale per adulti di Napoli

<sup>8</sup> Unità interdipartimentale malattie rare senza diagnosi, Centro nazionale malattie rare,  
Istituto superiore di sanità, Roma

**Corrispondenza:** Marco Salvatore

Unità interdipartimentale malattie rare senza diagnosi,

Centro nazionale malattie rare

Istituto superiore di sanità

Viale Regina Elena 299, 00161 – Roma

e-mail: marco.salvatore@iss.it – Telefono: +39 06 4990 4363

**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/FUNDING DISCLOSURE

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

## GRUPPO DI LAVORO RIFC

**Annalisa Amato** Lega italiana fibrosi cistica ONLUS, Roma

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

**Raffaele Badolato** Centro di supporto per la fibrosi cistica, Regione Lombardia, ASST Spedali Civili Brescia, Brescia

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

**Maria Angela 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-Orbassano

**Mimma Caloiero** Centro di riferimento per la fibrosi cistica, Regione Calabria, Lamezia Terme

**Giuseppe Campagna** Lega italiana fibrosi cistica ONLUS, Roma; Dipartimento di scienze medico-chirurgiche e medicina traslazionale, Facoltà di medicina e psicologia, Università "Sapienza", Roma

**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

**Carlo Castellani** IRCCS Istituto G. Gaslini, Centro di riferimento per la fibrosi cistica, Regione Liguria, Genova

**Cristina Cellini** Servizio di supporto per la fibrosi cistica, Regione Toscana, Grosseto

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

**Giuseppe Cimino** Centro di riferimento per la fibrosi cistica, Regione Lazio, Roma

**Marco Cipolli** Centro di riferimento per la fibrosi cistica, Regione Veneto, Verona

**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

**Domenica De Venuto** Centro di riferimento per la fibrosi cistica, Regione Puglia, Bari

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

**Valentina Donati** Centro di riferimento per la fibrosi cistica, Regione Emilia-Romagna, Cesena

**Benedetta Fabrizzì** 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

**Patrizia Giordano** Centro di riferimento per la fibrosi cistica, Regione Puglia, Bari

**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

**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

**Barbara Messori** Centro di riferimento per la fibrosi cistica, Regione Piemonte, Orbassano

**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, ASST Spedali Civili Brescia

**Stefano Pantano** Centro di riferimento per la fibrosi cistica, Regione Abruzzo, Teramo

**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

**Ugo Pradal** Servizio di supporto per la fibrosi cistica, Regione Trentino Alto Adige, Rovereto (TN)

**Serena Quattrucci** Lega italiana fibrosi cistica ONLUS, Roma

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

**Anna Redemagni** Centro di riferimento per la fibrosi cistica, Regione Lombardia, Milano

**Pietro Ripani** Centro di riferimento per la fibrosi cistica, Regione Abruzzo, Teramo

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

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

**Stefano Rottigni** Centro di riferimento per la fibrosi cistica, Regione Lombardia, ASST Spedali Civili Brescia, Brescia

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

**Marco Salvatore** Centro nazionale malattie rare, Unità interdepartimentale malattie rare senza diagnosi, Istituto superiore di sanità, Roma

**Alfredo Scarlata** Centro di riferimento per la fibrosi cistica, Regione Calabria, Lamezia Terme

**Lina Serio** Centro di riferimento per la fibrosi cistica, Regione Sicilia, Palermo

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

**Giovanni Taccetti** Centro di riferimento per la fibrosi cistica, Regione Toscana, Firenze

**Domenica Taruscio** Centro nazionale malattie rare, Unità interdepartimentale malattie rare senza diagnosi, Istituto superiore di sanità, Roma

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

### LISTA DELLE ABBREVIAZIONI UTILIZZATE NEL RAPPORTO

**AD:** adulto

**CFF:** Cystic Fibrosis Foundation

**CFTR gene:** Cystic Fibrosis Transmembrane Regulator gene

**Cl:** cloro

**CQ:** controllo di qualità

**CRR:** centro regionale di riferimento

**DS:** deviazione standard

**ECFSPs' Registry:** European Cystic Fibrosis Society Patients Registry

**FC:** fibrosi cistica

**FEV<sub>1</sub>:** 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

<b>RIASSUNTO / ABSTRACT</b> .....	<b>4</b>
<b>INTRODUZIONE / INTRODUCTION</b> .....	<b>7</b>
<b>Cosa si sapeva già</b> What was already known	
<b>Cosa si aggiunge di nuovo</b> What this Report adds	
<b>MATERIALI E METODI / MATERIALS AND METHODS</b> .....	<b>8</b>
<b>Criteri di inclusione e di esclusione</b> Inclusion and exclusion criteria	
<b>Controllo di completezza e qualità del dato</b> Completeness and data quality check	
<b>Informazioni sulla privacy</b> Privacy information notice	
<b>Limiti dello studio</b> Limits of this study	
<b>ELENCO DEI CENTRI DI RIFERIMENTO E SERVIZI DI SUPPORTO REGIONALE</b> ITALIAN REGIONAL REFERRAL AND SUPPORT CENTERS FOR CYSTIC FIBROSIS .....	<b>9</b>
<b>I DATI RIFC 2019-2020 IN BREVE</b> 2019-2020 ICFR DATA IN BRIEF .....	<b>10</b>
<b>RISULTATI / RESULTS</b> .....	<b>11</b>
<b>Sezione 1. DEMOGRAFIA / Demography</b> .....	<b>12</b>
<b>Sezione 2. DIAGNOSI / Diagnoses</b> .....	<b>15</b>
<b>Sezione 3. NUOVE DIAGNOSI / New diagnoses</b> .....	<b>16</b>
<b>Sezione 4. GENETICA / Genetics</b> .....	<b>19</b>
<b>Sezione 5. FUNZIONE RESPIRATORIA / Lung function</b> .....	<b>21</b>
<b>Sezione 6. NUTRIZIONE / Nutrition</b> .....	<b>24</b>
<b>Sezione 7. COMPLICANZE / Complications</b> .....	<b>30</b>
<b>Sezione 8. TRAPIANTI / Transplants</b> .....	<b>32</b>
<b>Sezione 9. MICROBIOLOGIA / Microbiology</b> .....	<b>33</b>
<b>Sezione 10. MORTALITÀ / Mortality</b> .....	<b>34</b>
<b>CONCLUSIONI / CONCLUSIONS</b> .....	<b>35</b>
<b>BIBLIOGRAFIA / REFERENCES</b> .....	<b>36</b>
<b>APPENDICE 1 / APPENDIX 1</b> .....	<b>37</b>

# RIASSUNTO

## ABSTRACT

### INTRODUZIONE

Il Registro italiano fibrosi cistica (RIFC) raccoglie dati su pazienti affetti da fibrosi cistica (FC) e provenienti dai centri di riferimento e di supporto per questa patologia istituiti dalla legge n.548 del 1993. Obiettivi del RIFC, che il Rapporto annuale contribuisce a mettere in evidenza, sono:

- l'analisi delle tendenze di medio e lungo periodo nelle caratteristiche clinico-epidemiologiche della FC;
- il contributo all'identificazione delle necessità assistenziali sul territorio nazionale, utili anche per la programmazione sanitaria e per la distribuzione delle risorse;
- il confronto con i dati epidemiologici internazionali. I dati del RIFC sono condivisi con il registro europeo FC al fine di contribuire alla stima dell'incidenza europea della patologia e, a seguito dell'emergenza legata al diffondersi del virus SARS-CoV-2, anche a livello globale attraverso specifici programmi di collaborazione volti al monitoraggio dell'andamento dell'infezione nella popolazione FC mondiale.

### OBIETTIVI

Lo scopo del presente Rapporto è di aggiornare i dati demografici e clinici della popolazione italiana affetta da FC negli anni 2019 e 2020, contribuendo alle informazioni necessarie per implementare progetti di miglioramento della gestione dei pazienti affetti da questa patologia.

### DISEGNO

Le elaborazioni e le analisi del presente Rapporto si riferiscono ai pazienti affetti da FC in carico a Centri di riferimento per la fibrosi cistica (CRR), Centri di supporto per la fibrosi cistica (SS) e Ospedale pediatrico Bambino Gesù (OPBG) negli anni 2019 e 2020. I dati sono stati inviati dai centri FC prevalentemente attraverso l'impiego di un software *web-based* sin adozione presso la maggior parte dei centri FC, a eccezione del Centro di Verona e dei centri operanti in Sicilia (il centro di Palermo impiega il software *web-based* dal 2020). I dati immessi passano automaticamente un primo controllo di qualità (CQ) di natura principalmente quantitativa e successivamente subiscono un secondo CQ di natura longitudinale a livello europeo (CQ dello European Cystic Fibrosis Society Registry, ECFS), per garantirne congruenza e coerenza negli anni.

### SETTING E PARTECIPANTI

Ventinueve centri FC (Regionali di riferimento, Regionali di supporto e UOC FC dell'Ospedale "Bambino Gesù") hanno inviato al RIFC i dati relativi agli anni 2019-2020. Mancano informazioni riguardanti i pazienti seguiti presso i centri FC della Sardegna. I centri di Verona, Messi-

### INTRODUCTION

*Italian cystic fibrosis registry (ICFR) collects data from cystic fibrosis (CF) patients through the collaboration with Italian CF referral and support Centres (Italian law 548/93). ICFR contributes:*

- *to the analysis of medium and long term clinical and epidemiological trends of the disease;*
- *to the identification of the main health care needs at regional and national level to contribute to the Health Care programmes and to the distribution of resources;*
- *to the comparison of the Italian data with international ones. This latter is based on the collaboration with the European CF registry and, due the COVID-19 pandemic emergency, with important global projects.*

### OBJECTIVES

*The purpose of this Report is to update the demographic and clinical data of the Italian FC population in the years 2019 and 2020, contributing to the information necessary to implement projects to improve the management of patients affected by this disease.*

### DESIGN

*Analyses and results described in the present Report are referred to patients currently followed at the Italian National Referral and Support Centres for Cystic Fibrosis in the 2019-2020 period. Data were sent by clinical Centres through a dedicated web-based software. Data undergo a double quality control (QC): the first is automatically performed by the software (quantitative QC), the second is performed 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 longitudinal consistency with the European core data.*

### SETTING AND PARTICIPANTS

*A total of 29 CF Centres (referral and support centres and 'Bambino Gesù' Children's Hospital CF centre) sent to ICFR their data referred referred to years 2019-2020. CF Centres of Verona, Messina, and Palermo (this latter only for 2019) do not use the ICFR software; however, their data are firstly collected in a centralized manner, then sent to the European Registry. Data from support centres of Treviso and Rovereto are sent through the Verona CF Center. Finally, data from Sardinia Centre are still missing.*

### RESULTS

*The present Report has been organized into 10 sections.*

**1. Demography:** *in 2019, 5,585 CF patients were registered in the ICFR and 5,801 in 2020; median age was*

na e Palermo (quest'ultimo solo per il 2019) non hanno adottato il nuovo software; i loro dati, tuttavia, sono raccolti prima a livello centrale, poi inviati al Registro europeo. I Centri FC di Treviso e Rovereto inviano i propri dati attraverso il Centro FC di Verona.

## RISULTATI

Il Rapporto si articola in 10 sezioni.

**1. Demografia:** il numero di pazienti censiti era 5.585 nel 2019 e 5.801 nel 2020; l'età mediana era, rispettivamente, di 21,6 e 22,4 anni. La prevalenza di FC stimata era di 9,36 e 9,79 malati per 100.000 residenti rispettivamente nei due anni considerati. Nel 2020, il 51,5% dei pazienti era di sesso maschile, la quota maggiore di pazienti affetti da FC era compresa tra i 7 e i 35 anni e il 60,5% dei pazienti aveva più di 18 anni.

**2. Diagnosi:** in media, il 68,5% dei pazienti ha ricevuto una diagnosi di FC prima del compimento del secondo anno di vita, mentre una quota non trascurabile (12,9% nel 2019 e 13,4% nel 2020) delle diagnosi è avvenuta in età adulta (>18 anni).

**3. Nuove diagnosi:** le nuove diagnosi sono state 136 nel 2019 e 96 nel 2020. L'incidenza era di 1 su 5.568 nati vivi nel 2019 e di 1 su 7.639 nel 2020.

**4. Genetica:** il 99,9% dei pazienti è stato sottoposto ad analisi genetica ed è stato identificato il 98,2% delle mutazioni del gene *Cystic Fibrosis Transmembrane Regulator* (CFTR). La mutazione più frequente è risultata la F508del identificata in media nel 44,5% degli alleli. Dall'analisi dei dati, inoltre, è emerso che in media il 17,3% dei pazienti era portatore di almeno una mutazione che conserva una *funzione residua* di CFTR; il 3,3% era portatore di almeno una mutazione che altera la funzione di *gating* e il 20,5% era portatore di almeno una mutazione *stop codon* (classe I).

**5. Funzione respiratoria:** i valori mediani del percento del predetto di FEV<sub>1</sub> (*forced expiratory volume in the first second*) declinano progressivamente dalla tarda adolescenza, in accordo con la storia naturale della malattia. In particolare, l'86,7% dei pazienti di età compresa fra i 6 e i 17 anni nel 2019 e il 90,5% nel 2020 ha un valore di FEV<sub>1</sub> superiore o uguale al 70% del predetto, mentre la percentuale dei soggetti pediatrici con funzione respiratoria gravemente compromessa (FEV<sub>1</sub> <40% del predetto) è inferiore al 2% e costante negli anni in esame.

**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 è maggiore rispetto alle femmine. Nella fascia di età uguale o superiore ai 18 anni, si osserva nelle femmine una maggiore percentuale di malnutrizione con un indice di massa corporea (IMC) non ottimale (33,5% nel 2019 e 3,41% nel 2020).

21.6 years in 2019 and 22.4 years in 2020. Prevalence was 9.36/100,000 and 9.79/100,000 residents in Italy in 2019 and in 2020, respectively. Male percentage was 51.5% in 2019 and 2020 and CF distribution by age range showed higher frequency in patients aged 7 to 35 years. Adult patients (aged more than 18 years) were 59.5% on average in both years.

**2. Diagnoses:** most of the CF patients were diagnosed before two years of age (median value 68.5%); a significant percentage of patients (12.9% in 2019 and 13.4% in 2020) was diagnosed in adult age.

**3. New diagnoses:** new diagnoses were 136 in 2019 and 96 in 2020. Estimated incidence was 1/5.568 living births in 2019 and 1/7.369 in 2020.

**4. Genetics:** 99.9% of patients underwent genetic analyses and in 98.2% of these patients a mutation in *Cystic Fibrosis Transmembrane Regulator* (CFTR) gene was identified. The F508del mutation was the most frequent (identified in 44.7% allele; 2019 data). Furthermore, on average 17.3% of patients had at least one 'residual function' mutation. At least one gating mutation is present in 3.3% of Italian patients. Finally, 20.5% of patients had at least one stop codon mutation (class I).

**5. Lung function:** percent predicted FEV<sub>1</sub> (*Forced Expiratory Volume in the first second*) progressively declined before adult age, in accordance with the natural history of the disease. The majority of paediatric patients (6-17 years of age), i.e., 86.7% in 2019 and 90.5% in 2020, had percent predicted FEV<sub>1</sub> ≥70%; whereas paediatric patients with a FEV<sub>1</sub> ≤40% are less than 2% in the study period.

**6. Nutrition:** the two most critical periods are the first 6 months of life and adolescence. Prevalence of malnourished adolescent males (12-17 years of age) is higher than the prevalence observed in females. Increasing percentages of female patients with a suboptimal BMI value (33.5% and 31.4%, respectively, in 2019 and 2020) are observed in adult age.

**7. Complications:** in 2019, CF-related liver disease without cirrhosis was the main complication both in patients aged less than 18 years (20.3% on average) and in adults (37.5%). CF-related diabetes was also frequent in CF adults (23.4%).

**8. Transplantation:** in 2019-2020, 64 patients received a double-lung transplantation. Median and range of age were 33 years (12.29-57.46) in 2017 and 32.9 (16.5-53.6) years in 2020. Median waiting times for lung transplantation in the two-year period ranged from 6 to 8 months.

**9. Microbiology:** percentage of adult patients with chronic *Pseudomonas aeruginosa* infection was 41.6% in 2019 and 38.8% in 2020 vs 14.3% in 2019 and 7.6% in 2020 in paediatric age. *Staphylococcus aureus* infection is present in 31.1% and 35.9% of adult patients in 2019 and in 33.5% and 34.7% of paediatric patients in 2020.

**10. Mortality:** a total of 51 patients died in the 2019-2020

**7. Complicanze:** in entrambi gli anni, in pazienti di età inferiore ai 18 anni la complicanza principale è risultata l'epatopatia senza cirrosi (in media il 20,2%). In pazienti di età superiore ai 18 anni, le complicanze principali sono rappresentate dall'epatopatia senza cirrosi (in media il 37,5%) e dal diabete (in media il 23,4%).

**8. Trapianti polmonari:** nel periodo in esame, 64 pazienti sono stati sottoposti a trapianto bi-polmonare. L'età mediana e il range al trapianto erano 33 anni (12,29-57,46) nel 2019 e 32,9 anni (16,54-53,63) nel 2020. Il tempo di attesa mediano in lista per il trapianto in tale biennio varia dai 6,66 mesi e agli 8,22 mesi circa.

**9. Microbiologia:** nel periodo considerato, la prevalenza di pazienti adulti con infezione cronica da *Pseudomonas aeruginosa* (PA) era del 41,6% nel 2019 e del 38,8% nel 2020 vs il 14,3% nel 2019 e il 7,6% nel 2020 dei pazienti in età pediatrica. La prevalenza di *Staphylococcus aureus*, invece, è stata il 34,1% e 35,9% nel 2019 e 35,5% e 34,8% nel 2020 per l'età adulta e pediatrica, rispettivamente.

**10. Mortalità:** i dati del RIFC mostrano che, nel periodo in esame, sono deceduti complessivamente 51 pazienti (28 maschi e 23 femmine); escludendo i pazienti che hanno subito un trapianto, l'età mediana al decesso è stata di 35,7 anni nel 2019 e di 39 anni nel 2020. Il tasso grezzo di mortalità varia dal 6,3‰ nel 2019 al 2,8‰ nel 2020; se si escludono coloro che hanno subito un trapianto, il tasso grezzo passa dal 3,6‰ al 1‰, rispettivamente, nel 2019 e 2020.

## CONCLUSIONI

Il presente Rapporto mostra un continuo aumento del numero dei pazienti inclusi nel RIFC dal 2010 (4.159) al 2020 (5.801), con un'inclusione di 1.642 ulteriori pazienti. Continua l'aumento dell'età mediana dei pazienti FC (17 anni nel 2010 vs 22,4 anni nel 2020), così come si verifica un aumento della prevalenza dei pazienti adulti (nel 2020, il 60,5% dei pazienti ha più di 18 anni). Circa il 68,5% delle nuove diagnosi avviene entro il secondo anno di vita e l'età mediana dei deceduti (esclusi i pazienti trapiantati) aumenta a 39 anni nel 2020 (nel 2018 era di 35,8 anni). Alcune differenze statistiche che emergono fra il 2019 e il 2020 si devono a fluttuazioni statistiche anche imputabili all'assenza nei dati del 2019 di circa 200 pazienti non riportati da un centro partecipante a causa di un problema tecnico.

*period (28 females and 23 males); median age at death was 35.7 years in 2019 and 39 years in 2020 (transplanted patients are not included).*

## CONCLUSIONS

*The present report shows that the Italian CF population is growing (4,159 in 2010 vs 5,801 in 2020). Median age of patients increased in the 2010-2020 period (17 years in 2010 vs 22.4 years in 2020). Prevalence of adult patients is increasing (in 2020, 60.5% of patients is more than 18 years old). About 68.5% of new patients is diagnosed within the second year of life and median age at death (transplanted patients not included) increased in 2020 up to 39 years (in 2018 this value was 35.8). Some statistical differences between 2019 and 2020 are mainly due to the absence of about 200 patients not included in 2019 data by a participating centre for a technical problem.*

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

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

# INTRODUZIONE

## INTRODUCTION

Il Registro italiano fibrosi cistica (RIFC) si fonda su un accordo di collaborazione scientifica fra l'Istituto superiore di sanità (Centro nazionale malattie rare) (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'Ospedale pediatrico "Bambino Gesù" (OPBG), la Società italiana per lo studio della fibrosi cistica (SIFC) e la Lega italiana fibrosi cistica ONLUS (LIFC). Il RIFC contribuisce all'analisi delle tendenze di medio e lungo periodo nelle caratteristiche clinico-epidemiologiche della FC, all'identificazione delle necessità assistenziali sul territorio nazionale, al confronto con i dati epidemiologici internazionali. Da anni, i dati del registro sono condivisi con il Registro europeo FC al fine di contribuire alla stima dell'incidenza europea della patologia; dal 2020, a seguito dell'emergenza legata al diffondersi del virus SARS-CoV-2, parte dei dati sono condivisi a livello globale attraverso specifici programmi e progetti di collaborazione volti al monitoraggio dell'andamento dell'infezione nella popolazione FC mondiale.

### COSA SI SAPEVA GIÀ

I rapporti precedenti<sup>1-5</sup> descrivevano dati su demografia, diagnosi, genetica, funzione respiratoria, nutrizione, trapianti, microbiologia e mortalità relativi a specifici anni di raccolta. In particolare, il rapporto 2017-2018 descriveva la condizione clinica del 95% della popolazione FC totale stimata. Il restante 5% era rappresentato da pazienti dei quali non si disponeva del consenso informato o che erano afferenti a un centro che non inviava dati al

RIFC. Il 66,7% dei pazienti aveva ricevuto una diagnosi di FC prima del compimento del secondo anno di vita; tuttavia, la percentuale di diagnosi effettuate in età adulta rappresentava una quota non trascurabile (21,6% nel 2017 e 18,3% nel 2018). Nel periodo 2017-2018, un totale di 80 pazienti, di età mediana pari a 29,6 anni, erano stati sottoposti a trapianto bipolmonare; il tempo medio di attesa al trapianto è stato di 8,6 mesi e 7,7 mesi, rispettivamente, nei 2 anni presi in considerazione.

### 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 2019 e 2020. Nel periodo in esame viene confermato il costante aumento del numero dei pazienti inclusi nel RIFC negli ultimi dieci anni: dal 2010 (4.159)<sup>5</sup> al 2020 (5.801) sono stati inclusi nel RIFC un totale di 1.642 nuovi pazienti. La qualità dei dati raccolti e analizzati nel periodo 2010-2020 è migliorata e il numero di dati mancanti è notevolmente diminuito. Continua l'aumento dell'età mediana dei pazienti FC: nel 2020, l'età mediana al decesso (esclusi i trapianti) è arrivata a 39 anni; pertanto, la mortalità in età pediatrica sta diventando un evento sempre più raro. I dati rappresentati in questo Rapporto mostrano come il registro continui a essere un punto di riferimento sia nazionale sia internazionale per i pazienti FC e per la comunità scientifica. Inoltre, dal 2020, il RIFC raccoglie dati su pazienti che sono stati colpiti dal virus SARS-CoV-2 e li condivide a livello internazionale per contribuire alla comprensione degli esiti di questa infezione sulla popolazione FC.

# 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. 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. Nel RIFC sono confluite anche informazioni su soggetti affetti da *CFTR-Related Disorders*, 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 attraverso l'impiego di un software dedicato adottato da quasi tutti i centri CRR, dai SS e OPBG (da qui in poi, indicati come "centri FC"), a eccezione dei centri di Verona, Messina e Palermo (quest'ultimo fino al 2019).

I dati passano controlli di qualità (CQ) che, nello specifico, riguardano:

- raccolta di un numero ristretto di variabili utili agli scopi di un registro;
- rilevamento di eventuali incongruenze in tempo reale al momento dell'inserimento dei dati;
- impossibilità di inserimento di dati non consistenti;
- impiego di nomenclature internazionali aggiornate in tempo reale (per esempio, quelle relative alla genetica delle mutazioni del gene CFTR);
- segnalazione di eventuale assenza di dati;
- impossibilità di modifica delle date relative alle terapie con modulatori.

Tutte le definizioni delle variabili usate nel presente Rapporto, a eccezione della "colonizzazione cronica", sono riferibili a quelle concordate con i responsabili del registro europeo (ECFSPs' Registry, ECFSTracker, [www.ecfs.eu/projects/ecfs-patient-registry/annual-reports](http://www.ecfs.eu/projects/ecfs-patient-registry/annual-reports)) al quale, come detto in precedenza, vengono puntualmente inviati i dati nazionali per contribuire alla stima epidemiologica internazionale. A livello europeo, viene eseguito anche un secondo CQ, che consente una verifica puntuale della congruenza dei 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).

### INFORMAZIONI SULLA PRIVACY

Dal 2018, il RIFC ha adottato tutte le norme necessarie per essere aderente al nuovo regolamento GDPR in tema di privacy (Regolamento UE 2016/679 del Parlamento europeo e del Consiglio), modificando il modulo per il consenso informato per adattarlo alle nuove necessità.

### LIMITI DELLO STUDIO

Anche per il biennio 2019-2020 il principale limite da segnalare è la mancanza di dati su pazienti che non hanno firmato il consenso informato e su pazienti in visita presso i centri FC operanti in Sardegna. Le principali cause che a oggi impediscono la partecipazione dei centri operanti nella regione Sardegna sono principalmente riferibili alla carenza di personale da dedicare a questa attività. I comitati del RIFC, attraverso la LIFC, stanno cercando di trovare una soluzione per consentire l'inclusione di questi dati a partire dal 2023. Pertanto, la copertura stimata del registro è pari a circa il 95% della popolazione FC totale.

# ELENCO DEI CENTRI DI RIFERIMENTO E DI SUPPORTO REGIONALE

## ITALIAN REGIONAL REFERRAL AND SUPPORT CENTERS FOR CYSTIC FIBROSIS

Un totale di 28 Centri (regionale di riferimento, regionale di supporto e UOC “Bambino Gesù”) contribuisce a inviare i dati al RIFC. Di questi, 25 Centri FC hanno inviato i dati relativi agli anni 2019 e 26 nel 2020 direttamente al RIFC. Il Centro FC di Verona carica i propri dati, comprensivi 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 della Sardegna.

CITTÀ	DENOMINAZIONE DEL CENTRO PER LA FIBROSI CISTICA	RESPONSABILI
Ancona	Centro di riferimento per la fibrosi cistica, Regione Marche	Benedetta Fabrizzi, Marco Cipolli
Bari	Centro di riferimento per la fibrosi cistica, Regione Puglia	Antonio Manca, Paola Giordano
Brescia	Centro regionale di supporto per la fibrosi cistica, Regione Lombardia	Rita Padoan, Raffaele Badolato
Campobasso	Centro di riferimento per la fibrosi cistica, Regione Molise	Anna Maria Macchiaroli
Catania	Centro regionale di supporto per la fibrosi cistica (Spoke Il Liv), Regione Sicilia	Salvatore Leonardi
Cerignola (FG)	Centro regionale di supporto per la fibrosi cistica, Regione Puglia	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	Giovanni Taccetti
Genova	Centro di riferimento per la fibrosi cistica, Regione Liguria	Carlo Castellani
Grosseto	Centro regionale di supporto per la fibrosi cistica, Regione Toscana	Maria Angela 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	Mimma Caloiero
Messina	Centro di riferimento per la fibrosi cistica (HUB), Regione Sicilia	Maria Cristina Lucanto
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	Elisabetta Bignamini
Palermo	Centro di riferimento per la fibrosi cistica (HUB), Regione Sicilia	Mirella Collura
Parma	Centro di riferimento per la fibrosi cistica, Regione Emilia-Romagna	Giovanni Pisi
Potenza	Centro di riferimento per la fibrosi cistica, Regione Basilicata	Donatello Salvatore
Roma	Centro di riferimento per la fibrosi cistica, Regione Lazio	Serenella Bertasi, Giuseppe Cimino
Roma	UOC fibrosi cistica, Ospedale pediatrico “Bambino Gesù”, Regione Lazio	Vincenzina Lucidi
Teramo	Centro di riferimento per la fibrosi cistica, Regione Abruzzo	Elisabetta Modestini, 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	Sonia Volpi, Marco Cipolli

Tabella 1. Elenco dei centri regionali per la fibrosi cistica. Anni 2019-2020.

Table 1. Italian regional cystic fibrosis centres. Years 2019-2020.

## I DATI RIFC 2019-2020 IN BREVE

### 2019-2020 ICFR DATA IN BRIEF

In tabella 2 sono sintetizzati i principali indicatori aggregati e analizzati per ogni anno per tutti i soggetti inclusi nel RIFC con diagnosi di FC.

La copertura stimata attraverso il RIFC dei pazienti affetti da FC è del 95%.

Rispetto a quanto riportato nel rapporto precedente riferito agli anni 2017-2018, si è registrato un ulteriore incremento dei pazienti presenti nel Registro, che, in termini assoluti, passano da 5.501 nel 2018 a 5.801 nel 2020. È importante sottolineare anche aumento dell'età mediana dei pazienti FC presenti nel Registro, che cresce da 21,2 (dato riportato nel Rapporto 2018) a 22,4 anni nel 2020.

CARATTERISTICHE	2019			2020		
	MASCHI	FEMMINE	TOTALE	MASCHI	FEMMINE	TOTALE
<b>Pazienti inclusi nel RIFC con diagnosi di fibrosi cistica</b>						
n.	2.881	2.704	5.585	2.990	2.811	5.801
%	51,6	48,4	100,0	51,5	48,5	100,0
<b>Età mediana dei pazienti</b>						
anni	22,0	21,3	21,6	23,0	21,7	22,4
range	(0,13-82,5)	(0,04-79,5)	(0,04-82,5)	(0,10-83,5)	(0,04-80,6)	(0,04-83,5)
<b>Età alla diagnosi</b>						
mediana (mesi)	4,2	3,4	3,7	4,3	3,4	4,0
range (mesi)	(0,0-935,4)	(0,0-922,6)	(0,0-935,4)	(0,0-849,7)	(0,0-931,4)	(0,0-931,4)
mediana (anni)	0,35	0,28	0,31	0,36	0,28	0,33
range (anni)	(0,0-78,0)	(0,0-76,9)	(0,0-77,9)	(0,0-70,8)	(0,0-77,6)	(0,0-77,6)
media±DS (anni)	6,3±12,1	5,9±12,2	6,1±12,1	6,6±12,4	6,0±12,4	6,3±12,4
missing (n.)	53	61	114	46	60	106
missing (%)	1,84	2,26	2,04	1,54	2,13	1,83
<b>Pazienti di età ≥18 anni</b>						
n.	1.721	1.542	3.263	1.858	1.650	3.508
%	59,7	57,0	58,4	62,1	58,7	60,5
<b>Pazienti con almeno una mutazione F508del su un allele</b>						
n.	1.953	1.858	3.811	2.015	1.925	3.940
%	67,9	68,9	68,4	67,4	68,5	67,9
<b>Nuove diagnosi</b>						
n.	74	62	136	53	43	96
%	2,6	2,3	2,4	1,8	1,5	2,4
età mediana alla diagnosi (mesi)	4,1	2,5	2,8	2,9	2,2	2,3
range (mesi)	(0,0-717,6)	(0,0-360,7)	(0,0-717,6)	(0,0-578,9)	(0,0-762,4)	(0,0-762,4)
età mediana alla diagnosi (anni)	0,34	0,20	0,23	0,24	0,18	0,20
range (anni)	(0,0-59,8)	(0,0-52,6)	(0,0-59,8)	(0,0-48,2)	(0,0-63,5)	(0,0-63,5)
<b>Pazienti deceduti</b>						
n.	19	16	35	9	7	16
%	0,66	0,59	0,92	0,30	0,25	0,28
età mediana al decesso (anni)	42,8	40,6	42,5	32,5	34,5	33,4
range (anni)	(10,4-56,2)	(23,5-49,3)	(10,4-56,2)	(1,8-58,3)	(15,2-46,0)	(1,8-58,3)
età mediana al decesso esclusi i pazienti trapiantati (anni)	36,1	35,2	35,7	34,4	42,5	39,0
range (anni)	(23,5-49,3)	(10,4-56,2)	(10,4-56,2)	(1,8-58,3)	(39,0-46,0)	(1,8-58,3)
<b>Pazienti con patologie correlate a CFTR</b>						
n.	184	161	345	201	167	368
%	6,4	6,0	6,2	6,7	5,9	6,3

**Tabella 2.** Sintesi dei dati Registro italiano fibrosi cistica. Anni 2019-2020.

**Table 2.** Summary of Italian Register Cystic Fibrosis data report. Years 2019-2020.

# **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, mentre per altri una diminuzione.

Si segnala che il Centro di Roma CRR, per un problema tecnico, per l'anno 2019 non ha inserito dati riferiti a 190 pazienti. Ciò ha comportato una netta differenza nella stima del numero dei pazienti riportati nei due anni per il centro, nonché sul numero totale dei pazienti FC in Italia nei due anni.

La classe maggiormente rappresentata è quella dei pazienti di età compresa fra i 18 e i 35 anni (**figura 1**). La distribuzione dei pazienti per classi di età rimane sostanzialmente invariata rispetto ai dati pubblicati nei Rapporti precedenti.<sup>1-5</sup>

La percentuale di maschi e femmine sul totale dei pazienti per gli anni 2019-2020 si attesta, rispettivamente, in media al 51,6% e al 48,5%. Si continua a registrare un aumento costante dei pazienti adulti per entrambi i sessi (nel 2020, il 60,5% dei pazienti ha più di 18 anni), imputabile sia a un aumento della sopravvivenza dei pazienti sia a un miglioramento della sensibilità diagnostica da parte dei medici dell'adulto. A tal proposito, si fa notare che, nel 2020, alla quarta classe di età (18-35 anni) appartiene il 35,9% dei pazienti, mentre all'ultima classe ( $\geq 36$  anni) appartiene il 24,6% dei pazienti affetti da FC.

La **figura 2** mette in risalto l'aumento costante della differenza tra la quota dei pazienti adulti e quella di pazienti pediatrici nel corso del tempo per entrambi i sessi. La forbice si allarga progressivamente dall'anno 2012 e raggiunge il suo massimo nel 2020 (maschi con età >18 anni: 62,1% *vs* maschi con età <18 anni: 37,9%; femmine con età >18 anni: 58,7% *vs* femmine con età <18 anni: 41,3%).

Nella **figura 3** viene riportata la prevalenza regionale di FC per 100.000 residenti per gli anni 2019 e 2020. 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 sottotifica dovuta alla mancata diagnosi e/o alla non trasmissione dei dati al RIFC.

La distribuzione per età della popolazione di pazienti FC risulta diversa da quella della popolazione italiana (fonte:

REGIONE	CENTRO	PAZIENTI PER ANNO (n.)	
		2019	2020
Piemonte	Orbassano (AD)	127	132
	Torino	248	248
Liguria	Genova	232	243
Lombardia	Brescia	157	157
	Milano (AD)	302	317
	Milano (PED)	551	562
Veneto	Verona	690	696
Friuli Venezia Giulia	Trieste	89	89
Emilia-Romagna	Cesena	179	188
	Parma	156	158
Toscana	Grosseto	24	29
	Firenze	325	337
	Livorno	20	20
Marche	Ancona	167	156 *
Umbria	Gubbio	62	60
Lazio	Roma (CRR)	238	378
	Roma (OPBG)	292	289
Abruzzo	Teramo	99	101
Campania	Napoli (AD)	251	246
	Napoli (PED)	137	139
Basilicata	Potenza	142	145
Puglia	Bari	248	250
	Cerignola	129	134
Calabria	Lamezia Terme	96	99
Sicilia	Messina	238	241
	Palermo	253	250
	Catania	121	131
Molise	Campobasso	12	6
<b>Italia</b>		<b>5.555</b>	<b>5.801</b>

AD: adulti

PED: pazienti pediatrici

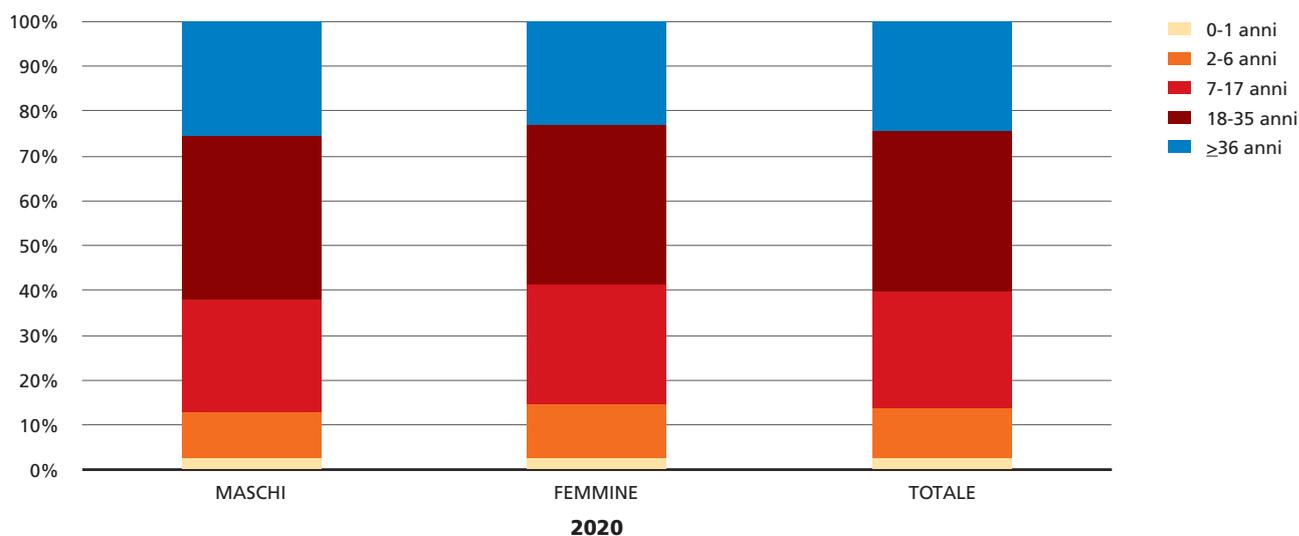
CRR: centro di riferimento regionale

OPBG: Ospedale pediatrico "Bambino Gesù"

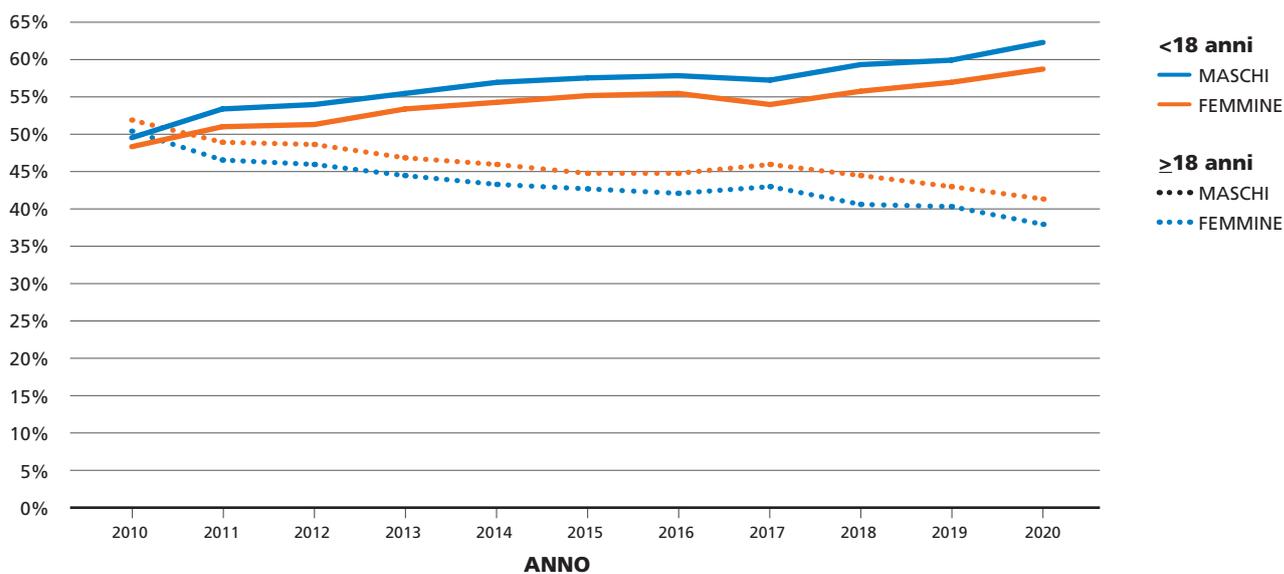
\* ulteriori 44 pazienti con fibrosi cistica sono stati seguiti presso il centro di Ancona in modalità telemonitoraggio a causa della pandemia di SARS-CoV-2: pur avendo firmato il consenso informato, questi pazienti non sono stati inseriti nei dati analizzati.

**Tabella 3.** Numero di pazienti con diagnosi di fibrosi cistica, per Centro e anno.  
**Table 3.** Number of cystic fibrosis patients, by Centre and year.

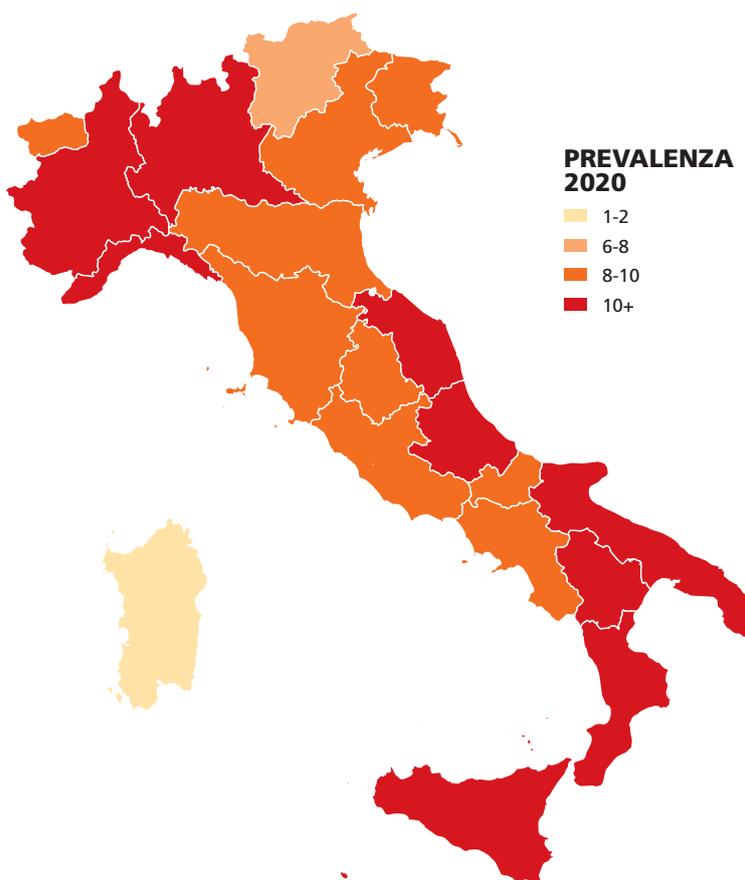
Istat 2020). Emerge, infatti, che, per le classi di età più giovani, la quota dei pazienti FC è maggiore, mentre l'invecchiamento della popolazione italiana risulta evidente osservando l'elevata quota delle classi di età più anziane. Come negli anni precedenti, si conferma la presenza di pazienti FC anche nella sesta e settima decade di vita.



**Figura 1.** Pazienti con diagnosi di fibrosi cistica, per classi di età, sesso e anno. Anno 2020.  
**Figure 1.** Cystic fibrosis patients, by age, sex, and year. Year 2020.



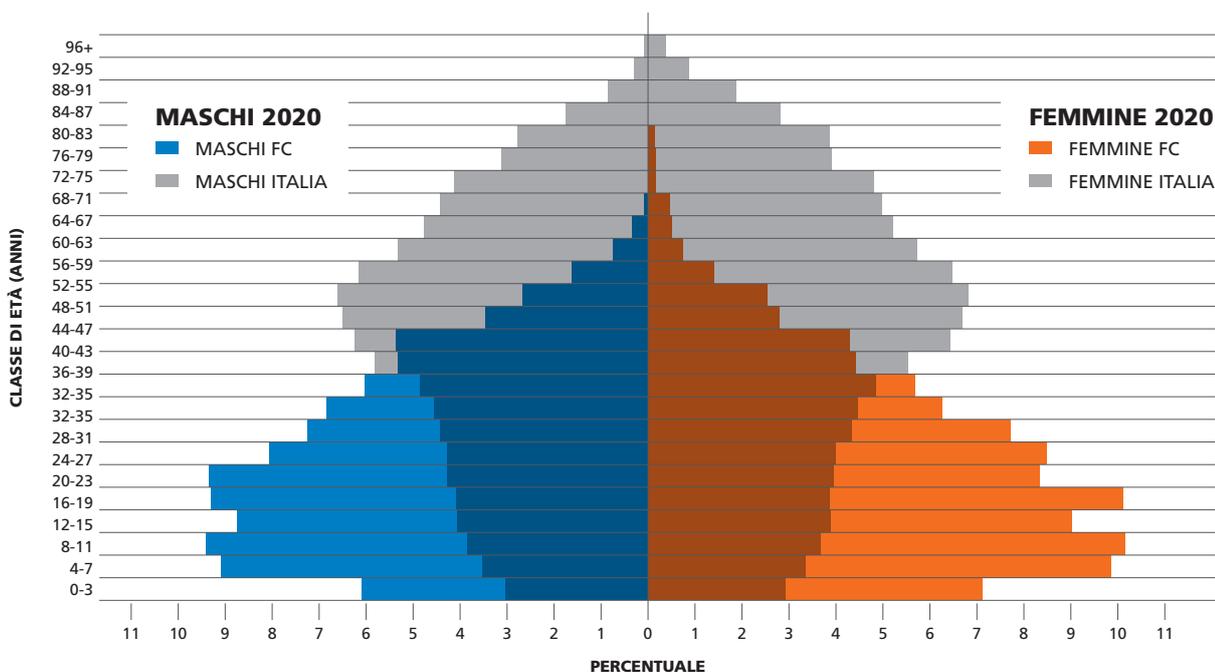
**Figura 2.** Distribuzione dei pazienti con fibrosi cistica secondo gruppi di età, sesso e anno. Anni 2010-2020.  
**Figure 2.** Cystic fibrosis patients' distribution, by age group, sex, and year. Years 2010-2020.



Fonte: Istat 2020

**Figura 3.** Stima della prevalenza di fibrosi cistica per regione di residenza. Dati Istat su popolazione media residente nel 2020. (La prevalenza, su base regionale, è stata calcolata con la formula pazienti FC x100.000 residenti nell'anno 2020).

**Figure 3.** CF prevalence estimated per Italian region of residence. Reference: average population registered by the Italian National Institute of Statistics in 2020. (Prevalence has been estimated on regional basis according to number of CF patients in 2020).



Fonte: Istat 2020

**Figura 4.** Piramide dell'età dei pazienti con fibrosi cistica vs popolazione italiana. Anno 2020.

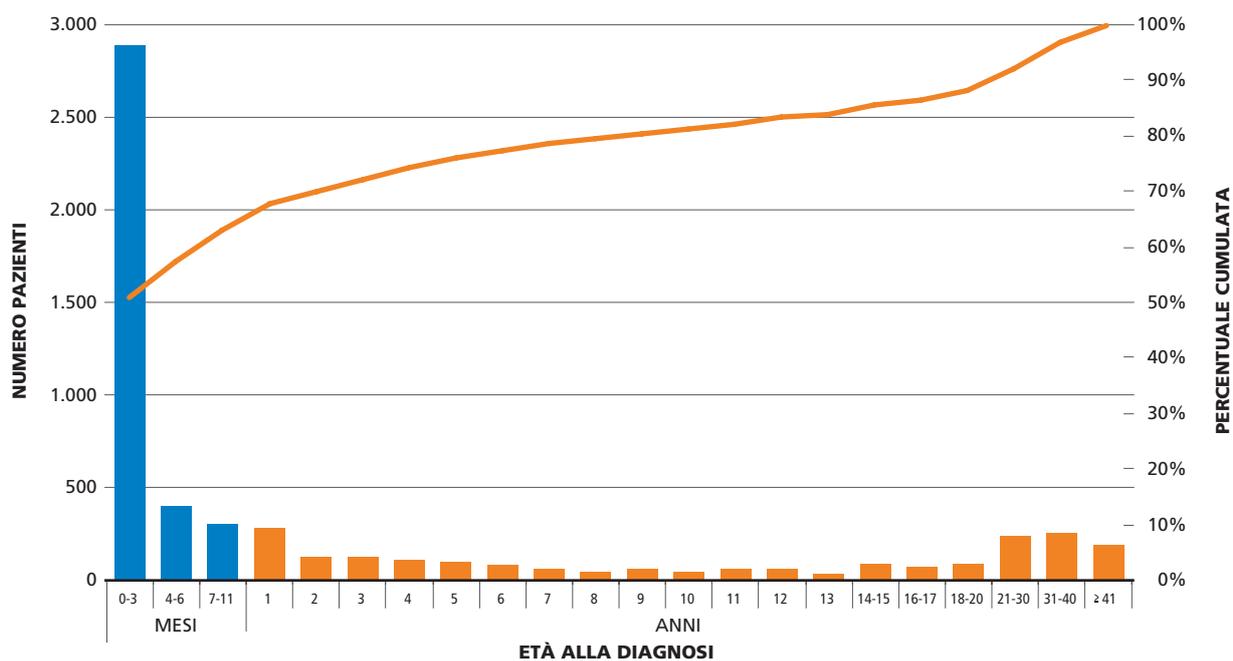
**Figure 4.** Distribution of cystic fibrosis patients, by age vs Italian population. Year 2020.

## SEZIONE 2 / DIAGNOSI

### SECTION 2 / DIAGNOSIS

Dai dati del 2020 emerge che la maggior parte dei pazienti ha ricevuto una diagnosi di FC entro il compimento del primo anno di vita (il 68,5%) oppure entro il secondo anno di vita (70,7%) (figura 5). Non si registra alcuna dif-

ferenza tra maschi e femmine nelle fasce di età alla diagnosi prese in considerazione. Si conferma, tuttavia, il dato interessante sulle diagnosi effettuate in età adulta, che nel 2020 arrivano al 13,4%.



\* Dalle analisi sono stati esclusi 106 pazienti i cui dati risultano *missing* per l'informazione "età alla diagnosi"

**Figura 5.** Età alla diagnosi dei pazienti con fibrosi cistica\* presenti nel RIFC (n. 5.695). Anno 2020.  
**Figure 5.** Age at diagnosis of patients included within ICFR (No. 5,695). Year 2020.

## SEZIONE 3 / NUOVE DIAGNOSI

### SECTION 3 / NEW DIAGNOSIS

Le nuove diagnosi relative al 2019 e 2020 sono state 136 e 96, rispettivamente (figura 6). Il numero delle nuove diagnosi nel 2020 è nettamente diminuito rispetto a quanto riportato per il 2018 (n. 142).<sup>2</sup> La figura 6 mostra che, nel periodo considerato, in media il 65,5% dei pazienti viene diagnosticato entro il compimento del primo anno di vita; è utile sottolineare che il 22% (nel 2019) e il 18,8% (nel 2020) delle nuove diagnosi è effettuata in età adulta ( $\geq 18$  anni). Questo dato dimostra, da una parte, ancora una volta la maggiore sensibilità, da parte della comunità medica, a porre il sospetto diagnostico di fibrosi cistica anche in età adulta; dall'altra, tali diagnosi possono essere avvenute in una popolazione non sottoposta a screening neonatale, implementato in Italia in anni diversi.

La stima dell'incidenza della fibrosi cistica è stata calcolata rapportando per il 2019 e il 2020 il numero delle diagnosi dei nati nell'anno al numero dei nati vivi nello stesso anno (dati Istat). Nel 2019, è stata stimata un'incidenza di FC del 18 per 100.000 nati vivi (1 su 5.568); nel 2020, invece, un'incidenza del 13,1 per 100.000 nati vivi (1 su 7.639) (tabella 4).

Come rilevato negli anni passati, la riduzione dell'incidenza che si osserva nell'anno 2020 rispetto a quella del 2019 è verosimilmente solo un dato apparente, imputabile principalmente a diagnosi che avverranno negli anni successivi e alla mancanza delle diagnosi nei nati dell'ultimo quadrimestre del 2020 (età mediana alla diagnosi pari a 4 mesi). L'incidenza negli anni è stata rivalutata sulla base delle nuove diagnosi registrate negli anni successivi.

La maggior parte delle diagnosi dei pazienti entro i primi 24 mesi di vita (figura 7) avviene attraverso screening neonatale positivo; in particolare, nel 2019 questa percentuale è pari al 91,4% e arriva al 95% nel 2020. Ricordiamo che la percentuale registrata nel 2018 era pari al 91,3%.

Il risultato è certamente merito dell'implementazione dei programmi di screening neonatale per fibrosi cistica, che, svolti ormai in quasi tutte le Regioni italiane, coprono oltre il 96% della popolazione neonatale italiana.<sup>6</sup>

Nel 2019 e nel 2020, tutte le nuove diagnosi vengono effettuate mediante screening neonatale. Tuttavia, per una quota di soggetti (11,8% nel 2019 e 40% nel 2020) diagnosticata fra i 2 e 17 anni viene riportato uno screening positivo: è possibile che questi soggetti siano stati classificati come CFSPID (*Cystic Fibrosis Screening Positive, Inconclusive Diagnosis*) nel primo anno di vita e che solo successivamente vi sia stata la manifestazione clinica e la conferma diagnostica (positività del test del sudore,<sup>7</sup> analisi genetica) della malattia (figura 8).

La figura 9 riporta la distribuzione dei neonati con fibrosi cistica diagnosticati per l'ileo da meconio. Nel periodo 2019-2020, sono nati 128 soggetti con FC, di cui 20 diagnosticati per ileo da meconio, pari all'15,6% dei nati. Il dato è in linea con la letteratura.<sup>2,8,9</sup>

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
2017	453.628	19,2	87	1 su 5.214
2018	440.780	18,4	81	1 su 5.442
2019	417.617	18,0	75	1 su 5.568
2020	404.892	13,1	53	1 su 7.639
<b>Totale</b>	<b>4.710.898</b>	<b>21,5</b>	<b>1.011</b>	<b>1 su 4.660</b>

\*Dati Istat

**Tabella 4.** Incidenza di fibrosi cistica in Italia, per anno (2011-2020).

**Table 4.** Italian CF incidence, per year (2011-2020).

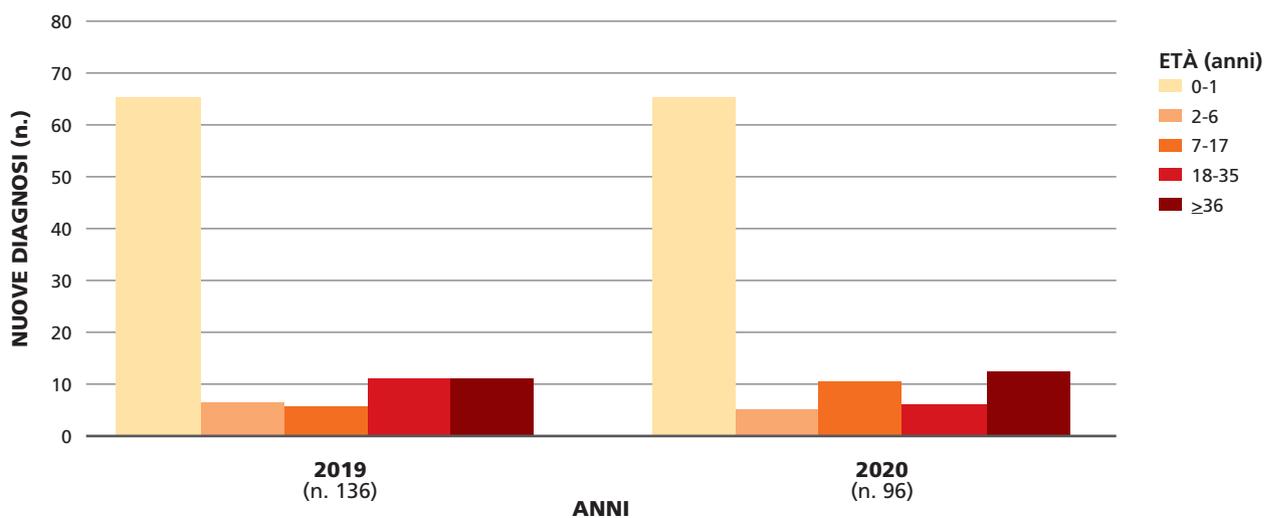


Figura 6. Nuove diagnosi, per età alla diagnosi e per anno. Anni 2019-2020.  
 Figure 6. Distribution of new diagnoses, by age at diagnosis and year. Period: 2019-2020.

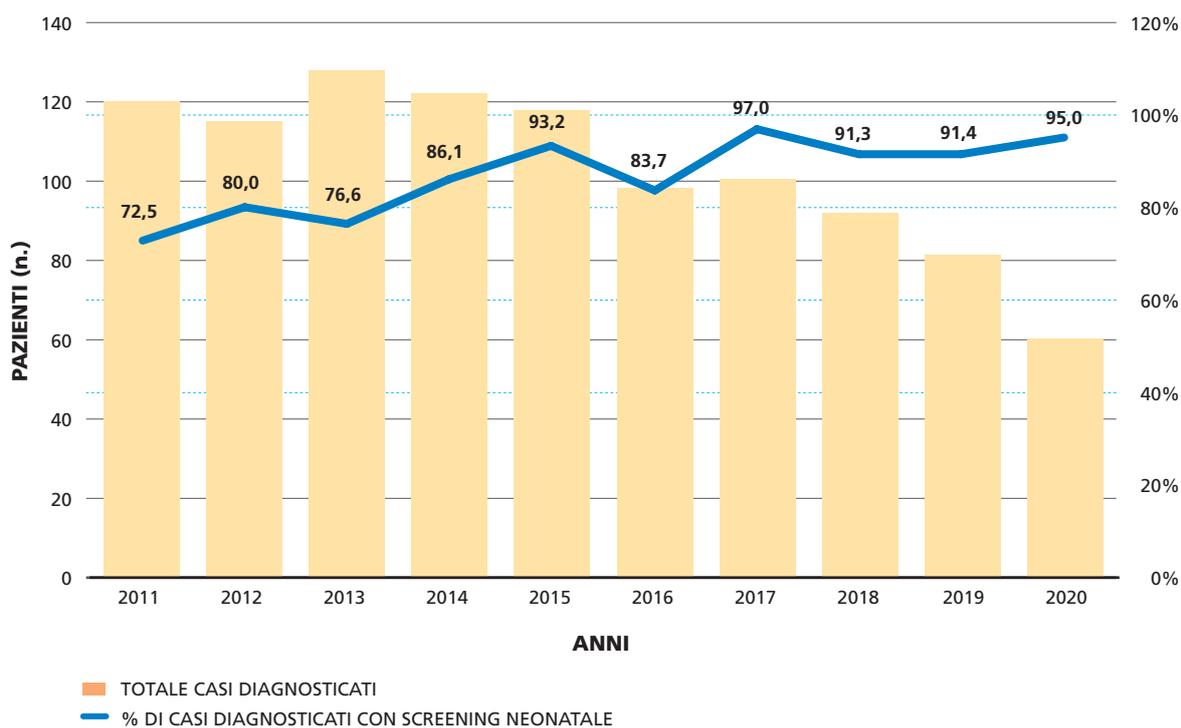
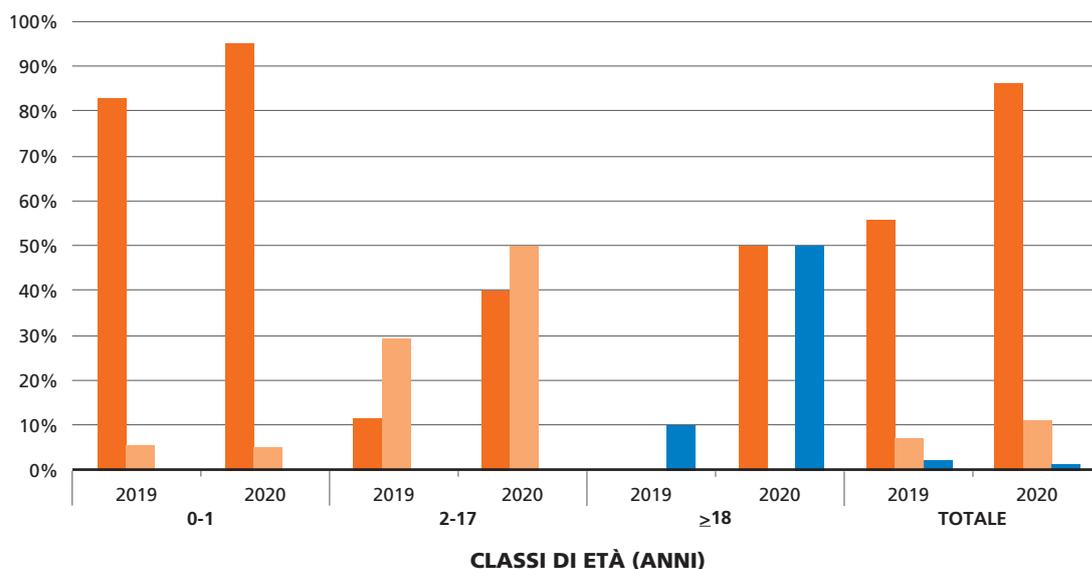
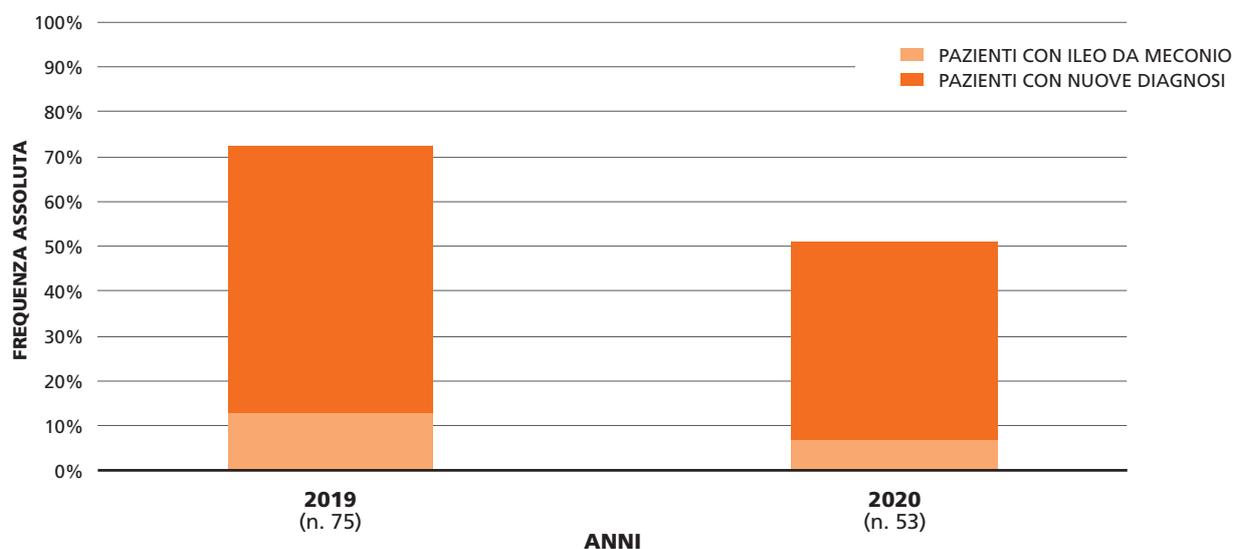


Figura 7. Nuovi casi diagnosticati mediante screening neonatale in bambini di età 0-24 mesi, per anno. Anni 2011-2020.  
 Figure 7. New diagnosis by neonatal screening distribution in newborn (0-24 months), by year. Period: 2011-2020.



**Figura 8.** Nuove diagnosi: screening neonatale, per classi di età e anno. Anni 2019-2020.  
**Figure 8.** New diagnosis: newborn screening, by age and year. Period: 2019-2020.

■ SCREENING POSITIVO  
■ SCREENING NEGATIVO  
■ NO SCREENING



**Figura 9.** Numerosità (numero di pazienti nati nell'anno) delle nuove diagnosi, per anno di nascita e numerosità dei soggetti con ileo da meconio. Anni 2019-2020.  
**Figure 9.** Number of new diagnosis (newborns in the considered year), by year of birth and number of patients with meconium ileus. Period: 2019-2020.

## SEZIONE 4 / GENETICA

### SECTION 4 / GENETICS

I dati relativi alla sezione genetica sono riferiti al solo anno 2020, in quanto non abbiamo riscontrato alcuna differenza fra i due anni oggetto di questo Rapporto.

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 F508del, pari al 44,3% (in linea con la percentuale riportata nel 2018: 44,6%). Rispetto ai dati del registro europeo,<sup>10</sup> in Italia viene identificata una maggior percentuale di pazienti portatori delle mutazioni N1303K (5,5%), G542X (4,8%), 2789+5G>A (2,7%).

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 F508del del gene CFTR. Rispetto ai dati rappresentati nei Rapporti precedenti, si è notata un'ulteriore riduzione di circa il 50% dei pazienti con almeno un allele non identificato (2,9% nel 2020 *vs* 3,3%

nel 2018); il miglioramento osservato continua a essere frutto del lavoro svolto dai centri che hanno contribuito al perfezionamento del dato in oggetto. Giova, tuttavia, 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.

La **tabella 7** mostra la distribuzione dei pazienti portatori di almeno una delle mutazioni di classe III (*gating mutations*) riscontrata in 196 pazienti, di cui 6 in omozigosi.

La **tabella 8** mostra la frequenza dei soggetti con mutazione F508del in omozigosi (21,6%) e in eterozigosi composta (40,2%). Tale frequenza si discosta dai dati europei, i quali mostrano circa il 40% dei soggetti omozigoti e circa

MUTAZIONE	NOME CDNA	NOME PROTEINA	CLASSE DI MUTAZIONE	2020	
				n.	%
F508del	c.1521_1523delCTT	p.Phe508del	2	5.142	44,34
N1303K	c.3909C>G	p.Asn1303Lys	2	633	5,46
G542X	c.1624G>T	p.Gly542X	1	550	4,74
2789+5G>A	c.2657+5G>A		5	318	2,74
TG12-T5	c.[1210-12[5];1210-34TG[12]]			224	1,93
D1152H	c.3454G>C	p.Asp1152His	4	222	1,91
W1282X	c.3846G>A	p.Trp1282X	1	222	1,91
2183AA->G	c.2051_2052delAAinsG	p.Lys684SerfsX38	1	211	1,82
1717-1G->A	c.1585-1G>A		1	186	1,60
3849+10kbC->T	c.3718-2477C>T		5	155	1,34
R1162X	c.3484C>T	p.Arg1162X	1	138	1,19
R553X	c.1657C>T	p.Arg553X	1	133	1,15
G85E	c.254G>A	p.Gly85Glu		124	1,07
L1077P	c.3230T>C	p.Leu1077Pro	2	102	0,88
R347P	c.1040G>C	p.Arg347Pro	4	89	0,77
4382delA	c.4251delA	p.Glu1418ArgfsX14	6	86	0,74
G1244E	c.3731G>A	p.Gly1244Glu	3	85	0,73
P5L	c.14C>T	p.Pro5Leu	2	77	0,66
R1066H	c.3197G>A	p.Arg1066His	2	66	0,57
4016insT	c.3884_3885insT	p.Ser1297PhefsX5	1	64	0,55
T338I	c.1013C>T	p.Thr338Ile	4	58	0,50
unknown				206	1,78

\*2 pazienti (4 alleli) sono stati esclusi dalle analisi, in quanto mancanti (*missing*) di informazione "mutazione".

**Tabella 5.** Mutazioni con frequenza allelica  $\geq 0,5\%$  (n. 5.799; alleli 11.598). \* Anno 2020.

**Table 5.** Mutation with allelic frequency  $\geq 0.5\%$  (No. 5,799; allels 11,598). Year 2020.

il 41% eterozigoti composti per la mutazione F508del.<sup>10</sup> Inoltre, lo 0,9% dei pazienti presenta mutazioni con funzione residua in omozigosi, mentre l'8,3% in eterozigosi composta (funzione residua/ altro, ma non F508del). Complessivamente, il 18% dei pazienti presenta almeno una mutazione con funzione residua.

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

MUTAZIONE	2020	
	n.	%
F508del	3.940	67,94
N1303K	603	10,40
G542X	518	8,93
2789+5G>A	310	5,35
2183AA->G	222	3,83
D1152H	215	3,71
W1282X	212	3,66
TG12-T5	207	3,57
1717-1G->A	181	3,12
3849+10kbC->T	149	2,57
R553X	130	2,24
R1162X	125	2,16
G85E	120	2,07
L1077P	99	1,71
G1244E	84	1,45
4382delA	83	1,43
R347P	81	1,40
P5L	77	1,33
R1066H	63	1,09
4016insT	64	1,10
L997F	57	0,98
unknown	172	3,0

**Tabella 6.** Numero di pazienti portatori di almeno una mutazione con frequenza allelica  $\geq 1\%$  (n. 5.799). Anno 2020.

**Table 6.** Number of patients carrying at least one mutation with an allelic frequency  $\geq 1\%$ . (No. 5,799). Year 2020.

MUTAZIONE GATING	2020	
	n.	%
G1244E	83	1,4
G178R	40	0,7
G1349D	26	0,4
S549R	22	0,4
S549N	12	0,2
G551D	7	0,1
S1251N	6	0,1
G551S	0	0,0
S1255P	0	0,0

**Tabella 7.** Numero di pazienti con almeno una delle mutazioni di classe III (*gating mutations*) (n. 196, 3,4%). Anno 2020.

**Table 7.** Number of patients with at least one class III gating mutation (No. 196, 3.4%). Year 2020.

GENOTIPO	2020	
	n.	%
F508del / Altro*	2.247	38,7
Altri genotipi	351	6,1
F508del / F508del	1.202	20,7
F508del / Funzione residua	491	8,5
Funzione residua/Altro*	456	7,9
Funzione residua/Funzione residua	48	0,8
F508del / Funzione Minima	1.546	26,7
Funzione Minima/ Funzione Minima	696	12,0
Funzione Minima / Altro**	2.415	41,6
Funzione Residua / Altro**	947	16,3
F508del / Gating	105	1,8
Gating / Altro**	191	3,3
F508del / Unknown	59	1,0

\*Include tutte le mutazioni non F508del e non funzione residua

\*\*Include tutte le altre mutazioni non F508del, non funzione residua, non funzione minima

**Tabella 8.** Prevalenza dei pazienti con mutazione F508del e funzione residua in omozigosi ed eterozigosi composta (n. 5.489). Anno 2020.

**Table 8.** Prevalence of homozygous and compound heterozygous patients F508del carriers and residual function carriers (No. 5,489). Year 2020.

MUTAZIONE TIPO "STOP"	2020	
	n.	%
G542X	518	8,9
W1282X	212	3,7
R553X	130	2,2
R1162X	125	2,2
E585X	53	0,9
R1158X	52	0,9
E831X	23	0,4
S1455X	21	0,4
Q1476X	12	0,2
L732X	10	0,2
R709X	9	0,2
Y849X	9	0,2
R785X	9	0,2
Q220X	8	0,1

NOTA: Omozigosi (mutazione stop/mutazione stop): 62

**Tabella 9.** Numero di pazienti portatori di almeno una delle mutazioni "non senso" (*stop codon*) (n. 1.191; 20,6%) con frequenza allelica  $\geq 0,1\%$  (n. 5.799). Anno 2020.

**Table 9.** Number of patients with at least one "non-sense" mutation (stop codon) (No. 1,191; 20.6%) with allelic frequency  $\geq 0.1\%$  (No. 5,799). Year 2020.

## SEZIONE 5 / FUNZIONE RESPIRATORIA

### SECTION 5 / LUNG FUNCTION

La funzione polmonare è un importante indicatore clinico della salute delle persone con FC. Questa sezione fornisce informazioni sulle tendenze della funzione polmonare in base all'età per le persone che non hanno mai subito un trapianto di polmone. La funzione polmonare viene misurata utilizzando la percentuale di FEV<sub>1</sub> prevista e calcolata tramite le equazioni di riferimento della Global Lung Initiative.<sup>11</sup>

Sono stati esclusi dalle analisi tutti i pazienti sottoposti a trapianto bipolmonare o che abbiano riportato valori di FEV<sub>1</sub>% ritenuti incongruenti (FEV<sub>1</sub>% >160%) o con dato mancante.

La funzione respiratoria è considerata:

- **gravemente compromessa** quando il FEV<sub>1</sub>% è <40% del predetto;
- **compromessa in grado moderato** con FEV<sub>1</sub>% tra 40% e 70%;
- **normale/mild** con FEV<sub>1</sub>% superiore al 70% del predetto.

Nella **figura 10** sono riportati i valori mediани di FEV<sub>1</sub>% nelle diverse classi di età per gli anni 2011-2020: l'andamento della curva descrive la progressiva riduzione dall'età adolescenziale, in accordo con la storia naturale della ma-

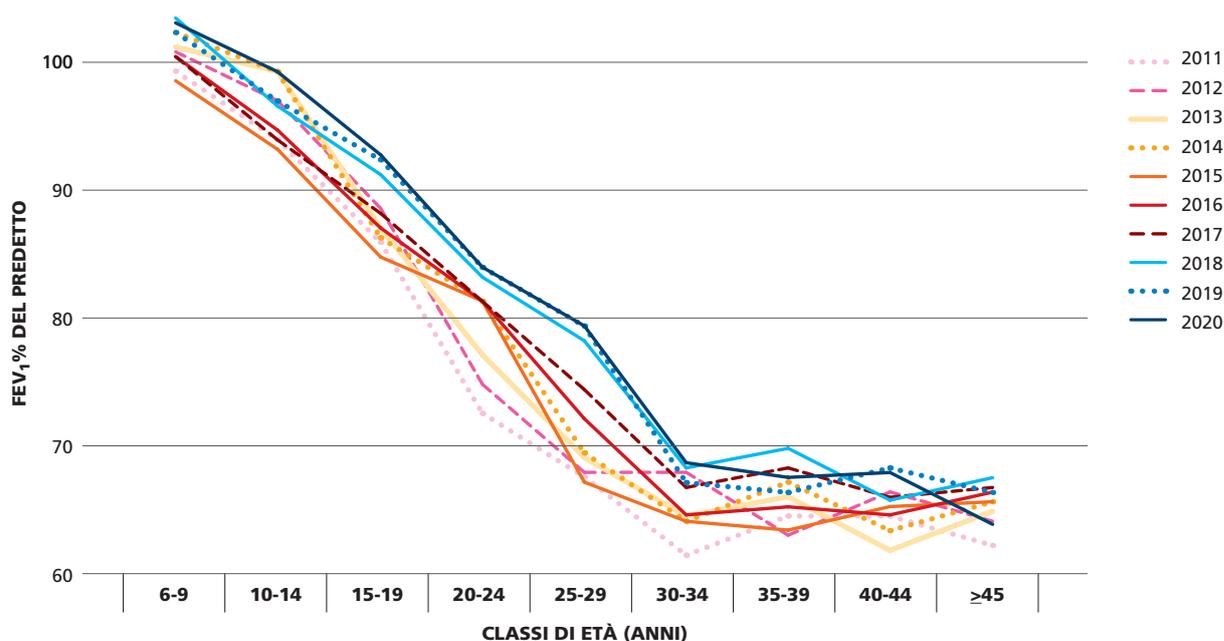
lattia. La sovrapposizione delle curve negli anni oggetto dell'analisi mostra un miglioramento della funzione polmonare in tutte le età. In particolare, si sottolinea che la maggior parte delle persone di età >18 anni ha ora una percentuale di FEV<sub>1</sub> prevista maggiore o uguale a 70.

L'apparente rallentamento del declino della mediana del FEV<sub>1</sub>% mediano, nei pazienti di età superiore a 40 anni, si spiega 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.

Come spiegato nei report precedenti,<sup>1-5</sup> l'apparente rallentamento del declino della mediana del FEV<sub>1</sub>% mediano nei pazienti di età superiore a 40 anni potrebbe spiegarsi con 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.

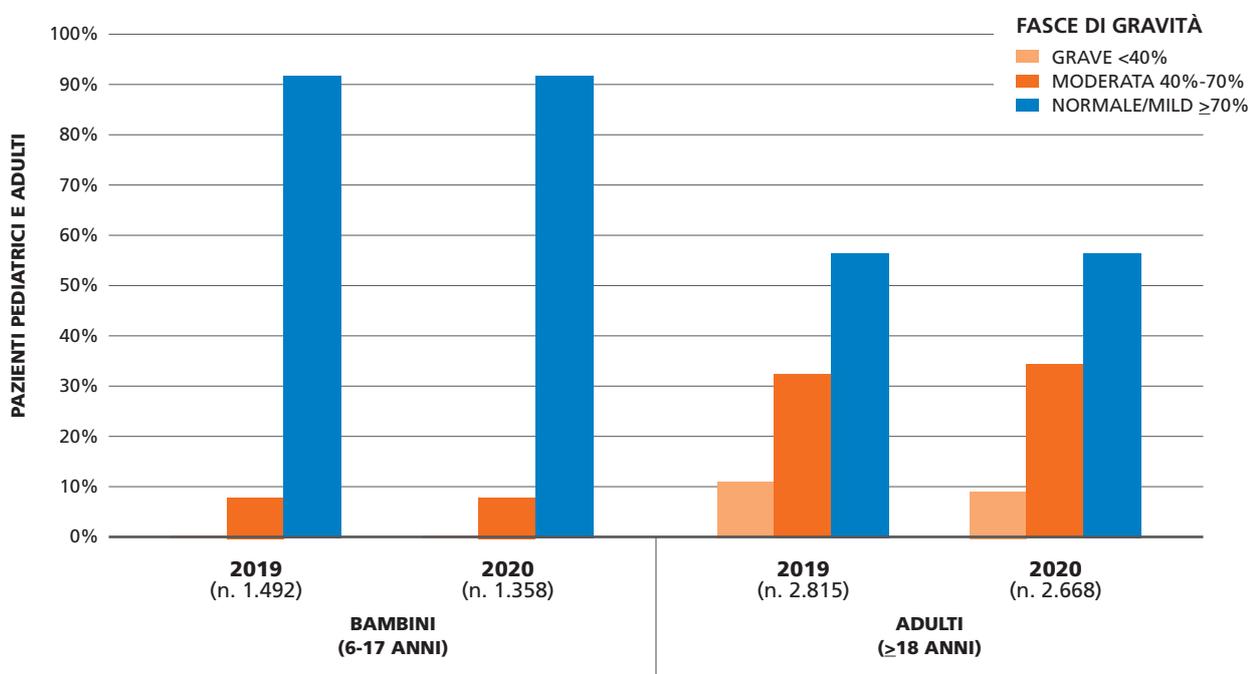
In particolare, nel periodo in esame (2019-2020), per i pazienti di età compresa fra i 6 e i 17 anni, il 91,3% dei pazienti ha un valore di FEV<sub>1</sub>% uguale o superiore al 70%,



**Figura 10.** FEV<sub>1</sub>%: valori mediани per classi di età in pazienti di età ≥6 anni non sottoposti a trapianto polmonare. Anni 2011-2020.  
**Figure 10.** FEV<sub>1</sub>%: median values by age classes in patients aged ≥6 years who have never had a lung transplant. Years 2011-2020.

mentre la percentuale di soggetti con funzione respiratoria gravemente compromessa ( $FEV_1\% < 40\%$ ) è pari allo 0,7%. Nella **figura 12**, che riporta la distribuzione dei valori di  $FEV_1\%$  per fasce di gravità e di età per il solo 2020, è evidente la progressiva riduzione della quota di soggetti con funzione respiratoria normale/mild ( $FEV_1\% \geq 70\%$ ) pari al 75,5% nella fascia di età 18-21 anni e al 44,9% dei soggetti di età superiore o uguale ai 38 anni. Contemporaneamente, la quota di pazienti con grave compromissione respiratoria ( $FEV_1\% < 40\%$ ) aumenta progressivamente fino al 14,4%.

Nella **figura 13** viene invece mostrata, mediante violin plot e box plot, per il 2020 la distribuzione dei valori di  $FEV_1\%$  per classi di età 6-11, 12-18 e  $>18$  anni. La mediana di  $FEV_1\%$  è del 102,3% tra gli individui di età compresa tra 6 e 11 anni e 94,8% nei pazienti di età compresa fra 12 e 17 anni. La metà degli adulti ha un  $FEV_{1pp} \geq 75,3\%$  (valore mediano), indice di una malattia lieve. Tuttavia, si osserva un'ampia variazione nella funzione polmonare tra gli adulti con circa un quarto dei pazienti aventi una percentuale di  $FEV_{1pp}$  inferiore al 53,4%.



**Figura 11.** Distribuzione dei pazienti pediatrici (6-17 anni) e adulti ( $\geq 18$  anni), per fasce di gravità della malattia. Anni 2019 e 2020.  
**Figure 11.** Distribution of patients aged 6-17 years and  $\geq 18$  years, by class of disease severity. Period: 2019-2020.

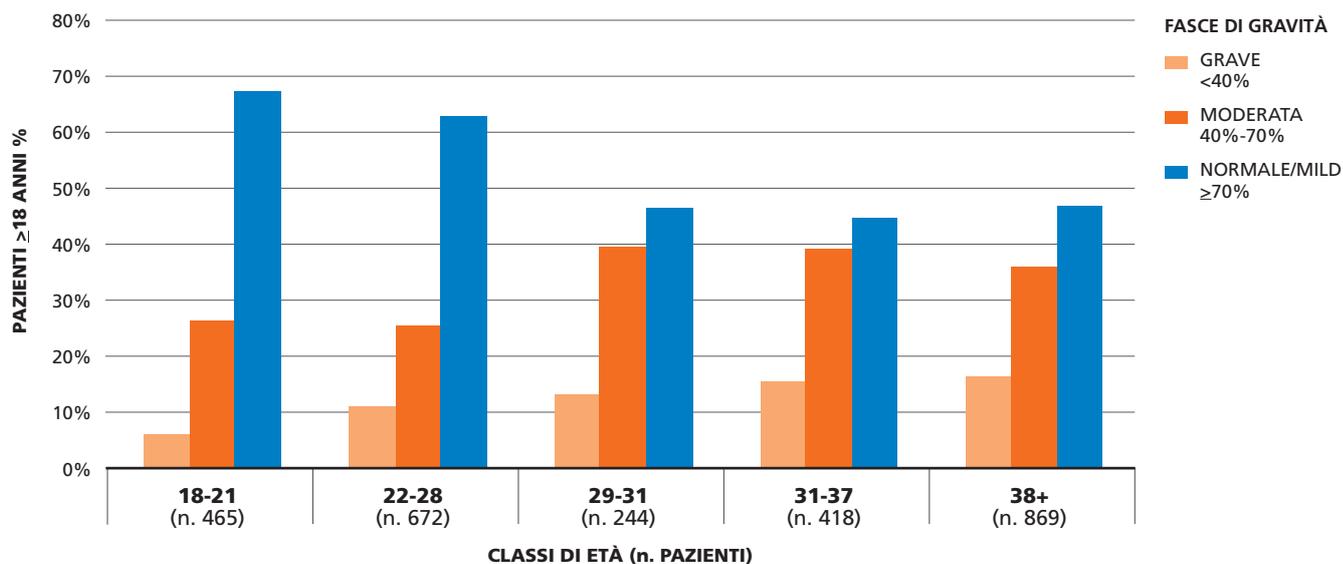


Figura 12. Distribuzione dei pazienti adulti (≥18 anni), per fasce di gravità e classi di età. Anno 2020.  
 Figure 12. Distribution of patients aged ≥18 years, by class of disease severity and age group. Year 2020.

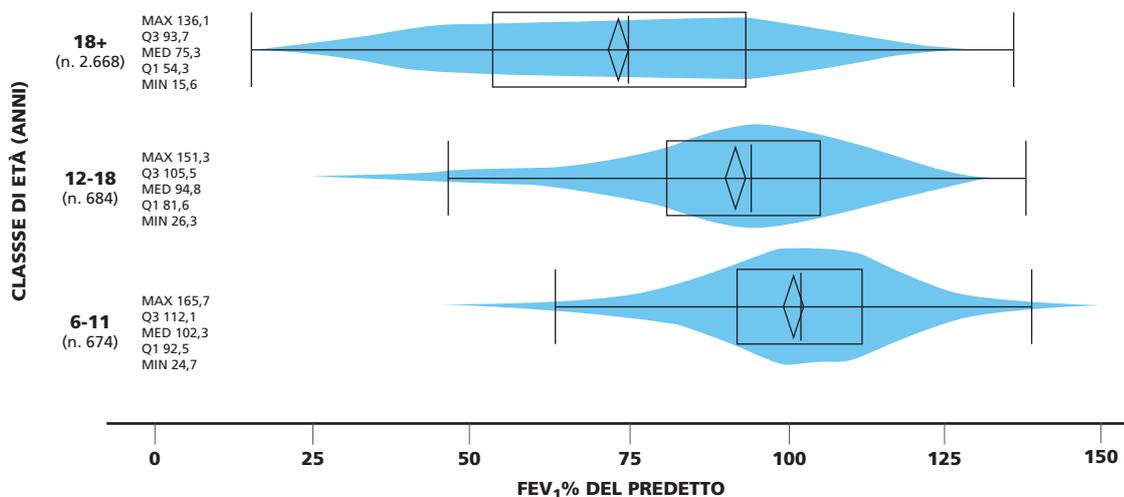


Figure 13. Valori di FEV<sub>1</sub>% nei pazienti appartenenti alle fasce di età 6-11, 12-17 e ≥18 anni. Anno 2020.  
 Figure 13. FEV<sub>1</sub>% for patients included in 6-11, 12-17, and ≥18-year age groups. Year 2020.

## SEZIONE 6 / NUTRIZIONE

### SECTION 6 / NUTRITION

Gli indicatori presi in considerazione per valutare lo stato nutrizionale dei pazienti sono in linea con quelli degli altri registri di patologia (per esempio, il registro della Cystic Fibrosis Foundation – CFF, [www.cff.org](http://www.cff.org)) e sono stati:

- il peso per lunghezza e la lunghezza per età per i bambini di età inferiore ai 24 mesi ([figure 14-17](#));
- 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 CDC (WHO Growth standard<sup>12</sup> per i pazienti di età inferiore a 2 anni e CDC Growth Charts<sup>13</sup> per i pazienti di età superiore ai 2 anni). Lo z-score indica lo scostamento del valore dell'indicatore rilevato nel paziente rispetto al valore medio 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.

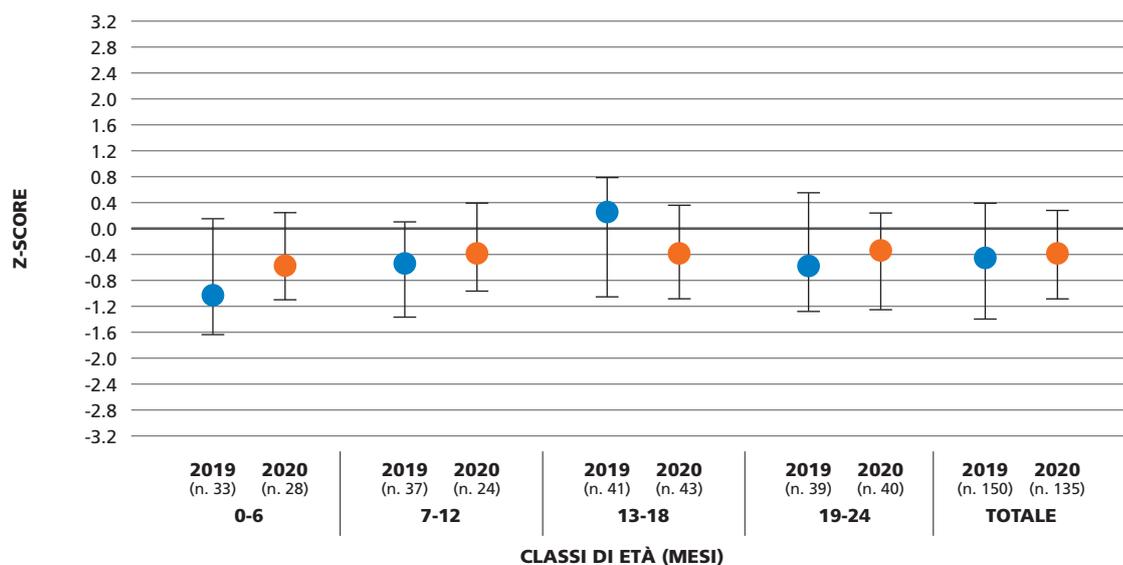
Le statistiche descrittive riportano i valori delle misure prese in considerazione per classi di età relativi alla mediana, al 25° e al 75° percentile (o quartili).

I neonati affetti da FC hanno un ridotto peso rispetto alla media<sup>13-15</sup> e possono presentare insufficienza pancreatica, 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 15](#) emerge che la quota di neonati al di sotto del 10° percentile (scelto per la sua correlazione al rischio nutrizionale), varia dal 39,4 del 2019 al 17,9 del 2020. Inoltre, come si osserva dalla figura, la percentuale di pazienti con peso per lunghezza al di sotto del 10° percentile tende a diminuire solo dopo il primo anno di vita e ad accompagnarsi a un graduale aumento della quota di bambini al di sopra del 50° percentile.

Dalle [figure 16 e 17](#), si evince che, nei primi 2 anni di età, i bambini con FC hanno valori di lunghezza per età inferiori rispetto alla popolazione di riferimento.

Dalla [figura 18](#) si nota che, come sottolineato per gli anni precedenti,<sup>1-5</sup> il valore mediano per tutte le classi di età è



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

[Figura 14.](#) Z-score del peso per lunghezza nei pazienti di età 0-24 mesi: quartili per classi di età (in mesi) e per anno. Anni 2019-2020.

[Figure 14.](#) Weight for length z-score (0-24 months): quartiles, by age group (in months) and year. Period: 2019-2020.

prossimo allo zero; ciò si traduce in uno stato di nutrizione adeguato. Inoltre, si evince 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 dell'IMC si mantiene costantemente negativa (-0,1).

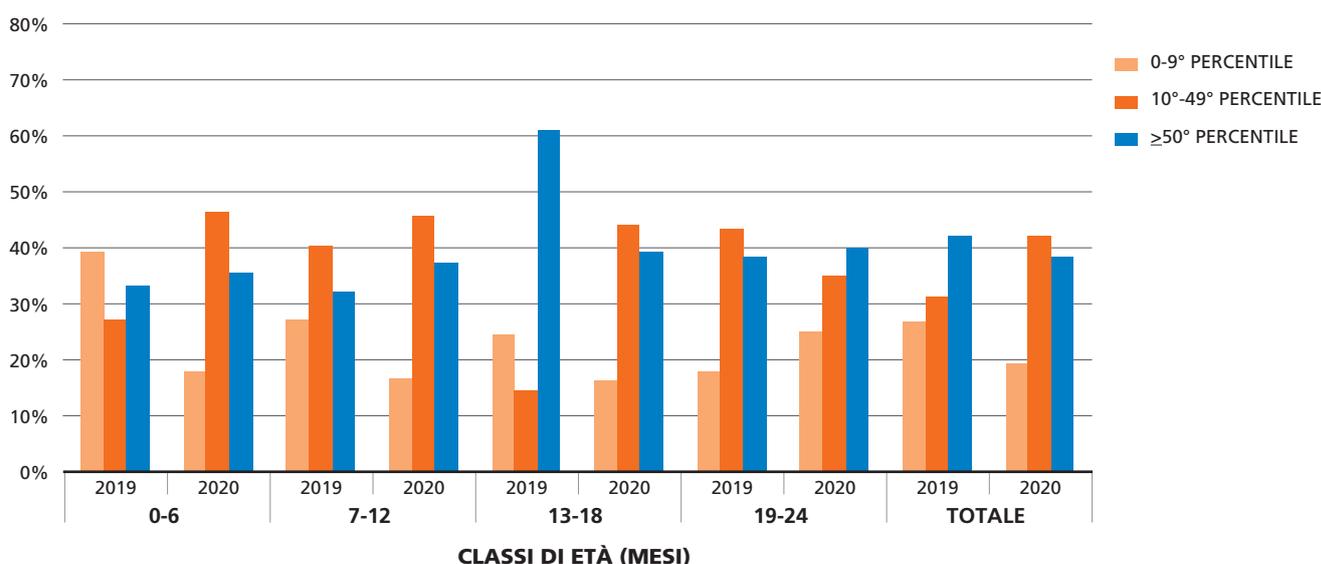
Dalle **figure 19 e 20**, si osserva in generale un miglioramento dell'IMC con l'avanzare dell'età per entrambi i sessi, più marcato per gli uomini.

Considerando come ottimale un IMC di 23 per i maschi e di 22 per le femmine,<sup>12,13</sup> per entrambi i sessi si osserva una percentuale di pazienti con un IMC sottopeso (**figura 21**) e, in particolare, i pazienti di sesso femminile risultano in percentuale maggiore sottopeso (33,5% nel 2019 e 31,4% nel 2020) rispetto a quelli di sesso maschile (18% nel 2019 e 15,9% nel 2020). Rispetto al dato del Rapporto precedente, la situazione nella popolazione maschile è leggermente migliorata (nel Rapporto 2017-2018, per i maschi la popolazione in questione era superiore al 20%).

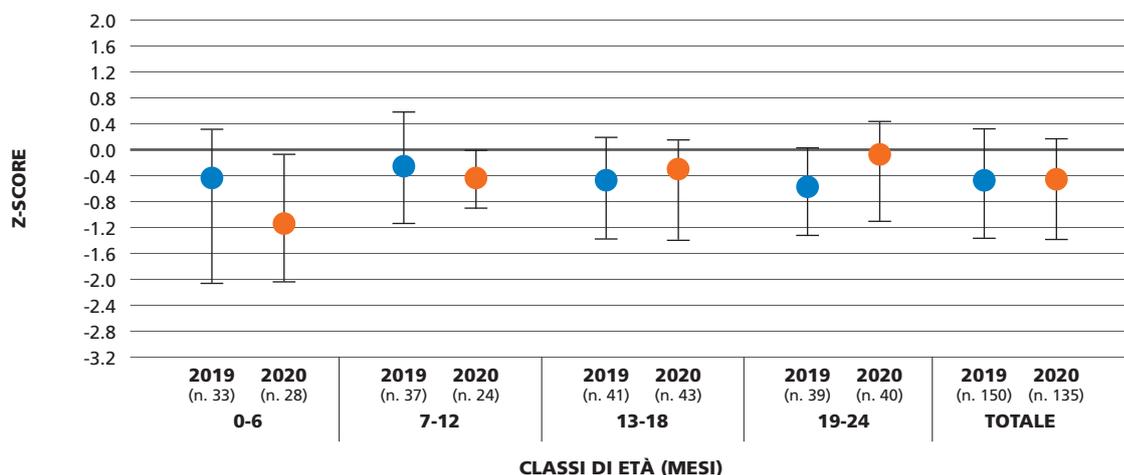
I grafici che seguono (**figura 22 e 23**) presentano la relazione tra lo stato nutrizionale e il FEV<sub>1pp</sub> sia per i pazienti pediatrici sia per gli adulti.

L'importanza di un buono stato nutrizionale per mantenere una normale funzione respiratoria è ormai ben nota per i pazienti FC di tutte le età. Mentre nella popolazione pediatrica, anche per valori di percentile di IMC inferiore all'ideale (il 50° percentile) una buona funzione respiratoria viene mantenuta (valore mediano di FEV<sub>1pp</sub> > 80%) (**figura 22**), nella popolazione adulta (**figura 23**) è più evidente l'influsso dello stato nutrizionale sul valore di funzione respiratoria: il valore medio di FEV<sub>1pp</sub> è superiore al 70% nei pazienti con IMC nella norma, sia per i maschi che per le femmine; al contrario, in presenza di malnutrizione (IMC <18,5) il valore mediano di FEV<sub>1pp</sub> è inferiore al 60%.

La **figura 24** riporta la distribuzione dei pazienti malnutriti di età compresa tra i 2 e i 17 anni, per sesso. In generale, per i maschi il periodo adolescenziale risulta il più critico; infatti, come rilevato nei Rapporti precedenti,<sup>2-5</sup> fra gli adolescenti (12-17 anni), la prevalenza di maschi malnutriti è sempre maggiore rispetto alla prevalenza delle femmine malnutrite. Nel 2019, 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 (2019: 281 adulti con BMI≤18,5; 2020: 257 adulti con BMI≤18,5).



**Figura 15.** Z-score del peso per lunghezza nei pazienti di età 0-24 mesi: percentili, per classi di età (in mesi) e per anno. Anni 2019-2020.  
**Figure 15.** Weight for length z-score (0-24 months): percentiles, by age group (in months) and year. Period: 2019-2020.



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

Figura 16. Z-score della lunghezza per età nei pazienti di 0-24 mesi: quartili, per classi di età (in mesi) e anno. Anni 2019-2020.  
 Figure 16. Weight for length z-score (0-24 months): quartiles, by age group (in months) and year. Period: 2019-2020.

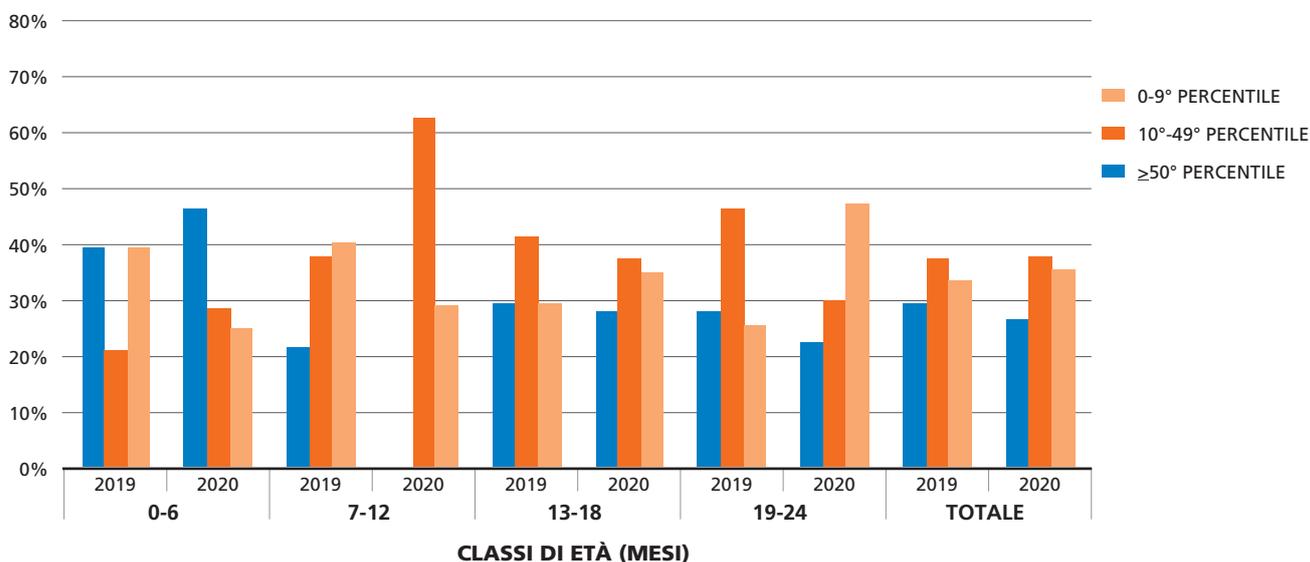
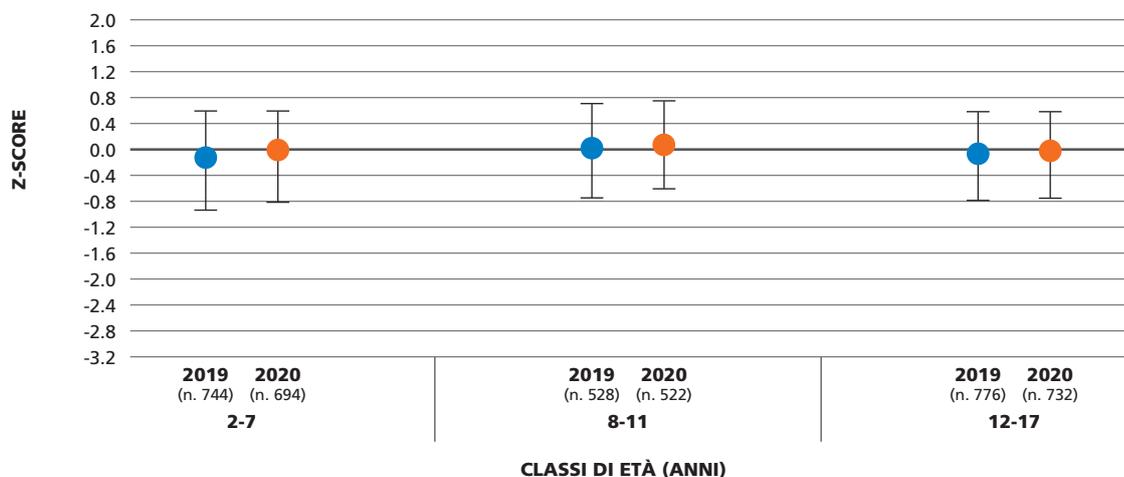
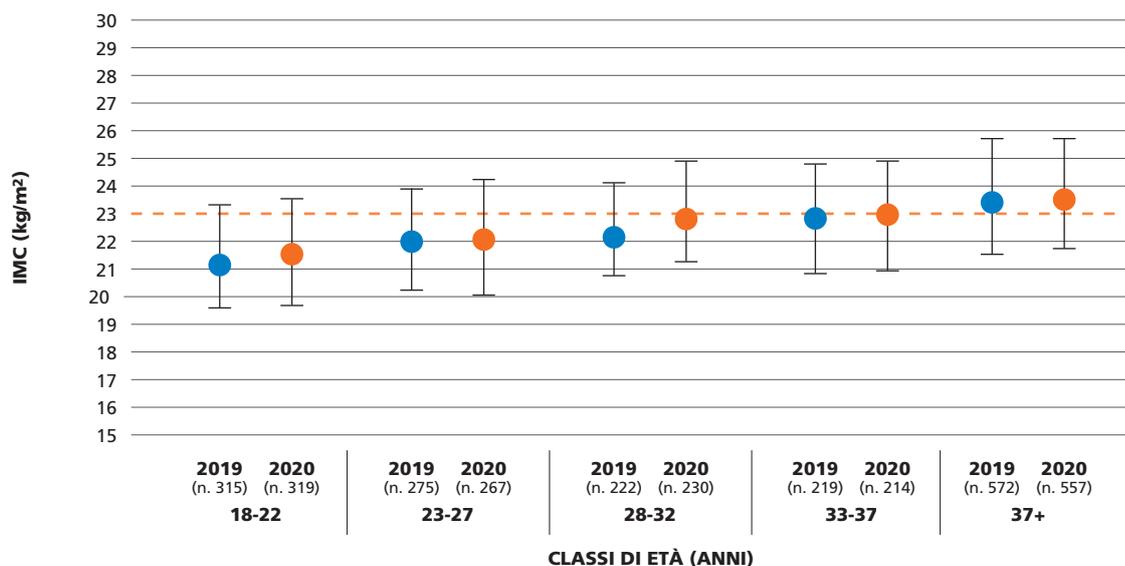


Figura 17. Z-score della lunghezza per età nei pazienti 0-24 mesi: percentili, per classi di età (in mesi) e per anno. Anni 2019-2020.  
 Figure 17. Length for age z-score (0-24 months): percentiles, by age group (in months) and year. Period: 2019-2020.



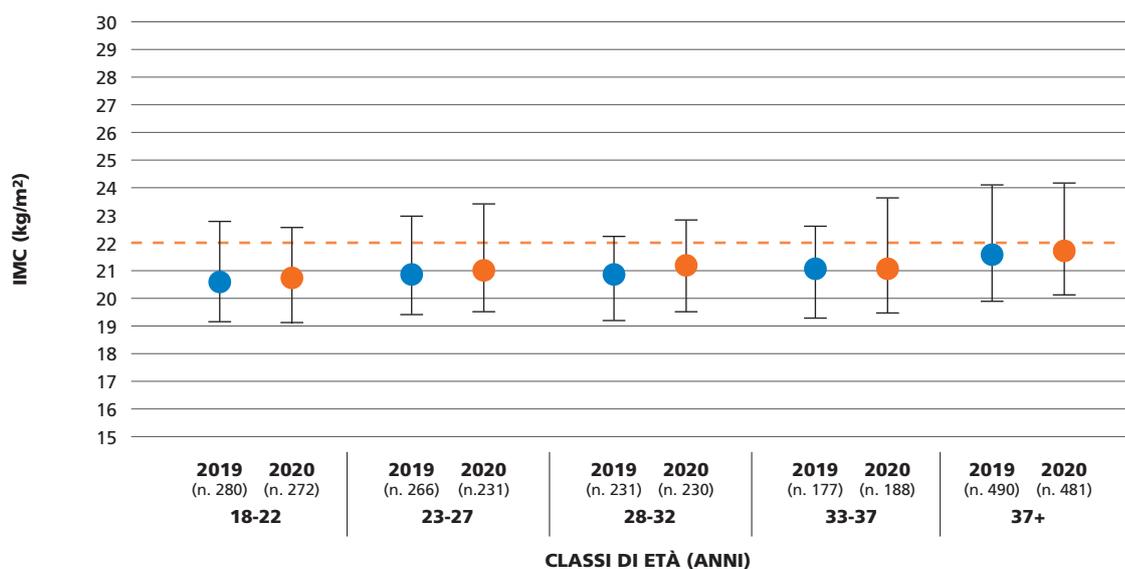
NOTA: Il pallino indica la mediana, i trattini orizzontali inferiori e superiori rappresentano, rispettivamente, il 25° e il 75° percentile.

Figura 18. Z-score dell'indice di massa corporea in pazienti di età 2-17 anni: quartili, per anno e classi di età. Anni 2019-2020.  
 Figure 18. Z-score of body mass index in patients aged 2-17 years: quartiles, by age group and year. Period: 2019-2020.



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

Figura 19. Indice di massa corporea nei pazienti maschi di età ≥18 anni: quartili, per classi di età e anno. Anni 2019-2020.  
 Figure 19. Body mass index for male patients aged ≥18 years: quartiles, by age group and year. Period: 2019-2020.



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

Figura 20. Indice di massa corporea nelle pazienti femmine di età ≥18 anni: quartili, per classi di età e anno. Anni 2019-2020.  
 Figure 20. Body mass index for female patients aged ≥18 years: quartiles, by age group and year. Period: 2019-2020.

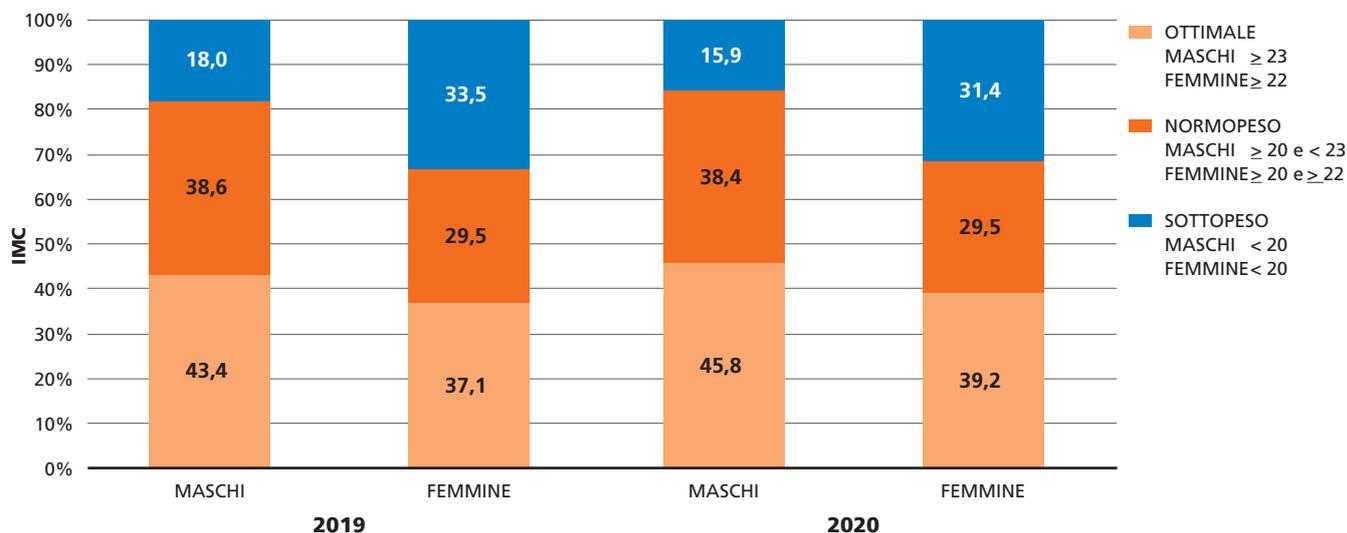


Figura 21. Indici di massa corporea ottimali in pazienti di età ≥18 anni, per genere. Anni 2019-2020.  
 Figure 21. Optimal body mass index in patients aged ≥18 years, by gender. Years 2019-2020.

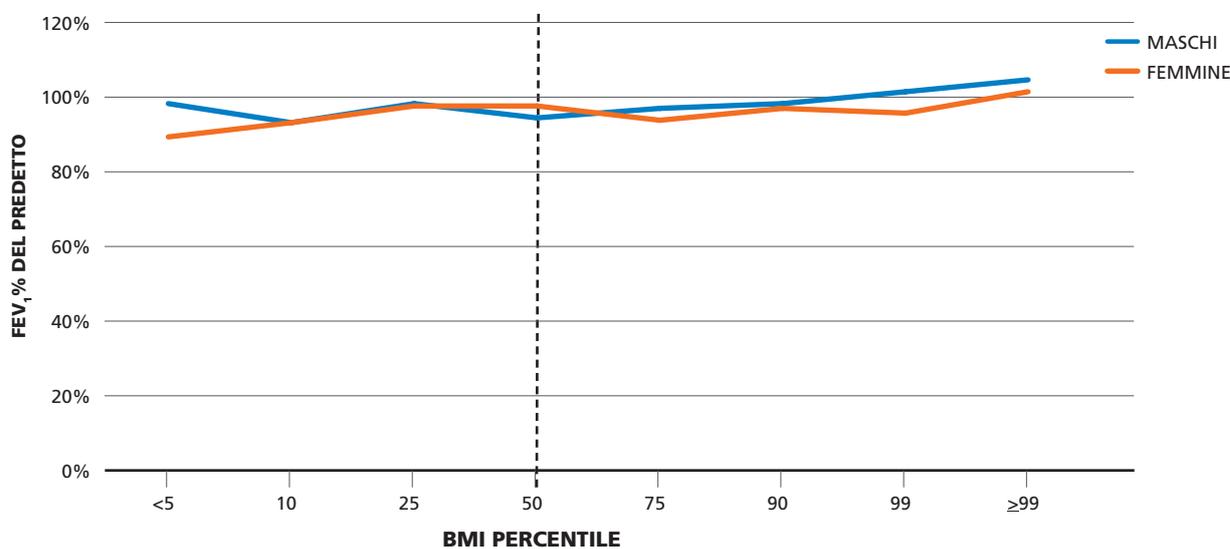


Figura 22. FEV<sub>1</sub>% medio vs percentile degli indici di massa corporea in pazienti di età <18 anni. Anno 2020.  
 Figure 22. FEV<sub>1</sub>% vs body mass index percentiles (patients aged <18 years). Year 2020.

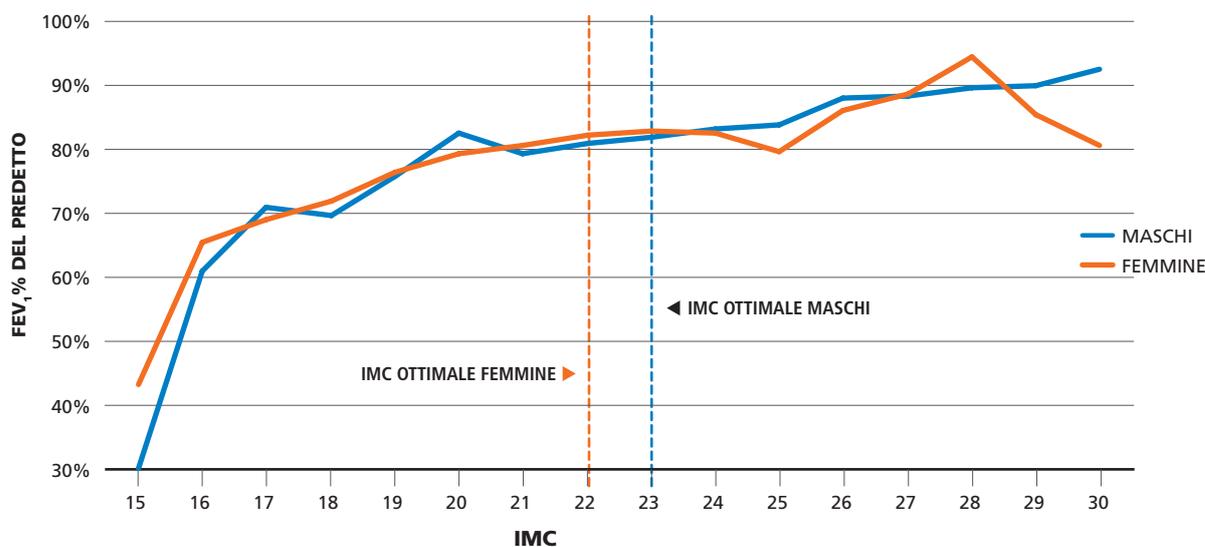
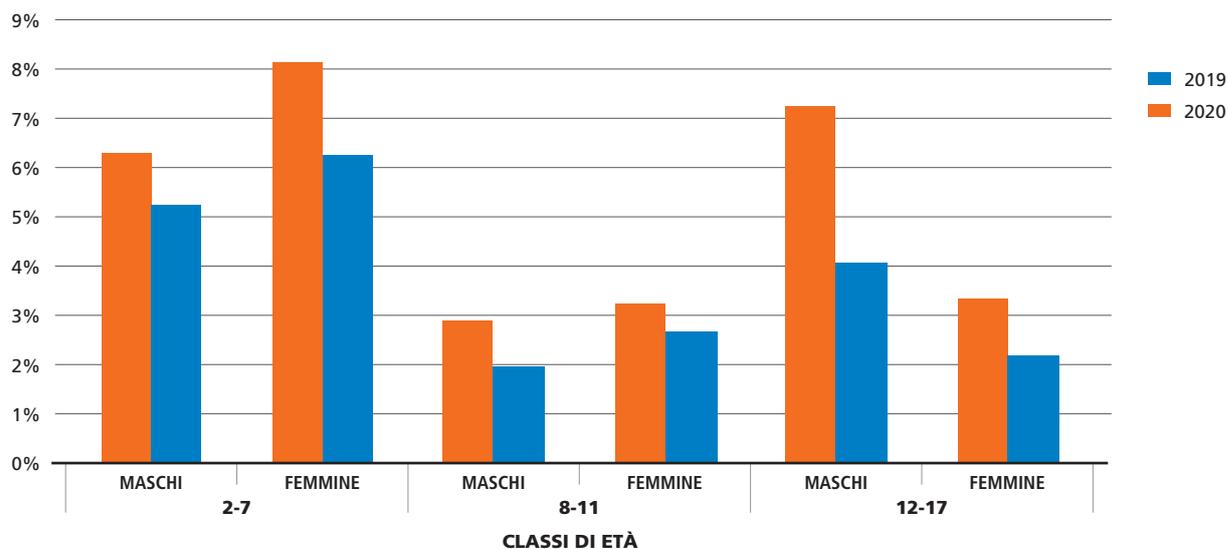


Figura 23. FEV<sub>1</sub>% medio vs indici di massa corporea in pazienti di età ≥18 anni. Anno 2020.  
 Figure 23. FEV<sub>1</sub>% vs body mass index percentiles (patients aged ≥18 years). Year 2020.



**Figura 24.** Pazienti malnutriti (z-score dell'indice di massa corporea  $<-2$  DS) di età compresa fra 2 e 17 anni, per sesso e anno. Anni 2019-2020.  
**Figure 24.** Percentage of malnourished patients (z-score of body mass index  $<-2$  SD) aged 2-17 years, by gender and year. Period: 2019-2020.

## SEZIONE 7 / COMPLICANZE

### SECTION 7 / COMPLICATIONS

Il continuo miglioramento della qualità dei dati e la conseguente riduzione dei dati *missing* rispetto agli anni precedenti,<sup>2-5</sup> attualmente intorno all'1%, permettono di trarre stime stabili circa la prevalenza delle complicanze nel gruppo di pazienti affetti da FC in Italia. Questi dati sono presentati nella [figura 25](#).

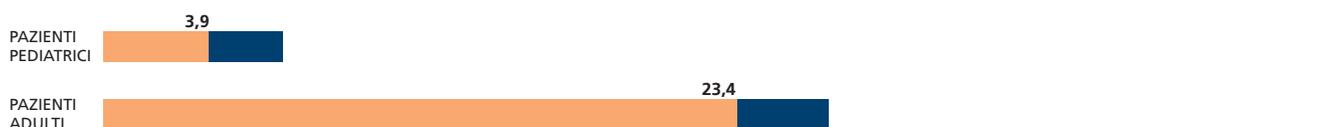
L'indicatore sull'insufficienza pancreatica viene calcolato per *proxy*: viene utilizzato il dato "in terapia sostitutiva con enzimi pancreatici". La prevalenza dei pazienti "pancreas

insufficienti" è inferiore rispetto a quella indicata in altri registri (si veda, per esempio, per l'anno 2020 il *report* americano,<sup>16</sup> che indica una percentuale dell'83,8%; per l'anno 2017 il *report* francese,<sup>17</sup> che riporta l'80%), verosimilmente come conseguenza della diversità genetica fra le diverse popolazioni. In precedenza, questa prevalenza era comunemente sottostimata fino al 2014 a causa della presenza di numerosi dati *missing*. Dal 2015, la percentuale di pazienti con insufficienza pancreatica è costante e si assesta intorno al 66,5% ([figura 26](#)).

#### ABPA



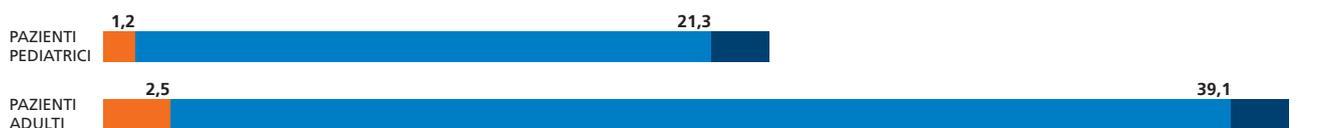
#### DIABETE



#### PNEUMOTORACE



#### EPATOPATIA



#### EMOTTISI

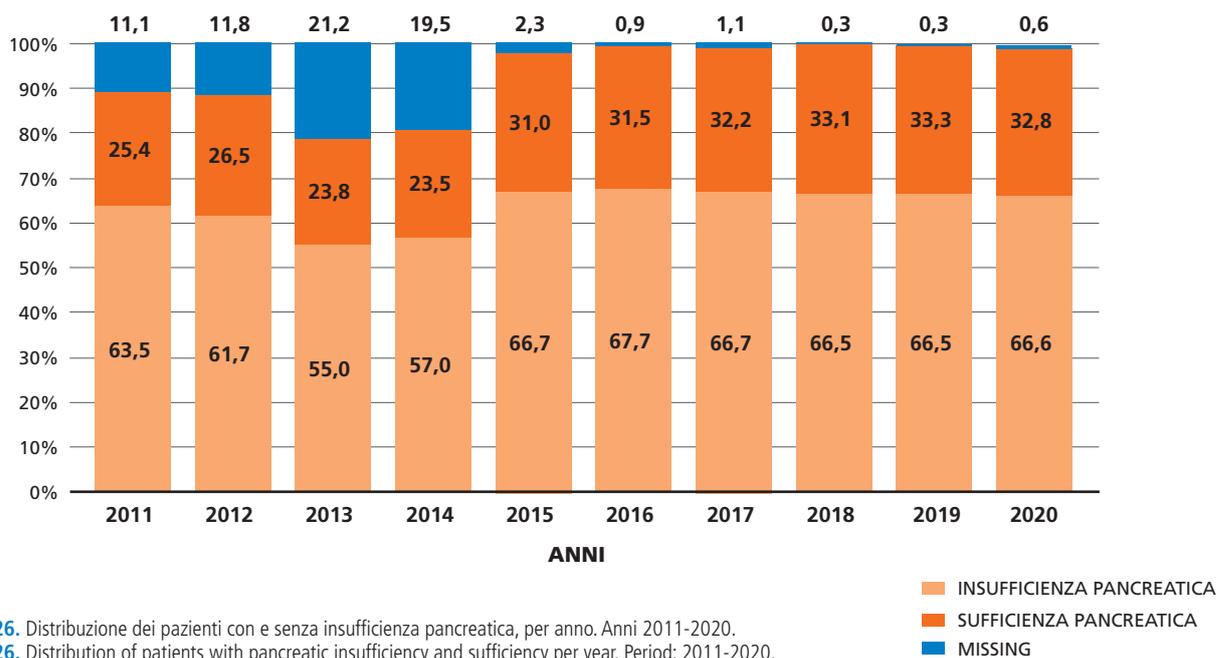


#### TUMORI MALIGNI



**Figura 25.** Prevalenza delle complicanze più comuni in pazienti pediatrici (0-17 anni; n. 2.293) e adulti ( $\geq 18$  anni; n. 3.508). Anno 2020.

**Figure 25.** Prevalence of the most common complications in paediatric (0-17 years; No. 2,293) and adult ( $\geq 18$  years; No. 3,508) patients. Year 2020.



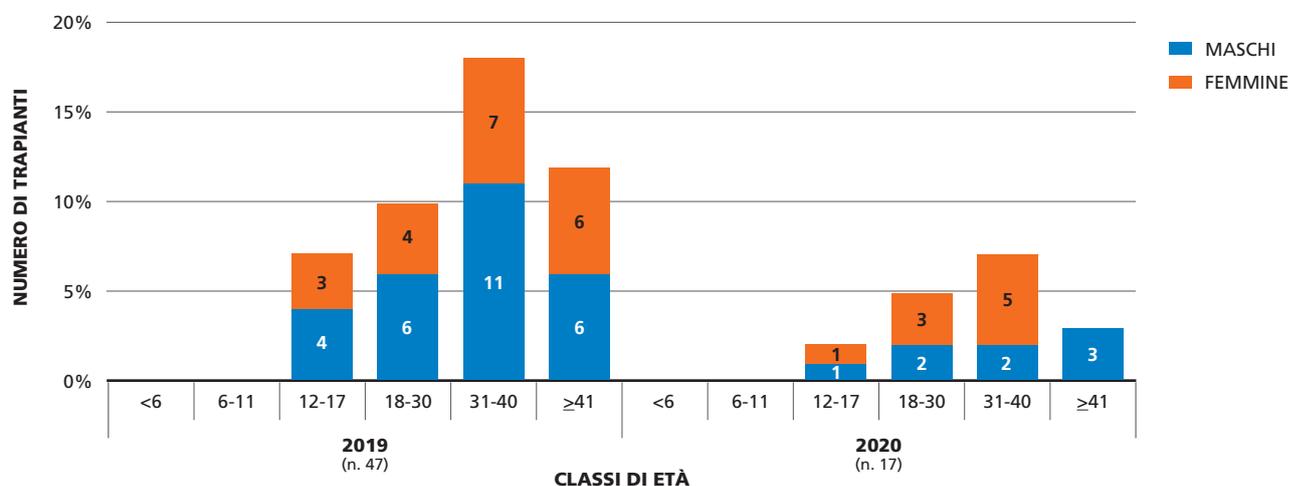
**Figura 26.** Distribuzione dei pazienti con e senza insufficienza pancreatica, per anno. Anni 2011-2020.  
**Figure 26.** Distribution of patients with pancreatic insufficiency and sufficiency per year. Period: 2011-2020.

## SEZIONE 8 / TRAPIANTI

### SECTION 8 / TRANSPLANTS

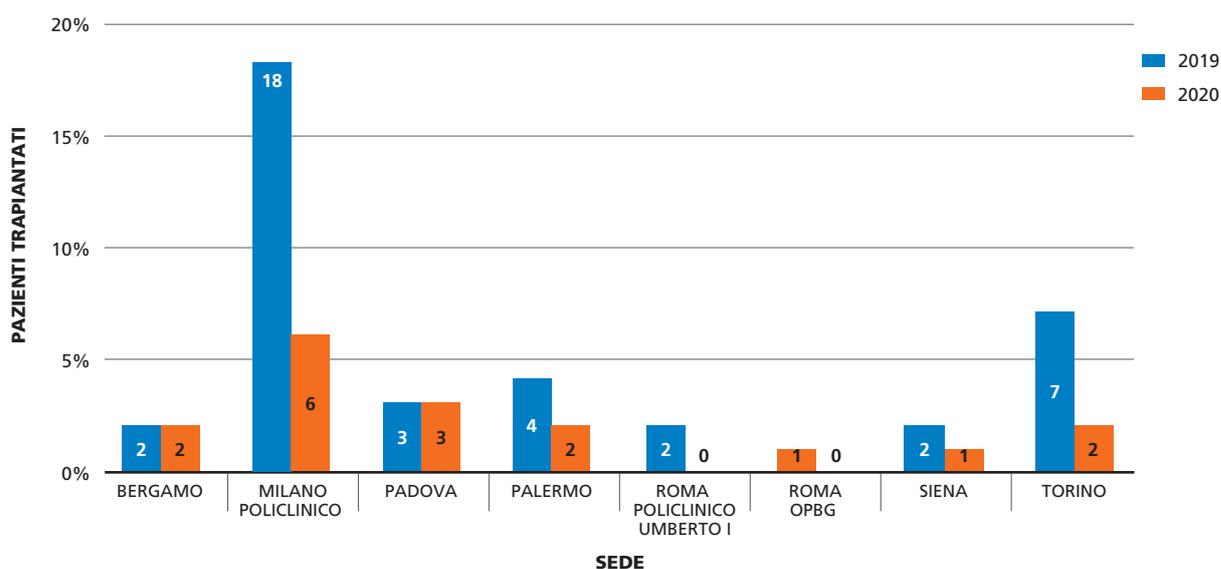
La **figura 27** riporta il numero di pazienti sottoposti a trapianto bipolmonare nel periodo in esame. Complessivamente, sono stati registrati 64 trapianti bipolmonari: 47 nel 2019 e 17 nel 2020. I pazienti sottoposti a trapianto hanno un'età mediana di 33,09 anni nel 2019 e 32,96 anni nel 2020. Il range di età al trapianto nei due anni va dai 12,3 anni ai 57,46 nel 2019 e dai 16,5 anni ai 53,63 anni nel 2020. Il tempo mediano di attesa è stato di 8,22 anni nel 2019 e di 6,66 anni nel 2020.

La **figura 28** mette in evidenza la distribuzione dei trapianti per sede del trapianto. I Centri trapianto con il maggior numero di interventi eseguiti sono concentrati prevalentemente nelle regioni del Nord Italia.



**Figura 27.** Numero di trapianti bipolmonari eseguiti nell'anno, per classi di età e sesso. Anni 2019-2020.

**Figure 27.** Number of patients with a double lung transplant, by age and sex. Years 2019-2020.



**Figura 28.** Numero di trapianti bipolmonari eseguiti nell'anno, per sede del trapianto. Anni 2019-2020.

**Figure 28.** Number of patients with a double lung transplant, by year and transplantation centre. Years 2019-2020.

## SEZIONE 9 / MICROBIOLOGIA

### SECTION 9 / MICROBIOLOGY

In questa sezione, viene presentata la prevalenza delle infezioni croniche da *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*, *Burkholderia cepacia complex*, *Non-tuberculous mycobacteria* e *Stenotrophomonas maltophilia* per i due anni considerati.

La **figura 29** fornisce una stima della prevalenza delle diverse infezioni. In particolare, per quanto riguarda la *Pseudomonas aeruginosa*, nel 2020, la percentuale degli adulti con infezione cronica è del 38,8% (nel 2018 era 46,3%) contro il 7,6% (nel 2018 era il 10,2%) dei pazienti in età pediatrica (0-18 anni non compiuti).

Le percentuali di infezioni croniche causate da *Staphylo-*

*coccus aureus* non variano in maniera rilevante nelle due popolazioni (adulti: 36%; età pediatrica: 34,8%). Per quanto riguarda *Burkholderia cepacia complex*, l'infezione cronica è un evento che si manifesta prevalentemente in età adulta (2,5%); infatti, in età pediatrica viene identificata solo nello 0,1% dei soggetti;

*Non-tuberculous mycobacteria* è presente nello 0,7% della popolazione adulta contro lo 0,2% di quella pediatrica. Infine, la prevalenza di *Stenotrophomonas maltophilia* è pari al 7,6% per la popolazione adulta (da notare: nel 2018, era 2,9%) e all'8,6% per quella pediatrica ((da notare: nel 2018, era 2,6%).

#### CHRONIC PSEUDOMONAS AERUGINOSA



#### CHRONIC STAPHYLOCOCCUS AUREUS



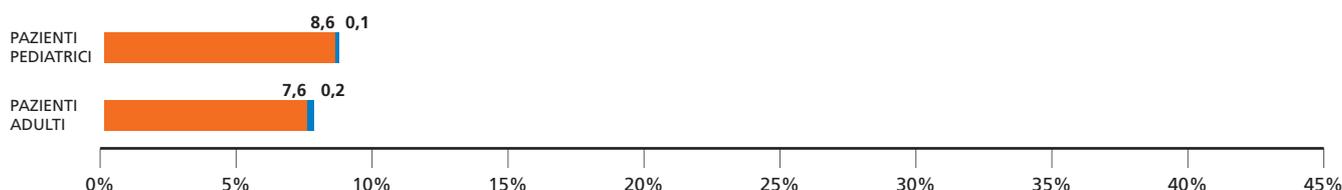
#### CHRONIC BURKHOLDERIA CEPACIA COMPLEX



#### NON-TUBERCULOUS MYCOBACTERIA



#### STENOTROPHOMONAS MALTOPHILIA



**Figura 29.** Prevalenza delle infezioni batteriche più comuni in pazienti in età pediatrica (0-17 anni; n. 2.293) e in pazienti adulti (≥18 anni; n. 3.508). Anno 2020.

**Figure 29.** Prevalence of the most common chronic infections in paediatric (0-17 years; No. 2,293) and adult (≥18 years; No. 3,508) patients. Year 2020.

## SEZIONE 10 / MORTALITÀ SECTION 10 / MORTALITY

Nel biennio 2019-2020, sono deceduti 51 pazienti (28 maschi e 23 femmine); solo il 7,8% dei decessi (n. 4) è riportato fra i pazienti di età inferiore ai 18 anni (nel 2018 era 10,1%) (tabella 10); dato che conferma che la mortalità in età pediatrica è un evento sempre più raro. L'età mediana al decesso è stata di 35,7 anni nel 2019 e di 39 nel 2020 (con l'esclusione dei pazienti che avevano ricevuto un trapianto).

La figura 30 mette in evidenza il tasso grezzo di mortalità, che varia dal 6,3 per mille nel 2019 al 2,8 per mille nel 2020. Se si escludono i trapiantati, il tasso grezzo varia dal 3,6 all'1 per mille nel 2019 e 2020, rispettivamente.

La tabella 11 mostra le cause principali di decesso. Nel periodo 2019-2020, la causa di morte principale è stata l'insufficienza respiratoria (51,43% nel 2019 e 31,25% nel 2020). Al secondo posto, troviamo cause «non inerenti alla fibrosi cistica» e a seguire «complicanze» post-trapianto.

ETÀ AL DECESSO (ANNI)	MASCHI	FEMMINE	TOTALE
0-1	1	0	1
2-6	0	0	0
7-17	2	1	3
18-35	12	9	21
≥36	13	13	26
<b>Totale</b>	<b>28</b>	<b>23</b>	<b>51</b>

Tabella 10. Distribuzione dei decessi, per età e sesso. Anni 2019-2020.  
Table 10. Distribution of deceased patients, by year and sex. Period: 2019-2020.

CAUSA DEL DECESSO	2019		2020	
	n.	%	n.	%
Insufficienza respiratoria	18	51,43	5	31,25
Non inerenti alla fibrosi cistica	8	22,86	4	25,00
Complicanze post-trapianto	6	17,14	6	37,50
Insufficienza epatica	0	0,00	0	0,00
Missing o sconosciute	3	8,57	1	6,25
<b>Totale</b>	<b>35</b>	<b>100,00</b>	<b>16</b>	<b>100,00</b>

Tabella 11. Distribuzione dei decessi, per causa e anno. Anni 2019-2020.  
Table 11. Distribution of causes of death, by year. Period 2019-2020.

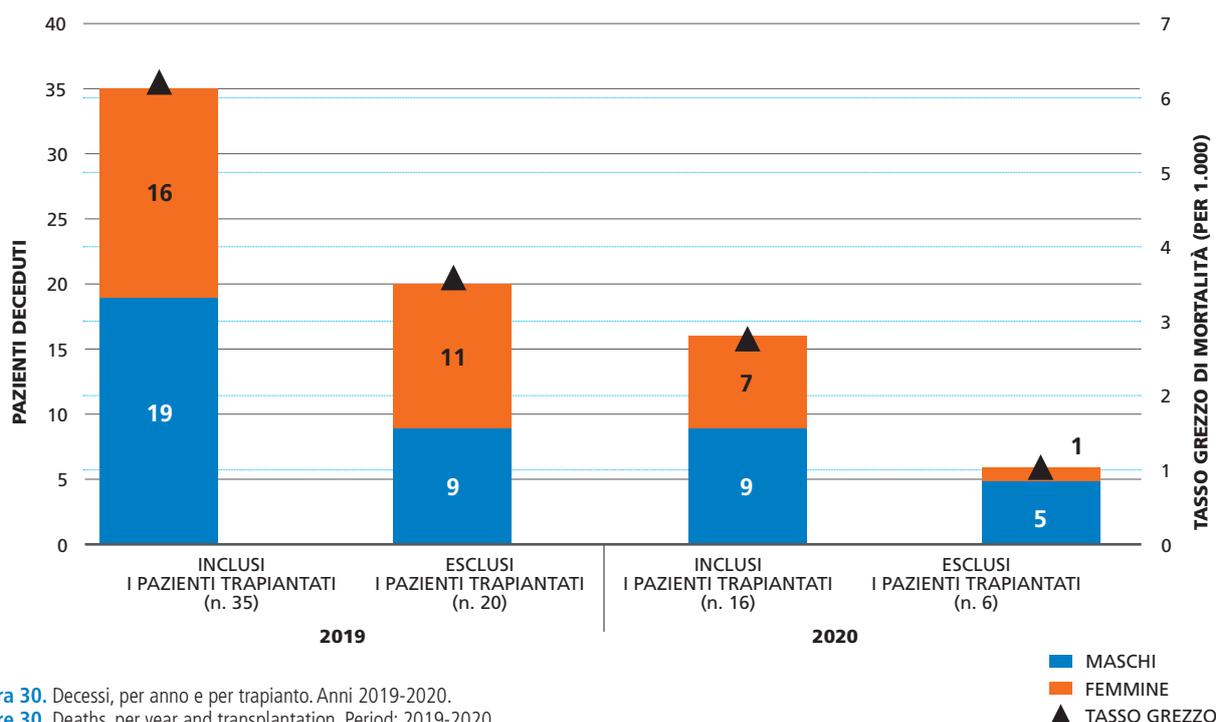


Figura 30. Decessi, per anno e per trapianto. Anni 2019-2020.  
Figure 30. Deaths, per year and transplantation. Period: 2019-2020.

## CONCLUSIONI

### CONCLUSIONS

Il presente Rapporto è un aggiornamento dei dati pubblicati negli anni passati e riassume i principali dati epidemiologici e clinici riguardanti i pazienti affetti da FC negli anni 2019 e 2020.

Per quanto riguarda la demografia, il numero di pazienti censiti nel 2019 era 5.585, mentre nel 2020 era 5.801. La copertura della popolazione al 2020 è stimata intorno al 95%; non si è ancora raggiunta una copertura del 100% a causa della mancanza (per alcuni pazienti) del consenso informato, nonché dell'assenza dell'invio dei dati da parte dei Centri FC operanti in Sardegna.

Alcune differenze statistiche che emergono fra il 2019 e il 2020 si devono a fluttuazioni statistiche imputabili anche alla assenza (nel 2019) di circa 200 pazienti non riportati da un centro partecipante a causa di un problema tecnico. Continua l'aumento dell'età mediana dei pazienti nel RIFC: ricordando che, nel 2018, il 57,6 di pazienti aveva un'età superiore ai 18 anni, con una mediana pari a 21,2 anni, nel 2020 si arriva a un'età mediana di 22,4 anni, con il 60,5% della popolazione FC che ha un'età maggiore di 18 anni.

Le nuove diagnosi sono state 136 e 96, rispettivamente, nel 2019 e nel 2020, con un aumento dei nuovi casi diagnosticati mediante screening neonatale in bambini di età compresa fra 0-24 mesi pari al 95% (nel 2018 era il 91,3%).

La stima della incidenza di FC è pari a 1 su 5.568 e 1 su 7.639 per 100.000 nati vivi nei due anni, rispettivamente. Oltre il 65% della popolazione FC viene diagnosticata entro il compimento del primo anno di vita.

L'età mediana alla diagnosi nel 2019 è 3,7 mesi e nel 2020 di 4 mesi, in riduzione rispetto al 2010 (5 mesi): ciò dimostra l'efficacia dei programmi di screening neonatale, ormai diffusi su quasi tutto il territorio nazionale. Un dato che merita certamente attenzione è che una quota non trascurabile (12,4% nel 2019 e 13,4% nel 2020) delle diagnosi avvenga in età adulta (>18 anni).

L'analisi dei diversi genotipi CFTR della popolazione italiana con FC conferma la grande variabilità allelica presente nel nostro Paese. Il 67,9% dei soggetti (3.940) presenta almeno un allele con mutazione F508del, il 17% dei pazienti è portatore di almeno una variante del gene CFTR con funzione residua; il 3,4% ha almeno una variante genica cosiddetta *gating* e il 20,5% è portatore di una mutazione di classe I (di tipo "stop").

Per quanto riguarda la funzione respiratoria, si conferma quanto riportato nei precedenti Rapporti, con una sempre maggiore percentuale di soggetti di età inferiore ai 18 anni che ha una funzione respiratoria nella norma. L'andamento del FEV<sub>1pp</sub> nelle diverse classi di età mostra un progressivo miglioramento nel tempo, pur permanendo il declino del FEV<sub>1</sub> legato all'età.

Allo stesso tempo, per la popolazione adulta, si conferma la stretta correlazione fra stato nutrizionale e funzione respiratoria.

Non sono state osservate differenze significative nella frequenza sia delle diverse complicanze sia delle diverse infezioni respiratorie rispetto agli anni precedenti.

Per quanto riguarda i trapianti eseguiti, complessivamente si registrano 64 trapianti bipolmonari in pazienti di età mediana di circa 33 anni. Si stima che il tempo mediano di attesa al trapianto sia stato 8,22 mesi nel 2019 e 6,66 mesi nel 2020.

Nel biennio 2019-2020, sono deceduti 51 pazienti; solo il 7,8% dei decessi è riportato fra i pazienti di età inferiore a 18 anni e ciò conferma che la mortalità in età pediatrica è un evento sempre più raro. L'età mediana al decesso (escludendo i trapianti) è stata di 35,7 nel 2019 e 39 anni nel 2020.

I dati rappresentati in questo Rapporto mostrano come il Registro possa essere un punto di riferimento nazionale e internazionale per pazienti affetti da FC e comunità scientifica, strumento per descrivere la popolazione FC italiana negli anni, spunto per la progettazione di approfondimenti epidemiologici e studi clinici.

# BIBLIOGRAFIA

## REFERENCES

1. Bossi A, Casazza G, Padoan R, Milani S, Assembla 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.
2. Campagna G, Amato A, Majo F et al. Registro Italiano Fibrosi Cistica (RIFC): Rapporto 2017-2018. *Epidemiol Prev* 2021;45(3) Suppl 1:1-37. doi: 10.19191/EP21.3.S1.050
3. Giordani B, Amato A, Majo F et al. Registro italiano Fibrosi Cistica (RIFC). Rapporto 2015-2016. *Epidemiol Prev* 2019;43(4) Suppl 1:1-36. doi: 10.19191/EP19.4.S1.067
4. Giordani B, Amato A, Majo F et al. Registro italiano Fibrosi Cistica. Rapporto 2011-2014. *Epidemiol Prev* 2018;42(1) Suppl 1:1-32. doi: 10.19191/EP18.1-S1.P001.001
5. Amato A, Ferrigno L, Salvatore M et al. Registro italiano fibrosi cistica - Rapporto 2010. *Epidemiol Prev* 2016;40(2) Suppl 2:1-47. doi: 10.19191/EP16.2S2.P001.074
6. Società italiana per lo studio delle malattie metaboliche ereditarie e lo screening neonatale. Rapporto tecnico sui Programmi di Screening neonatale in Italia. Anno 2018. Disponibile all'indirizzo: <https://www.simmesn.it/it/archivio-documenti/rapporti-tecnici-screening-neonatale.html?view=document&id=36:rapporto-tecnico-sui-programmi-di-screening-neonatale-in-italia-anno-2018&catid=96>
7. Società italiana per lo studio della fibrosi cistica. Raccomandazioni italiane sul test del sudore. Seconda edizione, Settembre 2017. Disponibile all'indirizzo: <https://www.sifc.it/documento/raccomandazioni-italiane-sul-test-del-sudore-seconda-edizione-settembre-2017/>
8. Sathe M, Houwen R. Meconium ileus in Cystic Fibrosis. *J Cyst Fibros* 2017;16 Suppl 2:S32-39.
9. 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.
10. Orenti A, Zolin A, Jung A et al. ECFS Patient Registry. Annual Data Report 2019. ECFS 2021. Disponibile all'indirizzo: [https://www.ecfs.eu/sites/default/files/ECFSPR\\_Report\\_2020\\_v1.0%20%2807Jun2022%29\\_website.pdf](https://www.ecfs.eu/sites/default/files/ECFSPR_Report_2020_v1.0%20%2807Jun2022%29_website.pdf)
11. 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.
12. World Health Organization. Child Growth Standards. Disponibile all'indirizzo: <http://www.who.int/childgrowth/en>
13. Kuczmarski RJ, Ogden CL, Guo SS et al. 2000 CDC Growth Charts for the United States: Methods and Development. *Vital Health Stat* 11 2002;(246):1-190.
14. 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.
15. Atteih SE, Raraigh KS, Blackman SM, Cutting GR, Collaco JM. Predictive effects of low birth weight and small for gestational age status on respiratory and nutritional outcomes in cystic fibrosis. *J Cyst Fibros* 2020;19(6):888-95. doi: 10.1016/j.jcf.2020.02.003
16. Cystic Fibrosis Foundation Patient Registry. 2020 Annual Data Report. Bethesda (Maryland), Cystic Fibrosis Foundation, 2021.
17. French CF Registry. Annual Data Report 2018. Vaincre la Mucoviscidose and French Institute for Demographic Studies (Ined). Paris 2021.

# APPENDICE 1

## APPENDIX 1

### Elenco pubblicazioni scientifiche prodotte con dati RIFC

#### List of scientific publications based on RIFC data

- Amato A, Ferrigno L, Salvatore M, Toccaceli V; Gruppo di lavoro RIFC/ICFR Working Group.  
**Italian Cystic Fibrosis Register. Report 2010**  
*Epidemiol Prev* 2016;40(2) Suppl 2:1-47. doi: 10.19191/EP16.2S2.P001.074
- Giordani B, Amato A, Majo F, Ferrari G, Quattrucci S, Minicucci L, Padoan R, Florida G, Puppo Fornaro G, Taruscio D, Salvatore M.  
**Italian Cystic Fibrosis Register (ICFR): Report 2011-2014**  
*Ital J Pediatr* 2018;44(Suppl 1):6. Poster 19.
- Padoan R, Giordani B, Amato A, Majo F, Ferrari G, Quattrucci S, Minicucci L, Florida G, Puppo Fornaro G, Taruscio D, Salvatore M.  
**Pregnancy in CF women: an observational study from the Italian Cystic Fibrosis Registry (ICFR)**  
*Ital J Pediatr* 2018;44(Suppl 1):6. Presentazione orale 7.
- Padoan R, Giordani B, Amato A, Majo F, Ferrari G, Quattrucci S, Minicucci L, Florida G, Puppo Fornaro G, Taruscio D, Salvatore M.  
**Growth in Italy in the first two years of life. Data from the Italian Cystic Fibrosis Registry**  
*Ital J Pediatr* 2018;44(Suppl 1):6. S6.
- Giordani B, Quattrucci S, Amato A, Salvatore M, Padoan R.  
**A case-control study on pregnancy in Italian Cystic Fibrosis women. Data from the Italian Registry**  
*Respir Med* 2018;145:200-205. doi: 10.1016/j.rmed.2018.11.009
- Giordani B, Amato A, Majo F, Ferrari G, Quattrucci S, Minicucci L, Padoan R, Florida G, Puppo Fornaro G, Taruscio D, Salvatore M; Gruppo di lavoro RIFC.  
**Italian Cystic Fibrosis Registry. Report 2011-2014**  
*Epidemiol Prev* 2018;42(1) Suppl 1:1-32. doi: 10.19191/EP18.1-S1.P001.001
- Giordani B, Amato A, Majo F, Ferrari G, Quattrucci S, Minicucci L, Padoan R, Florida G, Salvatore D, Carnovale V, Puppo Fornaro G, Taruscio D, Salvatore M; Gruppo di lavoro RIFC.  
**Italian Cystic Fibrosis Registry (ICFR). Report 2015-2016**  
*Epidemiol Prev* 2019;43(4) Suppl 1:1-36. doi: 10.19191/EP19.4.S1.067
- Salvatore D, Padoan R, Buzzetti R, Amato A, Giordani B, Ferrari G, Majo F.  
**Patients with cystic fibrosis having a residual function mutation: Data from the Italian registry**  
*Pediatr Pulmonol* 2019;54(2):150-157. doi: 10.1002/ppul.24215
- Mc Clenaghan E, Cosgriff R, Brownlee K, Ahern S, Burgel PR, Byrnes CA, Colombo C, Corvol H, Cheng SY, Daneau G, Elbert A, Faro A, Goss CH, Gulmans V, Gutierrez H, de Monestrol I, Jung A, Nährlich Justus L, Kashirskaya N, Marshall B, McKone E, Middleton PG, Mondejar-Lopez P, Pastor-Vivero MD, Padoan R, Rizvi S, Ruseckaite R, Salvatore M, Stephenson A, Vicente R da Silva Filho L, Melo J, Zampoli M, Carr SB.  
**The global impact of SARS-CoV-2 in 181 people with cystic fibrosis**  
*J Cyst Fibros* 2020;19(6):868-871. doi: 10.1016/j.jcf.2020.10.003
- Cosgriff R, Ahern S, Bell SC, Brownlee K, Burgel PR, Byrnes C, Corvol H, Cheng SY, Elbert A, Faro A, Goss CH, Gulmans V, Marshall BC, McKone E, Middleton PG, Ruseckaite R, Stephenson AL, Carr SB; Global Registry Harmonization Group (Reid D, Wark P, Daneau G, Boussaud V, Brinchault G, Coirier-Duet E, Dubus JC, Grenet D, de Miranda S, Beaumont L, Kanaan R, Lauraens M, Martin C, Mittaine M, Prévotat A, Reynaud-Gaubert M, Sermet-Gaudelus I, Tatopoulos A, Nährlich L, Plant B, Gunaratnam C, Jackson A, de Winter-de Groot KM, Luijk B, Wesseling G, Allenby M, Duckers J, Gunn E, Jones A, Ian Ketchell R, Madge SL, Maitra A, Mujtaba G, Rodgers H, Shafi N, Simmonds N, Southern K, Watson D, Rizvi S, Seguin J, Garbarz J, Rosamilia K, Berdella M, Nick JA, Belkin R, Gilmore D, McBennett K, Padoan R, Salvatore M).  
**A multinational report to characterise SARS-CoV-2 infection in people with cystic fibrosis**  
*J Cyst Fibros* 2020;19(3):355-358. doi: 10.1016/j.jcf.2020.04.012
- Bain R, Cosgriff R, Zampoli M, Elbert A, Burgel PR, Carr SB, Castaños C, Colombo C, Corvol H, Faro A, Goss CH, Gutierrez H, Jung A, Kashirskaya N, Marshall BC, Melo J, Mondejar-Lopez P, de Monestrol I, Naehrlich L, Padoan R, Pastor-Viveros MD, Rizvi S, Salvatore M, da Silva Filhot LVR, Brownlee KG, Haq JJ, Brodlie M.  
**Clinical characteristics of SARS-CoV-2 infection in children with cystic fibrosis: An international observational study**  
*J Cyst Fibros* 2020;19(6):868-871. doi: 10.1016/j.jcf.2020.11.021
- Salvatore D, Carnovale V, Majo F, Padoan R, Salvatore M, Taruscio D, Amato A, Ferrari G, Campagna G.  
**Cystic fibrosis with non-G551D gating mutations in Italy: Epidemiology and clinical characteristics**  
*Pediatr Pulmonol* 2021;56(2):442-449. doi: 10.1002/ppul.25179

- Padoan R, Carnovale V, Salvatore D, Quattrucci S, Taruscio D, Florida G, Amato A, Ferrari G, Campagna G, Salvatore M.  
**First and second wave of SARS-CoV2 in Italian Cystic Fibrosis patients: Data from Italian Cystic Fibrosis Registry**  
 J Cyst Fibros 2021;S1569-1993(21)00027-8. doi: 10.1016/j.jcf.2021.01.008
- Padoan R, Quattrucci S, Amato A, Carnovale V, Salvatore D, Salvatore M, Campagna G.  
**The Diagnosis of Cystic Fibrosis in Adult Age. Data from the Italian Registry**  
 Diagnostics (Basel) 2021;11(2):321. doi: 10.3390/diagnostics11020321
- Carr SB, Cosgriff R, Harutyunyan S, Middleton PG, Ruseckaitė R, Ahern S, Daneau G, da Silva Filho LVRF, Stephenson AL, Cheng SY, Melo J, Corvol H, Burgel OR, Nährlich L, McKone E, Colombo C, Salvatore M, Padoan R, Abdrakhmanov O, Gulmans V, Byrnes CA, Amelina E, Kondratyeva E, Zhekayte E, Kashirskaya N, Zampoli M, Pastor-Vivero MD, Mondejar-Lopez P, de Monestrol I, Jung A, McClenaghan E, Brownlee K, Rizvi S, Goss CH, Elbert A, Faro A, Gutierrez H, Marshall BC.  
**COVID-19 vaccine prioritisation for people with cystic fibrosis**  
 J Cyst Fibros 2021;20(4):715-716. doi: 10.1016/j.jcf.2021.03.028
- Naehrlich L, Orenti A, Dunlevy F, Kasmi I, Harutyunyan S, Pflieger A, Keegan S, Daneau G, Petrova G, Tješić-Drinkovic D, Yiallourou P, Bilkova A, Vebert Olesen H, Burgel PR, Parulava T, Diamantea F, Párniczky A, McKone EF, Mei-Zahav M, Salvatore M, Colombo C, Aleksejeva E, Malakauskas K, Schlessler M, Fustik S, Turcu O, Zomer-van Ommen D, Senstad Wathne A, Wozniacki L, Pereira L, Pop L, Kashirskaya N, Rodic M, Kaysarova H, Krivecs U, Mondejar-Lopez P, de Monestrol I, Dogru D, Makukh H, Cosgriff R, van Koningsbruggen-Rietschel S, Jung A, European Cystic Fibrosis COVID project group.  
**Incidence of SARS-CoV-2 in people with cystic fibrosis in Europe between February and June 2020**  
 J Cyst Fibros 2021;20(4):566-577. doi: 10.1016/j.jcf.2021.03.017
- Salvatore M.  
**Registro Italiano Fibrosi Cistica (RIFC): lo stato attuale e lo sviluppo futuro. (editoriale)**  
 Orizzonti FC 2021;18(1):2-3.
- Salvatore D, Carnovale V, Majo F, Padoan R, Quattrucci S, Salvatore M, Taruscio D, Amato A, Ferrari G, Campagna G.  
**Disease characterisation of people with cystic fibrosis and a minimal function mutation: data from the Italian registry**  
 Pediatr Pulmonol 2021;56(2):442-449. doi: 10.1002/ppul.25179
- Padoan RF, Quattrucci S, Amato A, Salvatore M, Salvatore D, Campagna G.  
**Perinatal outcomes in women with cystic fibrosis: Data from the Italian Cystic Fibrosis Registry**  
 Acta Obstet Gynecol Scand 2021;100(8):1439-1444. doi: 10.1111/aogs.14190
- Campagna G, Amato A, Majo F, Ferrari G, Quattrucci S, Padoan R, Florida G, Salvatore D, Carnovale V, Puppo Fornaro G, Taruscio D, Salvatore M; Gruppo di lavoro RIFC.  
**Italian Cystic Fibrosis Registry (ICFR). Report 2017-2018**  
 Epidemiol Prev 2021;45(3) Suppl 1:1-37. doi: 10.19191/EP21.3.S1.050
- Salvatore D, Carnovale V, Majo F, Padoan R, Quattrucci S, Salvatore M, Taruscio D, Amato A, Ferrari G, Campagna G.  
**Disease characterization of people with cystic fibrosis and a minimal function mutation: Data from the Italian registry**  
 Pediatr Pulmonol 2021;56(10):3232-3241. doi: 10.1002/ppul.25616
- Padoan R, Quattrucci S, Carnovale V, Salvatore S, Florida G, Taruscio D, Salvatore M (comitato scientifico RIFC); Amato A, Majo F, Ferrari G, Campagna G (Comitato Tecnico RIFC).  
**Valutazione dell'indicatore FEV1pp nella popolazione con fibrosi cistica in età pediatrica (6-18 anni) e con insufficienza pancreatica negli anni 2016-2019. Confronto fra centri (rubrica)**  
 Orizzonti FC 2021;18(2):6-10.
- Salvatore M, Padoan R.  
**Anticipazioni dal Registro Italiano Fibrosi Cistica. COVID-19 e fibrosi cistica: com'è andato il 2021.**  
 Notiziario Fondazione Ricerca Fibrosi Cistica Onlus 2021;59:6.
- Padoan R, Quattrucci S, Carnovale V, Salvatore S, Florida G, Taruscio D, Salvatore M (comitato scientifico RIFC).  
**Valutazione comparativa dello stato nutrizionale mediante lo Z-score del BMI e dell'altezza nella popolazione con Fibrosi Cistica con insufficienza del pancreas di età compresa tra 6 e 18 anni. Confronto fra centri attraverso i dati del Registro Italiano Fibrosi Cistica (rubrica)**  
 Orizzonti FC 2021;18(3):7-12.
- Salvatore D, Pepe A, Carnovale V, Majo F, Padoan R, Quattrucci S, Salvatore M, Taruscio D, Amato A, Ferrari G, Campagna G.  
**Elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor for CFTR variants giving rise to diagnostic uncertainty: personalised medicine or over-medicalisation? (lettera)**  
 J Cyst Fibros 2022;21(3):544-548. doi: 10.1016/j.jcf.2021.09.011
- Mondejar-Lopez P, Zolin A, Garcia-Marcos PW, Pastor-Vivero MD, Silvestre MR, de Asis Sanchez-Martinez F, Salvatore D, Cimino G, Majo F, Sole-Jover A, de la Cruz OA, Calderazzo MA, Pizzamiglio G, Castillo-Corullon S, Alvarez-Fernandez A, Gartner S, Padoan R, Carnovale V, Salvatore M, Moya-Quiles MR, Orenti A, Glover G, Sanchez-Solis M.  
**Geographic distribution and phenotype of European people with cystic fibrosis carrying A1006E mutation**  
 Respiratory Medicine 2022;192:106736. doi: 10.1016/j.rmed.2022.106736
- Padoan R, Quattrucci S, Carnovale V, Salvatore S, Florida G, Taruscio D, Salvatore M (comitato scientifico RIFC).  
**La popolazione FC adulta in Italia: confronto fra Centri (rubrica)**  
 Orizzonti FC 2022;19(1):7-12.



**EPIDEMIOLOGIA & PREVENZIONE**

# ABBONAMENTI 2022

		ON-LINE + SUPPLEMENTI ON-LINE	ON-LINE + CARTA + SUPPLEMENTI ON-LINE	ON-LINE + CARTA + SUPPLEMENTI
<b>PRIVATI ITALIA</b>	<b>1 anno</b>	72	80	95
	<b>2 anni</b>	135	150	180
	<b>3 anni</b>	190	210	250
<b>ENTI ITALIA ACCESSO UNICO*</b>	<b>1 anno</b>	148	155	170
	<b>2 anni</b>	275	290	320
	<b>3 anni</b>	390	410	450
<b>ENTI ESTERO</b>	<b>1 anno</b>	165	180	210
	<b>2 anni</b>	310	335	395
	<b>3 anni</b>	425	475	555
<b>PRIVATI ESTERO</b>	<b>1 anno</b>	85	100	130
	<b>2 anni</b>	160	190	245
	<b>3 anni</b>	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 2021 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

DATA \_\_\_\_\_ TIPO DI ABBONAMENTO \_\_\_\_\_ EURO \_\_\_\_\_

### MODALITÀ DI PAGAMENTO

**PAYPAL**  
fai tutto on-line con alla pagina  
[www.epiprev.it/abbonamenti](http://www.epiprev.it/abbonamenti)

**BONIFICO BANCARIO**  
BPER BANCA, Piazza Wagner 8, 20145 Milano  
IBAN IT83Z0538701612000035010623  
intestato a Inferenze scarl, via Ricciarelli, 29  
20148 Milano (per velocizzare, inoltra anche  
via mail la richiesta allegando la contabile)

**CARTA DI CREDITO**  American Express  Carta Sì  Master Card  Eurocard  VISA

COGNOME E NOME \_\_\_\_\_

AZIENDA \_\_\_\_\_

INDIRIZZO \_\_\_\_\_

CAP / LOCALITÀ / PROVINCIA \_\_\_\_\_

TEL. / FAX \_\_\_\_\_

E-MAIL \_\_\_\_\_

NUMERO \_\_\_\_\_ SCADENZA \_\_\_\_\_ COD.CV2 (ULTIME 3 CIFRE STAMPATE SUL RETRO DELLA CARTA) \_\_\_\_\_

FIRMA \_\_\_\_\_

eio