

epo

EPIDEMIOLOGIA & PREVENZIONE

REGISTRO ITALIANO FIBROSI CISTICA (RIFC)

RAPPORTO 2017-2018

ITALIAN CYSTIC FIBROSIS REGISTRY (ICFR)

REPORT 2017-2018

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

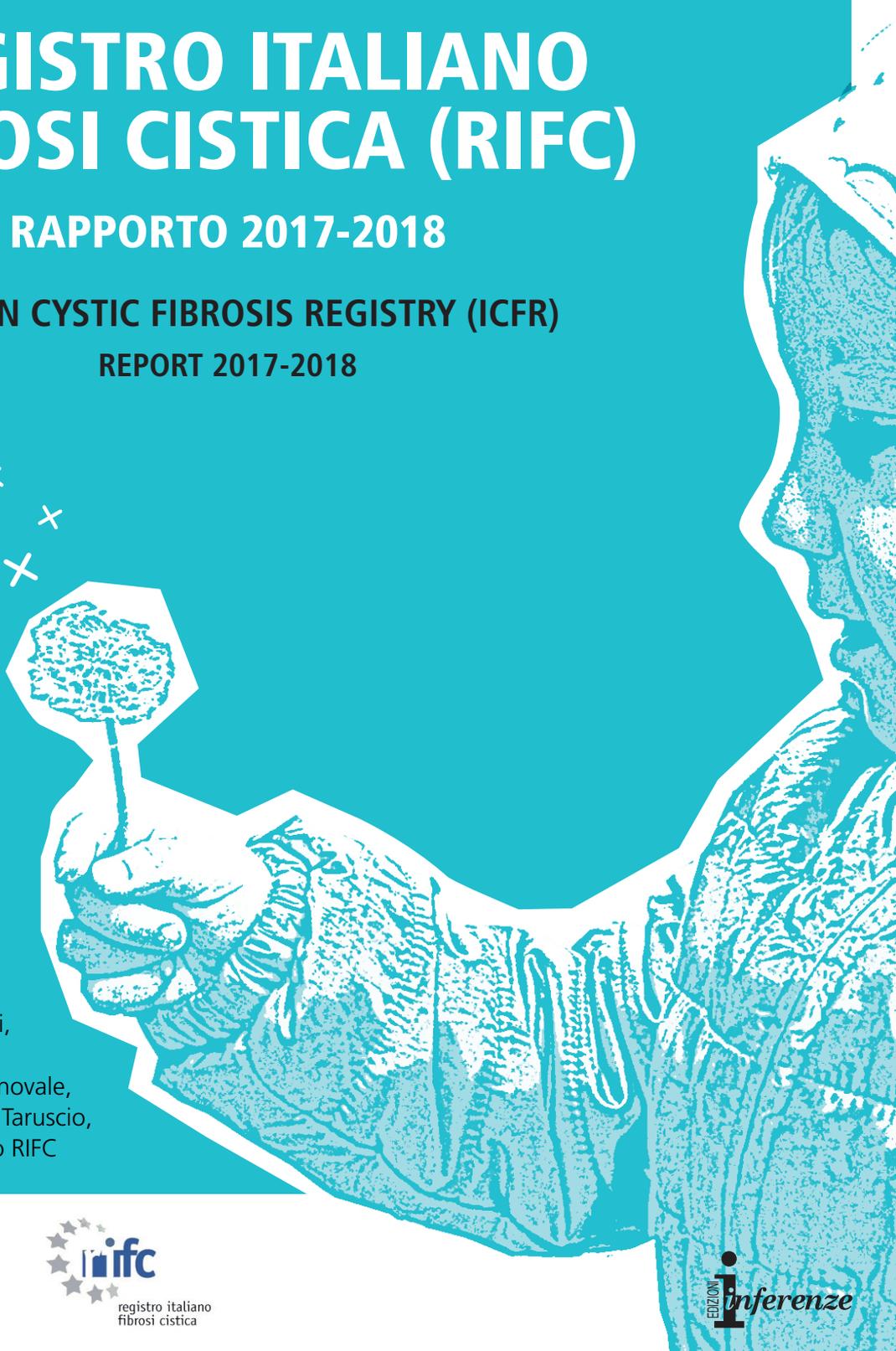


LIFC
Lega Italiana
Fibrosi Cistica



registro italiano
fibrosi cistica

EDIZIONI
inferenze





EPIDEMIOLOGIA & PREVENZIONE

Rivista dell'Associazione italiana di epidemiologia

Rivista fondata da Giulio A. Maccacaro

ANNO 45 (3) 2021

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

**Pubblicazione bimestrale Registrazione
del Tribunale di Milano**

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

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

Una copia della rivista: 13,50 euro

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

Gestione abbonamenti: ufficio abbonamenti
tel. 02-48702283

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

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

Stampa
Arti grafiche Ancora srl - Milano



via Ricciarelli 29, 20148 Milano
segreteria@inferenze.it

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

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

Segreteria di redazione
via Giusti 4, 21053 Castellanza (VA)
e-mail: epiprev@inferenze.it; telefono: 0331-482187
Redazione: Maria Cristina Porro
Impaginazione: Stefano Montagnana

Direzione associata
Nerina Agabiti, Claudia Agnoli, Carla Ancona, Anita Andreano,
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, Flavia Santi, Matteo
Scortichini, 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, Silvano Piffer
Inferenze: Maria Luisa Clementi, Maria Cristina Porro, Valentina Ferrari

MODALITÀ DI ABBONAMENTO
Pagamento con carta di credito (American Express, Carta Si,
VISA, Eurocard, Master Card) telefonando allo 02-48702283
dal lunedì al venerdì dalle 9 alle 13 oppure utilizzando
il servizio PayPal sul sito web della rivista www.epiprev.it
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 2017-2018

ITALIAN CYSTIC FIBROSIS REGISTRY (ICFR): REPORT 2017-2018

AUTORI/AUTHORS

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

¹ Lega italiana fibrosi cistica ONLUS, Roma

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

³ Unità operativa complessa fibrosi cistica, Ospedale pediatrico "Bambino Gesù", Roma

⁴ Centro di supporto per la fibrosi cistica, Regione Lombardia, ASST Spedali Civili Brescia, Brescia

⁵ Pre-BIO – Unità di bioetica, Istituto superiore di sanità, Roma

⁶ Centro di riferimento per la fibrosi cistica, Regione Basilicata, Potenza

⁷ Centro di riferimento per la fibrosi cistica, Regione Campania, Centro regionale per adulti di Napoli

⁸ 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

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

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

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

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

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

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

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 Marche, Ancona

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Ester Quattromano Centro di riferimento per la fibrosi cistica, Regione Sicilia, Messina

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

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

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

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

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

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

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

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

IMC: indice di massa corporea

ISS: Istituto superiore di sanità

LIFC: Lega italiana fibrosi cistica ONLUS

NaCl: cloruro di sodio

OPBG: Ospedale pediatrico "Bambino Gesù"

PED: pediatrico

RIFC: Registro italiano fibrosi cistica

SIFC: Società italiana fibrosi cistica

SS: servizio di supporto

INDICE

CONTENTS

RIASSUNTO / ABSTRACT	4
INTRODUZIONE / INTRODUCTION	7
Cosa si sapeva già What was already known	
Cosa si aggiunge di nuovo What this Report adds	
MATERIALI E METODI / MATERIALS AND METHODS	8
Criteri di inclusione e di esclusione Inclusion and exclusion criteria	
Controllo di completezza e qualità del dato Completeness and data quality check	
Informazioni sulla privacy Privacy information notice	
Limiti dello studio Limits of this study	
ELENCO DEI CENTRI DI RIFERIMENTO E SERVIZI DI SUPPORTO REGIONALE ITALIAN REGIONAL REFERRAL AND SUPPORT CENTERS FOR CYSTIC FIBROSIS	9
I DATI RIFC 2017-2018 IN BREVE 2017-2018 ICFR DATA IN BRIEF	10
RISULTATI / RESULTS	11
Sezione 1. DEMOGRAFIA / Demography	12
Sezione 2. DIAGNOSI / Diagnoses	15
Sezione 3. NUOVE DIAGNOSI / New diagnoses	16
Sezione 4. GENETICA / Genetics	19
Sezione 5. FUNZIONE RESPIRATORIA / Lung function	21
Sezione 6. NUTRIZIONE / Nutrition	24
Sezione 7. COMPLICANZE / Complications	30
Sezione 8. TRAPIANTI / Transplants	32
Sezione 9. MICROBIOLOGIA / Microbiology	33
Sezione 10. MORTALITÀ / Mortality	34
CONCLUSIONI / CONCLUSIONS	35
BIBLIOGRAFIA / REFERENCES	36
APPENDICE 1 / APPENDIX 1	37

RIASSUNTO

ABSTRACT

INTRODUZIONE

Il 15 novembre 2020 l'Istituto superiore di sanità (Centro nazionale malattie rare), i Centri di riferimento regionali (CRR) e i Servizi di supporto (SS) per la fibrosi cistica in Italia (istituzionalmente riconosciuti dall'articolo n. 3 della legge 548/93), l'Unità operativa complessa fibrosi cistica dell'Ospedale pediatrico "Bambino Gesù" (OPBG), la Società italiana per lo studio della fibrosi cistica (SIFC) e la Lega italiana fibrosi cistica ONLUS (LIFC) hanno rinnovato l'accordo di collaborazione scientifica con durata triennale. Questo accordo regola il flusso dei dati verso il Registro italiano fibrosi cistica (RIFC) da parte di tutti i centri FC e stabilisce le modalità mediante le quali ricercatori, clinici dei centri, aziende farmaceutiche e associazioni di pazienti possono accedere ai dati in esso contenuti.

OBIETTIVI

Lo scopo del presente Rapporto è di approfondire la conoscenza della fibrosi cistica (FC) mediante la caratterizzazione epidemiologica dei pazienti in Italia. Inoltre, il report si propone di contribuire al miglioramento della gestione del paziente affetto da questa patologia. Obiettivi particolari del RIFC, che il Rapporto contribuisce a mettere in evidenza, sono: • l'analisi delle tendenze di medio e lungo periodo nelle caratteristiche clinico-epidemiologiche della malattia; • il contributo all'identificazione delle necessità assistenziali sul territorio nazionale, utili anche per la programmazione sanitaria e per la distribuzione delle risorse; • il confronto con i dati epidemiologici internazionali.

DISEGNO

Le elaborazioni e le analisi del presente Rapporto si riferiscono ai pazienti affetti da fibrosi cistica in carico a CRR, SS e OPBG negli anni 2017 e 2018. Per gli anni analizzati nel presente Rapporto, i dati sono stati inviati dai centri FC prevalentemente attraverso l'impiego di un nuovo software *web-based* sviluppato nel corso del 2018 e adottato da tutti i centri FC, a eccezione del Centro di Verona e dei centri operanti in Sicilia. I dati immessi passano automaticamente attraverso 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 i dati relativi agli anni 2017-2018 direttamente

INTRODUCTION

On the 15th of November 2020, the National Centre for Rare Diseases of the Italian National Health Institute, clinicians of the Italian National Referral and Support Centres for Cystic Fibrosis, Children's Hospital "Bambino Gesù", Italian Cystic Fibrosis Society, Italian League for Cystic Fibrosis renewed the agreement about CF data flow for a 3-year period. The possibility to access data by third parties is among the most important innovation introduced within the agreement.

OBJECTIVES

Aim of the present Report is to improve the know-how of cystic fibrosis (CF) through a better characterization of Italian patients. Furthermore, the present Report aims at improving the care of CF patient. In particular, this Report should contribute to the following objectives: • to analyse the medium- and long-term clinical and epidemiological trends of the disease; • to identify the main healthcare needs at regional and national level, in order to contribute to the healthcare programmes and to the distribution of resources; • to compare Italian data with international ones.

DESIGN

Analyses and results described in the present Report are referred to patients currently followed at the Italian National Referral and Support Centres for Cystic Fibrosis in the 2017-2018 period. Data were sent by clinical Centres through a new-committed software. Data underwent 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 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 their data referred to 2017-2018 years to ICFR. CF Centres of Verona, Messina, and Palermo do not use the new 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 Verona CF Center. Data from Sardinia Center are still missing.

RESULTS

The present Report has been organized into 10 sections.

1. Demography: in the ICFR, 5,565 CF patients were registered in 2017 and 5,501 in 2018; median age was 21.4

al RIFC. Mancano informazioni riguardanti i pazienti seguiti presso i centri FC della Sardegna. I centri di Verona, Messina e Palermo 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 5.565 nel 2017 e 5.501 nel 2018; l'età mediana era, rispettivamente, di 21,4 e 21,2 anni. La prevalenza di FC stimata nel 2017 e nel 2018 era di 9,20 malati per 100.000 residenti. Negli anni 2017-2018, il 51,65% dei pazienti era di genere maschile, la quota maggiore di pazienti affetti da FC era compresa tra i 7 e i 35 anni. In media, negli anni 2017-2018, il 56,4% dei pazienti ha più di 18 anni.

2. Diagnosi: il 66,7% dei pazienti ha ricevuto una diagnosi di FC prima del compimento del secondo anno di vita, mentre una quota non trascurabile (21.6% nel 2017 e 18.3% nel 2018) delle diagnosi è avvenuta in età adulta (>18 anni).

3. Nuove diagnosi: le nuove diagnosi sono state 162 nel 2017 e 142 nel 2018. L'incidenza era di 1 su 5.214 nati vivi nel 2017 e di 1 su 5.442 nel 2018.

4. Genetica: il 99,8% dei pazienti è stato sottoposto ad analisi genetica ed è stato identificato il 97,1% delle mutazioni del gene *Cystic Fibrosis Transmembrane Regulator* (CFTR). La mutazione più frequente è risultata la F508del (44,6% nel 2018). Dall'analisi dei dati, inoltre, è emerso che il 16,3% dei pazienti nel 2017 e il 16,9% nel 2018 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 FEV₁ (*forced expiratory volume in the first second*) declinano progressivamente in 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 2017 e il 90,5% nel 2018 ha un valore di FEV₁ superiore o uguale al 70% del predetto, mentre la percentuale dei soggetti pediatrici con funzione respiratoria gravemente compromessa (FEV₁ <40% del predetto) è inferiore al 2% e costante negli anni 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 (39,1% nel 2017 e 36,1% nel 2018).

years in 2017 and 21.2 years in 2018. Prevalence was 9.20/100,000 residents in Italy in 2017 and in 2018. Male percentage was 51.65% in 2017 and 2018, CF distribution by age range showed higher frequency in patients aged 7 to 35 years. Adult patients (aged more than 18 years) were 56.4% on average in 2017 and 2018.

2. Diagnoses: *most of the CF patients were diagnosed before two years of age (median value 66.4%); a significant percentage of patients (21.6% in 2017 and 18.3% in 2018) was diagnosed in adult age.*

3. New diagnoses: *new diagnoses were 162 in 2017 and 142 in 2018. Estimated incidence was 1/5.214 living births in 2017 and 1/5.442 in 2018.*

4. Genetics: *99.8% of patients underwent genetic analyses and in 97.1% of these patients a mutation in Cystic Fibrosis Transmembrane Regulator (CFTR) gene was identified. The F508del mutation was the most frequent (44.6% in 2018). Furthermore, 16.3% of patients in 2017 and 16.9% of patients in 2018 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 FEV₁ (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., 86.70% in 2017 and 90.50% in 2018, had percent predicted FEV₁ ≥70%; whereas paediatric patients with a FEV₁ ≤40% are less than 2% in the 2017-2018 period.*



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 nei diversi centri il 17,0%). In pazienti di età superiore ai 18 anni, le complicanze principali sono rappresentate dall'epatopatia senza cirrosi (in media il 31,5%) e dal diabete (in media il 23,4%).

8. Trapianti polmonari: nel periodo 2017-2018, 80 pazienti sono stati sottoposti a trapianto bi-polmonare. L'età mediana e il range al trapianto erano 29,3 anni (11,8-60,2) nel 2017 e 29,1 anni (7,8-45,6) nel 2018. Il tempo di attesa al trapianto nei due anni in studio è stato di 8,6 mesi e 7,7 mesi, rispettivamente.

9. Microbiologia: nel periodo considerato, la prevalenza di pazienti adulti con infezione cronica da *Pseudomonas aeruginosa* era del 51,3% nel 2017 e del 46,3% nel 2018) vs il 15,6% nel 2017 e il 10,2% nel 2018 dei pazienti in età pediatrica. La prevalenza di *Staphylococcus aureus*, invece, è stata il 53,4% e 53,5% nel 2017 e 41,6% e 37,5% nel 2018 per l'età adulta e pediatrica, rispettivamente.

10. Mortalità: i dati del RIFC mostrano che, nel periodo 2017-2018, sono deceduti complessivamente 89 pazienti (40 maschi e 49 femmine); escludendo i pazienti che hanno subito un trapianto, l'età mediana al decesso è stata di 33,9 anni nel 2017 e di 35,8 anni nel 2018. Il tasso grezzo di mortalità varia dal 9,2‰ nel 2017 al 6,9‰ nel 2018; se si escludono coloro che hanno subito un trapianto, il tasso grezzo passa dall'8,5‰ al 4,9‰, rispettivamente, nel 2017 e 2018.

CONCLUSIONI

Il presente Rapporto mostra un aumento del numero dei pazienti inseriti nel RIFC dal 2010 (4.159) al 2018 (5.501), con un'inclusione di 1.342 ulteriori pazienti. La qualità dei dati raccolti attraverso il nuovo software è migliorata e il numero di dati mancanti, riscontrati negli anni precedenti, è notevolmente diminuito. Continua l'aumento dell'età mediana dei pazienti FC (17 anni nel 2010 vs 21,2 anni nel 2018); la morte in età pediatrica sta diventando un evento sempre più raro. Solo in piccola percentuale, la popolazione pediatrica presenta una grave compromissione polmonare, mentre in età adulta la gravità della malattia si rispecchia nell'età mediana al decesso. Aumenta la prevalenza dei pazienti adulti (nel 2018 era il 56,4%). Diminuisce ancora l'età mediana alla diagnosi (4,2 mesi nel 2017 vs 3,8 mesi nel 2018). Aumenta anche l'età mediana al decesso (esclusi i pazienti trapiantati), che passa da 33,9 anni nel 2017 a 35,8 anni nel 2018.

A oggi, il RIFC rispecchia tutte le condizioni necessarie per essere considerato adeguato e conforme ai dettami del nuovo regolamento GDPR in tema di privacy (Regolamento UE 2016/679 del Parlamento europeo e del Consiglio) ed è diventato un punto di riferimento nazionale e internazionale per pazienti FC e comunità scientifica.

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 adult female patients with a suboptimal BMI value (39.1% and 36.1%, respectively, in 2017 and 2018) are observed.*

7. Complications: *in 2018, CF-related liver disease without cirrhosis was the main complication both in patients aged less than 18 years (17.0% on average) and in adults (31.5%). CF-related diabetes was also frequent in CF adults (23.4%).*

8. Transplantation: *in 2017-2018, 83 patients received a double-lung transplantation. Median and range of age were 29.3 years (11.8-60.2) in 2017 and 29.1 (7.8-45.6) years in 2018. Median waiting times for lung transplantation in the two considered years were 8.6 and 7.7, respectively.*

9. Microbiology: *percentage of adult patients with chronic Pseudomonas aeruginosa infection was 51.3% in 2017 and 46.3% in 2018 vs 15.6% in 2017 and 10.2% in 2018 in paediatric age. Staphylococcus aureus infection is present in 53.4% and 53.5% of adult patients in 2017 and in 41.6% and 37.5% of paediatric patients in 2018.*

10. Mortality: *a total of 89 patients died in the 2017-2018 period (49 females); median age at death was 33.9 years in 2017 and 35.8 years in 2018 (transplanted patients are not included).*

CONCLUSIONS

The present report shows that the Italian CF population is growing (4,159 in 2010 vs 5,501 in 2018; +1,342). Quality of data collected has been improved by the drastic reduction of missing data, thanks to the new software for data collection. Median age of patients increased in the 2010-2018 period (17 years in 2010 vs 21.2 years in 2018). Paediatric death is a very rare event. A very low percentage of paediatric population was characterized by severe lung disease (FEV1% <40). Prevalence of adult patients is increasing (56.4% in 2018). Age at diagnosis is decreasing (4.2 months in 2017 vs 3.8 months in 2018). Median age at death (transplanted patients not included) was 33.9 in 2017 and 35.8 in 2018. RIFC is completely compliant with the GDPR (UE 2016/679 regulation) and its role in national and international CF communities is confirmed.

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 15 novembre 2020 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'Unità operativa complessa fibrosi cistica dell'Ospedale pediatrico "Bambino Gesù" (OPBG), la Società italiana per lo studio della fibrosi cistica (SIFC) e la Lega italiana fibrosi cistica ONLUS (LIFC) hanno rinnovato l'accordo di collaborazione scientifica con durata triennale. Questo accordo regola il flusso dei dati verso il Registro italiano fibrosi cistica (RIFC) da parte di tutti i centri FC e stabilisce le modalità mediante le quali ricercatori, clinici dei centri, aziende farmaceutiche e associazioni di pazienti possono accedere ai dati in esso contenuti.

COSA SI SAPEVA GIÀ

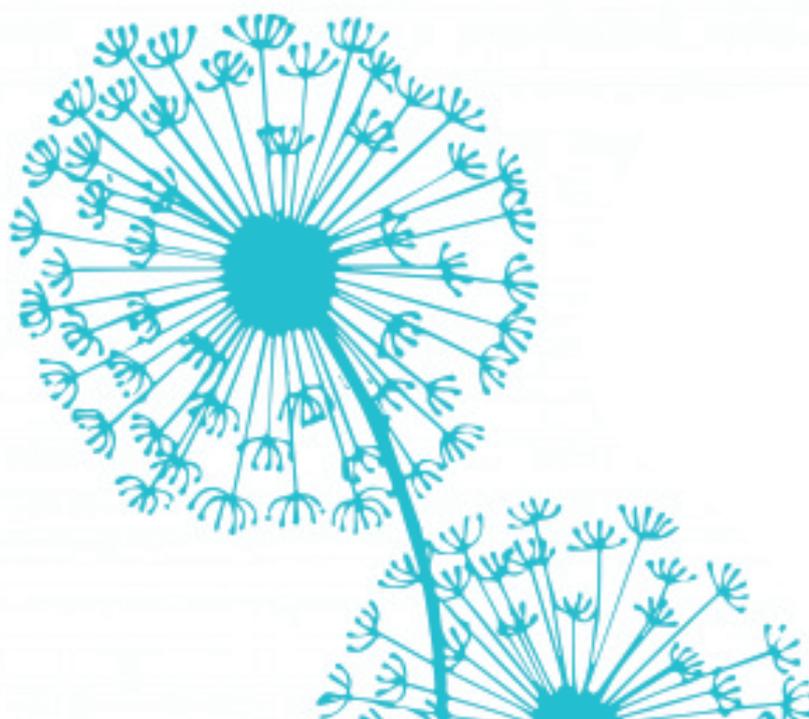
I rapporti precedenti¹⁻³ descrivevano dati su demografia, diagnosi, genetica, funzione respiratoria, nutrizione, trapianti, microbiologia e mortalità relativi a specifici anni di raccolta. In particolare, il rapporto 2015-2016 mostrava la condizione clinica del 95% della popolazione FC totale stimata. 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 68% dei pazienti aveva ricevuto una diagnosi di FC pri-

ma del compimento del secondo anno di vita. La percentuale di diagnosi effettuate in età adulta si aggirava intorno al 13%. Nel periodo 2015-2016, un totale di 74 pazienti erano stati sottoposti a trapianto bipolmonare; la loro età risultava compresa tra 8 e 52 anni, con un'età mediana al trapianto pari a 29,6 anni; il tempo mediano di attesa era stato di 17 mesi.

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 2017 e 2018.

Si riscontra un aumento del numero dei pazienti inseriti nel RIFC dal 2010 (4.159)³ al 2018 (5.501), con un'inclusione di dati relativi a 1.342 nuovi pazienti. La qualità dei dati raccolti e analizzati nel periodo 2010-2018 è migliorata e il numero di dati mancanti è notevolmente diminuito.¹⁻³ Continua l'aumento dell'età mediana dei pazienti FC; la mortalità in età pediatrica sta diventando un evento sempre più raro. I dati rappresentati in questo Rapporto mostrano che il registro è diventato un punto di riferimento nazionale e internazionale per pazienti FC e per la comunità scientifica, anche attraverso l'adozione e il rispetto di tutte le condizioni necessarie per essere conforme al nuovo regolamento GDPR (Regolamento UE 2016/679 del Parlamento europeo e del Consiglio) in tema di privacy.



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.⁴ 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 cogestione. 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.

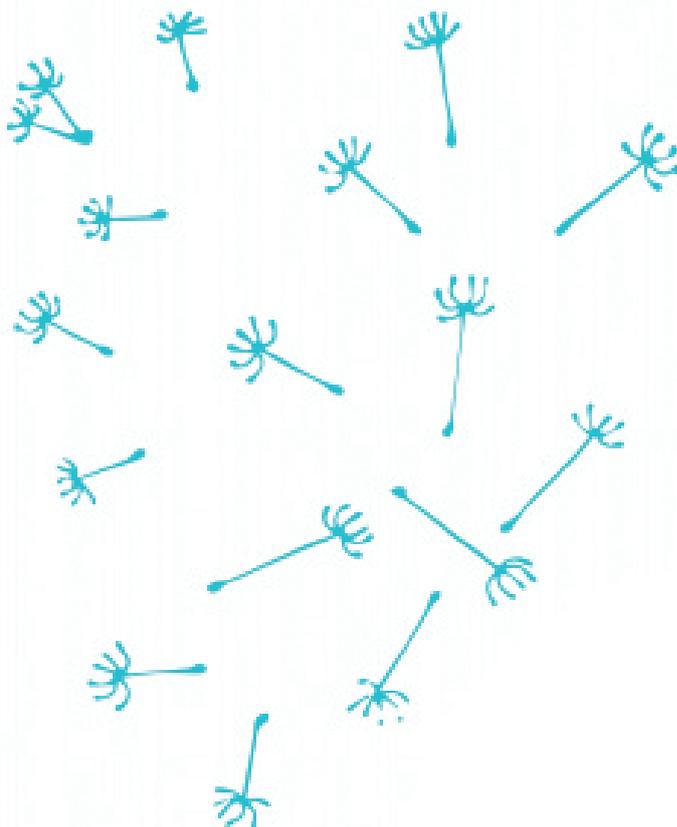
Le analisi sono state condotte sui pazienti con diagnosi confermata di fibrosi cistica. Il RIFC raccoglie anche informazioni su soggetti affetti da *CFTR-Related Disorders*, che non vengono considerate nella stesura di questo Rapporto.

CONTROLLO COMPLETEZZA E QUALITÀ DEL DATO

I dati che afferiscono al RIFC sono stati inviati all'ISS attraverso l'impiego di un software dedicato, sviluppato dall'ISS e adottato nel 2018. Questo software è stato 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, che raccolgono i dati tramite software propri.

Il nuovo software, che sostituisce il precedente (Camilla, Ibis Informatica), si avvale di una tecnologia *web-based* che permette l'invio di eventuali nuovi aggiornamenti a tutti gli utenti in tempo reale. La peculiarità del nuovo sistema consiste, inoltre, nel fatto che tutti i controlli di qualità (effettuati manualmente nella versione precedente) sono ora integrati nel software stesso e vengono effettuati al momento dell'inserimento del dato da parte dell'utente, consentendo di superare ulteriori controlli a valle dell'inserimento. Nello specifico, i controlli di qualità 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.



Come sempre, il RIFC si avvale della stretta collaborazione del registro europeo (ECFSPs' Registry, ECFSTracker),⁵ al quale si rifanno tutte le definizioni delle variabili usate nel presente Rapporto, a eccezione della "colonizzazione cronica", e al quale vengono puntualmente inviati i dati nazionali per contribuire alla stima epidemiologica internazionale. A livello europeo, inoltre, viene eseguito, come ormai consuetudine, il 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

Nel corso del 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

A oggi, il RIFC raccoglie informazioni sulla quasi totalità della popolazione affetta da FC in Italia. L'inserimento di un paziente all'interno di un registro di patologia è obbligatoriamente correlato alla presenza del suo consenso informato. Nel caso del RIFC, si è ottenuta una copertura stimata del 95%; il 5% residuo è imputato alla mancanza del consenso informato dichiarato dai Centri FC al Registro e all'assenza dei dati da parte dei centri FC operanti in Sardegna.

ELENCO DEI CENTRI DI RIFERIMENTO E DI SUPPORTO REGIONALE

ITALIAN REGIONAL REFERRAL AND SUPPORT CENTERS FOR CYSTIC FIBROSIS

Un totale di 29 Centri (regionale di riferimento, regionale di supporto e UOC “Bambino Gesù”) contribuisce a inviare i dati al RIFC. Di questi, 26 Centri FC hanno inviato i dati relativi agli anni 2017-2018 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
Brescia	Centro regionale di supporto per la fibrosi cistica, Regione Lombardia	Rita Padoan
Campobasso	Centro di riferimento per la fibrosi cistica, Regione Molise	Anna Maria Macchiaroli
Catania	Centro regionale di supporto per la fibrosi cistica (Spoke 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	Cesare Braggion
Genova	Centro di riferimento per la fibrosi cistica, Regione Liguria	Laura Minicucci
Grosseto	Centro regionale di supporto per la fibrosi cistica, Regione Toscana	Maria 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	E. 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	Salvatore Cucchiara, Serenella Bertasi
Roma	UOC fibrosi cistica, Ospedale pediatrico “Bambino Gesù”, Regione Lazio	Vincenzina Lucidi
Teramo	Centro di riferimento per la fibrosi cistica, Regione Abruzzo	Paolo Moretti
Torino	Centro di riferimento per la fibrosi cistica, Regione Piemonte e Valle D’Aosta	Elisabetta Bignamini
Trieste	Centro di riferimento per la fibrosi cistica, Regione Friuli Venezia Giulia	Massimo Maschio
Verona	Centro di riferimento per la fibrosi cistica, Regione Veneto	Corrado Vassanelli

Tabella 1. Elenco dei centri regionali per la fibrosi cistica. Anni 2017-2018.

Table 1. Italian regional cystic fibrosis centres. Period: 2017-2018.

I DATI RIFC 2017-2018 IN BREVE

2017-2018 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 2015-2016, nel 2018 si è registrato un incremento dei pazienti presenti nel Registro, che, in termini assoluti, passano da 5.362 pazienti nel 2016 a 5.501 nel 2018. Emerge, inoltre, un aumento dell'età mediana dei pazienti FC presenti nel Registro, che cresce da 21 anni nel 2016 a 21,4 nel 2017 e 21,2 nel 2018.

CARATTERISTICHE	2017			2018		
	MASCHI	FEMMINE	TOTALE	MASCHI	FEMMINE	TOTALE
Pazienti inclusi nel RIFC con diagnosi di fibrosi cistica						
n.	2.882	2.683	5.565	2.836	2.665	5.501
%	51,8	48,2	100,0	51,5	48,5	100,0
Età mediana dei pazienti						
anni	22,1	20,7	21,4	21,9	20,4	21,2
range	(0,1-80,5)	(0,0-85,1)	(0,0-85,1)	(0,1-81,5)	(0,1-78,6)	(0,1-81,5)
Età alla diagnosi						
mediana (mesi)	4,7	3,7	4,2	4,2	3,4	3,8
range (mesi)	(0,0-889,8)	(0,0-867,1)	(0,0-889,8)	(0,0-889,5)	(0,0-931,4)	(0,0-931,4)
mediana (anni)	0,39	0,31	0,35	0,35	0,28	0,32
range (anni)	(0,0-74,2)	(0,0-72,3)	(0,0-74,2)	(0,0-74,1)	(0,0-77,6)	(0,0-77,6)
media±DS (anni)	6,5±12,3	5,9±11,9	6,2±12,1	6,3±12,0	5,7±11,8	6,0±11,9
missing (n.)	26	25	51	54	55	109
missing (%)	0,90	0,93	0,92	1,90	2,06	1,98
Pazienti di età ≥18 anni, n (%)						
n.	1.696	1.484	3.180	1.685	1.482	3.167
%	58,8	55,3	57,1	59,4	55,6	57,6
Pazienti con almeno una mutazione F508del su un allele						
n.	1.921	1.820	3.741	1.928	1.826	3.754
%	66,8	68,0	67,4	68,1	68,7	75,2
Nuove diagnosi						
n.	86	76	162	62	80	142
%	2,98	2,83	2,91	2,2	3,0	2,6
età mediana alla diagnosi (mesi)	1,9	2,0	2,0	3,9	2,2	3,0
range (mesi)	(0,0 - 723,6)	(0,0 - 773,6)	(0,0 - 773,6)	(0,0 - 609,6)	(0,0 - 820,0)	(0,0 - 820,0)
età mediana alla diagnosi (anni)	0,16	0,17	0,17	0,32	0,18	0,25
range (anni)	(0,0-60,3)	(0,0-64,5)	(0,0-64,5)	(0,0-50,8)	(0,0-68,3)	(0,0-68,3)
Pazienti deceduti						
n.	20	31	51	20	18	38
%	0,69	1,15	0,92	0,71	0,68	0,69
età mediana al decesso (anni)	40,8	32,5	34,7	36,8	31,6	33,2
range (anni)	(9,5-74,3)	(8,5-61,3)	(8,5-74,3)	(21,0-68,7)	(12,8-57,2)	(12,8-68,7)
età mediana al decesso esclusi i pazienti trapiantati (anni)	38,0	33,4	33,9	31,0	36,0	35,8
range esclusi i pazienti trapiantati (anni)	(17,5-74,3)	(8,5-61,3)	(8,5-74,3)	(21,0-68,7)	(19,6-57,2)	(19,6-68,7)

Tabella 2. Sintesi dei dati Registro italiano fibrosi cistica. Anni 2017-2018.

Table 2. Summary of Italian Register Cystic Fibrosis data report. Period: 2017-2018.

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.

Nel corso dei due anni, per alcuni centri si è verificato un aumento del numero di pazienti, mentre per altri una diminuzione (tabella 3). Questa diminuzione del numero di pazienti è dovuta, nella maggioranza dei casi, al minor numero di consensi informati raccolti dai Centri nella fase di adozione del nuovo software, modificati nei termini di privacy (Regolamento UE 2016/679 – GDPR) rispetto a quelli adottati in precedenza.

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 e per genere rimane sostanzialmente invariata rispetto ai dati pubblicati nel Rapporto 2015-2016.1

La percentuale di maschi e femmine sul totale dei pazienti per gli anni 2017-2018 si attesta, rispettivamente, in media al 51,65% e al 48,25%. Si continua a registrare un aumento costante dei pazienti adulti per entrambi i generi (il 57,6% 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. Si mette in evidenza che, nel 2018, alla quarta classe di età (18-35) appartiene il 35,2% dei pazienti, mentre all'ultima classe (≥ 36) appartiene il 22,4%.

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 generi. La forbice si allarga progressivamente dall'anno 2012.

Nella **figura 3** viene riportata la prevalenza regionale di FC per 100.000 residenti per gli anni 2017 e 2018. 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 alla non trasmissione dei dati al RIFC.

La distribuzione per età della popolazione di pazienti FC risulta diversa da quella della popolazione italiana (fonte: Istat 2018). Si nota che, per le classi di età più giovani, la quota dei pazienti FC è maggiore; l'invecchiamento della popolazione italiana risulta, invece, evidente osservando l'elevata quota delle classi di età più anziane. Si conferma, in ogni caso, la presenza di pazienti FC anche nella sesta e settima decade di vita.

REGIONE	CENTRO	PAZIENTI PER ANNO (n.)	
		2017	2018
Piemonte	Orbassano (AD)	141	106
	Torino	240	243
Liguria	Genova	212	210
Lombardia	Brescia	141	149
	Milano (AD)	312	289
	Milano (PED)	545	510
Veneto	Verona	735	707
Friuli Venezia Giulia	Trieste	84	87
Emilia-Romagna	Cesena	168	169
	Parma	143	141
Toscana	Grosseto	24	29
	Firenze	324	301
	Livorno	14	23
Marche	Ancona	147	163
Umbria	Gubbio	52	61
Lazio	Roma (CRR)	411	447
	Roma (OPBG)	252	263
Abruzzo	Teramo	89	97
Campania	Napoli (AD)	261	229
	Napoli (PED)	134	139
Basilicata	Potenza	137	125
Puglia	Bari	254	234
	Cerignola	107	125
Calabria	Lamezia Terme	101	65
Sicilia	Messina	229	238
	Palermo	226	247
	Catania	71	100
Molise	Campobasso	11	4
Italia		5.565	5.501

AD: adulti

PED: pazienti pediatrici

CRR: centro di riferimento regionale

OPBG: Ospedale pediatrico "Bambino Gesù"

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.

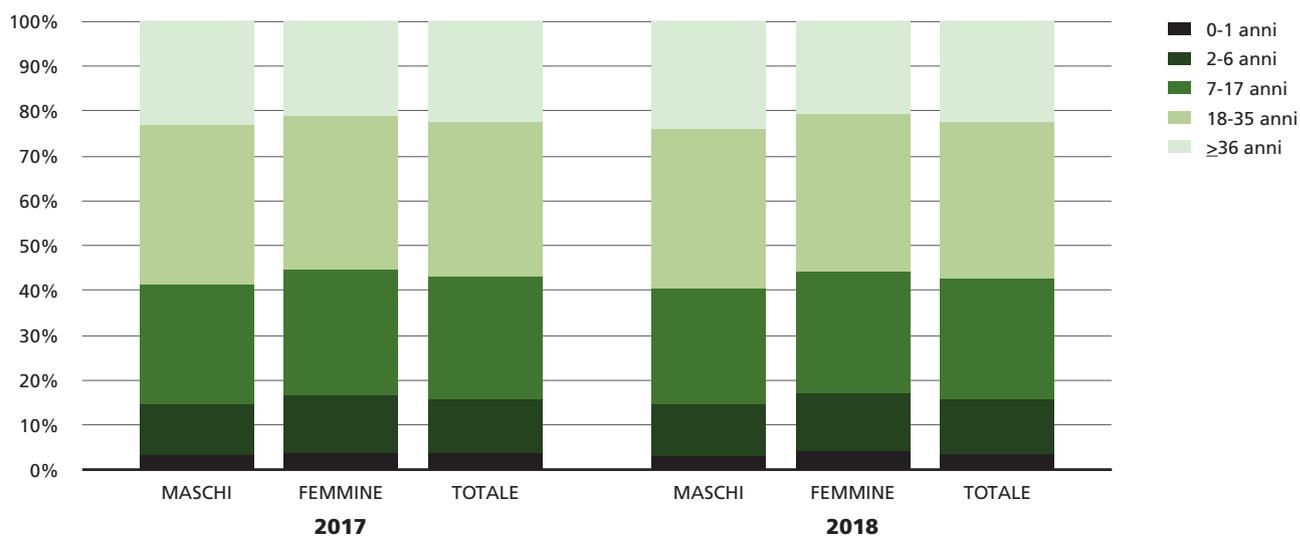


Figura 1. Pazienti con diagnosi di fibrosi cistica, per classi di età, genere e anno. Anni 2017-2018.
Figure 1. Cystic fibrosis patients, by age, gender, and year. Period: 2017-2018.

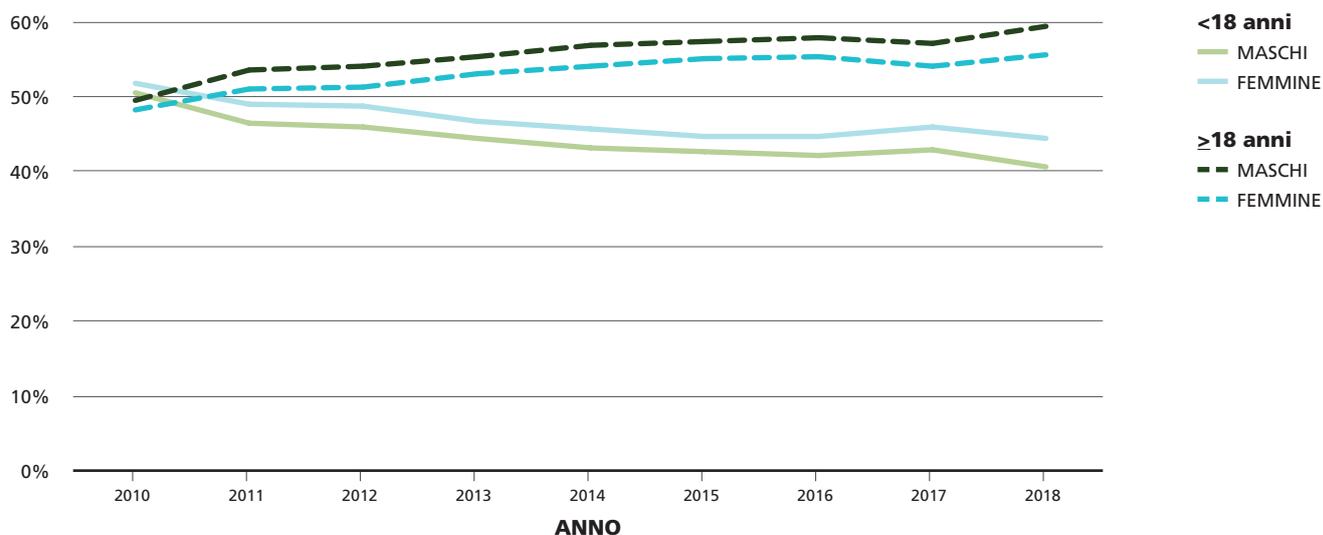
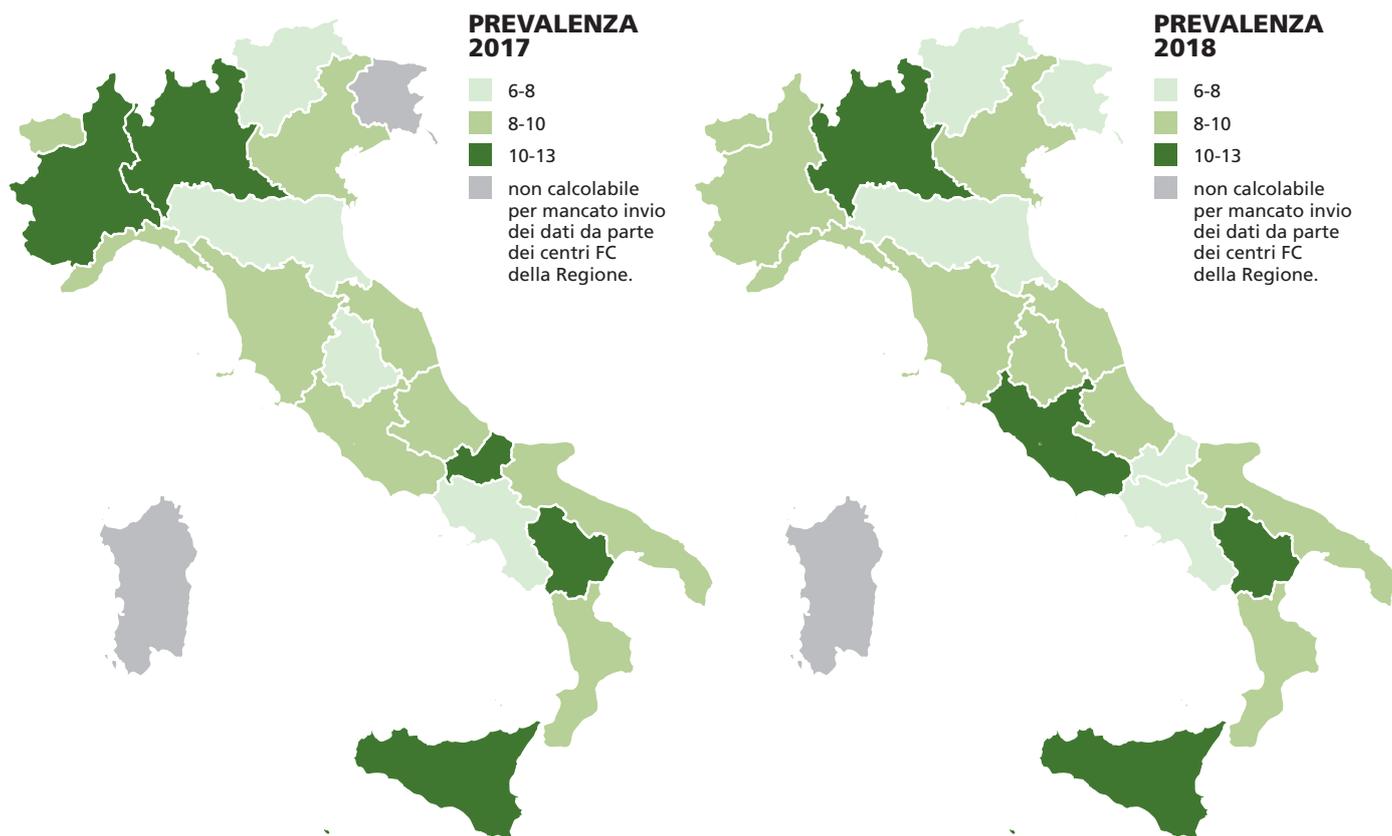


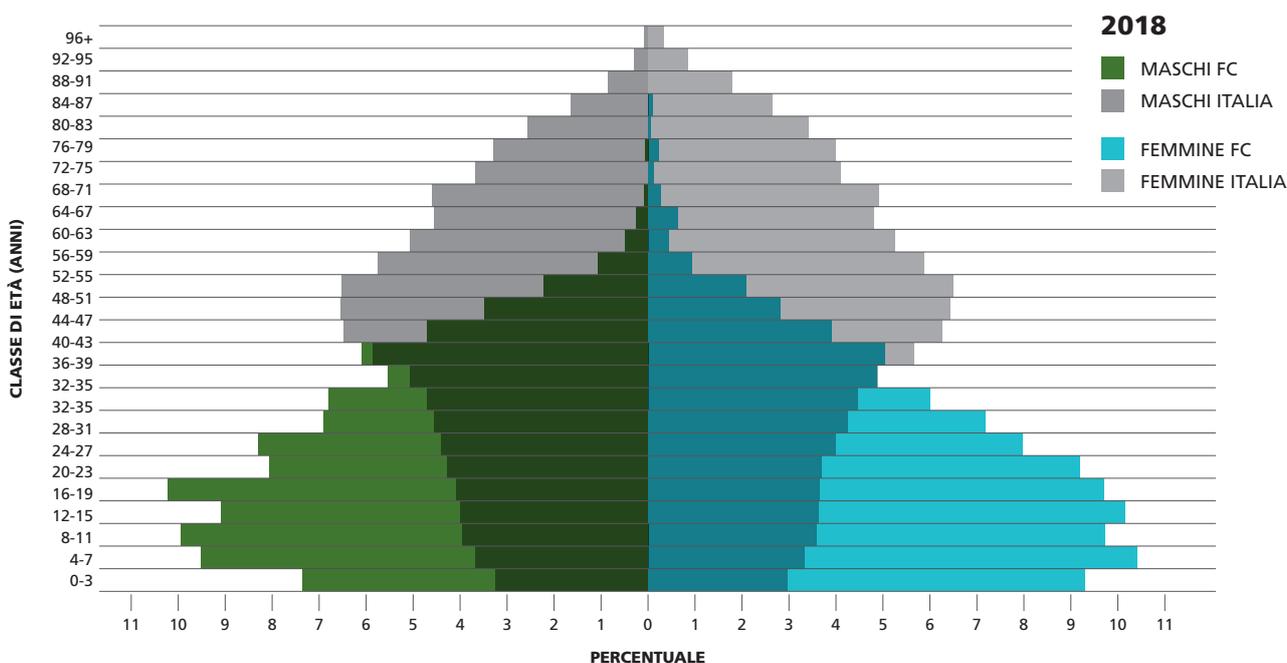
Figura 2. Distribuzione dei pazienti con fibrosi cistica secondo gruppi di età, genere e anno. Anni 2010-2018.
Figure 2. Cystic fibrosis patients' distribution, by age group, gender, and year. Period: 2010-2018.



Fonte: Istat 2017-2018

Figura 3. Stima della prevalenza di fibrosi cistica per regione di residenza. Dati Istat su popolazione media residente (A) nel 2017 e (B) nel 2018. (La prevalenza, su base regionale, è stata calcolata con la formula pazienti FC x100.000 residenti nell'anno 2017 e 2018).

Figure 3. CF prevalence estimated per Italian region of residence. Reference: average population registered by the Italian National Institute of Statistics in (A) 2017 and (B) 2018.



Fonte: Istat 2018

Figura 4. Piramide dell'età dei pazienti con fibrosi cistica vs popolazione italiana. Anno 2018.

Figure 4. Distribution of cystic fibrosis patients, by age vs Italian population. Year 2018.

SEZIONE 2 / DIAGNOSI

SECTION 2 / DIAGNOSIS

Dai dati del 2018 emerge che la maggior parte dei pazienti (il 70,9%) ha ricevuto una diagnosi di FC prima del compimento del secondo anno di vita (**figura 5**). Non si registra alcuna differenza tra maschi e femmine nelle fasce di età alla diagnosi prese in considerazione. La percentuale di diagnosi effettuate in età adulta non è comunque trascurabile e costituisce circa il 12% della popolazione totale.

Il *gold standard* per la diagnosi di FC è il test del sudore supportato da evidenze cliniche; il test del sudore risulta patologico per valori uguali o superiori a 60 mEq/L di cloro sudorale.⁶

Dall'analisi dei dati emerge che, nel 2018, il 92,6% dei pazienti è stato sottoposto ad almeno un test del sudore mediante dosaggio del cloro (*missing*: 7,4%). Dai dati del RIFC si nota, inoltre, che il 41,5% dei pazienti è stato sottoposto anche al test per il dosaggio del NaCl.

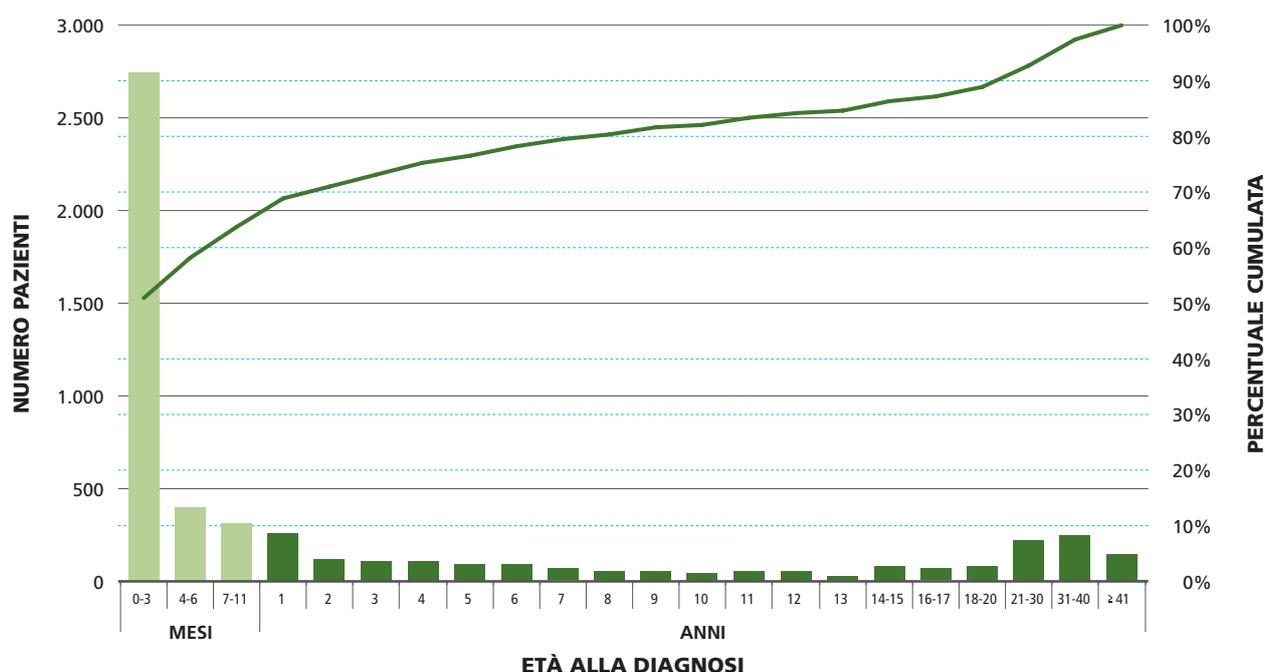


Figura 5. Età alla diagnosi dei pazienti con fibrosi cistica* presenti nel RIFC (n. 5.416). Anno 2018.
Figure 5. Age at diagnosis of patients included within ICFR (No. 5,416). Year 2018.

* Dalle analisi sono stati esclusi 130 pazienti i cui dati risultano *missing* per l'informazione "età alla diagnosi"

SEZIONE 3 / NUOVE DIAGNOSI

SECTION 3 / NEW DIAGNOSIS

Le nuove diagnosi relative al 2017 e 2018 sono state 162 e 142, rispettivamente (**figura 6**). Dunque, il numero delle nuove diagnosi per anno si mantiene in linea con quello osservato negli anni precedenti (nel 2016 erano 153).¹ La stima dell'incidenza della fibrosi cistica è stata calcolata rapportando, per ciascun anno del periodo 2017-2018, il numero delle diagnosi dei nati nell'anno al numero dei nati vivi nello stesso anno (dati Istat). Nel 2017, è stata stimata un'incidenza di FC del 19,2 per 100.000 nati vivi (1 su 5.214); nel 2018, invece, un'incidenza del 18,4 per 100.000 nati vivi (1 su 5.442) (**tabella 4**).

Negli anni, l'incidenza è stata rivalutata sulla base delle nuove diagnosi registrate negli anni successivi.

La **figura 6** mostra che nel periodo considerato il 67,9% (nel 2017) e il 65,5% (nel 2018) dei pazienti riceve una diagnosi prima del compimento del secondo anno di vita. È utile, tuttavia, sottolineare che circa il 21,6% dei pazienti nel 2017 e 18,3% nel 2018 ha ricevuto una diagnosi di fibrosi cistica in età adulta (età ≥ 18 anni). Questo dato dimostra ancora una volta la maggiore sensibilità della comunità medica a porre il sospetto diagnostico di fibrosi cistica anche in età adulta; inoltre, fa emergere la necessità di una verifica del programma di screening neonatale.

La percentuale dei pazienti diagnosticati entro i primi 24 mesi di vita (**figura 7**) con screening neonatale positivo

aumenta ancora nel 2018 sia rispetto al valore osservato nel 2011 (72,5%) sia rispetto a quello riportato nel 2016 (83,7%); nello specifico, raggiunge il 97% nel 2017 e il 91,3 nel 2018. 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 il 96% della popolazione neonatale italiana.⁷

Rispetto a quanto osservato nel 2016, dove persisteva ancora una quota del 10% di pazienti 0 e 2 anni non sottoposti a screening neonatale, nel 2017 e nel 2018 tutti i nati sono stati sottoposti a screening (**figura 8**).

Per una quota di soggetti (29,4% nel 2017 e 17,4% nel 2018) che ha ricevuto una diagnosi fra i 2 e i 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, analisi genetica) della malattia.

La **figura 9** riporta la distribuzione dei neonati con fibrosi cistica diagnosticati per l'ileo da meconio. Nel periodo 2017-2018, sono nati 168 soggetti con FC, di cui 20 diagnosticati per ileo da meconio, pari all'11,9% dei nati. Il dato è in linea con la letteratura.^{4,9,10}

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
Totale	3.888.392	22,7	883	1 su 4.299

*Dati Istat

Tabella 4. Incidenza di fibrosi cistica in Italia per anno (2011-18).

Table 4. Italian CF incidence per year (2011-18).

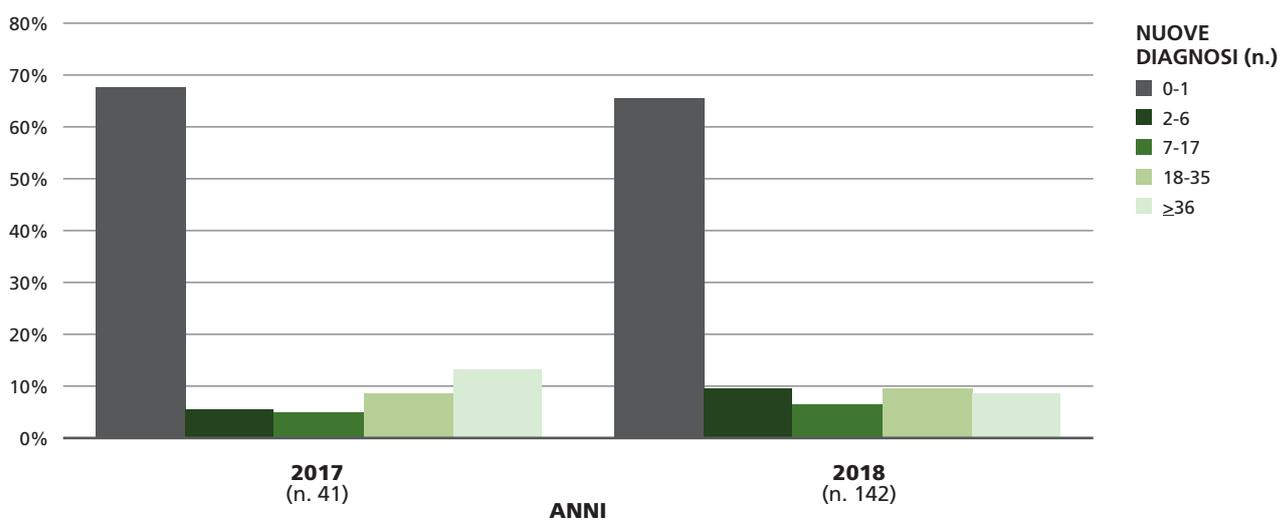


Figura 6. Nuove diagnosi, per età alla diagnosi e per anno. Anni 2017-2018.
Figure 6. Distribution of new diagnoses, by age at diagnosis and year. Period: 2017-2018.

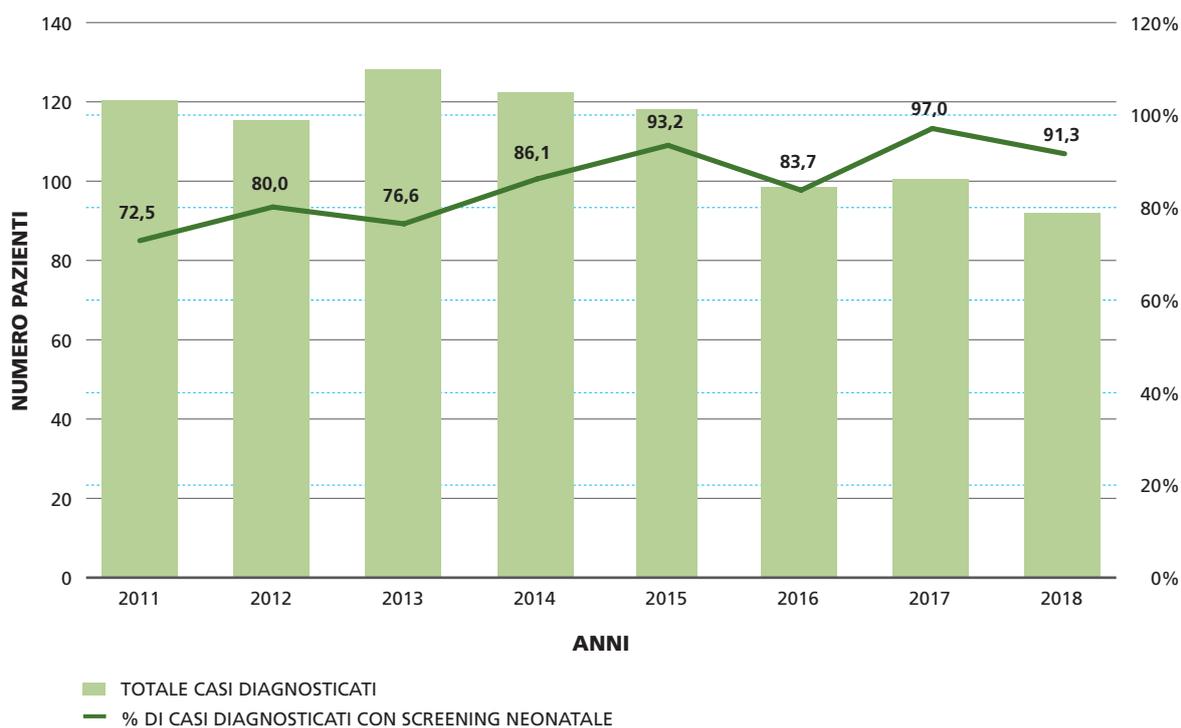


Figura 7. Nuovi casi diagnosticati mediante screening neonatale in bambini di età 0-24 mesi, per anno. Anni 2011-2018.
Figure 7. New diagnosis by neonatal screening distribution in newborn (0-24 months), by year. Period: 2011-2018.

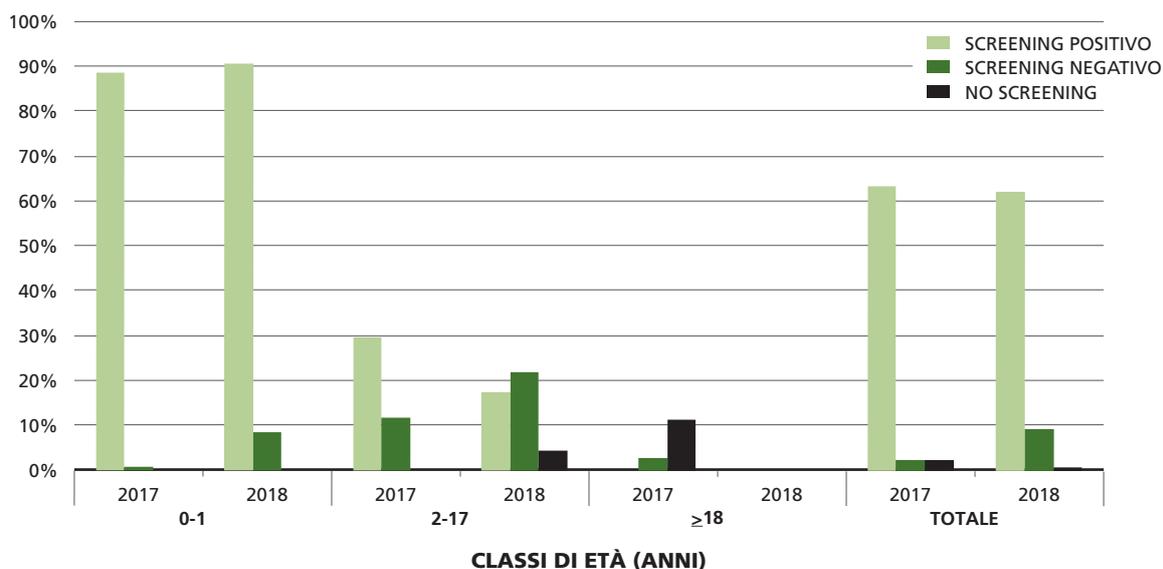


Figura 8. Nuove diagnosi: screening neonatale, per classi di età e per anno. Anni 2017-2018.
Figure 8. New diagnosis: newborn screening, by age and year. Period: 2017-2018.

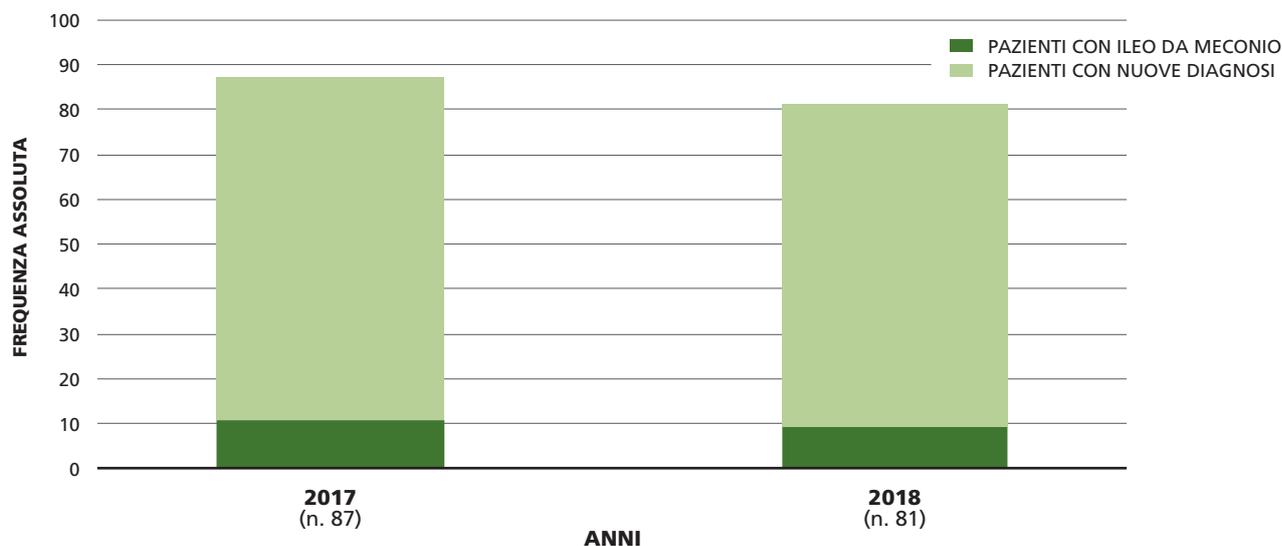


Figura 9. Numerosità* delle nuove diagnosi, per anno di nascita e numerosità dei soggetti con ileo da meconio. Anni 2017-2018.
Figure 9. Number of new diagnosis (newborns in the considered year), by year of birth and number of patients with meconium ileus. Period: 2017-2018.

* Numero di pazienti nati nell'anno.

SEZIONE 4 / GENETICA

SECTION 4 / GENETICS

I dati relativi alla sezione genetica sono riferiti al solo anno 2018, 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 (44,6%). Come confermato dai dati del registro europeo,¹⁰ in Italia viene identificata una maggior percentuale di pazienti portatori delle mutazioni N1303K (5,5%), G542X (4,8%), 2789+5G>A (2,9%) e 2183AA->G (1,9%). Complessivamente, nella popolazione italiana, gli alleli con frequenza minore dello 0,5% sono 465 nel 2017 e 536 nel 2018.

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 68,76% dei pazienti è portatore di almeno una mutazione F508del del gene CFTR. Rispetto ai dati rappresentati nel Rapporto precedente, si è no-

tata una riduzione di circa il 50% dei pazienti con almeno un allele non identificato (3,3% nel 2018 *vs* 7% nel 2016); il miglioramento osservato è merito del lavoro effettuato dai centri che è risultato nel 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 180 pazienti, di cui 5 in omozigosi.

La **tabella 8** mostra la frequenza dei soggetti con mutazione F508del in omozigosi (20,8%) e in eterozigosi composta (47,5%). Tale frequenza si discosta dai dati europei, i

MUTAZIONE	NOME CDNA	NOME PROTEINA	CLASSE DI MUTAZIONE	2018	
				n.	%
F508del	c.1521_1523delCTT	p.Phe508del	2	4.902	44,65
N1303K	c.3909C>G	p.Asn1303Lys	2	609	5,55
G542X	c.1624G>T	p.Gly542X	1	527	4,80
2789+5G>A	c.2657+5G>A		5	320	2,96
W1282X	c.3846G>A	p.Trp1282X	1	210	1,91
2183AA->G	c.2051_2052delAAinsG	p.Lys684SerfsX38	1	202	1,84
D1152H	c.3454G>C	p.Asp1152His	4	195	1,78
1717-1G->A	c.1585-1G>A		1	176	1,60
TG12-T5	c.[1210-12[5];1210-34TG[12]]			170	1,55
3849+10kbC->T	c.3718-2477C>T		5	148	1,35
R1162X	c.3484C>T	p.Arg1162X	1	135	1,23
R553X	c.1657C>T	p.Arg553X	1	125	1,14
G85E	c.254G>A	p.Gly85Glu		119	1,08
L1077P	c.3230T>C	p.Leu1077Pro	2	87	0,79
R347P	c.1040G>C	p.Arg347Pro	4	82	0,75
G1244E	c.3731G>A	p.Gly1244Glu	3	78	0,71
4382delA	c.4251delA	p.Glu1418ArgfsX14	6	74	0,67
P5L	c.14C>T	p.Pro5Leu	2	69	0,63
R1066H	c.3197G>A	p.Arg1066His	2	67	0,61
T338I	c.1013C>T	p.Thr338Ile	4	60	0,55
4016insT	c.3884_3885insT	p.Ser1297PhefsX5	1	59	0,54
R1158X				55	0,50
unknown				213	1,94

* 12 pazienti (24 alleli) sono stati esclusi dalle analisi, in quanto mancanti (*missing*) di informazione "mutazione".

Tabella 5. Mutazioni con frequenza allelica $\geq 0,5\%$ (n. 5.501; alleli 11.002). * Anno 2018.

Table 5. Mutation with allelic frequency $\geq 0,5\%$ (No. 5,501; allels 11,002). * Year 2018.

quali riportano il 41% dei soggetti omozigoti e il 41% eterozigoti composti per la mutazione F508del.¹⁰ Inoltre, lo 0,8% dei pazienti presenta mutazioni con funzione residua in omozigosi, mentre il 7,7% in eterozigosi composta (non con F508del). Complessivamente, il 16,9% 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	2018	
	n.	%
F508del	3.774	68,76
N1303K	579	10,55
G542X	497	9,05
2789+5G>A	308	5,61
W1282X	201	3,66
2183AA->G	197	3,59
D1152H	189	3,44
1717-1G->A	171	3,12
TG12-T5	169	3,08
3849+10kbC->T	144	2,62
R1162X	122	2,22
R553X	122	2,22
G85E	115	2,10
L1077P	85	1,55
G1244E	76	1,38
R347P	75	1,37
4382delA	72	1,31
P5L	69	1,26
R1066H	64	1,17
4016insT	59	1,07
T338I	59	1,07
unknown	183	3,3

Tabella 6. Numero di pazienti portatori di almeno una mutazione con frequenza allelica $\geq 1\%$ (n. 5.489). Anno 2018.

Table 6. Number of patients carrying at least one mutation with an allelic frequency $\geq 1\%$. (No. 5.489). Year 2018.

MUTAZIONE GATING	2018	
	n.	%
G1244E	76	1,4
G178R	32	0,6
G1349D	26	0,5
S549R	23	0,4
S549N	10	0,2
G551D	8	0,1
S1251N	5	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. 180, 3,25%). Anno 2018.

Table 7. Number of patients with at least one class III gating mutation (No. 180, 3.25%). Year 2018.

GENOTIPO	2018	
	n.	%
F508del / Altro*	2.145	39,1
Altri genotipi	1.269	23,1
F508del / F508del	1.148	20,9
F508del / Funzione residua	461	8,4
Funzione residua/Altro*	419	7,6
Funzione residua/Funzione residua	47	0,9
F508del / Funzione Minima	1432	26,1
Funzione Minima/ Funzione Minima	632	11,5
Funzione Minima / Altro**	2235	40,7
Funzione Residua / Altro**	880	16,0
F508del / Gating	99	1,8
Gating / Altro**	175	3,2
F508del / Unknown	71	1,3

*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 2018.

Table 8. Prevalence of homozygous and compound heterozygous patients F508del carriers and residual function carriers (No. 5,489). Year 2018.

MUTAZIONE TIPO "STOP"	2018	
	n.	%
G542X	497	9,1
W1282X	201	3,7
R1162X	122	2,2
R553X	122	2,2
R1158X	53	1,0
E585X	48	0,9
S1455X	21	0,4
E831X	16	0,3
Q1476X	11	0,2
R709X	9	0,2
Q220X	9	0,2
L732X	8	0,1
Y849X	8	0,1
R785X	8	0,1

NOTA: Omozigosi (mutazione stop/mutazione stop): 58

Tabella 9. Numero di pazienti portatori di almeno una delle mutazioni "non senso" (*stop codon*) (n. 1.133; 20,6%) con frequenza allelica $\geq 0,1\%$ (n. 5.489). Anno 2018.

Table 9. Number of patients with at least one "non-sense" mutation (*stop codon*) (No. 1,133; 20.6%) with allelic frequency $\geq 0.1\%$ (No. 5,489). Year 2018.

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 FEV₁ prevista e calcolata utilizzando le equazioni di riferimento della Global Lung Initiative.¹¹

Sono stati esclusi dalle analisi tutti i pazienti sottoposti a trapianto bipolmonare o che abbiano riportato valori di FEV₁% ritenuti incongruenti (FEV₁% >160%) o con dato mancante.

La funzione respiratoria è considerata:

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

Nella **figura 10** sono riportati i valori medi di FEV₁% nelle diverse classi di età per gli anni 2011-2018: l'andamento della curva descrive la progressiva riduzione dall'età adolescenziale, in accordo con la storia naturale della malattia. La sovrapposizione delle curve negli anni oggetto dell'analisi mostra un miglioramento della funzione pol-

monare in tutte le età. In particolare, si sottolinea che la maggior parte delle persone di età >18 anni ha ora una percentuale di FEV₁ prevista maggiore o uguale a 70.

L'apparente rallentamento del declino della mediana del FEV₁% 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.

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

In particolare, nel 2018, per i pazienti di età compresa fra i 6 e i 17 anni, il 90,5% dei pazienti ha un valore di FEV₁% uguale o superiore al 70%, mentre la percentuale di soggetti con funzione respiratoria gravemente compromessa (FEV₁% <40%) è pari all'1,2%.

Nella **figura 12**, che riporta la distribuzione dei valori di FEV₁% per fasce di gravità e di età per il solo anno 2018 (i risultati relativi al 2017 sono sovrapponibili a quelli del 2018), è evidente la progressiva riduzione della quota di soggetti con funzione respiratoria normale/mild (FEV₁% ≥70%) dal 73,6% nella fascia di età 18-21 anni al 47,2% dei soggetti di età superiore o uguale ai 38 anni. Contem-

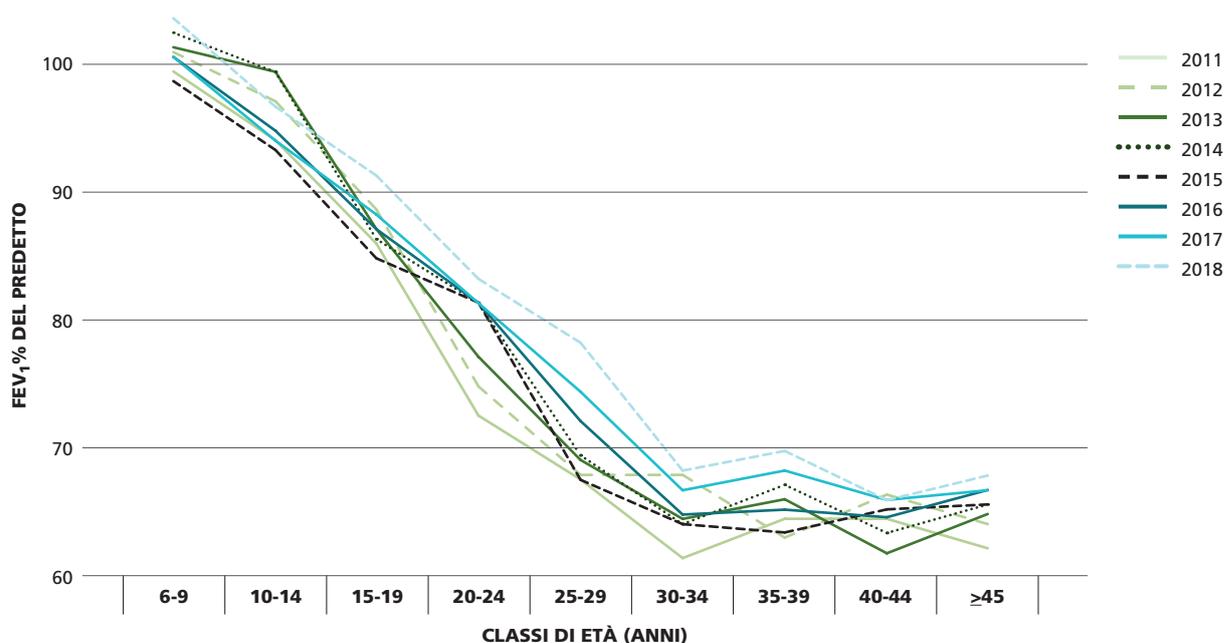


Figura 10. FEV₁%: valori medi per classi di età in pazienti di età ≥6 anni non sottoposti a trapianto polmonare. Anni 2011-2018.

Figure 10. FEV₁%: median values by age classes in patients aged ≥6 years who have never had a lung transplant. Years 2011-2018.

poraneamente, la quota di pazienti con grave compromissione respiratoria ($FEV_1\% < 40\%$) aumenta progressivamente dal 6,9% al 14,5%.

Nella **figura 13** viene invece mostrato, per il 2018, la distribuzione dei valori di $FEV_1\%$ per classi di età 6-11, 12-17 e ≥ 18 anni. La mediana di $FEV_1\%$ è del 110,4%

tra gli individui di età compresa tra 6 e 11 anni e 94,3% nei pazienti di età compresa fra 12 e 17 anni. Circa la metà degli adulti ha una mediana di $FEV_1\%$ superiore al 70,0%, 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_1 al 50,0%.

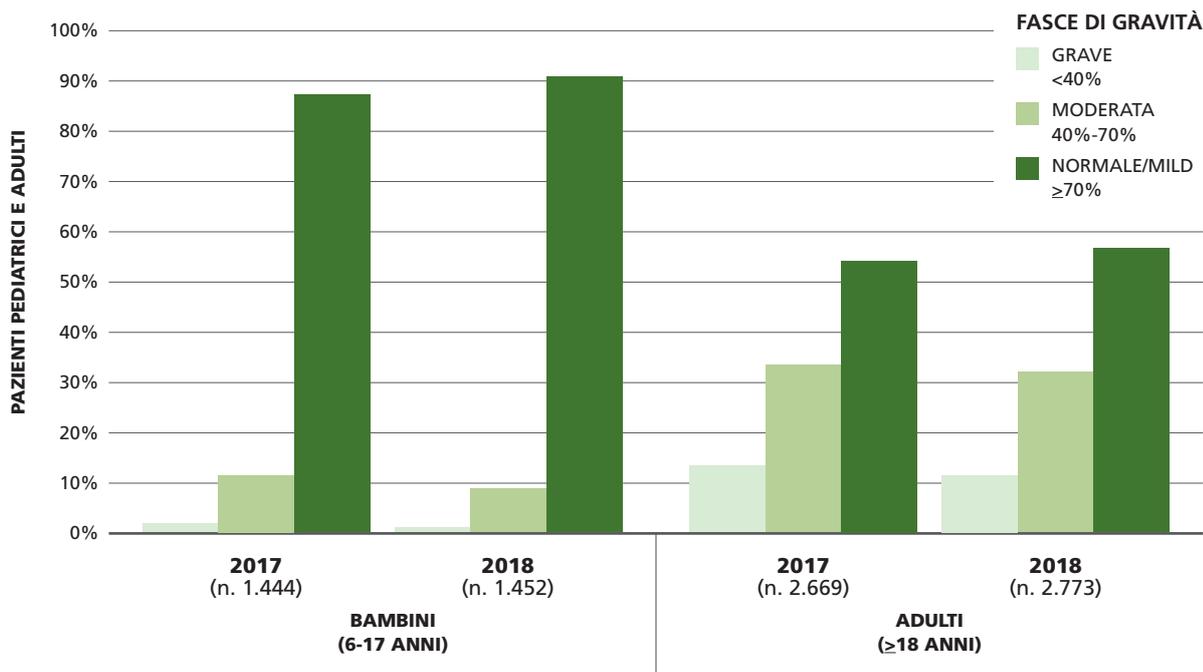


Figura 11. Distribuzione dei pazienti pediatrici (6-17 anni) e adulti (≥ 18 anni), per fasce di gravità della malattia. Anni 2017 e 2018.
Figure 11. Distribution of patients aged 6-17 years and ≥ 18 years, by class of disease severity. Period: 2017-2018.

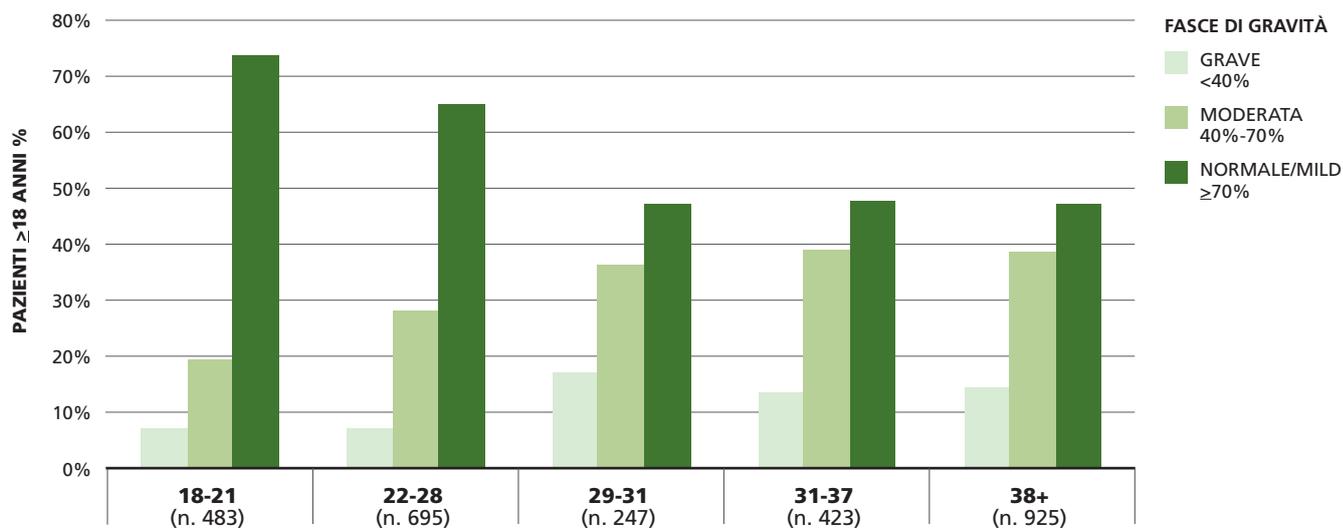


Figura 12. Distribuzione dei pazienti adulti (≥18 anni), per fasce di gravità e classi di età. Anno 2018.
Figure 12. Distribution of patients aged ≥18 years, by class of disease severity and age group. Year 2018.

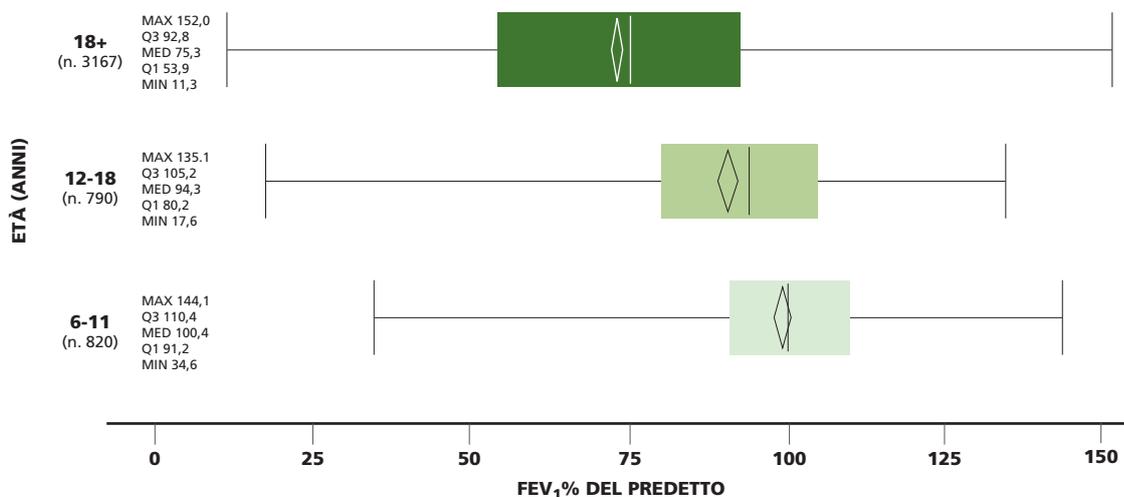


Figure 13. Valori di FEV₁% nei pazienti appartenenti alle fasce di età 6-11, 12-17 e ≥18 anni. Anno 2018.
Figure 13. FEV₁% for patients included in 6-11, 12-17, and ≥18-year age groups. Year 2018.

SEZIONE 6 / NUTRIZIONE

SECTION 6 / NUTRITION

Gli indicatori presi in considerazione per valutare lo stato nutrizionale dei pazienti sono gli stessi adottati dagli autori di *report* sui dati di altri registri FC (per esempio, il registro della Cystic Fibrosis Foundation) 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.

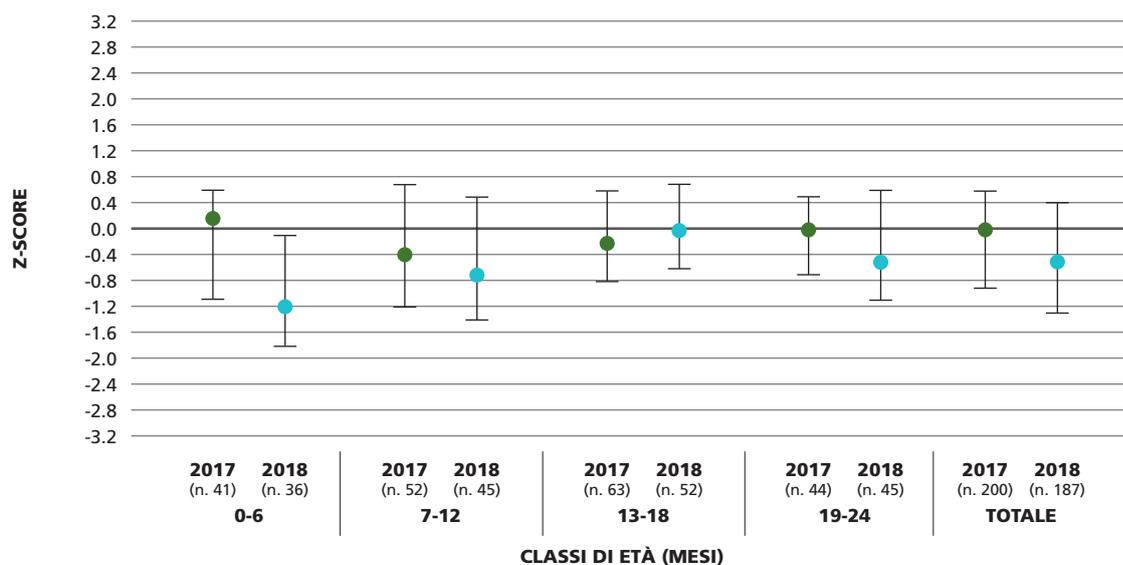
Gli indicatori sono stati standardizzati mediante il calcolo degli z-score, utilizzando le tabelle di crescita del CDC (WHO Growth standard¹² per i pazienti di età inferiore a due anni e CDC Growth Charts¹³ per i pazienti di età superiore ai due anni). Lo z-score indica lo scostamento del valore dell'indicatore rilevato nel paziente rispetto al valore medio relativo a una popolazione di riferimento, a parità di età e genere. 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 media¹⁴ 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), per gli anni 2017-2018, è maggiore nei primi 12 mesi di vita. Infatti, 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. Nelle altre fasce d'età, questa riduzione è accompagnata da un graduale aumento della quota di bambini al di sopra del 50° percentile.

Dalle **figure 16 e 17** si evince che, fino a due anni, i bambini con FC presentano valori di lunghezza per età notevolmente più bassi rispetto alla popolazione di riferimento. Dalla **figura 18** si nota che il valore mediano per tutte le



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 2017-2018.

Figure 14. Weight for length z-score (0-24 months): quartiles, by age group (in months) and year. Period: 2017-2018.

classi di età è prossimo allo zero; ciò si traduce in uno stato di nutrizione adeguato. Inoltre, si evince che il periodo adolescenziale risulta ancora 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, anche se lievemente (-0,2).

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

Considerando come ottimale un IMC di 23 per i maschi e di 22 per le femmine,¹⁵ per entrambi i generi si osserva una percentuale (>20%) di pazienti con un IMC che indica sottopeso (**figura 21**) e, in particolare, i pazienti di genere femminile risultano sensibilmente più sottopeso rispetto a quelli di genere maschile, in linea con gli anni precedenti.

I grafici che seguono (**figura 22 e 23**) confermano la già nota relazione positiva tra lo stato nutrizionale e la FEV₁% sia per i pazienti pediatrici sia per gli adulti.

L'importanza di un buono stato nutrizionale per mantenere una normale funzione respiratoria è ormai ben nota per i pazienti FC. Questa affermazione è confortata anche dai dati italiani di relazione fra centile di IMC e FEV₁% nella popolazione di età pediatrica (**figura 22**) e dalla relazione fra IMC e FEV₁% nella popolazione adulta (**figura 23**). Infatti, il valore medio di FEV₁% è superiore al 93% nei soggetti con centile di IMC a partire dal 25° centile per i soggetti di età inferiore ai 18 anni, mentre nei pazien-

ti adulti il valore medio di FEV₁% è superiore al 70% per i pazienti con IMC nella norma, sia per i maschi sia per le femmine. Per i pazienti adulti è evidente che la malnutrizione (IMC <18,5 kg/m²) si accompagna a un aggravamento della funzione respiratoria.

La **figura 23** mostra la stretta correlazione fra FEV₁% e IMC nella popolazione FC adulta. A un IMC normale o maggiore corrisponde una funzione respiratoria nella norma documentando la grande importanza della prevenzione della malnutrizione nella cura della FC. Nella popolazione pediatrica (**figura 22**) non si osservano ancora gli effetti negativi della malnutrizione sulla funzione respiratoria: infatti, anche i soggetti con IMC <10° percentile presentano una buona funzione respiratoria (FEV₁% >70%).

La **figura 24** riporta la distribuzione dei pazienti malnutriti di età compresa tra i 2 e i 17 anni per genere. Nel 2017, i maschi mostrano una maggiore malnutrizione nella fascia d'età compresa tra i 2 e i 7 anni. In generale, per i maschi il periodo adolescenziale risulta il più critico. In particolare, nei due anni di studio, come nei precedenti,¹⁻³ fra gli adolescenti (12-17 anni) la prevalenza di maschi malnutriti è sempre maggiore rispetto alla prevalenza delle femmine malnutrite. Fra i bambini di 2-7 anni, la prevalenza delle bambine malnutrite è maggiore (nel 2018) rispetto a quella dei maschi; fra i bambini di 8-11 anni, la differenza fra i due gruppi di popolazione si assottiglia.

Si osserva un miglioramento nella situazione nutrizionale nel 2018 per entrambi i generi nella fascia d'età 12-17 anni, con netta riduzione dei pazienti con z-score di IMC inferiore alle due DS.

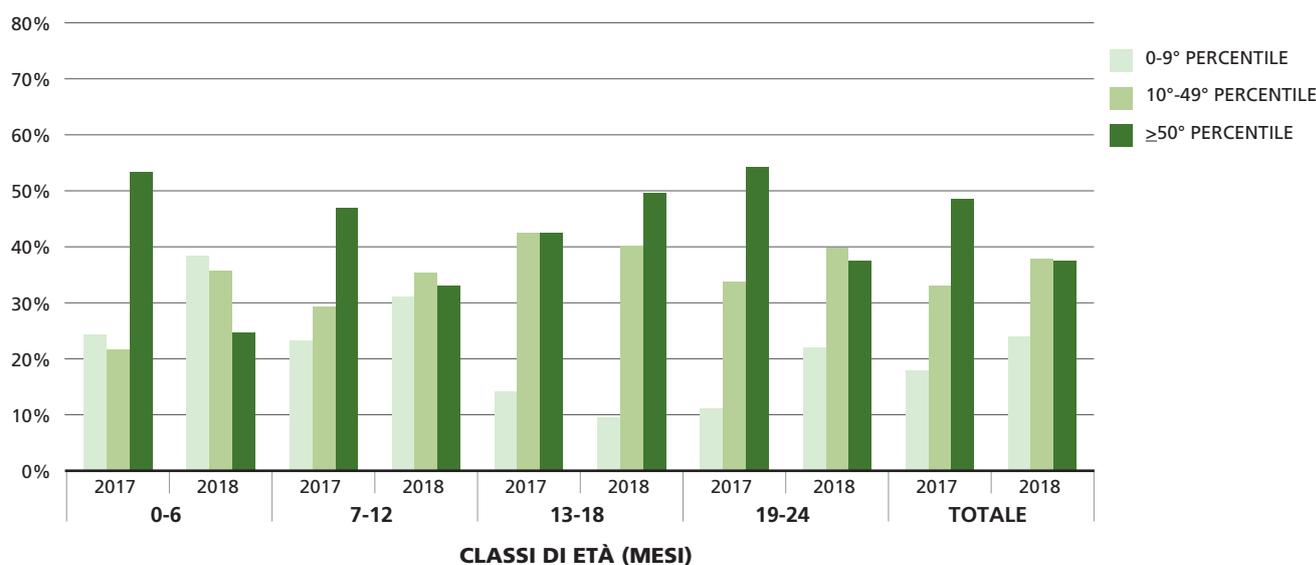
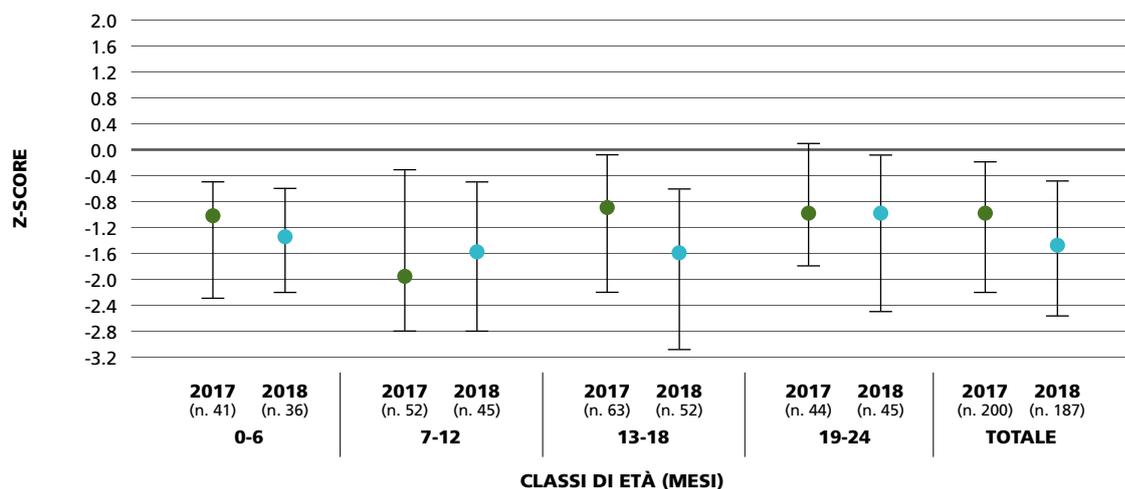


Figura 15. Z-score del peso per lunghezza nei pazienti di età 0-24 mesi: percentili, per classi di età (in mesi) e per anno. Anni 2017-2018.
Figure 15. Weight for length z-score (0-24 months): percentiles by age group (in months) and year. Period: 2017-2018.



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 2017-2018.
 Figure 16. Weight for length z-score (0-24 months): quartiles, by age group (in months) and year. Period: 2017-2018.

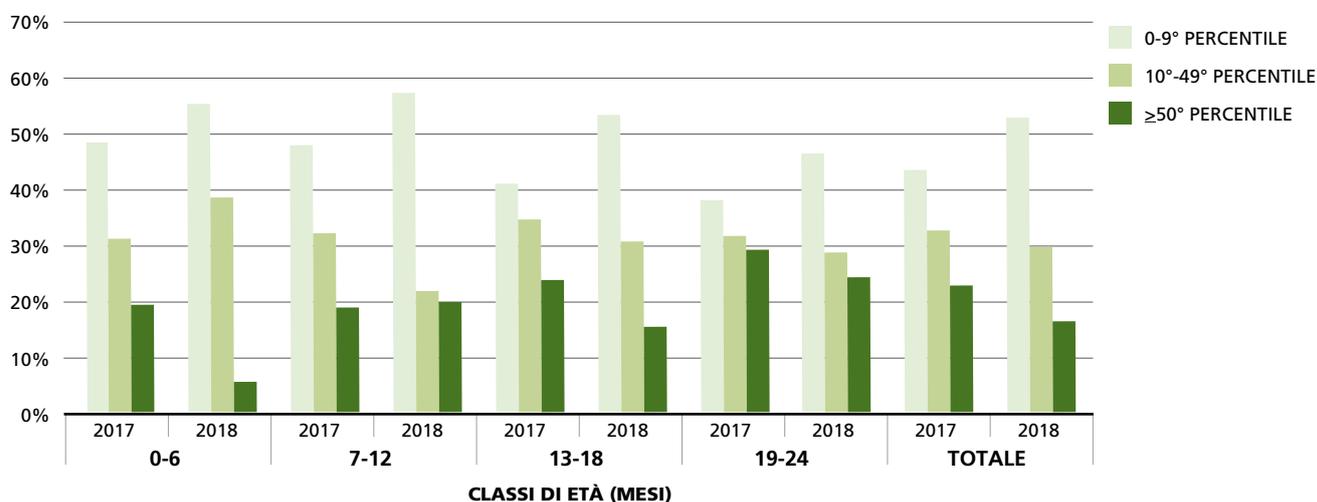
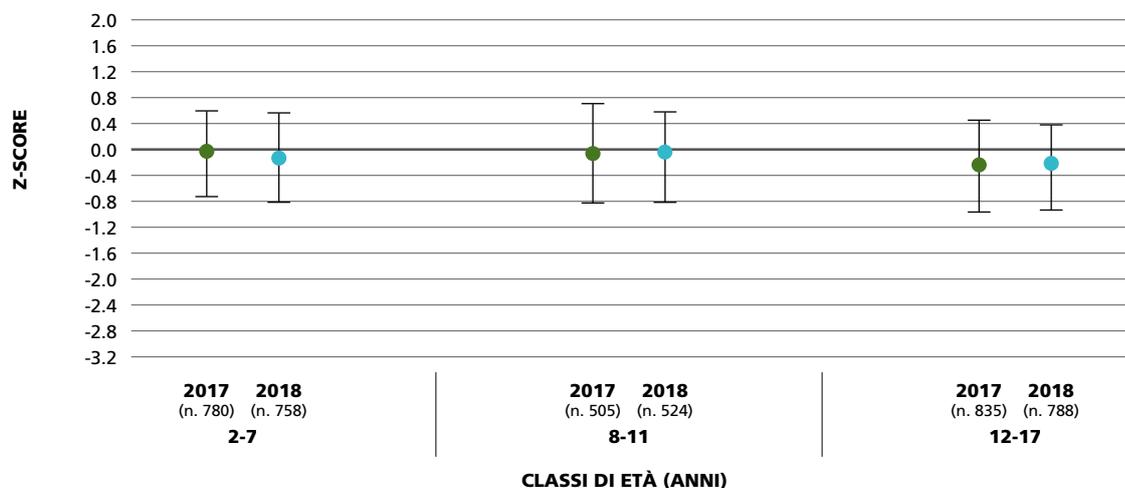
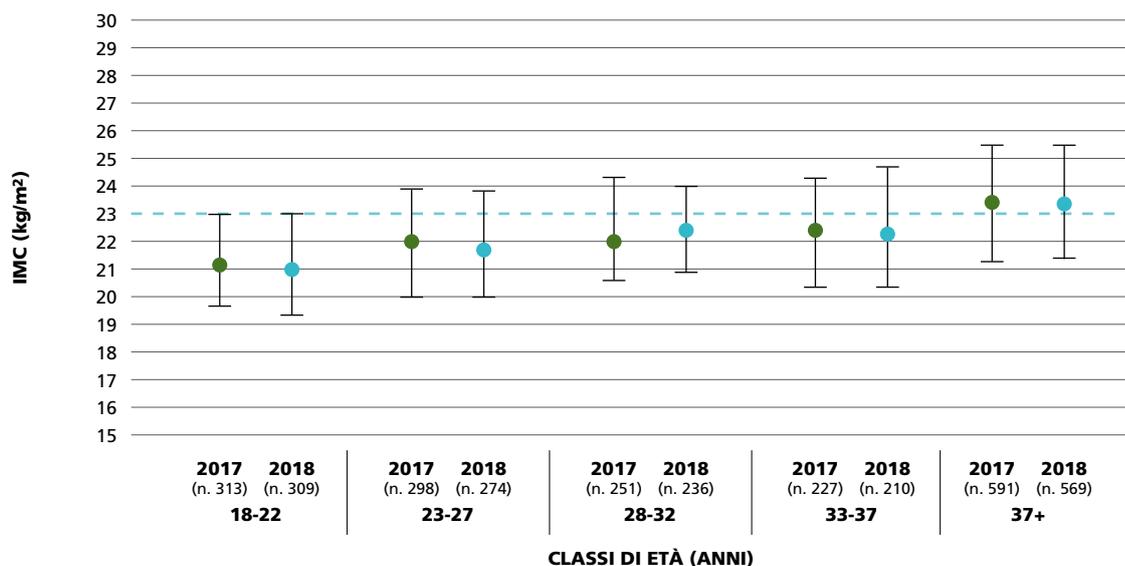


Figura 17. Z-score della lunghezza per età nei pazienti 0-24 mesi: percentili per classi di età (in mesi) e per anno. Anni 2017-2018.
 Figure 17. Length for age z-score (0-24 months): percentiles by age group (in months) and year. Period: 2017-2018.



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

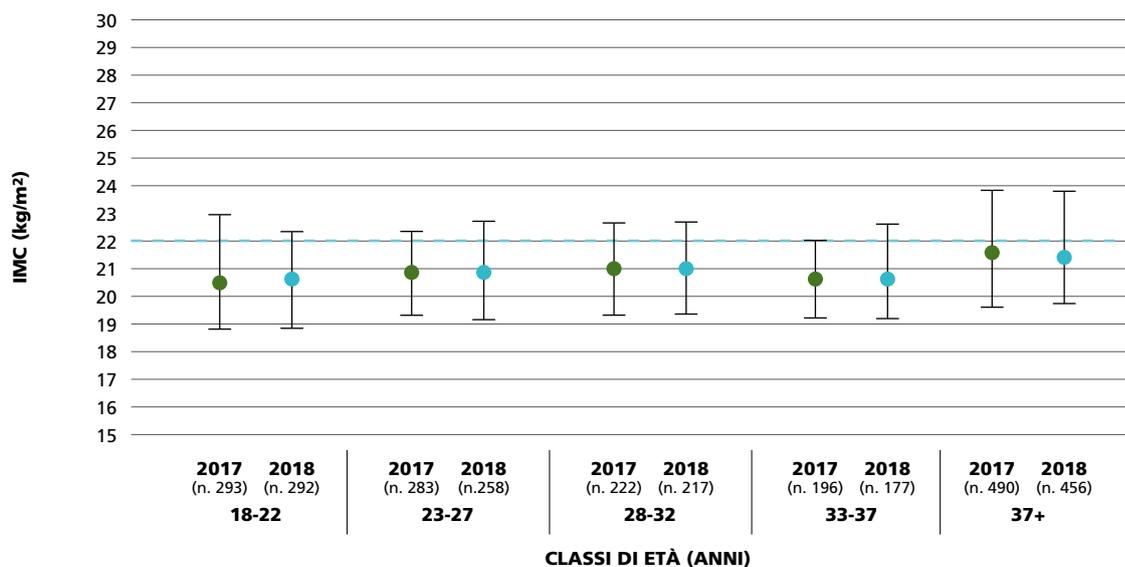
Figura 18. Z-score dell'indice di massa corporea in pazienti di età 2-17 anni: quartili, per anno e per classi di età. Anni 2017-2018.
 Figure 18. Z-score of body mass index in patients aged 2-17 years: quartiles, by age group and year. Period: 2017-2018.



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.

Figure 19. Body mass index for male patients aged ≥18 years: quartiles, by age group and year.



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.

Figure 20. Body mass index for female patients aged ≥18 years: quartiles, by age group and year.

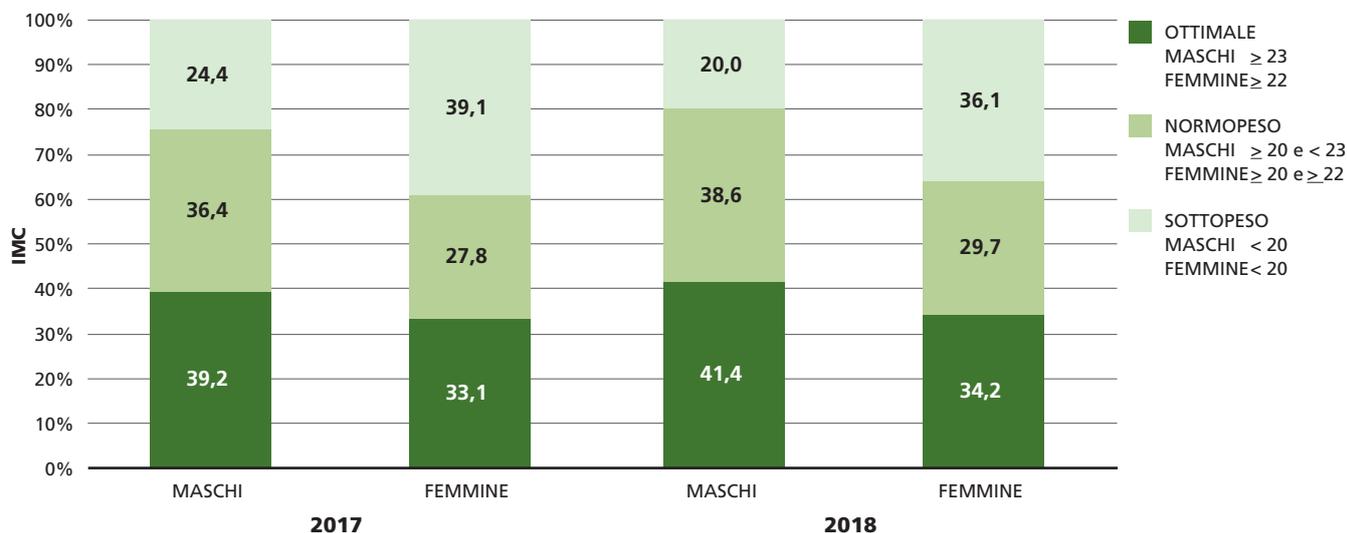


Figura 21. Indici di massa corporea ottimali in pazienti di età ≥18 anni, per genere. Anni 2017-2018.
 Figure 21. Optimal body mass index in patients aged ≥18 years, by gender. Years 2017-2018.

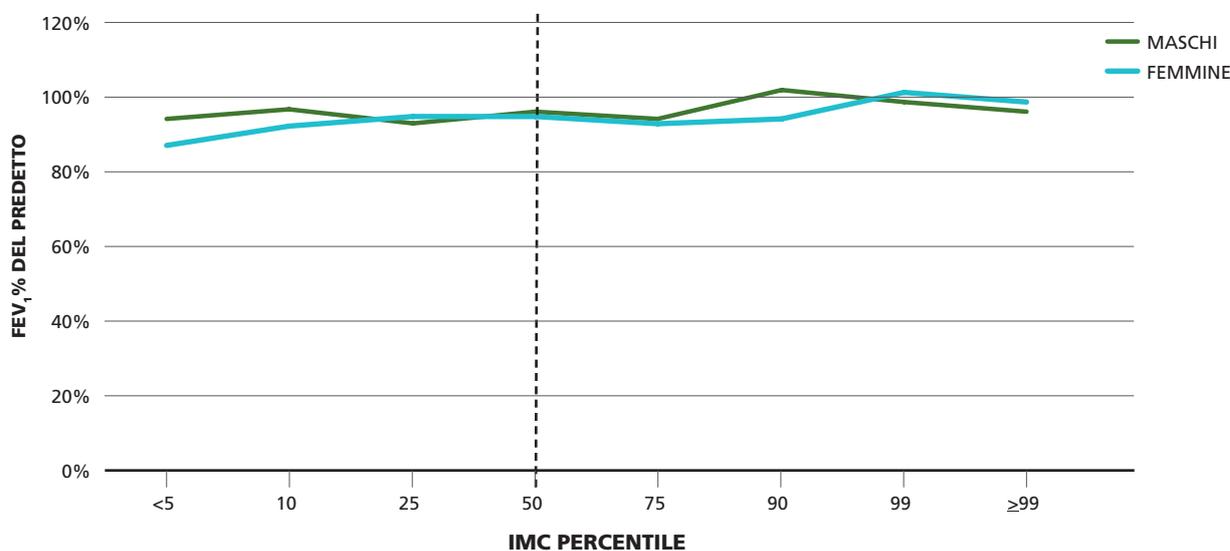


Figura 22. FEV₁% medio vs percentile degli indici di massa corporea in pazienti di età <18 anni. Anno 2018.
 Figure 22. FEV₁% vs body mass index percentiles (patients aged <18 years). Year 2018.

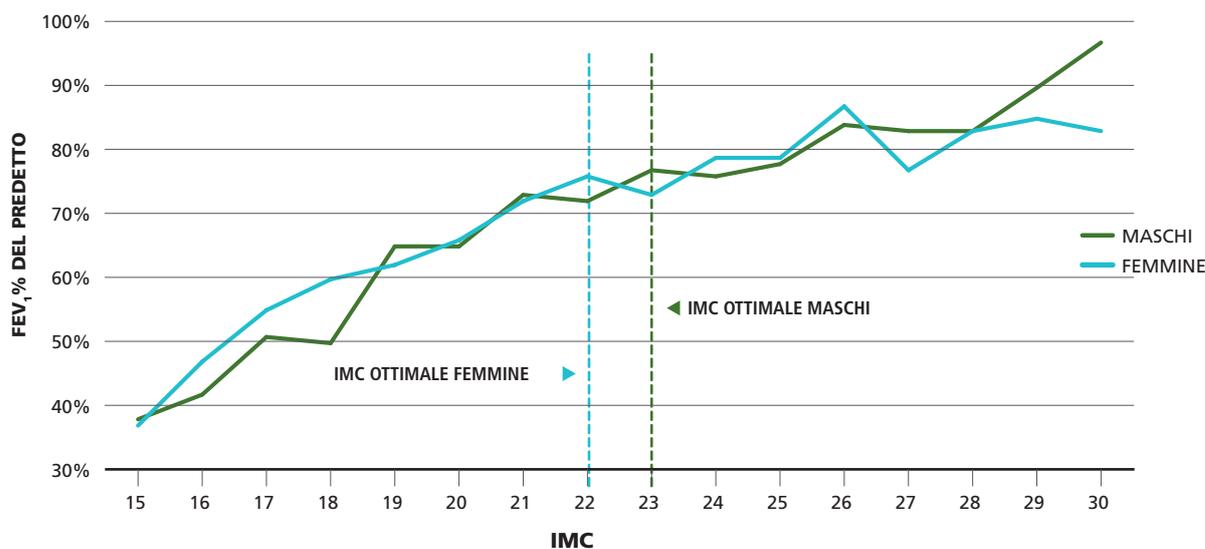


Figura 23. FEV₁% medio vs percentile degli indici di massa corporea in pazienti di età ≥18 anni. Anno 2018.
 Figure 23. FEV₁% vs body mass index percentiles (patients aged ≥18 years). Year 2018.

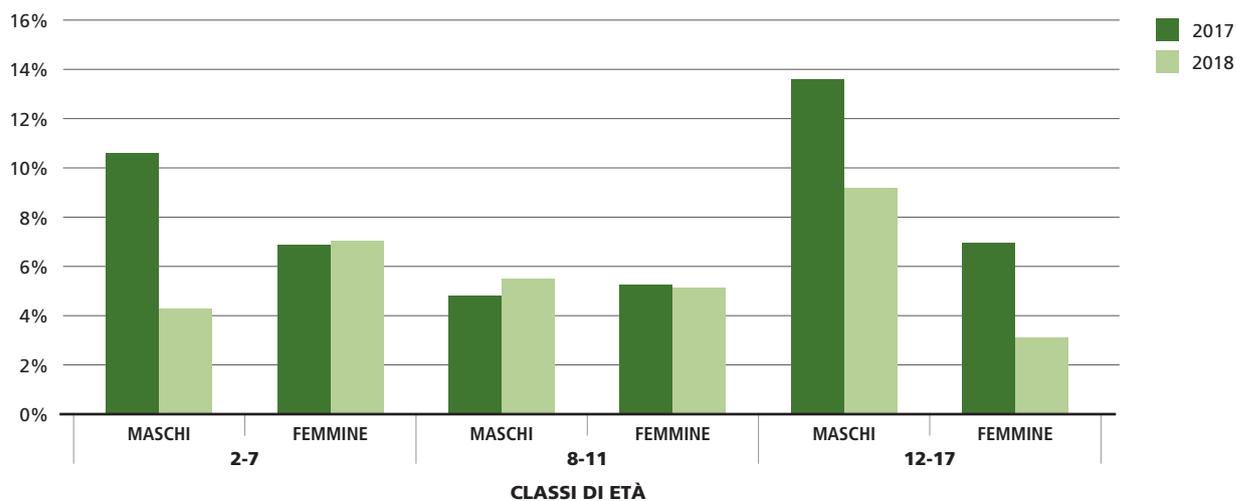


Figura 24. Pazienti malnutriti (z-score dell'indice di massa corporea <-2 DS) di età compresa fra 2 e 17 anni, per genere e anno. Anni 2017-2018.
Figure 24. Percentage of malnourished patients (z-score of body mass index <-2 SD) aged 2-17 years, by gender and year.
 Period: 2017-2018.



SEZIONE 7 / COMPLICANZE

SECTION 7 / COMPLICATIONS

Il miglioramento della qualità dei dati e la conseguente riduzione dei dati *missing* rispetto agli anni precedenti,¹⁻³ attualmente intorno all'1%, permette 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 "pan-

creas insufficienti" è inferiore rispetto a quella indicata in altri registri (si veda, per esempio, per l'anno 2019 il *report* americano,¹⁵ che indica una percentuale dell'83,8%; per l'anno 2017 il *report* francese,¹⁶ che riporta l'80,3%), verosimilmente come conseguenza della diversità genetica fra le diverse popolazioni. In precedenza, come mostra la **figura 26**, questa prevalenza era comunque 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%-67% (**figura 26**).

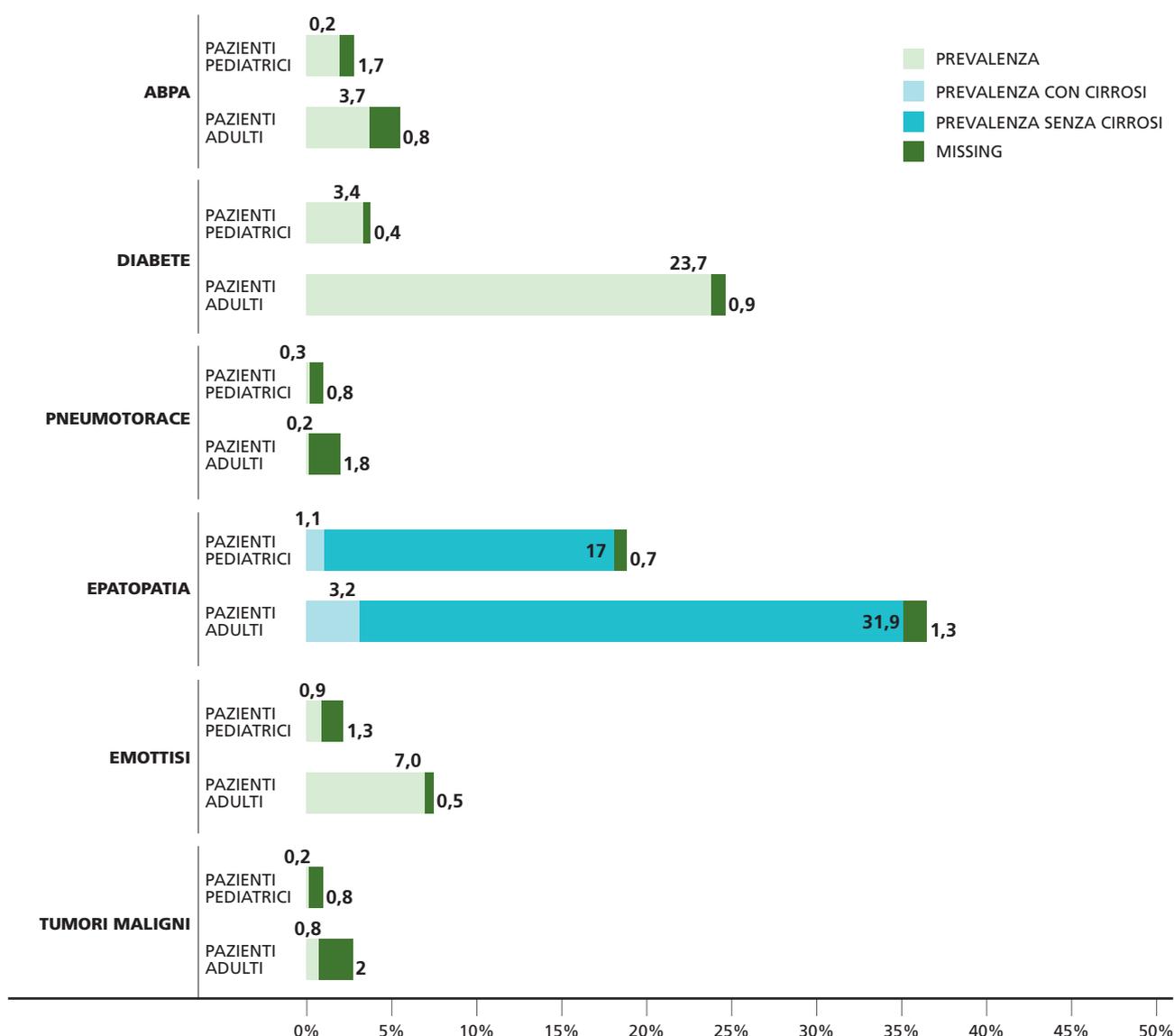


Figura 25. Prevalenza delle complicanze più comuni in pazienti pediatrici (0-17 anni; n. 2.334) e adulti (≥18 anni; n. 3.167). Anno 2018.

Figure 25. Prevalence of the most common complications in paediatric (0-17 years; No. 2,334) and adult (≥18 years; No. 3,167) patients. Year 2018.

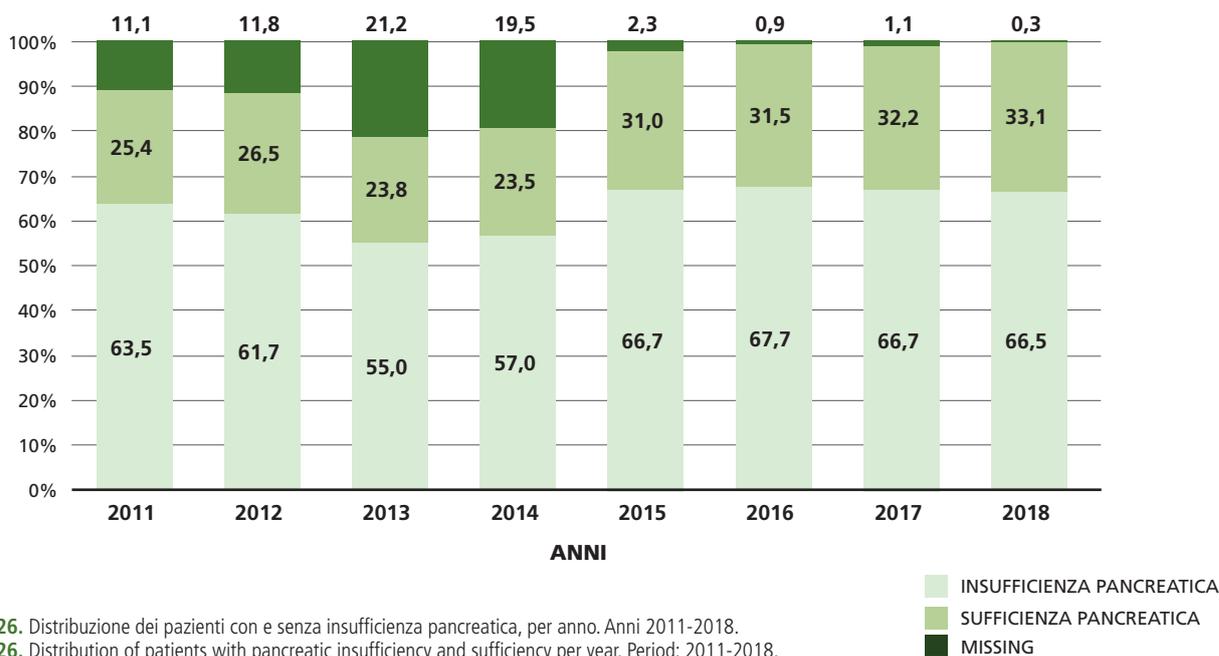
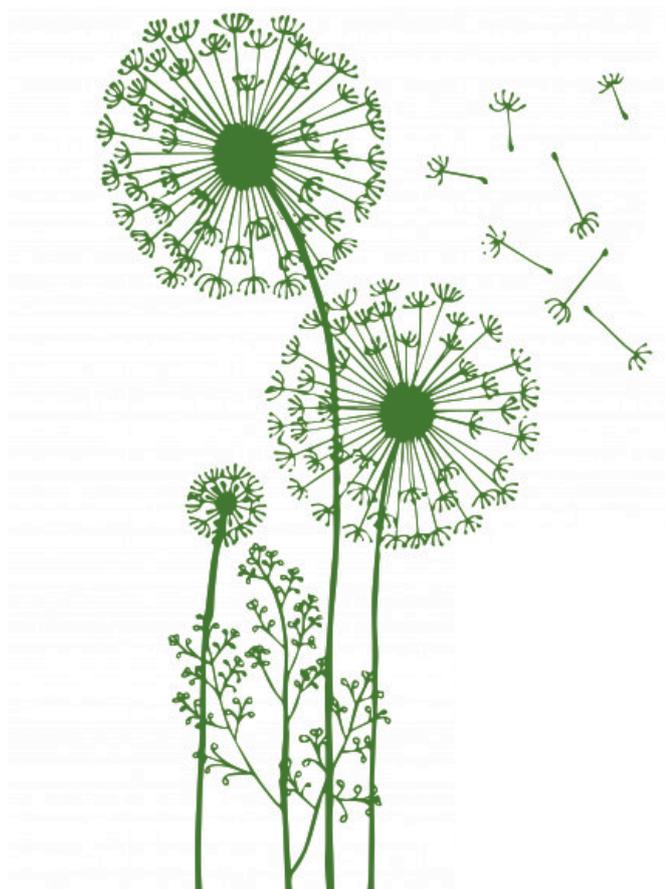


Figura 26. Distribuzione dei pazienti con e senza insufficienza pancreatica, per anno. Anni 2011-2018.
Figure 26. Distribution of patients with pancreatic insufficiency and sufficiency per year. Period: 2011-2018.



SEZIONE 8 / TRAPIANTI

SECTION 8 / TRANSPLANTS

La **figura 27** riporta il numero di pazienti per periodo, età e genere, sottoposti a trapianto bipolmonare nel periodo 2017-2018. Complessivamente, sono stati registrati 45 trapianti bipolmonari nel 2017 e 35 nel 2018. Nel 2018, un paziente ha subito un trapianto combinato (polmone-fegato). Nel periodo in esame, sono stati sottoposti a trapianto bipolmonare pazienti di età compresa tra i 7,8 e i 60,2 anni, con un'età mediana al trapianto pari a 29,2 anni. Il tempo mediano di attesa in lista è stato di 8,6 (0,1-64,1) mesi nel 2017 e di 7,7 (0,6-91,7) mesi nel 2018.

Di tutti i pazienti che nel RIFC risultano trapiantati nel periodo 2017-2018 (n. 80), 74 sono in vita al 31.12.2018; 6 pazienti sono deceduti, 2 dei quali nel periodo perioperatorio (entro un mese dal trapianto). Solo il 12,4% dei trapianti bipolmonari ha interessato i pazienti in età pediatrica (0-18 anni non compiuti), 4 nel 2017 e 6 nel 2018.

La **figura 28** mette in evidenza, invece, 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.

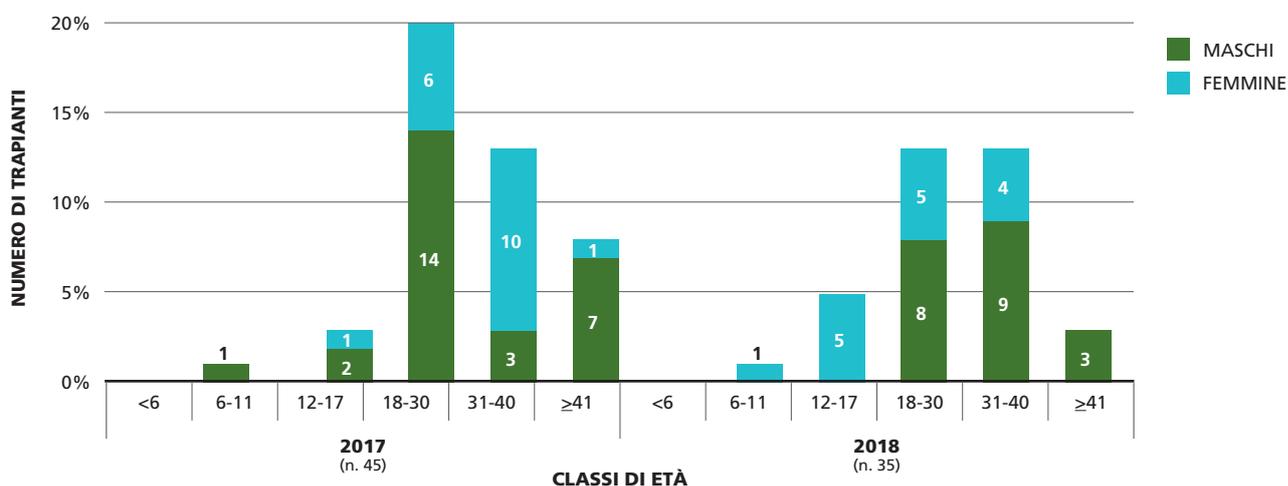


Figura 27. Numero di trapianti bipolmonari eseguiti nell'anno, per classi di età e genere. Anni 2017-2018.
Figure 27. Number of patients with a double lung transplant, by age and gender. Years 2017-2018.

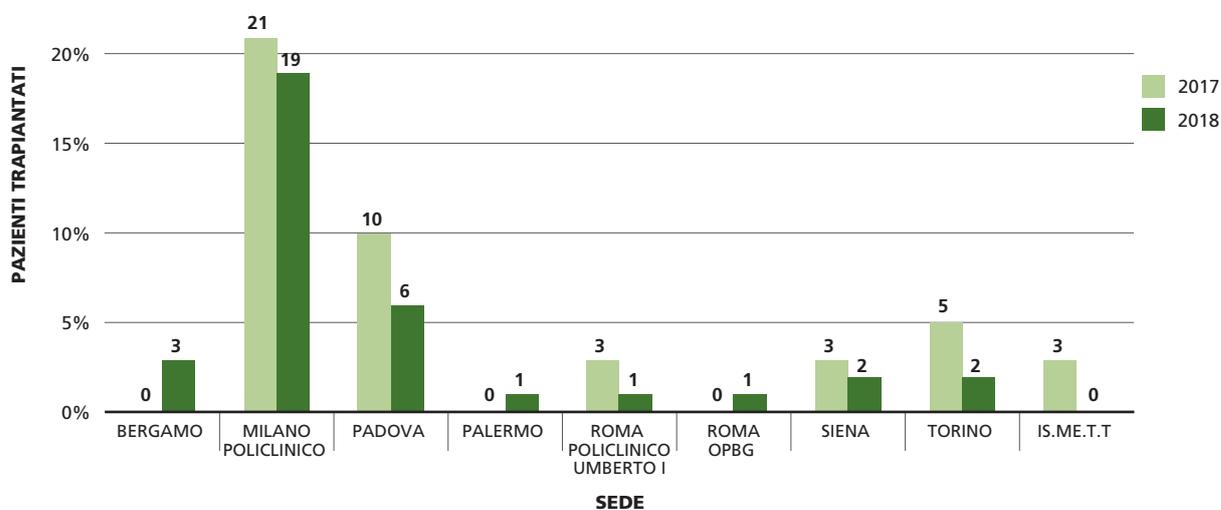


Figura 28. Numero di trapianti bipolmonari eseguiti nell'anno, per sede del trapianto. Anni 2017-2018.
Figure 28. Number of patients with a double lung transplant, by year and transplantation centre. Years 2017-2018.

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.

Dopo un importante lavoro di recupero dati da parte dei Centri, il numero di dati *missing* per le infezioni batteriche si è ridotto notevolmente, come riportato nel Rapporto 2015-2016,¹ attestandosi intorno all'1,3%. La **figura 29** fornisce una stima della prevalenza delle diverse colonizzazioni; in particolare:

- *Pseudomonas aeruginosa*: la percentuale degli adulti con infezione cronica è del 46,3% contro il 10,2% dei pazienti in età pediatrica (0-18 anni non compiuti);
- *Staphylococcus aureus*: le percentuali di infezioni croni-

che non variano in maniera rilevante nelle due popolazioni (adulti: 41,6%; età pediatrica: 37,5%);

- *Burkholderia cepacia complex*: l'infezione cronica è un evento che si manifesta prevalentemente in età adulta (3,1%); infatti, in età pediatrica viene identificata solo nello 0,1% dei soggetti;

- *Non-tuberculous mycobacteria*: è presente nello 0,4% della popolazione adulta contro lo 0,2% di quella pediatrica;

- *Stenotrophomonas maltophilia*: la prevalenza è pari al 2,9% per la popolazione adulta e al 2,6% per quella pediatrica (sia per la popolazione adulta sia per quella pediatrica il valore è circa il 50% in meno di quanto riportato nel *report* precedente;¹ su questo valore incide l'aumento dei casi *missing* osservato nel 2018).

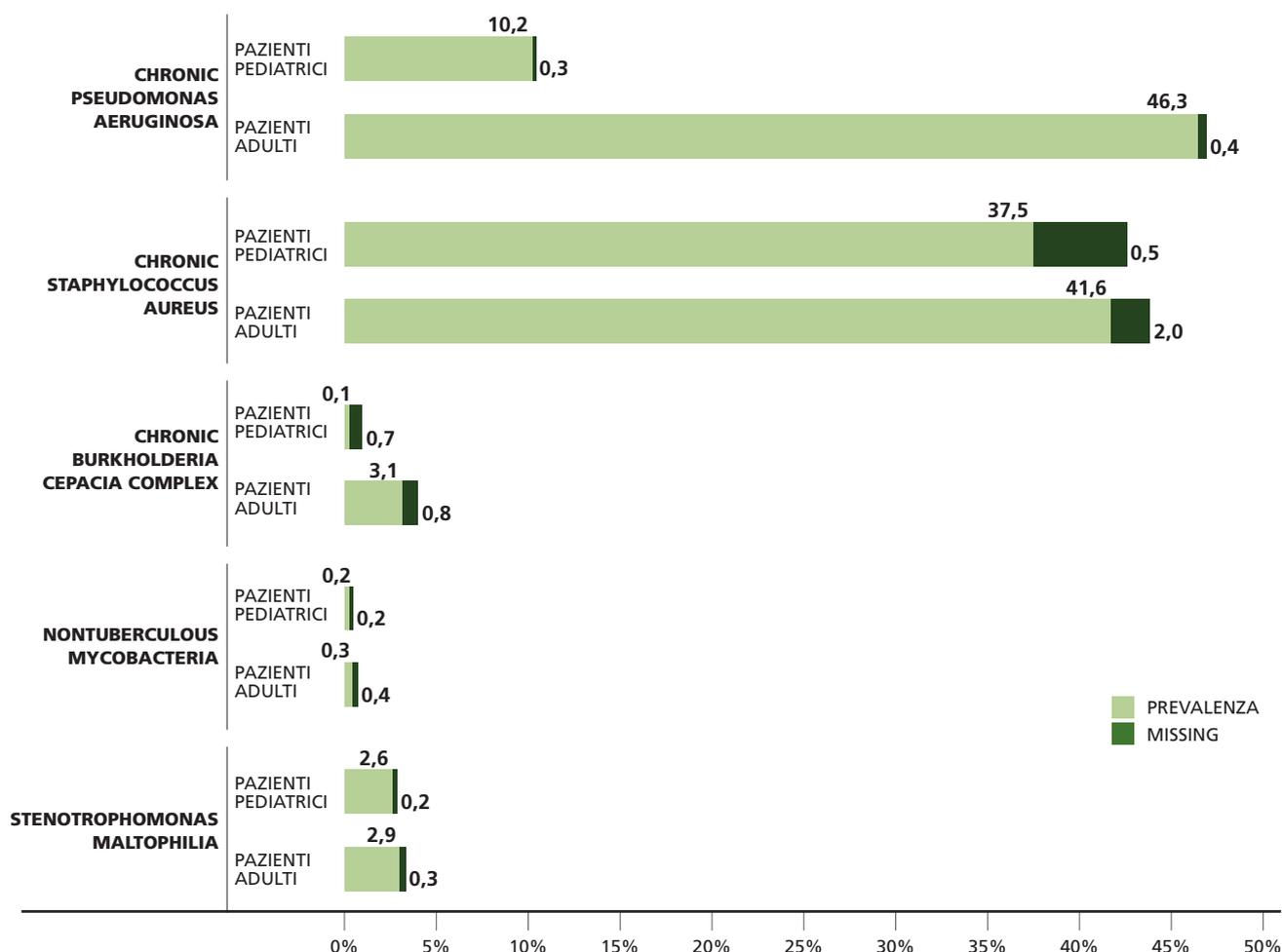


Figura 29. Prevalenza delle infezioni batteriche più comuni in pazienti in età pediatrica (0-17 anni; n. 2.345) e in pazienti adulti (≥ 18 anni; n. 3.201). Anno 2018.

Figure 29. Prevalence of the most common chronic infections in paediatric (0-17 years; No. 2,345) and adult (≥ 18 years; No. 3,201) patients. Year 2018.

SEZIONE 10 / MORTALITÀ

SECTION 10 / MORTALITY

Nel biennio 2017-2018, sono deceduti 89 pazienti (40 maschi e 49 femmine); il 10,1% dei decessi (n. 9) è riportato fra i pazienti di età inferiore ai 18 anni (tabella 10). L'età mediana al decesso è stata di 34,7 anni nel 2017 e di 33,2 nel 2018 (inclusendo fra i decessi anche i pazienti che avevano ricevuto un trapianto), mentre nel periodo 2011-2014 è risultata di 32 anni;³ nel periodo 2000-2004⁴ l'età mediana era di 23,2 anni. Nel 2018, escludendo i pazienti sottoposti a trapianto, l'età mediana al decesso è stata di 35,8 anni.

La figura 30 mette in evidenza il tasso grezzo di mortalità che varia dal 9,2 per mille nel 2017 al 6,9 per mille nel 2018. Se si escludono i trapiantati, il tasso grezzo varia dall'8,5 al 4,9 per mille nel 2017 e 2018, rispettivamente.

La tabella 11 mostra le cause principali di decesso. Nel periodo 2017-2018, la causa di morte principale è stata l'insufficienza respiratoria (68,6 nel 2017 e 42,1 nel 2018). Al secondo posto si trovano cause «non inerenti la fibrosi cistica» e a seguire «complicanze» post-trapianto.

ETÀ AL DECESSO (ANNI)	MASCHI	FEMMINE	TOTALE
0-1	0	0	0
2-6	0	0	0
7-17	2	7	9
18-35	16	24	40
≥36	22	18	40
Totale	40	49	89

Tabella 10. Distribuzione dei decessi, per età e genere. Anni 2017-2018.
Table 10. Distribution of deceased patients, by year. Period: 2017-2018.

CAUSA DEL DECESSO	2017		2018	
	n.	%	n.	%
Insufficienza respiratoria	35	68,6	16	42,1
Non inerenti alla fibrosi cistica	11	21,6	5	13,2
Complicanze post-trapianto	4	7,8	11	28,9
Insufficienza epatica	0	0,0	1	2,6
Missing o sconosciute	1	2,0	5	13,2
Totale	51	100,0	38	100,0

Tabella 11. Distribuzione dei decessi, per causa. Anni 2017-2018.
Table 11. Cause of death distribution. Period 2017-2018.

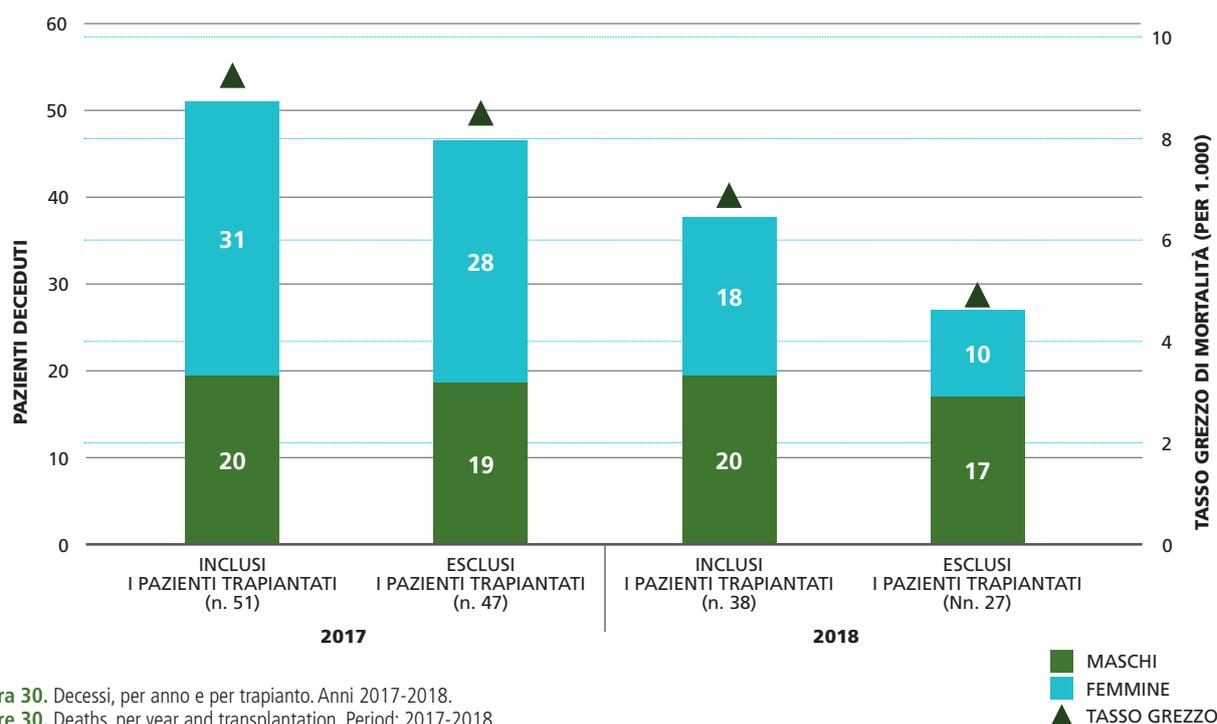


Figura 30. Decessi, per anno e per trapianto. Anni 2017-2018.
Figure 30. Deaths, per year and transplantation. Period: 2017-2018.

CONCLUSIONI

CONCLUSIONS

Il presente Rapporto rappresenta un aggiornamento dei dati pubblicati negli anni passati e riassume i principali dati epidemiologici e clinici riguardanti i pazienti affetti da FC negli anni 2017 e 2018.

Va subito sottolineato il grande lavoro effettuato da tutti i centri e dai membri dei comitati tecnico e scientifico del RIFC per diminuire ulteriormente il numero dei dati mancanti, proseguendo lo sforzo iniziato per la stesura del *report* 2015-2016³ e per migliorare la qualità dei dati raccolti e analizzati.

Nel periodo in esame, i pazienti inclusi nel RIFC sono 5.501 (anno 2018): nel registro sono stati censiti 1.342 nuovi pazienti rispetto a quanto riportato nel Rapporto del 2010.³ La copertura della popolazione al 2018 è stimata intorno al 95%. Il 5% residuo dipende dalla mancanza (per alcuni pazienti) del consenso informato, nonché dall'assenza dell'invio dei dati da parte dei Centri FC operanti in Sardegna.

Nel 2018, il 57,6% dei pazienti ha un'età superiore ai 18 anni. L'età mediana dei pazienti è in progressivo aumento, nel 2010 l'età mediana stimata era di 17 anni, nel 2018 l'età mediana della popolazione oggetto di questo *report* è pari a 21,2 anni.

Le nuove diagnosi sono state 162 e 142, rispettivamente, nel 2017 e nel 2018. La stima della incidenza di FC è pari a 1 su 5.214 e 1 su 5.442 per 100.000 nati vivi nei due anni. Nel periodo in esame, oltre il 65% della popolazione FC viene diagnosticata entro il compimento del primo anno di vita. I programmi di screening neonatale per la FC hanno contribuito alla diagnosi del 91,3% dei soggetti FC diagnosticati nella fascia di età 0-24 mesi nel 2018 (nel 2016, questa percentuale era dell'84%).

Si osserva un'ulteriore diminuzione dell'età mediana alla diagnosi rispetto agli anni precedenti (nel 2010 era 5 mesi, nel 2018 era 3,8 mesi): ciò dimostra l'efficacia dei programmi di screening neonatale svolti ormai su quasi tutto il territorio nazionale. Un dato che merita certamente attenzione è che una quota non trascurabile delle diagnosi avvenga in età adulta (>18 anni): nel 2017 era 21,6% e nel 2018 era 18,3%.

L'analisi dei diversi genotipi della popolazione italiana con FC conferma la grande variabilità allelica presente nel nostro Paese.

Il controllo di qualità del dato "genetica" ha permesso di inserire nel database del RIFC la corretta definizione per molte varianti del gene classificate in precedenza come *unknown*: in questo caso, si osserva una riduzione della frequenza dei pazienti con alleli *unknown* dal 6,8% del 2017 al 3,3% nel 2018, pari a oltre il 50%.

Oltre il 16% dei pazienti è portatore di almeno una variante del gene CFTR con funzione residua; il 3,3% ha almeno una variante genica cosiddetta *gating* e circa il 21% è portatore di una mutazione di classe I (di tipo "stop").

Per quanto riguarda la funzione respiratoria, una sempre maggiore percentuale di soggetti di età inferiore ai 18 anni ha una funzione respiratoria nella norma. L'andamento del ppFEV₁ nelle diverse classi di età mostra un progressivo miglioramento nel tempo, pur permanendo il declino del FEV₁ legato all'età.

Per la popolazione adulta, viene confermata 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 80 trapianti bipolmonari in pazienti di età compresa tra i 7,8 e i 60,2 anni, con un'età mediana al trapianto, pari a 29,1 anni. Il tempo mediano di attesa al trapianto è stimato in 8,6 mesi nel 2017 e in 7,7 mesi nel 2018.

Per quanto riguarda la mortalità, si sono registrati 51 decessi nel 2017 e 38 nel 2018. L'età mediana al decesso (escludendo i trapianti) è di 33,9 nel 2017 e 35,8 anni nel 2018. Il tasso grezzo di mortalità (inclusi i soggetti deceduti dopo trapianto) è di 9,2‰ nel 2017 e di 6,9‰ nel 2018; se si escludono, però, i trapianti, il tasso grezzo arriva a 8,5‰ nel 2017 e 4,9‰ nel 2018.

Nella popolazione italiana, si osserva che la mortalità in età pediatrica sta diventando un evento sempre più raro.

I dati rappresentati in questo Rapporto mostrano come il registro possa essere un punto di riferimento nazionale e internazionale per pazienti 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. 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.
2. Giordani B, Amato A, Majo F et al. Registro italiano Fibrosi Cistica. Rapporto 2011-2014. *Epidemiol Prev* 2018;42(1) Suppl 1:1-32.
3. Amato A, Ferrigno L, Salvatore M et al. Registro italiano fibrosi cistica - Rapporto 2010. *Epidemiol Prev* 2016;40(2) Suppl 2:1-47.
4. Bossi A, Casazza G, Padoan R, Milani S, Assemblea 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.
5. ECFS Patient Registry. Annual Reports. Disponibili all'indirizzo: www.ecfs.eu/projects/ecfs-patient-registry/annual-reports
6. 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/>
7. 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>
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. Zolin A, Orenti A, Naehrlich L et al. ECFS Patient Registry. Annual Data Report 2018. ECFS 2020. Disponibile all'indirizzo: https://www.ecfs.eu/sites/default/files/general-content-files/working-groups/ecfs-patient-registry/ECFSPR_Report_2018_v1.4.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. Cystic Fibrosis Foundation Patient Registry. 2019 Annual Data Report. Bethesda (Maryland), Cystic Fibrosis Foundation, 2020.
16. French CF Registry. Annual Data Report 2017. Vaincre la Mucoviscidose and French Institute for Demographic Studies (Ined). Paris 2019.

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, 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.
- 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.
- 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. Online ahead of print.

40
anni

supplemento 2
numero 2
anno 40
marzo
aprile
2016

EPIDEMIOLOGIA & PREVENZIONE

Rivista dell'Associazione italiana di epidemiologia

A CURA DI: Annalisa Amato, Luigina Ferrigno, Marco Salvatore, Virgilia Toccaceli

REGISTRO ITALIANO FIBROSI CISTICA
RAPPORTO 2010
Italian Cystic Fibrosis Register - Report 2010

ISTITUTO SUPERIORE DI SANITÀ
iifc
registro italiano fibrosi cistica

inferenze

Informazioni sul fascicolo 20, 2016: Inferenze, Pisa, Italia, pp. 1-100, 110-120, 130-140, 150-160, 170-180, 190-200, 210-220, 230-240, 250-260, 270-280, 290-300, 310-320, 330-340, 350-360, 370-380, 390-400, 410-420, 430-440, 450-460, 470-480, 490-500, 510-520, 530-540, 550-560, 570-580, 590-600, 610-620, 630-640, 650-660, 670-680, 690-700, 710-720, 730-740, 750-760, 770-780, 790-800, 810-820, 830-840, 850-860, 870-880, 890-900, 910-920, 930-940, 950-960, 970-980, 990-1000. L'editore si riserva il diritto di modificare i prezzi e le condizioni di vendita senza preavviso.

supplemento 1
numero 1
anno 42
gennaio
febbraio
2018

EPIDEMIOLOGIA & PREVENZIONE

Rivista dell'Associazione italiana di epidemiologia

A CURA DEDICATA BY:
Barbara Giordani, Annalisa Amato, Fabio Majo, Giuseppina Ferreri, Serena Quattrucci, Laura Minicucci, Rita Padoan, Giovanna Fiorida, Gianna Puppo Fornaro, Doreenica Tarascio, Marco Salvatore

REGISTRO ITALIANO FIBROSI CISTICA
RAPPORTO 2011-2014
Italian Cystic Fibrosis Registry
Report 2011-2014

inferenze

ISTITUTO SUPERIORE DI SANITÀ
iifc
registro italiano fibrosi cistica
LIFC
Legge Italiana Fibrosi Cistica

Informazioni sul fascicolo 20, 2018: Inferenze, Pisa, Italia, pp. 1-100, 110-120, 130-140, 150-160, 170-180, 190-200, 210-220, 230-240, 250-260, 270-280, 290-300, 310-320, 330-340, 350-360, 370-380, 390-400, 410-420, 430-440, 450-460, 470-480, 490-500, 510-520, 530-540, 550-560, 570-580, 590-600, 610-620, 630-640, 650-660, 670-680, 690-700, 710-720, 730-740, 750-760, 770-780, 790-800, 810-820, 830-840, 850-860, 870-880, 890-900, 910-920, 930-940, 950-960, 970-980, 990-1000. L'editore si riserva il diritto di modificare i prezzi e le condizioni di vendita senza preavviso.

Rivista dell'Associazione italiana di epidemiologia

N. 4 • ANNO 43 • LUGLIO-AGOSTO 2019 • SUPPLEMENTO 1

epo

EPIDEMIOLOGIA & PREVENZIONE

REGISTRO ITALIANO FIBROSI CISTICA (RIFC)
RAPPORTO 2015-2016
ITALIAN CYSTIC FIBROSIS REGISTRY (ICFR)
REPORT 2015-2016

Autori
Barbara Giordani, Annalisa Amato, Fabio Majo, Giuseppina Ferreri, Serena Quattrucci, Laura Minicucci, Rita Padoan, Giovanna Fiorida, Doreenica Tarascio, Vincenzo Carnovale, Gianna Puppo Fornaro, Doreenica Tarascio, Marco Salvatore, Gruppo di Lavoro RIFC

ISTITUTO SUPERIORE DI SANITÀ
LIFC
Legge Italiana Fibrosi Cistica
iifc
registro italiano fibrosi cistica
inferenze

Informazioni sul fascicolo 20, 2019: Inferenze, Pisa, Italia, pp. 1-100, 110-120, 130-140, 150-160, 170-180, 190-200, 210-220, 230-240, 250-260, 270-280, 290-300, 310-320, 330-340, 350-360, 370-380, 390-400, 410-420, 430-440, 450-460, 470-480, 490-500, 510-520, 530-540, 550-560, 570-580, 590-600, 610-620, 630-640, 650-660, 670-680, 690-700, 710-720, 730-740, 750-760, 770-780, 790-800, 810-820, 830-840, 850-860, 870-880, 890-900, 910-920, 930-940, 950-960, 970-980, 990-1000. L'editore si riserva il diritto di modificare i prezzi e le condizioni di vendita senza preavviso.

eip

EPIDEMIOLOGIA & PREVENZIONE

ABBONAMENTI 2021

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

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

35€

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

40€

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

50€

Ai **GENEROSI
EPIDEMIOLOGI
GIÀ ABBONATI**,
regalare un abbonamento
per il 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

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 Si 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