



*Madonna di San Girolamo, (particolare) di Antonio Allegri detto il Correggio  
olio su tela, 205x141 cm • Parma, Galleria Nazionale*

# SCREENING NEONATALE DELLA FIBROSI CISTICA

Una rassegna della letteratura

Edizione a cura della Fondazione Ricerca Fibrosi Cistica



**Fondazione per la ricerca sulla fibrosi cistica**  
Ospedale Maggiore, P.le Stefani 1, 37126 Verona  
tel. 045 8123438 - fax 045 8123568  
e-mail: [fondazione.ricerca@azosp.vr.it](mailto:fondazione.ricerca@azosp.vr.it)  
[www.fibrosicisticaricerca.it](http://www.fibrosicisticaricerca.it)



*fondazione per la ricerca  
sulla fibrosi cistica - onlus  
Italian Cystic Fibrosis Research Foundation*

Verona, ottobre 2008



# SCREENING NEONATALE DELLA FIBROSI CISTICA

Una rassegna della letteratura

Edizione a cura della Fondazione Ricerca Fibrosi Cistica



*fondazione per la ricerca  
sulla fibrosi cistica - onlus*

*Italian Cystic Fibrosis Research Foundation*

Verona, ottobre 2008

**Roberto Buzzetti**, Metodologo della Ricerca, Rimini

**Dante Baronciani**, Neonatologo, CeVEAS - Modena

**Gianni Mastella**, Direttore Scientifico Fondazione per la Ricerca sulla Fibrosi Cistica - onlus

**Natalia Cirilli**, Centro Regionale Fibrosi Cistica di Ancona

**Angelo Cosimi**, Centro Regionale Fibrosi Cistica di Gualdo Tadino

**Mariangela Ferrari**, Centro Regionale Fibrosi Cistica di Teramo

**Vincenzina Lucidi**, Servizio Supporto Fibrosi Cistica, Osp. Bambino Gesù, Roma

**Antonio Manca**, Centro Regionale Fibrosi Cistica di Bari

**Valeria Raia**, Centro Regionale Fibrosi Cistica di Napoli

**Teresa Repetto**, Centro Regionale Fibrosi Cistica di Firenze

# INDICE

<b>Introduzione</b> .....	5
<b>National Screening Committee UK.</b>	
<b>Criteri per valutare la fattibilità, l'efficacia e l'appropriatezza di un programma di screening</b> .....	6
La condizione .....	6
Il test .....	6
Il trattamento .....	6
Costi, organizzazione, comunicazione .....	7
<b>1. La condizione patologica da sottoporre a screening</b> .....	8
La fibrosi cistica .....	8
Incidenza e prevalenza .....	8
Epidemiologia e storia naturale .....	9
Prevenzione primaria .....	11
Stato di portatore .....	11
<b>2. Il test</b> .....	12
<b>3. Il trattamento</b> .....	15
<i>Obiettivi</i> .....	15
<i>Gli studi</i> .....	15
RCT .....	17
Studi di coorte .....	18
Studi da registri .....	20
<i>Sintesi dei principali esiti</i> .....	23
Crescita e nutrizione .....	23
Situazione polmonare .....	23
Ospedalizzazioni .....	24
Qualità di vita e funzione cognitiva .....	24
Sopravvivenza .....	24
Prevalenza di malattia .....	24
Forme "mild" .....	24
<i>Gestione clinica ed esiti</i> .....	24
<b>4. Caratteristiche del programma di screening</b> .....	26
Benefici e rischi .....	26
Costo-opportunità .....	27
Gestione e monitoraggio .....	28
Risorse, organizzazione, comunicazione .....	28
Criticità .....	31
<b>Considerazioni conclusive</b> .....	32
<i>Appendice 1. Linee guida per lo screening neonatale FC - CF Foundation</i> .....	33
<i>Appendice 2. Il parere del UK National Screening Committee</i> .....	33
<b>Bibliografia</b> .....	38



# INTRODUZIONE

Questa revisione ha l'obiettivo di analizzare l'utilità dello screening neonatale per la fibrosi cistica. Non è sempre facile né scontato rispondere al quesito: "è raccomandabile lo screening di massa per la malattia X"? La risposta passa evidentemente attraverso considerazioni di natura epidemiologica, economica, sociale, psicologica. Raramente si assiste a una serena, equilibrata, completa e metodologicamente sensata valutazione di tutti i pro e i contro di un programma di screening, piuttosto comune è, al contrario, l'implementazione nella routine quotidiana di un intero stato di programmi di diagnosi precoce, sulla base delle sole pressioni da parte di associazioni di pazienti, o dell'insistenza di alcuni studiosi e professionisti interessati al problema, talvolta convinti che lo screening non possa che far bene alla popolazione, per il solo fatto di anticipare la diagnosi di una malattia.

I criteri di Wilson e Jungner<sup>1</sup>, proposti nel 1968 e rielaborati in varie occasioni dai diversi autori che si sono occupati di screening di popolazione, esprimono i seguenti punti irrinunciabili perché un programma di screening possa essere avviato:

- rilevanza della malattia per gravità e frequenza, comunque in relazione ai costi del programma di screening;
- conoscenza della storia naturale della malattia;
- presenza di una fase asintomatica nella quale sia possibile diagnosticarla;
- disponibilità di un test semplice, accettabile, attendi-

- bile, in grado di porre adeguatamente la diagnosi;
- esistenza di una terapia efficace, che, applicata in fase pre-sintomatica, possa modificare favorevolmente la prognosi;
- possibilità di governare tutte le fasi dello screening, dal reclutamento alla guarigione, e di valutarne l'adeguatezza.

Le considerazioni presentate in questo report sono tratte dalla letteratura internazionale, e in particolare dal rapporto del CDC del 2004<sup>2</sup>.

I principali documenti di sintesi in precedenza pubblicati sull'argomento sono:

- un rapporto di Health Technology Assessment del Servizio Sanitario inglese<sup>3</sup>;
- un rapporto dell'Agenzia Catalana di HTA<sup>4</sup>;
- una revisione sistematica della Cochrane Library<sup>5</sup>.

Oltre al rapporto del CDC sono stati considerati articoli pubblicati successivamente e reperiti attraverso una costante sorveglianza della banca dati Pubmed fino al mese di settembre 2008.

L'analisi dell'opportunità dello screening è stata condotta secondo lo schema consigliato dallo UK NATIONAL SCREENING COMMITTEE (Criteri per valutare la fattibilità, l'efficacia e l'appropriatezza di un programma di screening). Il parere del NSC (2005; confermato nel 2006) viene riportato in appendice 2 (<http://www.nsc.nhs.uk/>).

# NATIONAL SCREENING COMMITTEE UK

## Criteria per valutare la fattibilità, l'efficacia e l'appropriatezza di un programma di screening

### La condizione

1. La condizione deve essere un **problema di salute importante**.
2. L'**epidemiologia e la storia naturale**, compreso lo sviluppo da malattia latente a malattia conclamata, devono essere adeguatamente conosciuti e deve esistere un fattore di rischio riconoscibile, un marcatore di malattia, un periodo di latenza o uno stadio sintomatologico precoce.
3. Tutti gli interventi di **prevenzione primaria** costo-efficaci devono essere stati implementati, per quanto possibile.
4. Se i portatori di una **mutazione** sono identificati come esito dello screening, deve essere conosciuta la storia naturale di queste persone con questa situazione, comprese le implicazioni psicologiche.

### Il test

5. Ci deve essere un test di screening **semplice, sicuro, preciso, validato**.
6. Deve essere nota la distribuzione dei **valori del test nella popolazione** bersaglio e deve essere definita e condivisa una **soglia di positività**.
7. Il test deve essere **accettabile** per la popolazione.
8. Ci deve essere una strategia condivisa sulle **ulteriori indagini diagnostiche** dei soggetti con un risultato positivo del test e sulle opzioni disponibili per questi soggetti.
9. Se il test è per le **mutazioni**, devono essere chiaramente stabiliti i criteri utilizzati per selezionare il **sottoinsieme di mutazioni** da coprire con lo screening, nel caso in cui non tutte le mutazioni possibili vengano testate.

### Il trattamento

10. Deve esistere un trattamento o un intervento **efficace** per i pazienti identificati attraverso la diagnosi precoce, e deve essere provato che il **trattamento precoce porta a esiti migliori** rispetto al trattamento tardivo.
11. Devono esservi strategie condivise e basate sulle prove, che dicano a **quali individui offrire il trattamento** e quale sia il trattamento appropriato da offrire.
12. La gestione clinica della condizione e gli esiti dei pazienti devono essere **ottimizzati** da parte di tutti gli erogatori di assistenza sanitaria prima di partecipare a un programma di screening.
13. Ci devono essere prove derivanti da studi randomizzati e controllati di elevata qualità del fatto che il programma di screening è **efficace nel ridurre la mortalità o la morbosità**. Nel caso in cui lo screening sia solamente mirato a fornire **informazioni** che consentano alla persona da sottoporre a screening di operare una "scelta informata" (ad esempio, screening per la sindrome di Down, per lo stato di portatore di fibrosi cistica), ci devono essere studi di elevata qualità che provino il fatto che il test misura accuratamente il rischio. L'informazione che viene fornita sul test e sul suo risultato deve essere **valida e prontamente comprensibile** per il soggetto da screenare.
14. Ci devono essere le prove del fatto che il programma di screening completo (test, procedure diagnostiche, trattamento/intervento) è **clinicamente, socialmente ed eticamente accettabile** per i professionisti sanitari e per il pubblico.
15. I **benefici** del programma di screening devono essere superiori ai danni fisici e psicologici (causati dal test, dalle procedure diagnostiche e dal trattamento).

## Costi, organizzazione, comunicazione

16. Il **costo-opportunità** del programma di screening (che comprende il test, la diagnosi, il trattamento, gli aspetti amministrativi, l'addestramento e il controllo di qualità) deve essere economicamente bilanciato rispetto alla spesa sanitaria globale.
17. Ci deve essere una pianificazione per gestire e monitorare il programma di screening e un set concordato di standard di **quality assurance**.
18. Prima dell'inizio del programma di screening devono essere disponibili uno **staff adeguato** e le **risorse** per il test, il percorso diagnostico, e la gestione del programma.
19. Tutte le **altre opzioni** per gestire la condizione devono essere state prese in considerazione (ad esempio il miglioramento del trattamento, l'offerta degli altri servizi e di altro), per avere la garanzia che non vi siano altri interventi costo-efficaci da introdurre e che non è possibile incrementare gli interventi già in atto, all'interno delle risorse disponibili.
20. Devono essere rese disponibili ai potenziali partecipanti, per aiutarli a fare delle scelte consapevoli, delle **informazioni basate sulle prove**, che spieghino le conseguenze del test, degli accertamenti diagnostici e del trattamento ai partecipanti potenziali per assisterli nel fare una scelta informata.
21. Bisognerebbe anticipare le **pressioni** da parte del pubblico per allargare i criteri di eleggibilità e per incrementare la sensibilità del test. Le decisioni su questi parametri devono essere giustificabili davanti al pubblico con argomenti scientifici.
22. Se lo screening ricerca una **mutazione** il programma deve essere accettabile per le persone identificate come portatori e gli altri membri della famiglia.

# 1. LA CONDIZIONE PATOLOGICA DA SOTTOPORRE A SCREENING

## 1. La condizione deve essere un problema di salute importante

### La fibrosi cistica

La fibrosi cistica è una delle più frequenti patologie geneticamente determinate, ad andamento clinico cronicamente evolutivo; è causata da mutazioni a carico del gene Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator (CFTR) il cui prodotto è il canale cAMP dipendente deputato alla secrezione dello ione cloruro e di altri anioni<sup>6,7</sup>. La trasmissione della FC è autosomica recessiva. L'espressività clinica riconosce per alcune manifestazioni una discreta correlazione col genotipo<sup>8</sup>, per altre giocano un ruolo importante sia l'intervento di fattori dell'infiammazione<sup>9</sup> che quello di altri fattori esterni al gene CFTR (geni modificatori, fattori ambientali, terapie, etc)<sup>10</sup>.

Nel 1998<sup>11</sup>, è stata data una nuova definizione di fibrosi cistica basata su criteri multipli: la presenza di almeno una delle caratteristiche fenotipiche o una storia di FC in un fratello o uno screening neonatale positivo, con riscontro di anomalie del CFTR documentate da almeno una delle seguenti condizioni: 1) concentrazioni elevate di cloro nel sudore, 2) identificazione di 2 mutazioni CFTR associate con fibrosi cistica o 3) dimostrazione in vivo di anomalie del potenziale elettrico a livello della mucosa nasale. Questi criteri sono stati aggiornati di recente dalla Cystic Fibrosis Foundation CFF che ha pubblicato nel 2008 le Linee Guida per la diagnosi di fibrosi cistica sia in epoca neonatale che in età adulta. In estrema sintesi i nuovi criteri diagnostici tengono conto non solo delle forme di fibrosi cistica con insufficienza e sufficienza pancreatica, ma anche delle forme fenotipicamente meno classiche classificate come disordini correlati a CFTR<sup>25</sup>.

Gli organi e i sistemi che sono colpiti nella fibrosi cistica comprendono **le alte e basse vie respiratorie, il tratto gastrointestinale, il pancreas, il fegato, le ghiandole sudoripare ed i dotti deferenti**.

Il carente trasporto di cloro nelle vie aeree comporta la produzione di muco anomalo che porta alla loro ostruzione, con infiammazione ed infezioni polmonari ricorrenti e conseguente danno broncopolmonare progressivo fino all'insufficienza respiratoria irreversibile.

Le infezioni acute virali, comuni a tutti i bambini, sembrano incrementare il rischio di sviluppare infezioni delle basse vie respiratorie e determinare ospedalizzazioni e infezioni batteriche croniche.

L'insufficienza pancreatica è presente nei primi mesi di vita in almeno il 70-80% dei soggetti con fibrosi cistica e aumenta con l'età oltre il 90%. L'insufficienza pancreatica causa malassorbimento di grassi e proteine; i sintomi gastrointestinali includono diarrea, steatorrea e dolore addominale; le conseguenze nutrizionali dell'insufficienza pancreatica comportano il deficit di vitamine liposolubili e difetti di crescita.

I pazienti FC che hanno una normale o solo ridotta attività enzimatica del pancreas, considerati pancreatico-sufficienti, raramente hanno sintomi legati alla nutrizione ma sono a rischio per pancreatiti con l'età; inoltre hanno minori problemi polmonari e più bassa mortalità.

Il difetto di riassorbimento del sodio e del cloro nelle ghiandole sudoripare porta ad un sudore eccessivamente salato ed in certi casi allo squilibrio elettrolitico, con alcalosi metabolica, disidratazione e rischio di morte.

La mortalità è associata con la malattia polmonare cronica ostruttiva, con un danno polmonare che è la causa primaria di morte in più del 90% dei pazienti FC. Dal 1969 al 2005 si è registrato un notevole incremento nell'attesa mediana di vita, che dai 14 anni iniziali<sup>12</sup> è passata a 36,5 anni<sup>13</sup>.

### Incidenza e prevalenza

L'incidenza della fibrosi cistica varia secondo l'etnia; in Europa è stimata 1:2000 – 1:3000 nati caucasici; le mutazioni del gene CFTR sono più frequenti nelle popolazioni del Nord Europa, ove peraltro sono più omogenee che altrove (poche mutazioni, con predominanza assoluta della deltaF508), differenziandosi considerevolmente nelle altre regioni europee per la presenza con diversa frequenza di molte altre mutazioni<sup>14</sup>. Negli USA la prevalenza alla nascita è 1:2500 – 1:3500 tra i bianchi non ispanici, 1:4000 – 1:10000 tra gli ispanici, 1:15000 – 1:20000 tra i neri non ispanici<sup>15,16</sup>, anche se per questi ultimi due gruppi, recentemente, viene segnalata una frequenza più alta<sup>17</sup>. I bianchi non ispanici costituiscono più del 90% dei

pazienti USA che ricevono la diagnosi di FC, pur rappresentando solo il 56% delle nascite<sup>13</sup>; l'incidenza di fibrosi cistica in tutti i nati USA è all'incirca 1:3700<sup>18</sup>. Le mutazioni presenti in USA riflettono le origini geografiche dell'attuale popolazione con una forte relazione con gli europei: tra i neri non ispanici la DF508 è la 1° mutazione con frequenza del 48%, la 2° è la 3120+1G>A, rara nelle altre etnie ma presente in Africa ed Arabia dove rara è invece la DF508.

L'incidenza di FC è in generale più alta di quella della fenilchetonuria (1:20.000) e della galattosemia (1:67.000), più vicina invece a quella dell'ipotiroidismo congenito (1:2500) e della SCID (Severe Combined Immunodeficiency) (1:2600)<sup>18</sup>.

In Italia la prevalenza media della malattia alla nascita, tenendo conto di tutti i dati raccolti dal 1988 al 2004, è di 1:4079 nati vivi, inferiore quindi a quanto riportato in letteratura per la popolazione caucasica (1:2500 - 1:3000), con notevoli differenze tra Regioni che attuano screening neonatale da molti anni e regioni dove la diagnosi è posta quasi esclusivamente per sintomi<sup>19</sup>.

Sulla base dei dati del Registro Italiano dei Pazienti FC (RIFC), al 31.12.2004 erano in vita 4099 pazienti (2125 maschi e 1974 femmine) di età compresa tra 0 e 68 anni. La prevalenza di malattia era pertanto di 7.01/100.000 abitanti, circa il doppio di quanto rilevato al 1° gennaio 1988 (3.62/100'000), data di attivazione del RIFC. Si osserva un incremento nella percentuale di pazienti al di sopra dei 18 anni: nel 2004 i pazienti adulti ( $\geq 18$  anni) erano 1742 (42% del totale) e 172 di questi (90 maschi e 82 femmine) avevano superato i 40 anni<sup>19</sup>.

Così come per altre regioni mediterranee europee<sup>14</sup> in Italia si è verificata una notevole variabilità genetica, come dimostrano i risultati dell'analisi molecolare disponibili per l'82% dei pazienti: la mutazione più frequente (DF508) interessa solo il 49% di tutti i cromosomi FC e il restante è caratterizzato da numerose altre mutazioni, con differenze sensibili in relazione alla Regione di origine<sup>20</sup>.

## Epidemiologia e storia naturale

**2. L'epidemiologia e la storia naturale, compreso lo sviluppo da malattia latente a malattia conclamata, devono essere adeguatamente conosciuti e deve esistere un fattore di rischio riconoscibile, un marcatore di malattia, un periodo di latenza o uno stadio sintomatologico precoce.**

Le **mutazioni** implicate nella FC riguardano, su entrambi gli alleli del cromosoma 7, il gene che codifica per la proteina CFTR. Si tratta, come detto, di una proteina di trasporto di membrana, che è stata per tale motivo denominata "Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator" (CFTR). La proteina sembra funzionare come un canale per il cloro; se il gene CFTR è mutato, si possono avere, in base al tipo di mutazione, diversi effetti sull'espressione e sulla funzionalità della proteina (figura 1).

La CFTR è espressa soprattutto a livello delle cellule epiteliali, ma più alti livelli di espressione si hanno nelle ghiandole esocrine (salivari, pancreatiche e sudoripare), nei vasi deferenti e nell'intestino. Più bassi livelli di espressione si riscontrano negli epiteli respiratori, nonostante questi siano i tessuti più colpiti dalla malattia.

Le mutazioni sono state classificate a seconda dell'effetto sul CFTR in sei classi (la I, II, e III sono in genere presenti in pazienti con insufficienza pancreatica; la IV, la V e la VI con sufficienza pancreatica). Recentemente è stata pubblicata una consensus sull'uso e l'interpretazione del dato genetico nella pratica clinica<sup>21</sup>.

Le conoscenze sulla sintomatologia e sull'evoluzione clinica della Fibrosi Cistica sono notevolmente progredite dalla prima descrizione della Andersen<sup>22</sup> ad oggi. I casi classici con malnutrizione importante e grave, caratteristica broncopneumopatia che portava a morte precoce, sono fortunatamente diventati più rari.

Attualmente è riconosciuta la distinzione tra fibrosi cistica classica<sup>23</sup> e fibrosi cistica atipica<sup>24</sup>, che una recente consensus della CFF ha ridenominato come

CONSEGUENZE MOLECOLARI DELLE MUTAZIONI NEL GENE CFTR

CLASSE	NORMALE	I	II	III	IV	V	VI
							
EFFETTO		No Sintesi	Mancato processam.	Blocco Regolazione	Alterata conduttanza	Ridotta Sintesi	Instabil. Metabolica
TIPO		Nonsense-Frameshift Segnali di STOP prematuri	Missense-Frameshift Alterata seq. aminoacidica	Missense Alteraz. domini regolatori (NBF1,2-R)	Missense Alteraz. domini trans-membrana	Missense-Splicing Disfunz. promotore/Alteraz. splicing	Delez. 70-80 aa Tronc. reg. C-Termin
FENOTIPO*		S	S	S / M	M	M / S / ATIP	M

\* S = Severe M = Mild ATIP = atipico

Figura 1. Diagramma tratto da Seia M. (Convegno "Cosa di nuovo insegna il gene della fibrosi cistica", Monza 2005)

“disordine correlato a CFTR”<sup>25</sup>. Mentre per la prima condizione, pur nell'estrema variabilità di espressione clinica, si è in grado di correlare il dato genotipico con quello fenotipico, almeno per quanto riguarda lo stato di sufficienza pancreatico (classi di mutazioni I, II e III = pancreas insufficiente, classi IV, V e VI = pancreas sufficiente)<sup>26,27</sup>, per la seconda condizione poco o nulla si conosce circa lo sviluppo **da malattia latente a malattia conclamata** (se vi sia un periodo latente o quanto questo possa durare); si ritiene comunque che la sintomatologia diventi evidente in età più avanzata (oltre i 10 anni di età) rispetto alle forme classiche; non è riconoscibile uno stadio sintomatologico precoce; il test del sudore riporta in genere valori  $\leq 60$  mEq/l; è presente sufficienza pancreatico; è tipico l'interessamento di un solo organo (atresia dei deferenti, pancreatite, poliposi nasale, cirrosi biliare) tipicamente colpito da fibrosi cistica<sup>26</sup>.

Nel caso delle forme tipiche la sintomatologia legata ad **insufficienza pancreatico** può far rilevare la malattia fin dai primi mesi. In un gruppo di diagnosticati per screening si notava insufficienza digestiva nel 54% dei soggetti risultati affetti<sup>28</sup>. Pur riconoscendo al genotipo notevole importanza, non tutte le manifestazioni fenotipiche risultano ugualmente ad esso correlate. Il workshop “Gastrointestinal Outcomes and Confounders in Cystic Fibrosis”, promosso nel 2005 dalla Cystic Fibrosis Foundation<sup>29</sup>, metteva in evidenza le relazioni esistenti tra geni regolatori, ambiente e genotipo nel determinare il fenotipo<sup>30</sup>. La forte correlazione genotipo CFTR-insufficienza pancreatico viene meno per altre manifestazioni gastrointestinali (ileo da meconio, ostruzione intestinale distale, cirrosi). Nell'ileo da meconio, per esempio, è stato isolato un locus che, associato a 2 mutazioni severe, ricorre in fratelli ugualmente affetti da ileo da meconio e non sembra correlare con la gravità della sintomatologia polmonare<sup>31</sup>.

**L'ileo da meconio** è la più precoce manifestazione clinica della malattia, presente nel 15-20% dei pazienti con forma clinica classica, alla nascita porta la maggior parte dei pazienti a subire un intervento chirurgico per la disostruzione intestinale, ad esso si associa un andamento clinico meno favorevole con una più alta incidenza di complicazioni (malnutrizione, broncopneumopatia, epatopatia e maggiore mortalità)<sup>32</sup>. Lo screening neonatale non anticipa la diagnosi per questi bambini, data la precocità di comparsa dei sintomi dell'ileo meconiale.

I sintomi più comuni di esordio della fibrosi cistica tra i bambini senza ileo da meconio includono tosse ricorrente, wheezing, dolore addominale, diarrea e scarso accrescimento. Il ritardo di crescita è particolarmente comune nei primi mesi o primissimi anni di vita<sup>33</sup>.

**La patologia polmonare** riflette la crisi della clearance muco-ciliare, mediata dal deficit di funzione CFTR che altera la composizione dei fluidi presenti sulla superficie dell'epitelio bronchiale. Il meccanismo patogenetico è complesso<sup>34</sup> e riconosce il ruolo di fattori esterni (virus)<sup>35</sup> e geni modificatori<sup>10</sup> rendendo così conto della variabilità di insorgenza e della

gravità della malattia broncopolmonare<sup>36</sup>.

L'esordio della patologia polmonare è quanto mai variabile sia per età di insorgenza che per gravità della patologia stessa, che è tuttavia classicamente evolutiva, comportando un aumento della sintomatologia con l'età tanto che in una coorte di bambini con fibrosi cistica seguiti in Wisconsin l'età mediana alla quale compariva tosse frequente era 10,5 mesi, il 75% aveva tosse cronica all'età di 6 anni, dall'età di 7 anni 15-25% di questi bambini aveva una funzione polmonare al di sotto del range normale, con progressivo decremento<sup>36</sup>.

I dati dell'RCT del Wisconsin sullo screening neonatale della fibrosi cistica dal 1985-1994 riferiscono che la media dell'altezza per età Z-score tra i bambini senza screening è risultata all'incirca 1SD (deviazione standard) sotto la media di riferimento<sup>37</sup>.

Incide pesantemente sul decorso clinico e sulla prognosi dei soggetti affetti da fibrosi cistica l'infezione da **Pseudomonas aeruginosa**. La prevalenza di questo microrganismo, il più frequente e pericoloso agente infettante le vie respiratorie, varia dal 9% in età prescolare al 32% a 10-15 anni, la maggior parte dei pazienti viene colonizzata cronicamente. L'infezione cronica comporta un rapido deterioramento della funzione respiratoria e del punteggio radiologico, un peggior stato nutrizionale e una ridotta qualità di vita<sup>38</sup>. Il trattamento precoce della prima infezione da Pseudomonas sembra ritardare l'evoluzione verso la colonizzazione e quindi limiterebbe la progressiva evoluzione della pneumopatia, che rimane la prima causa di morte.

A modificare consistentemente l'evoluzione clinica della fibrosi cistica concorrono inoltre le numerose complicanze, la più importanti delle quali è il **diabete**<sup>39</sup>, con caratteristiche diverse sia dal diabete tipo 1 che da quelle del tipo 2: esso si associa in genere a un peggioramento della funzione respiratoria e dello stato nutrizionale con significativa riduzione della sopravvivenza media (24 anni nei diabetici FC contro i 34 nei pazienti FC non diabetici)<sup>40</sup>.

In conclusione, va ricordato che:

- Non per tutti i pazienti FC esiste uno stadio sintomatologico precoce.
- La diagnosi precoce della fibrosi cistica sulla base dei sintomi è desiderabile ma difficile sia perché i sintomi precoci possono mancare sia perché la maggior parte dei sintomi non sono specifici: i bambini affetti spesso ricevono inizialmente una diagnosi di allergia alimentare, morbo celiaco, asma, bronchite ed altro. Le diagnosi errate possono richiedere numerose visite, test diagnostici non necessari e ospedalizzazioni, costo considerevole al sistema sanitario e ansietà per i familiari. Questo processo è ben conosciuto come “odissea diagnostica”.
- L'età mediana alla diagnosi per tutti i pazienti con fibrosi cistica in USA è 5,3 mesi (range interquartile o IQR = 0,7-3,8 mesi); in Italia (dati al 2004) 8 mesi. Negli USA la mediana dell'età alla diagnosi clini-

ca sulla base dei sintomi è 14,5 mesi (IQR :4,2-65 mesi) confrontato con 0,2 mesi (IQR: 0-0,9 mesi) per l'ileo da meconio e 0,5 mesi (IQR: 0-0,9 mesi) nei diagnosticati per screening neonatali.

- Poiché lo screening neonatale permette la diagnosi di forme non classiche o atipiche, la presenza di questi soggetti (le cui condizioni cliniche sono meno compromesse di quelli con fibrosi cistica classica) nelle coorti studiate può sovrastimare la valutazione dei benefici dello screening.
- È necessaria una migliore conoscenza della storia naturale della malattia nei soggetti con 2 mutazioni CFTR e valori di test del sudore normali o borderline.

## Prevenzione primaria

### 3. Tutti gli interventi di prevenzione primaria costo-efficaci devono essere stati implementati, per quanto possibile.

L'unico modo di attuare la prevenzione primaria consisterebbe nell'identificazione dei carriers (prevenzione primaria prospettica nelle famiglie indenni) e nell'astensione dalla procreazione, nell'inseminazione artificiale (prevenzione primaria retrospettiva nelle famiglie già colpite).

Nel documento del CDC a proposito di "Screening genetico prenatale per FC" si dice che le associazioni dei ginecologi e degli ostetrici americani già dal 2001 raccomandano di offrire a tutte le donne gravide e alle coppie che pensano di avere figli questa indagine, ma meno del 20% delle donne gravide sono state screenate per la FC<sup>2</sup>.

In realtà le due associazioni americane di ostetrici e ginecologi (ACMG e ACOG) hanno fatto molto di più, hanno fissato il numero minimo di mutazioni che il test standard offerto deve contenere in modo da arrivare a diagnosticare circa il 70% di portatori FC, con il risultato che nel 2004 sono stati eseguiti negli Stati Uniti almeno 335.000 test per il portatore e sono state effettuate almeno 3000 diagnosi prenatali.

In ogni caso il documento del CDC riferisce che lo screening prenatale in alcuni paesi ha portato ad una diminuzione di soggetti nati con FC, ma la maggior parte dei soggetti affetti non può essere rilevata attraverso lo screening genetico prenatale. La sensibilità di questo screening tra la popolazione bianca è inferiore al 78%, molto inferiore nelle altre etnie e molto inferiore rispetto a quella dello screening neonatale di malattia.

## Stato di portatore

### 4. Se i portatori di una mutazione sono identificati come esito dello screening, deve essere conosciuta la storia naturale di queste persone con questa situazione, comprese le implicazioni psicologiche.

Non si tratta qui dello screening dei portatori. Va ad ogni modo segnalato che un effetto collaterale dello screening neonatale FC consiste nell'identificazione di soggetti portatori, con frequenza addirittura superiore a quella della popolazione generale<sup>15</sup>. Castellani e collaboratori<sup>41</sup> segnalano a questo proposito che su un gruppo di 154.637 neonati screenati per FC nel nord-est d'Italia tra il 1993 e il 1996, con il protocollo IRT + DNA (3 mutazioni fino a Marzo 1995, poi 13 mutazioni) e lattasi del meconio + test del sudore, 716 avevano un IRT positivo e test del sudore negativo; di questi, 45 sono risultati portatori di una sola mutazione CFTR, e considerati alla fine come portatori sani, con una frequenza di 1/15, molto più elevata di quella attesa nella popolazione generale. Ancora Castellani e collaboratori<sup>42</sup> confermano questa evidenza con un ulteriore studio condotto a Padova su 10.000 neonati sottoposti tutti sia a test IRT che a analisi di DNA (40 mutazioni). Gli autori inoltre evidenziano che c'è una correlazione diretta tra concentrazione di IRT e probabilità di essere portatore, anche nei soggetti con valori di IRT inferiori al cut-off scelto per lo screening di malattia. Lewis e collaboratori<sup>43</sup> riferendosi al protocollo di screening in vigore nella regione Victoria, Australia, riferiscono gli esiti di una indagine telefonica cui sono stati sottoposti i genitori di bambini risultati positivi allo screening neonatale per FC negli anni 1996-1997 e 2001 allo scopo di: 1) esaminare l'atteggiamento dei genitori nei confronti dello stato di portatore sano riscontrato nei loro figli quale effetto dello screening neonatale per FC; 2) sapere se l'informazione data alle famiglie era sufficiente; 3) sapere se la famiglia aveva richiesto la consulenza genetica familiare. L'indagine ha messo in luce delle aree critiche che andrebbero migliorate: informazioni ai genitori circa gli esiti dello screening neonatale FC e possibilità di rilevare lo stato di portatore; informazioni sui limiti dell'indagine genetica; informazioni sul concetto di rischio residuo; disseminazione delle informazioni ai membri della famiglia circa i rischi; strategie per migliorare l'uso del testing genetico a cascata.

## 2. IL TEST

**5. Ci deve essere un test di screening semplice, sicuro, preciso, validato.**

**6. Deve essere nota la distribuzione dei valori del test nella popolazione bersaglio e deve essere definita e condivisa una soglia di positività.**

**7. Il test deve essere accettabile per la popolazione.**

**8. Ci deve essere una strategia condivisa sulle ulteriori indagini diagnostiche dei soggetti con un risultato positivo del test di primo livello e sulle opzioni disponibili per questi soggetti.**

Lo screening neonatale per la fibrosi cistica divenne concretamente fattibile con l'avvento di un test radioimmunologico<sup>44,45,46</sup> per il dosaggio della **tripsina immunoreattiva (IRT)** su sangue adsorbito su carta da filtro e disidratato (Guthrie card), procedura già usualmente utilizzata fin dagli anni '60 per l'esecuzione di altri screening neonatali.

Il razionale per l'impiego di tale test per selezionare alla nascita i pazienti affetti da FC deriva dal riscontro di valori elevati di questo enzima nel sangue dei neonati FC nei primi mesi di vita, probabilmente da attribuire al reflusso della tripsina verso il circolo ematico per una ostruzione dei dotti pancreatici. Valori elevati di IRT si possono comunque trovare anche in soggetti non FC e proprio per superare il problema della ridotta specificità del test nei primi giorni di vita (il primo campione di sangue viene infatti raccolto in 3<sup>a</sup>-5<sup>a</sup> giornata di vita), si esegue nei soggetti risultati positivi al primo test, un secondo prelievo di sangue (retesting) a 20-30 giorni di vita per confermare la condizione di ipertripsinemia. Nei soggetti non FC infatti l'IRT tende a normalizzarsi, mentre nei soggetti FC tale parametro tende a permanere elevato nel tempo.

A partire dagli anni '80 nei laboratori di screening si iniziano a utilizzare saggi immunoenzimatici (EIA, ELISA, DELFIA, ecc.) per il dosaggio dell'IRT implementati su analizzatori automatizzati o semiautomatizzati: questi saggi, confrontati con i convenzionali saggi radioimmunologici, offrono i vantaggi di una riduzione degli errori dovuti alla manipolazione dei campioni, impiego di reagenti non radioattivi, riduzione dei tempi di lavoro e più elevate specificità e sensibilità.

Il livello decisionale (cut-off) per l'IRT deve essere

sperimentalmente definito da ogni singolo laboratorio, tenendo conto dei differenti kit utilizzati, della popolazione considerata e dei protocolli e algoritmi adottati. La scelta del cut-off deriva dall'analisi statistica di un elevato numero di valori di IRT; poiché l'IRT non ha una distribuzione gaussiana, il cut-off è definito in base all'analisi dei centili (statistica non parametrica). La scelta del centile al quale fissare il cut-off è funzione dei livelli di efficacia del programma di screening ed è un compromesso tra esigenza di buona sensibilità e specificità e costi economici e sociali.

Negli USA, in alcuni stati si utilizza come cut-off il limite superiore dei valori normali dell'IRT sul primo spot di sangue (range 90-105 ng/ml); in altri sono classificati come anormali i valori di IRT compresi nel 4-5% del limite superiore dei valori di IRT per un dato giorno o mese, e in altri due stati (Mississippi e Pennsylvania) sono considerati anormali i valori di IRT compresi nel 10% del limite superiore dei valori di IRT giornalieri.

Una recente indagine conoscitiva compiuta in Europa da parte del ECFS CF Neonatal Screening Working Group<sup>47</sup> ha rilevato che la mediana del cut-off per il 1° IRT è di 70ng/ml (range: 60-70) o oltre il 99° centile (range: 99-99,5), mentre la mediana del 2° IRT (retesting) è di 50 ng/ml (range: 40-56). Solo 18 centri su 26 ricalcolano con regolarità il cut-off dell'IRT, basandosi sulla media e la dispersione dei valori nella popolazione.

Dal 1982 al 2004 vari stati negli USA hanno attuato programmi di screening che includevano la fibrosi cistica (programmi pilota, trial randomizzati, etc.) con protocolli diversi:

- IRT/IRT: il risultato dello screening è positivo quando il 2° IRT supera il cut-off;
- IRT/DNA (DeltaF508): il risultato dello screening è positivo quando vengono individuate 1 o 2 mutazioni;
- IRT/DNA (mutazioni multiple): il risultato dello screening è positivo quando vengono individuate 1 o 2 mutazioni;
- IRT/DNA (DeltaF508, mutazioni multiple): il risultato dello screening è positivo quando vengono individuate 1 o 2 mutazioni;

Nel 2000, all'incirca 400.000 neonati negli USA sono stati screenati per la FC, tale quota è in costante incremento.

Altri protocolli in uso sono<sup>48</sup>:

- IRT/DNA/IRT<sup>49</sup>: il risultato dello screening è positi-

vo quando o vengono individuate 2 mutazioni o il 2° IRT supera il cut-off;

- IRT/DNA/analisi DGGE<sup>50</sup>: il risultato dello screening è positivo quando vengono individuate 2 mutazioni.

In Italia, dopo lo step iniziale del dosaggio dell'IRT nella prima settimana di vita, nelle regioni dove si attua lo screening neonatale per la fibrosi cistica sono in vigore i protocolli indicati nella *tabella 1*.

Nei programmi di screening neonatale del Veneto-Trentino Alto Adige e Toscana si impiega da molto tempo, nei casi IRT positivi, in concomitanza con il test genetico, il saggio di lattasi su meconio essiccato, inviato assieme alla card per IRT (e quindi prima dell'allarme alle famiglie), con apprezzabile incremento di sensibilità e soprattutto di specificità del sistema.

Per l'analisi genetica vengono impiegate diverse tecniche di biologia molecolare e diversi kit commerciali che indagano 30-31 mutazioni del gene CFTR. Questi pannelli impiegati nell'indagine genetica co-

siddetta di primo livello hanno una detection rate media dell'82% (76,8-86,3) nella popolazione screenata (in Italia un po' meno).

Il 90-95% dei bambini con fibrosi cistica sono diagnosticati dallo screening IRT/IRT. Lo screening IRT/DNA e i protocolli di follow-up che usano un pannello di mutazioni multiple e direttamente portano al test del sudore il bambino con valori estremamente alti di IRT hanno ottenuto una sensibilità superiore al 98%.

Il problema principale dello screening rimane il numero elevato di falsi positivi (anche se assai limitato rispetto ad altri screening, in cui i falsi positivi spesso superano anche di 50 volte il numero di casi di malattia diagnosticata), soprattutto per il protocollo IRT/IRT che necessita di test del sudore per poter escludere la diagnosi.

Nel 2007 Wilcken <sup>51</sup> passa in rassegna tutti i protocolli di screening attuati ed in via di attuazione in tutto il mondo: di ciascuna strategia sono annoverati pro e contro in termini di sensibilità, specificità, costi, percentuale di falsi positivi e falsi negativi, probabilità di individuare portatori, livello di ansia generato nei genitori, etc. Negli USA 27/51 stati praticano lo screening neonatale per FC, in ulteriori 7 stati tale screening è parziale o in programma. In Europa ci sono 26 programmi nazionali o regionali in corso. Lo screening per FC è inoltre in atto in Australia e in Nuova Zelanda e sarà attuato a breve anche in Inghilterra, 2 province del Canada e molti altri stati negli USA. Lo studio conclude che nessun metodo o strategia è ideale per tutte le realtà regionali, quindi è fondamentale documentare gli esiti così da poter valutare nel tempo sia i danni che i benefici. Una revisione di sensibilità, specificità e valore predittivo dei vari sistemi di screening è sintetizzata nella *tabella 2*.

Nello studio di van den Akker <sup>48</sup> il miglior rapporto costo-beneficio viene raggiunto dalla strategia IRT-IRT, mentre la strategia IRT/DNA/DGGE garantisce i migliori effetti sulla salute a costi inferiori rispetto alla strategia IRT/DNA/IRT

Secondo Price <sup>52</sup> la strategia IRT/DNA/IRT aumenta

**Tabella 1. Protocolli di screening neonatale FC, base IRT, nei programmi di diverse regioni italiane**

Regione	2° step*	3° step**	4° step
Liguria	TS		
Emilia Romagna	IRT-2	TS	
Calabria	IRT-2	TS, MUT	
Sardegna	TS	MUT	
Lombardia	MUT, IRT-2	TS	
Marche	MUT, IRT-2	TS	
Toscana	MP, IRT-2	TS	
Piemonte	MUT, IRT-2	TS	
Lazio 1	IRT-2	TS, MUT	
Lazio 2, Umbria	MUT, IRT-2	TS	
Sicilia occidentale	MUT, IRT-2	TS	
Veneto, Trentino Alto-Adige	MUT, MP	IRT-2	TS

MUT= analisi genetica; TS=test del sudore; MP=proteine del meconio (lattasi).

\*Al 2° step MUT è attuata su stessa goccia di sangue di IRT-1, MP sono analizzate su meconio essiccato inviato assieme a sangue per IRT-1; IRT-2 e TS richiedono richiamo del neonato come per 3° e 4° step.

\*\*MUT al 3° step attuata su sangue di neonato richiamato.

**Tabella 2. Sensibilità e specificità dei sistemi di screening neonatale**

<b>Secondo l'agenzia catalana di HTA <sup>4</sup> (11 studi):</b>						
	overall pooled sensitivity	overall pooled specificity	positive predictive value at a prevalence of 1/4,000	positive predictive value at a prevalence of 1/2,000	negative predictive value at a prevalence of 1/4,000	negative predictive value at a prevalence of 1/2,000
IRT	85.7% (95% CI: 79.67, 90.20; range: 81.8 to 100)	99.7% (95% CI: 99.53, 99.80; range: 99.5 to 99.8)	5.92%	11.21%	99.996%	99.993%
IRT + IRT	93.6% (95% CI: 88.95, 96.42; range: 83 to 100)	100.0% (95% CI: 99.94, 99.97; range: 99.9 to 100.0)	31.88%	48.35%	99.998%	99.997%
IRT + DNA	94.0% (95% CI: 87.43, 97.24; range: 70 to 100%)	99.9% (95% CI: 99.90, 99.96; range: 99.9 to 100.0)	25.13%	40.17%	99.998%	99.997%
<b>Secondo van den Akker <sup>48</sup> (8 studi):</b>						
	Sensitivity (%)	Specificity (%)				
IRT	range: 86 to 100	range: 98,4 to 100				
IRT + IRT	range: 88,5 to 95	range: 88,3 to 98				

la probabilità di individuare la malattia nelle nazioni, come l'Inghilterra, in cui il pannello di primo livello (31 mutazioni più frequenti) per lo studio delle mutazioni ha un detection rate del 97% nei soggetti di origine caucasica e del 65% nei soggetti di origine non caucasica: in Inghilterra la popolazione di origine non caucasica ammonta al 4%.

Sarles<sup>53</sup> suggerisce che è possibile screenare con sensibilità e specificità accettabili con la strategia PAP/IRT senza il ricorso alla costosa analisi del DNA. Il PAP test consiste nella determinazione su goccia di sangue essicata dei livelli dell'antigene "Pancreatitis Associated Protein" che nel neonato FC sono elevati presumibilmente per lo stesso meccanismo di quelli IRT.

Lo screening neonatale per la fibrosi cistica comporta una ulteriore responsabilità nel provvedere alla consulenza genetica alle famiglie dei bambini positivi al test.

Fondamentale dunque uno staff adeguato a gestire un numero elevato di test in tempi brevi e un'informazione corretta ai genitori in attesa di definizione diagnostica. Ma altrettanto fondamentale sarebbe l'impegno dei gestori dello screening e degli operatori delle nurseries a fornire adeguate informazioni ai famigliari prima della nascita.

Altro problema originato dallo screening è la possibilità dell'esistenza di falsi negativi (bambini con mutazioni non inserite nel pannello in uso o con livelli di IRT inferiori al cut-off scelto) che proprio per essere risultati negativi allo screening rischiano di avere una diagnosi ritardata. Il criterio tradizionale per la diagnosi di fibrosi cistica è il riscontro di un test del sudore positivo (valore superiore a 60 mEq/l dopo iontoforesi pilocarpinica) associato alla presenza di malattia polmonare o insufficienza pancreatica.

Sebbene concentrazioni di cloro nel sudore di 60 mEq/L siano diagnostiche, in una fase iniziale i bambini con fibrosi cistica possono avere valori compresi tra 30 e 59 mEq/L. In tale range possono situarsi soggetti affetti da fibrosi cistica classica, fibrosi cistica atipica o soggetti normali. Si tende oggi a considerare come valori francamente patologici nelle prime settimane di vita quelli superiori a 50 mEq/L. Il test del sudore può essere praticato già a 2-3 settimane di vita ma alcuni bambini non riescono a quest'età a produrre quantità sufficienti di sudore, per cui il test richiede spesso di essere ripetuto.

---

**9. Se il test è per le mutazioni, devono essere chiaramente stabiliti i criteri utilizzati per selezionare il sottoinsieme di mutazioni da coprire con lo screening, nel caso in cui non tutte le mutazioni possibili vengano testate.**

---

#### **Il test di primo livello non è per le mutazioni.**

L'analisi genetica si effettua come secondo o terzo step (a seconda dei protocolli usati per lo screening neonatale) e in questo caso non vi sono criteri univoci per definire il pannello delle mutazioni da indagare (ricerca solo della DeltaF508 o di mutazioni multiple).

A tutt'oggi sono note più di 1500 mutazioni del

gene CFTR e non di tutte è certo il ruolo causale per la malattia. Tra queste la più diffusa è la DeltaF508, con una frequenza relativa variabile nelle diverse popolazioni: rappresenta infatti circa il 50% delle mutazioni nell'Europa meridionale, mentre è presente nell'80-90% circa dei Paesi del Nord Europa. Il pannello delle altre mutazioni copre una frequenza variabile a seconda della popolazione di appartenenza; d'altra parte, alcune mutazioni sono rappresentate in particolari popolazioni (un esempio è rappresentato dalla T338I nella popolazione di origine sarda o dalla R1162X, presente in alta frequenza quasi esclusivamente nel Nordest italiano), altre sono estremamente rare.

Per tutti questi motivi non esiste al momento attuale un test genetico ideale in grado di identificare tutte le mutazioni; le tecniche utilizzate devono soddisfare criteri di sensibilità, riproducibilità e rapidità e per questo sono disponibili kit commerciali standard correlati ad un grado crescente di complessità e di estensione del test genetico, a fronte di tecniche prodotte in laboratorio che non sempre soddisfano i suddetti criteri. Generalmente ogni laboratorio dovrebbe utilizzare un pannello di mutazioni più comuni nella propria area di utenza che consenta un buon tasso di identificazione (detection rate).

La presenza di due mutazioni consente di porre diagnosi di malattia, mentre, in caso di identificazione di una sola mutazione, il test del sudore può discriminare, ma non sempre, tra portatori e malati con una sola mutazione identificabile.

Il primo step di analisi genetica (mediante tecniche quali RDB - Reverse Dot Blot - o OLA - Oligonucleotide Ligation Assay) vanta una minore copertura ma consente la ricerca di mutazioni note (circa una trentina in Italia), ed è in grado di identificare in Italia circa il 75% delle mutazioni più frequenti nella regione di riferimento del laboratorio e può essere integrata nel protocollo di screening neonatale come secondo livello.

L'analisi genetica ulteriore identifica mediante scanning tutti gli esoni e le regioni limitrofe, riconosce variazioni di sequenza e può portare di seguito al sequenziamento di una specifica regione del gene CFTR. Le tecniche più utilizzate per lo scanning sono DGGE (Denaturing Gradient Gel Electrophoresis) e DHPLC (Denaturing High Performance Liquid Chromatography). Attualmente lo scanning del gene non è integrato nei protocolli di screening neonatale, sia per la sua complessità tecnica sia perché l'identificazione di varianti non conosciute (non obbligatoriamente mutazioni causa di malattia) rende difficile la loro interpretazione e la loro correlazione con il fenotipo. È quindi da riservare a casi mirati, di difficile inquadramento diagnostico, quando il test del sudore non è conclusivo, in presenza di una sola mutazione o di nessuna mutazione nell'analisi genetica di primo livello, con ipertripsinemia persistente. Una ulteriore tappa di indagine identifica delezioni e/o inserzioni (mutazioni di riarrangiamento) mediante indagini specialistiche non ancora di larga e facile applicazione<sup>54</sup>.

## 3. IL TRATTAMENTO

**10. Deve esistere un trattamento o un intervento efficace per i pazienti identificati attraverso la diagnosi precoce, e deve essere provato che il trattamento precoce porta a esiti migliori rispetto al trattamento tardivo.**

**11. Devono esservi strategie condivise e basate sulle prove, che dicano a quali individui offrire il trattamento e quale sia il trattamento appropriato da offrire.**

**12. La gestione clinica della condizione e gli esiti dei pazienti devono essere ottimizzati da parte di tutti gli erogatori di assistenza sanitaria prima di partecipare a un programma di screening (vedi oltre, trattato insieme al punto 14).**

**13 A. Ci devono essere prove derivanti da studi randomizzati e controllati di elevata qualità del fatto che il programma di screening è efficace nel ridurre la mortalità o la morbosità.**

**13 B. Nel caso in cui lo screening sia solamente mirato a fornire informazioni che consentano alla persona da sottoporre a screening di operare una “scelta informata” (ad esempio, screening per la sindrome di Down, per lo stato di portatore di fibrosi cistica), ci devono essere studi di elevata qualità che provino il fatto che il test misura accuratamente il rischio. L’informazione che viene fornita sul test e sul suo risultato deve essere valida e prontamente comprensibile per il soggetto da screenare.**

### Obiettivi

Gli obiettivi principali della gestione del paziente FC sono:

- attenta e precoce **valutazione e correzione dello stato nutrizionale**, sia mediante la supplementazione con enzimi digestivi che con integrazione calorica. I bambini con insufficienza pancreatica ricevono enzimi pancreatici e supplementi di vitamine liposolubili;
- attenta **segregazione** dei pazienti ad evitare trasmissioni di patogeni respiratori fra pazienti;
- **strategie antibiotiche** atte a controllare le infezioni polmonari e possibilmente ad eradicare precocemente le stesse. I pazienti con fibrosi cistica ricevono terapia antibiotica (orale o endovena) per le

esacerbazioni respiratorie. Ricevono terapia antibiotica inalatoria per l’infezione cronica. I centri specializzati per la fibrosi cistica variano nell’approccio all’uso di antibiotici per il trattamento e per la profilassi delle infezioni respiratorie. Il regolare monitoraggio microbiologico, con adeguate colture batteriche su espettorato o aspirato ipofaringeo, consente interventi antibatterici tempestivi e mirati;

- **fluidificazione e rimozione delle secrezioni.** La fisioterapia respiratoria drenante e l’aerosolterapia con mucolitici e fluidificanti sono anche comuni componenti dei regimi di trattamento.

I principali cardini della cura della fibrosi cistica dal 1980 sono dunque:

- 1) l’uso appropriato di enzimi pancreatici gastro-protetti;
- 2) una dieta ipercalorica e ricca di grassi per compensare il malassorbimento;
- 3) agenti mucolitici e varie tecniche di clearance delle vie aeree;
- 4) l’uso di antibiotici mirati per il trattamento delle infezioni polmonari;
- 5) interventi tempestivi per la cura delle complicanze (diabete, emottisi, pneumotorace, aspergilloso broncopolmonare allergica, poliposi nasale, e molte altre).

Questi provvedimenti hanno contribuito a sostanziali miglioramenti a livello di stato di nutrizione, funzione polmonare e mortalità tra i bambini e gli adolescenti con FC. Per esempio, dal 1985 al 2005, la sopravvivenza predetta dei pazienti con fibrosi cistica in USA è aumentata dall’età di 25 anni all’età di 36,5 anni. Nel 1990 il 30% dei pazienti FC aveva un’età  $\geq 18$  anni; nel 2005 questa percentuale è salita al 43%<sup>13</sup>.

Dal 1994 sono disponibili nuovi approcci per rallentare il progredire del danno polmonare legato a infezione cronica da patogeni (es. DNase ricombinante, tobramicina per aerosol, azitromicina). Antibiotici e farmaci antinfiammatori rallentano il declino della funzione polmonare.

### Gli studi

La valutazione degli effetti dello screening neonatale della fibrosi cistica in termini di benefici di salute si basa su tre tipi di indagini:

- 1) studi randomizzati e controllati (RCT);

- 2) studi prospettici non randomizzati, di confronto geografico e temporale fra coorti di screenati e non screenati;
- 3) valutazione degli outcomes di pazienti con fibrosi cistica riferiti dai registri.

La revisione di Grosse<sup>55</sup> che include 2 RCT e 3 studi di coorte conclude che lo screening neonatale per FC,

oltre ad avere effetti benefici sullo stato nutrizionale dei pazienti, sembra migliorarne la sopravvivenza. Inoltre la fibrosi cistica può essere paragonabile ad altre malattie genetiche (SCID e galattosemia) in termini di decessi prevenibili attraverso programmi di screening neonatale.

La *tabella 3*, riportata da un recente lavoro di McKay<sup>56</sup>

**Tabella 3. Sinossi degli studi clinici che valutano gli effetti dello screening neonatale CF**

<b>Autore</b>	<b>Disegno</b>	<b>Gruppo screening</b>	<b>Gruppo controllo</b>
Chatfield <i>et al</i> (1991)	RCT	n=58 diagnosticati per valori elevati di IRT in Wales e West Midlands (UK) tra il 1985 e il 1989, esclusi quelli con ileo da meconio o con fratelli affetti da FC	n=44 diagnosticati per sintomi clinici in Wales e West Midlands (UK) tra il 1985 e il 1989, inclusi 9 falsi-negativi allo screening neonatale
Farrell <i>et al</i> (1997a)	RCT	n=56 nati tra Aprile 1985 e Giugno 1994 e diagnosticati per valori elevati di IRT in Wisconsin USA, esclusi quelli con ileo da meconio	n=40 nati tra Aprile 1985 e Giugno 1994 e diagnosticati per sintomi clinici entro i 4 anni di vita in Wisconsin, esclusi quelli con ileo da meconio
Farrell <i>et al</i> (1997b)	RCT	n=67 follow-up del gruppo degli screenati descritti da Farrell <i>et al</i> (1997a) ma inclusi quelli con ileo da meconio	n=56 follow-up del gruppo di controllo descritti da Farrell <i>et al</i> (1997a) ma inclusi quelli con ileo da meconio
Doull <i>et al</i> (2001)	RCT	n=74 follow-up del gruppo dei diagnosticati per valori elevati di IRT 1985–1990 nell’RCT di Chatfield <i>et al</i> (1991)	n=59 follow-up del gruppo dei diagnosticati per sintomi clinici 1985–1990 nell’RCT di Chatfield <i>et al</i> (1991), esclusi quelli con ileo da meconio o con fratelli affetti da FC
Farrell <i>et al</i> (2001)	RCT	n=56 follow-up del gruppo degli screenati descritti da Farrell <i>et al</i> (1997a)	n=48 follow-up del gruppo di controllo descritti da Farrell <i>et al</i> (1997a) più 8 diagnosticati dopo l’apertura delle buste a 4 anni di vita
Farrell <i>et al</i> (2003)	RCT	n=56 follow-up del gruppo degli screenati descritti da Farrell <i>et al</i> (1997a)	n=47 follow-up del gruppo di controllo descritti da Farrell <i>et al</i> (1997a) più 7 diagnosticati dopo l’apertura delle buste a 4 anni di vita
Koscik <i>et al</i> (2004)	RCT	n=42 follow-up del gruppo degli screenati descritti Farrell <i>et al</i> (1997a). Follow-up ristretto a quelli con test del sudore positivo prima di Marzo 1999 e che hanno raggiunto i 7 anni di vita ad Agosto 2002	n=47 follow-up del gruppo di controllo descritti da Farrell <i>et al</i> (1997a) più 7 diagnosticati dopo l’apertura delle buste a 4 anni di vita. Follow-up ristretto a quelli con test del sudore positivo prima di Marzo 1999 e che hanno raggiunto i 7 anni di vita ad Agosto 2002
Farrell <i>et al</i> (2005)	RCT	n=56 follow-up del gruppo degli screenati descritti Farrell <i>et al</i> (1997a)	n=31 follow-up del gruppo di controllo descritti da Farrell <i>et al</i> (1997a)
Wilcken e Chalmers (1985)	Studio di coorte	n=40 nati tra Luglio 1981 e Luglio 1983 in NSW Australia e diagnosticati per valori elevati di IRT inclusi quelli con ileo da meconio	n=57 nati tra Luglio 1978 e Luglio 1981 in NSW Australia e diagnosticati per sintomi clinici entro ottobre 1985 inclusi quelli con ileo da meconio
Dankert- Roelse <i>et al</i> (1989)	Studio di coorte	n=23 diagnosticati in Olanda per elevati valori di albumina nel meconio tra Marzo 1973 e Gennaio 1980. Quelli con ileo da meconio esclusi dall’analisi di sopravvivenza	n=27 diagnosticati in Olanda per sintomi clinici tra Marzo 1973 e Gennaio 1980. Quelli con ileo da meconio esclusi dall’analisi di sopravvivenza
Dankert- Roelse e teMeerman (1995)	Studio di coorte	n=19 follow-up del gruppo degli screenati descritti da Dankert-Roelse <i>et al</i> (1989) meno quelli nati tra Giugno 1979 e gennaio 1980	n=30 follow-up del gruppo di controllo descritti da Dankert-Roelse <i>et al</i> (1989) più 3 falsi-negativi allo screening neonatale
Waters <i>et al</i> (1999)	Studio di coorte	n=60 follow-up del gruppo degli screenati descritti da Wilcken e Chalmers (1985) più quelli nati tra Luglio 1983 e Luglio 1984 e diagnosticati per valori elevati di IRT inclusi quelli con ileo da meconio	n=57 follow-up del gruppo di controllo descritto da Wilcken e Chalmers (1985)
Assael <i>et al</i> (2002)	Studio di coorte	n=190 diagnosticati per elevati valori di albumina nel meconio (fino al 1981) o di IRT in Veneto (Italia) tra il 1973 e il 1992 esclusi quelli con ileo da meconio	n=113 diagnosticati per sintomi clinici in Veneto (Italia) tra il 1973 e il 1992 esclusi quelli con ileo da meconio
Mastella <i>et al</i> (2001)	Studio di coorte	n=126 diagnosticati per valori elevati di IRT in Veneto (Italia) tra Luglio 1983 e Giugno 1992 inclusi quelli con ileo da meconio	n=152 diagnosticati per sintomi clinici in Sicilia (Italia) tra Luglio 1983 e Giugno 1992 inclusi quelli con ileo da meconio

Tabella 3, segue dalla pagina precedente

Merelle <i>et al</i> (2001b)	Studio di coorte	n=24 follow-up del gruppo degli screenati descritti da Dankert- Roelse e teMeerman (1995) più 5 non diagnosticati dallo screening neonatale	n=29 follow-up del gruppo di controllo descritto da Dankert- Roelse e te Meerman (1995)
Siret <i>et al</i> (2003)	Studio di coorte	n=77 nati tra Gennaio 1989 e Dicembre 1998 e diagnosticati per valori elevati di IRT in Bretagna (Francia) esclusi quelli con ileo da meconio	n=36 nati tra Gennaio 1989 e Dicembre 1998 diagnosticati per sintomi clinici in Loire-Atlantique (Francia)
McKay <i>et al</i> (2005)	Studio di coorte	n=60 follow-up del gruppo degli screenati descritto da Waters <i>et al</i> (1999)	n=57 follow-up del gruppo di controllo descritto da Waters <i>et al</i> (1999)
Wang <i>et al</i> (2001)	Studio da registro	n=157 diagnosticati per familiarità, genotipo, screening prenatale e neonatale entro 6 settimane di vita dal 1982 al 1990 e riportati nello US CF Registry esclusi quelli con ileo da meconio (EAD); n=161 diagnosticati per familiarità, genotipo, screening prenatale e neonatale tra 6 settimane e 3 anni di vita dal 1982 al 1990 e riportati nello US CF Registry (LAD)	n=227 diagnosticati per sintomi entro 6 settimane di vita dal 1982 al 1990 e riportati nello US CF Registry esclusi quelli con ileo da meconio (ESD); n=3080 diagnosticati per sintomi tra 6 settimane e 3 anni di vita dal 1982 al 1990 e riportati nello US CF Registry (LSD)
Lai <i>et al</i> (2004)	Studio da registro	n=898 riportati nello US CF Registry 1986-2000 esclusi quelli con ileo da meconio	n=19 956 riportati nello US CF Registry 1986-2000 esclusi quelli con ileo da meconio o storia familiare
Accurso <i>et al</i> (2005)	Studio da registro	n=245 diagnosticati prima dei 12 mesi di vita e riportati nello US CF Registry 2000-2002 esclusi quelli con ileo da meconio	n=819 diagnosticati per sintomi prima dei 12 mesi di vita riportati nello US CF Registry 2000-2002 esclusi quelli con ileo da meconio
Sims <i>et al</i> (2005a)	Studio da registro	n=184 diagnosticati prima dei 3 mesi di vita e riportati nello US CF Registry 2001-2002 esclusi quelli con ileo da meconio	n=950 diagnosticati per sintomi a qualsiasi età e riportati nello US CF Registry 2001-2002 esclusi quelli con ileo da meconio
Sims <i>et al</i> (2005b)	Studio da registro	n=184 diagnosticati prima dei 3 mesi di vita e riportati nello US CF Registry 2001-2002 esclusi quelli con ileo da meconio	n=950 diagnosticati per sintomi a qualsiasi età e riportati nello US CF Registry 2001-2002 esclusi quelli con ileo da meconio

riassume i principali lavori usciti sull'argomento.

Si esaminano ora più in dettaglio alcuni dei principali studi.

### RCT

Il **Wisconsin CF Neonatal Screening Project** ha assegnato a caso i neonati del Wisconsin durante il periodo 1985-1994 a essere screenati o no (gruppo di controllo)<sup>57</sup>. Lo screening neonatale è stato realizzato su gocce di sangue con metodo IRT/IRT, ma i risultati positivi sono stati segnalati soltanto alle famiglie assegnate al gruppo screening (i risultati positivi sono stati rivelati alle famiglie del gruppo di controllo solo nei seguenti casi: 1) i genitori hanno richiesto i risultati, 2) è stata fatta diagnosi di FC con metodo convenzionale, 3) il bambino era arrivato a 4 anni e una diagnosi di FC non era stata posta). I soggetti con diagnosi di FC in entrambi i gruppi entravano (dopo consenso informato) in un protocollo longitudinale che specificava metodi di valutazione e interventi terapeutici standardizzati. I caregivers e i ricercatori erano "ciechi" dopo la prima visita. Il protocollo di studio prevedeva il follow-up, dopo la diagnosi di CF, ogni 6 settimane durante il primo anno di vita e ogni 3 mesi fino a 17 anni. Tutti i bambini hanno ricevuto le cure in uno dei due centri CFF-accreditati.

Il Wisconsin RCT presenta due limitazioni importanti, in grado di condurre a sottovalutazione della

grandezza dei benefici dello screening in termini di salute. In primo luogo, malgrado la randomizzazione, un maggior numero di soggetti con alleli DeltaF508 ( $p < 0.05$ ) o insufficienza pancreatica ( $p < 0.05$ ) sono stati identificati nel gruppo screenato<sup>57</sup>. In secondo luogo, durante i primi 6 anni dello studio, l'acquisizione precoce di *Pseudomonas aeruginosa* si è verificata fra i bambini screenati seguiti da uno dei due centri partecipanti allo studio che aveva una piccola stanza d'attesa affollata in cui si mescolavano lattanti e bambini più grandi con infezione accertata<sup>58</sup>. Il periodo mediano libero da *Pseudomonas* era di 52 settimane fra i bambini più piccoli, sottoposti a screening, visti al primo centro e di 289 settimane fra quelli analoghi del secondo centro, che ha invece segregato i bambini arruolati nello studio dagli altri pazienti.

Nonostante vari problemi, il Wisconsin FC Neonatal Screening Project è continuato per oltre due decenni con accumulo di evidenza sui benefici di una diagnosi precoce e i rischi potenziali (challenges) dello screening neonatale<sup>59</sup>.

I dati del RCT Wisconsin sono stati ripresi in numerosi lavori pubblicati successivamente come ben sintetizzato in una revisione recentemente pubblicata<sup>60</sup>. Gli outcomes studiati alla diagnosi e longitudinalmente hanno incluso misure dello **stato nutrizionale** e del **danno polmonare**.

L'età mediana alla quale compariva tosse frequente

era 10,5 mesi, il 75% aveva **tosse cronica** all'età di 6 anni, dall'età di 7 anni il 15-25% di questi bambini aveva una funzione polmonare al di sotto del range normale, con progressivo decremento.

Vi è una differenza significativa in favore del gruppo degli screenati solo a 7 anni e non a 16 anni.

Tra i pazienti FC (senza ileo da meconio) che avevano insufficienza pancreatica, si aveva miglior **lunghezza/altezza, peso e circonferenza cranica** rispetto al gruppo di controllo. La media dell'altezza per età in termini di z-score tra i bambini senza screening è risultata all'incirca -1.0 o 1SD sotto la media di riferimento (peraltro si nota un recupero negli anni dei soggetti non screenati: 40% <10° centile ad 1 anno, 10-15% <10° centile a 8 anni).

Con l'introduzione della terapia nutrizionale dopo una diagnosi di FC, la maggior parte dei bambini ha un guadagno in termini di accrescimento e significativi miglioramenti del valore di z-score medio di altezza.

La valutazione del follow-up per 16 anni ha mostrato che le differenze di **altezza e peso** persistevano per lungo tempo.

Oltre ai parametri auxometrici gli Autori hanno valutato i **parametri biochimici dello stato nutrizionale (livelli sierici di alfa-tocoferolo, retinolo, acido linoleico)**: i valori sono sostanzialmente simili tra i due gruppi anche se nel gruppo screening l'aumento dei valori sierici e la successiva normalizzazione avvenivano circa 1-3 mesi dopo la diagnosi, mentre nel gruppo sintomi perduravano a limiti inferiori per circa un anno dopo la diagnosi.

Sebbene i pazienti screenati avessero un **migliore score radiologico**, questo trial suggerisce che gli effetti di confounders come l'infezione da PA portano a deterioramento dei loro scores dopo i 10 anni, ma non ci sono differenze significative tra i due sottogruppi FC pancreatico insufficienti.

Gli autori concludono che la diagnosi precoce di FC e una gestione aggressiva nutrizionale può preservare da malnutrizione e dal difetto di accrescimento. Sebbene lo screening neonatale fornisca una potenziale opportunità per migliori outcomes polmonari, altri fattori possono predominare nel tempo sulla prognosi polmonare. Nell'insieme il trial Wisconsin è positivo e fornisce abbastanza evidenza a favore dello screening neonatale.

**Nel Regno Unito**, tutti i neonati del Galles e del West Midlands nati durante il periodo 1985-1989 sono stati randomizzati a essere o non essere sottoposti a screening con metodo IRT/IRT a settimane alterne<sup>61</sup>. Poiché nel gruppo di controllo non è stato praticato lo screening, non è stato possibile accertare i casi di FC non diagnosticati in questo gruppo. Una revisione dei dati del registro ha rivelato delle morti legate a FC prima ignorate, fra i bambini nel gruppo non screenato<sup>62</sup>. Non vi era un protocollo specifico per il trattamento e il follow-up. Si presume che i bambini che hanno ricevuto una diagnosi di FC attraverso lo screening siano stati seguiti annualmente presso un centro

FC fino all'età 5 anni; tuttavia, un numero notevole di bambini non screenati non ha ricevuto le cure presso un centro. La ridotta intensità di procedure diagnostiche nel gruppo di controllo, la mancanza di protocolli terapeutici e il follow-up breve e irregolare abbassano la qualità di questo studio.

### Studi di coorte

Uno **studio osservazionale australiano** ha paragonato gli esiti fra i bambini FC nati nel New South Wales durante i 3 anni prima dell'introduzione dello screening neonatale FC nel luglio 1981 (che quindi hanno ricevuto una diagnosi tradizionale, "NSG", luglio 1978-luglio 1981 n=57) con quelli nati durante il periodo luglio 1981-luglio 1984 ("SG", luglio 1981-luglio 1983 n=60)<sup>63</sup>.

Lo studio è stato proseguito successivamente<sup>64</sup> con l'obiettivo di determinare se un precoce trattamento della FC reso possibile dalla diagnosi con screening neonatale evolva in migliori **outcomes polmonari** nell'adolescente. I gruppi screenati (SG) e non screenati (NSG) comprendevano una coorte di bambini australiani precedentemente studiati all'età di 1, 5, 10 anni. I gruppi erano confrontati con misure dello stato clinico ottenute durante una visita annuale condotta al 15° compleanno dei soggetti. I dati erano raccolti in 48 (su 57) soggetti NSG (7 erano morti e 2 persi al follow-up) e in 52 (su 60) soggetti SG (4 erano morti, 2 trasferiti, 2 persi al follow-up). Quelli morti del gruppo SG erano significativamente più vecchi (48 mesi,  $P < .05$ ) che quelli NSG.

I soggetti SG avevano migliori **scores di Shwachman-Kulczycki** (incremento pari a +7.0,  $P \leq .05$ ), **scores radiografici** (+2.3,  $p \leq .05$ ) e migliore **funzionalità del polmone** (FEV1, +12.3%,  $P \leq .01$ ; FVC +12.6%,  $P \leq .01$ ; e  $MEF_{25-75}$  +23.3%,  $P \leq .01$ ) rispetto agli NSG. I miglioramenti nelle pratiche nutrizionali introdotti tra il 1981 e il 1983 potrebbero aver influenzato i risultati a favore dello screening<sup>65</sup>. Il report di Mellis<sup>66</sup> fornisce una breve supervisione degli effetti a breve e lungo termine sulla **nutrizione, lo stato clinico e la funzionalità polmonare** di una precoce diagnosi attraverso lo screening neonatale. I gruppi screenati e non screenati comprendevano la coorte di pazienti precedentemente studiati a 5 e 10 anni<sup>65, 63</sup>. La coorte storica comprendeva due gruppi di bambini CF, tutti avevano ricevuto la diagnosi e le cure dalla CF Clinic at The Children's Hospital at Westmead. Non vi erano differenze statisticamente significative nei valori di **mortalità** tra i due gruppi a 15 anni, ma una differenza significativa nei valori cumulativi di mortalità all'età di 10 anni (0 in SG e 9.1% in NSG,  $p < .05$ ). Dopo 15 anni, gli SG erano significativamente più vecchi rispetto agli NSG (differenza media di 48 mesi,  $P < .05$ ). Non si sono trovate differenze statisticamente significative tra i gruppi in termini di **stato nutrizionale** all'età di 15 anni. Gli SG avevano migliori valori di statura media (+3.4±1.9 cm), peso medio (+3.9±2.1 kg) e BMI medio (+0.68±0.52); nessuno di questi risultati è statisticamente significativo.

Score di Shwachman-Kulczycki: SG avevano una media significativamente più alta dello score rispetto agli NSG. Gli SG avevano una superiore funzionalità polmonare a 15 anni per tutti i valori spirometrici.

Uno studio condotto nel nord dell'**Olanda** ha usato il contenuto di albumina del meconio per screenare la metà circa (45%) di tutti i nati durante il periodo 1973-1979. Lo screening non era somministrato casualmente; i provider decidevano se offrirlo e i genitori potevano decidere se partecipare. I ricercatori hanno paragonato i risultati della coorte screenata (S) con due coorti di bambini che hanno avuto la diagnosi clinica: una nello stesso momento della coorte screenata (non-S) l'altra, nei 6 anni dopo l'interruzione del progetto pilota (post-S). Le cure venivano fornite presso un centro specializzato FC di un ospedale locale con (54%) o senza (46%) visite, semestrali o annuali. Non vi erano protocolli standard di follow-up e di trattamento. I dati clinici sono stati raccolti prospetticamente per il periodo 1980-1990 e in modo retrospettivo per il periodo 1990-1997. Sono state trovate differenze non significative nello z-score e nella funzione polmonare; e una riduzione, pure non statisticamente significativa, nella mortalità: del 57% rispetto ai controlli contemporanei, del 65% rispetto al gruppo post-S<sup>67, 68, 69</sup>.

Uno **studio osservazionale francese** ha confrontato i bambini con FC nati durante il periodo 1989-1998 in Bretagna, dove si faceva lo screening, con un gruppo di confronto di nati in una regione vicina senza screening, la Loire-Atlantique<sup>70</sup>. Per i pazienti con diagnosi di FC vi era un follow-up standardizzato, con visite mensili per i primi 6 mesi dopo la diagnosi e successivamente trimestrali. Vi era un protocollo terapeutico standard. In questo studio non sembra esservi un problema di sotto-diagnosi differenziale, perché è stata osservata in entrambe le zone la stessa prevalenza alla nascita. Soprattutto a causa delle differenti numerosità delle popolazioni, il gruppo S (n = 77) era più grande del gruppo non-S (n = 36). I falsi negativi allo screening (n = 5) sono stati esclusi dal gruppo S; tuttavia il numero limitato di pazienti esclusi non dovrebbe influenzare le conclusioni. Inoltre, l'esclusione dei bambini con ileo da meconio in Bretagna (n = 14) e nella Loire-Atlantique (n = 10) ha interessato i due gruppi in misura non proporzionale. Lo studio ha riscontrato alcune differenze a favore del gruppo S: 0,3-0,6 nello z-score di altezza a 1, 3, 5 anni (p<0,05); migliori score polmonari, clinici e radiografici (p<0,05); ridotta mortalità (0 su 77 tra gli S vs 3 su 36 nei non-S; p<0,05); ridotta ospedalizzazione (49% vs 86%, p<0,0001). Non differenze significative invece nella funzionalità polmonare e nella frequenza di colonizzazione batterica.

I dati del **Nord est dell'Italia** sono stati utilizzati per paragonare gli esiti fra pazienti FC diagnosticati per screening rispetto a quelli diagnosticati per sintomi. Un'analisi prospettica, con un follow-up fino all'età adulta, ha confrontato gli outcomes dei pazienti FC

nati durante il periodo 1973-1981 in Veneto e Trentino Alto Adige e scoperti attraverso screening neonatale, basato su un test per la presenza di albumina nel meconio, con quelli diagnosticati per sintomi nelle stesse regioni e in due regioni vicine che non facevano screening<sup>71</sup>. Il gruppo screening ha mostrato significativi vantaggi rispetto al gruppo sintomi con riferimento a mortalità, parametri nutrizionali, score radiologico e funzione polmonare. Una seconda analisi retrospettiva ha confrontato gli outcomes dei bambini FC nati durante il periodo 1983-1992 in Veneto, dove lo screening (con protocollo IRT/Lattasi meconiale/IRT) era diventato universale, con quelli dei nati in Sicilia, in cui lo screening neonatale FC non era praticato. I due gruppi avevano frequenze simili di mutazioni severe CFTR e trattamenti terapeutici paragonabili, ma le due regioni differiscono per vari fattori, tra cui la condizione socioeconomica<sup>71-72</sup>. Furono dimostrati significativi vantaggi per i pazienti della regione con screening rispetto a quelli della regione senza screening relativamente a mortalità, stato nutrizionale, score radiologico e infezioni da *Ps. aeruginosa* e *B. cepacia*, nel medio-lungo termine. In un'altra analisi, altri ricercatori del Veneto hanno paragonato i nati FC durante il periodo 1973-1992 esaminati al centro FC di Verona, distinguendo fra coloro che hanno ricevuto una diagnosi tramite screening neonatale (con test dell'albumina meconiale fino al 1981, con test IRT in seguito) e coloro che hanno ricevuto la diagnosi clinica<sup>73</sup>.

Segnaliamo un recente piccolo studio di coorte<sup>73 bis</sup>, con raccolta retrospettiva di dati clinici, basato su pazienti FC nati nel **Connecticut** tra il 1983 e il 1997 (circa il 50% dei neonati di quello Stato erano stati screenati in quel periodo): solo quelli seguiti regolarmente sono stati inclusi nello studio (due terzi di quelli reclutati). Si tratta di 34 screenati e di 21 non screenati. Nel follow-up, condotto fino a 15 anni di età, lo studio registra parametri di crescita significativamente migliori nel gruppo screening, ma anche quelli di funzione polmonare, che addirittura migliorano nel tempo negli screenati e peggiorano in quelli diagnosticati per sintomi.

L'insieme di questi studi mostra nel gruppo degli screenati rispetto ai controlli soprattutto un migliore stato nutrizionale, rappresentato da un migliore z-score sia per il peso che per l'altezza.

Altri benefici nutrizionali derivanti dallo screening sono correlati al precoce inizio della supplementazione vitaminica, un'analisi sul punteggio cognitivo supporta l'ipotesi che un prolungato deficit di vitamina E influenzi lo stato cognitivo<sup>74, 75</sup>.

Gli studi di coorte presentano almeno due limitazioni che fanno diminuire la loro utilità come prove di un effetto causale dello screening neonatale. In primo luogo i controlli storici, utilizzati sia nello studio australiano che in quello olandese, sono soggetti a bias dato il miglioramento nel tempo del trattamento della FC. Nel caso dello studio australiano, tali cambiamenti fanno sopravvalutare i benefici apparenti

dello screening, mentre nell'analisi olandese l'effetto sarebbe nel verso opposto. Inoltre i controlli simultanei provenienti da regioni differenti sono soggetti a bias a causa della variabilità nella qualità delle cure tra le diverse regioni.

Segnaliamo inoltre, tra i lavori recenti, i due seguenti.

Lo studio di Cipolli <sup>87</sup>, in cui sono stati seguiti per 9 anni 315 pazienti diagnosticati tramite screening neonatale per FC e seguiti in due Centri (Verona 149 e Westmead 166) con strategie di screening simili, ci dice che degli 80 pazienti all'inizio pancreas sufficienti, 20 hanno sviluppato insufficienza pancreatica. Tutti e 20 avevano due mutazioni severe a carico del gene CFTR, mentre nessuno dei pazienti con mutazioni mild ha sviluppato nel tempo insufficienza pancreatica. Altro dato importante riguarda ben 34 dei 231 pazienti con 2 mutazioni severe che all'inizio dello studio erano inaspettatamente pancreas sufficienti. Gli autori suggeriscono ai clinici di indagare per FC anche tutti quei pazienti che in età adulta sviluppano sintomi suggestivi di FC, nonostante uno screening neonatale negativo, che non può escludere con certezza la diagnosi di FC.

Il lavoro del gruppo di Roussey <sup>88</sup> tratta in maniera esaustiva dei problemi diagnostici in caso di screening neonatale FC positivo con mutazioni mild. L'incidenza della forme atipiche nei neonati della Bretagna tra il 1989 e il 2004 è del 9,7% (19 casi su 196). 17 di questi più altri 9 casi di FC atipica diagnosticati tramite screening alla nascita nelle regioni della Normandia e della Loira sono stati seguiti per un periodo di osservazione compreso tra 3 mesi e 19,8 anni. Gli autori riportano anche i dati da studi di correlazione genotipo/fenotipo su soggetti con 1 o 2 mutazioni mild: la letteratura ci dice che è possibile la presenza di sintomi classici di FC in soggetti con mutazioni lievi talvolta anche con test del sudore persistentemente negativo. L'espressione genica è influenzata dall'effetto di geni modificatori e di polimorfismi. I pazienti affetti da forme di FC mild individuati tramite screening neonatale devono essere seguiti possibilmente in centri specializzati, per lungo tempo, con le stesse strategie adottate per le forme classiche di FC. Il trattamento di questi casi deve essere individualizzato, in base al quadro clinico presentato da ciascun paziente. Resta critica la consulenza genetica da riservare a questi casi.

### Studi da registri

I registri di pazienti, sistemi organizzati per raccogliere dati con obiettivi scientifici, clinici, o di strategia sanitaria, sono un valido complemento agli studi clinici controllati e randomizzati nel valutare i risultati della pratica della medicina nel mondo reale; non hanno in genere restrittivi criteri di inclusione o di esclusione, se non quello della certezza della diagnosi del paziente che si sta inserendo nel registro stesso.

Essi permettono di sfruttare la grande numerosità

dei soggetti studiati, talvolta dell'ordine delle decine di migliaia, e la lunga durata dei follow up.

Tra i punti critici, alcuni di ordine generale (ad esempio il problema della completezza delle rilevazioni, e quello della comparabilità tra diversi registri), altri più tipici e specifici del particolare contesto di studio.

Nel caso dello screening neonatale, è difficile separare le differenze regionali nella qualità delle cure dall'effetto dello screening. I dati dei registri infine, come tutti i dati di osservazione, sono esposti al bias da accertamento. Questo è un problema per studi che misurano piccole variazioni di età alla diagnosi.

Come inoltre verrà più avanti segnalato, in assenza di screening, l'età alla diagnosi varia sostanzialmente e un soggetto con sintomi clinici più sfumati può facilmente ricevere una diagnosi in età più avanzata.

**Il registro inglese** è stato fondato nel 1995 e raccoglie i dati di 41 grandi centri FC e di 12 centri minori. Un'analisi di questi dati ha confrontato gli outcomes tra due gruppi di bambini di 1-9 anni (escludendo quelli con ileo da meconio): i bambini che hanno ricevuto la diagnosi con lo screening neonatale prima dei 3 mesi (n = 184) e quelli diagnosticati per sintomi, esclusi quelli con una storia familiare positiva (n = 950) <sup>76</sup>. Sono stati valutati i parametri auxologici (peso, altezza, z-score del peso...), l'omozigosi per la DeltaF508, i più comuni genotipi, lo score radiografico di Chrispin-Norman e lo Shwachman-Kulczycki score, la percentuale di pazienti con colonizzazione cronica da *Pseudomonas aeruginosa*, e nei pazienti superiori a 5 anni il FEV1 e l'FVC. All'età di 6 anni, rispetto ai soggetti di controllo, di pari età e assetto genetico, i pazienti sottoposti a screening neonatale presentano una mediana dello **z-score dell'altezza** significativamente più elevata, uno **score radiografico di Chrispin-Norman** migliore, un migliore **score di Shwachman-Kulczycki** e meno casi di **infezione cronica da Pseudomonas aeruginosa**. Nessuna differenza nello **z-score del peso** o nel **FEV1** e nella **FVC**. Sono stati dimostrati nei pazienti sottoposti a NBS e omozigoti per DeltaF508 dei **benefici nutrizionali**.

**Negli Stati Uniti** il registro nazionale FC contiene informazioni su oltre 27.000 pazienti con FC, attraverso una rete nazionale di centri accreditati e di centri satelliti affiliati. Questi centri e le loro filiali forniscono cure integrate e pluridisciplinari e hanno collaborato a sviluppare protocolli standardizzati di raccolta dei dati <sup>13</sup>. I dati del registro sono resi disponibili dalla CF Foundation ai ricercatori e sono stati utilizzati in numerosi studi sugli outcomes (mortalità, andamento della funzionalità respiratoria, dello stato nutrizionale, microbiologia, complicanze, trapianti, gravidanza, ecc). I dati dei registri presentano almeno tre limitazioni. In primo luogo vi potrebbe essere una misclassificazione delle modalità di diagnosi. Ad esempio fra i 27.703 soggetti registrati durante il pe-

riodo 1986-2000 negli USA, 69 (8%) su 898 soggetti catalogati come diagnosticati per screening neonatale o prenatale hanno avuto la diagnosi oltre i 12 mesi e 90 (10%) risultano diagnosticati prima del 1980<sup>78</sup> anche se lo screening è stato introdotto negli Stati Uniti per la prima volta nel 1982. In secondo luogo, dato che i diagnosticati per screening sono più probabilmente nati in anni più recenti, e dato che gli esiti sono migliorati con il passare degli anni, il confronto tra screenati e non screenati senza aggiustamento per anno di nascita è soggetto a bias. Le differenze per etnia, genotipo, insufficienza pancreaticata e anno di nascita possono essere controllate dall'analisi statistica.

Nello studio da registro di Lai *et al*<sup>79</sup> mirato a determinare l'impatto dell'età e la condizione al momento della diagnosi sulla **sopravvivenza** dei pazienti FC, 27.692 pazienti documentati nel periodo 1986-2000 nel registro americano della CF Foundation sono stati suddivisi per modalità di diagnosi in ileo da meconio (MI), screening prenatale o neonatale (SCREEN), storia familiare positiva (FH) e sintomi diversi dall'ileo da meconio (SYMPTOM).

Risultati: 55% dei pazienti nel gruppo SCREEN e 59% dei pazienti nel gruppo MI sono stati diagnosticati entro il 1° mese di età, in contrasto con il 5% dei pazienti nel gruppo SYMPTOM ( $P < .001$ ). Confrontati con i pazienti nel gruppo SCREEN, i pazienti nei gruppi MI e SYMPTOM avevano significativamente maggiori rischi di una sopravvivenza più breve. I pazienti nel gruppo SYMPTOM con sintomi respiratori e nutrizionali all'esordio avevano rischio di sopravvivenza significativamente più breve che il gruppo SCREEN ( $P < .05$ ). La sopravvivenza dei pazienti nel gruppo SYMPTOM diagnosticati "precocemente", entro il primo mese di vita, non differiva dai pazienti nel gruppo SCREEN ma era significativamente migliore che nei pazienti del gruppo SYMPTOM diagnosticati da oltre il primo mese di vita ai 10 anni. Più in dettaglio, paragonati con i pazienti del gruppo SCREEN, i pazienti nel gruppo MI mostravano un rischio 1,75 volte più elevato (95% CI=1.22-2.50,  $P = .003$ ), e i pazienti nel gruppo SYMPTOM mostravano un rischio 1,73 volte più elevato (95% CI=1.21-2.47,  $P = .003$ ) di sopravvivenza più breve. Il gruppo FH mostrava un rischio debolmente maggiore di ridotta sopravvivenza rispetto al gruppo SCREEN. Per ridurre il potenziale effetto coorte (es. i progressi nel trattamento della FC), è stato composto un sottogruppo di analisi includendo solo i pazienti diagnosticati dopo il 1986 ( $n = 13.687$ ). I risultati di questa analisi mostravano che le differenze di sopravvivenza rimanevano significative tra i gruppi SCREEN e MI (HR = 2.25, 95% C.I. = 1.18-4.30,  $P = .014$ ) ma portavano solo a significatività borderline nei gruppi SCREEN e SYMPTOM (HR = 1.84, 95% C.I. = 0.97-3.49,  $P = .064$ ).

Il già citato studio di Wang<sup>32</sup> ha indagato sull'associazione tra la diagnosi precoce negli asintomatici e la **funzionalità polmonare** tra i 6-10 anni usando i dati del Registro americano CFF. Le diagnosi di FC in pazienti fino a sei settimane di età che non avevano

sintomi erano usate "as a proxy for neonatal screening". I soggetti erano 3625 bambini diagnosticati FC tra il 1982 ed il 1990 ed osservati fino al 1996, escludendo i soggetti diagnosticati oltre i 36 mesi di età e per ileo da meconio, suddivisi in 4 categorie:

- diagnosi asintomatica precoce (EAD n=157)
- diagnosi sintomatica precoce (ESD n=227)
- diagnosi asintomatica tardiva (LAD n=161)
- diagnosi sintomatica tardiva (LSD n=3080).

Le diagnosi asintomatiche erano definite come diagnosi per storie familiari, screening prenatale e screening neonatale; sebbene il gruppo EAD includesse diagnosi per screening, prevalentemente i pazienti erano diagnosticati per storia familiare. Attraverso un modello di regressione proporzionale di Cox è stato stimato nel tempo il rischio di **funzionalità polmonare** moderata/grave (definita da **FEV1** <70% del predetto) o di ridotta funzionalità polmonare (**FEV1** <90% del predetto) con aggiustamento per etnia, sesso, funzione pancreaticata, luogo di nascita, e stratificazione per nascita prima o dopo il 1987. Il gruppo EAD, nato dopo il 1987, aveva valori medi di **FEV1** più elevati, valutato dai 6 ai 9 anni di età rispetto ad altre categorie. Una proporzione significativamente minore di soggetti della coorte EAD nati dopo il 1987 aveva una funzionalità respiratoria moderata-severa. Una piccola parte della coorte EAD nati dopo il 1987 ( $n=68$ ) suggerisce che dovrebbe essere usata prudenza nel generalizzare questi risultati: essi suggeriscono che la diagnosi precoce migliora la funzionalità polmonare fino ai 9 anni di età; la maggior parte di bambini nel gruppo EAD erano diagnosticati per storia familiare, il che pone la questione se l'EAD sia un adeguato "proxy for neonatal screening".

Va ricordato anche un altro studio<sup>80</sup> fatto per determinare indicatori prognostici per otto anni della **mortalità** e **morbilità** tra i bambini con FC usando i dati del registro americano; i soggetti erano 3323 pazienti FC di età 1-5 anni della coorte 1990 del Registro, che ha fornito dati di follow-up per 8 anni dal 1991 al 1998, durante i quali sono deceduti 12 pazienti. Mostra un effetto significativo del peso per età all'età di 1-5 anni sulla **sopravvivenza** e sulla **funzionalità polmonare**.

Gli studi di Konstan<sup>81</sup> e di Zemel<sup>82</sup> su differenti popolazioni di pazienti e con diverse tecniche analitiche, mostrano una significativa associazione tra il **peso** misurato tra i 3-8 anni di vita e la **funzionalità respiratoria** misurata per 2-4 anni di follow-up: un ulteriore supporto all'ipotesi che la migliore nutrizione in epoca precoce condurrebbe a migliorare la funzione polmonare.

Konstan *et al* hanno considerato l'associazione tra **indici nutrizionali** all'età di 3 anni e la **funzionalità polmonare** all'età di 6 anni su 931 pazienti nell'Epidemiologic Study of Cystic Fibrosis (ESFC)<sup>83</sup>aggiustando per segni e sintomi della malattia all'età di 3 anni. Anche Zemel *et al* hanno valutato l'associazione

tra gli **indici nutrizionali** e la **funzionalità respiratoria** su 968 bambini FC di 5-8 anni di età del Registro americano nel 1991 osservati fino al 1995 ed hanno ottenuto risultati simili.

Un altro studio effettuato su Registro USA è quello di Accurso<sup>33</sup>. Gli autori analizzano le nuove diagnosi di FC identificate dal registro americano dal 2000 al 2002, per determinare le **complicanze** e il tasso di **ospedalizzazione** in rapporto alla modalità di diagnosi. I pazienti erano suddivisi in quattro categorie: diagnosi per sintomi, diagnosi prenatale, diagnosi per screening, ileo da meconio; suddivisi in 2 fasce di età <1 anno e tra 1-20 anni. Le complicanze analizzate erano: **lunghezza <3° percentile, peso <3° percentile, coltura positiva per *Pseudomonas aeruginosa*, ipoelettrolitemia o edema e ipoproteinemia**. I risultati di questo studio hanno evidenziato che il 70% dei pazienti diagnosticati per sintomi di età inferiore a un anno hanno una o più complicanze nell'anno della diagnosi rispetto al 29% dei pazienti diagnosticati mediante screening neonatale. I pazienti del gruppo sintomi avevano sia lunghezza <3° percentile, che peso <3° percentile tre volte maggiori rispetto al gruppo screening (lunghezza <3° percentile: Symp 26% - Screening 9%; peso <3° percentile: Symp 33% - Screening 11%), questa differenza persisteva anche nei pazienti di età superiore a un anno. Il 5% dei pazienti con diagnosi per sintomi presentavano **edema o ipoproteinemia** nel primo anno dalla diagnosi rispetto allo 0% dei pazienti diagnosticati per screening neonatale, mentre non c'era differenza significativa per quanto riguarda gli squilibri elettrolitici. I pazienti con diagnosi mediante screening neonatale presentavano anche un minor tasso di **ospedalizzazione** nell'anno della diagnosi rispetto al gruppo sintomi (64% vs 22%). Gli Autori sottolineano che questo "beneficio" potrebbe essere sovrastimato per la presenza nel gruppo screening delle forme cosiddette mild.

Una revisione<sup>84</sup> ha passato in rassegna gli studi osservazionali basati su registri, che valutano l'associazione tra lo **stato nutrizionale** precoce o la diagnosi precoce asintomatica e gli outcomes fra i pazienti FC negli Stati Uniti. Questi studi conferiscono peso all'ipotesi che una migliore **nutrizione** nel bambino piccolo (1-8 anni di età), associata con una diagnosi attraverso lo screening neonatale, condurrebbe a un miglioramento della **funzione polmonare** e della **sopravvivenza**. Altri studi, sempre sui pazienti nei Registri FC degli Stati Uniti, hanno trovato che, tra i pazienti nati dopo il 1987, la diagnosi precoce negli asintomatici esiterebbe in una migliore **funzionalità polmonare**, fino all'età di 10 anni. Questa associazione limitata ai bambini nati dopo il 1987 suggerisce che i miglioramenti nelle strategie di trattamento precoce e le terapie più aggressive risultino in un miglioramento importante della salute polmonare.

Un articolo di Sims<sup>85</sup> si propone di confrontare i miglioramenti clinici dopo screening neonatale (e conse-

guente intensificazione terapeutica), rispetto a quanto avviene nei normali casi con esordio per diagnosi clinica (CD). I pazienti screenati di età ≤ 6 anni hanno ricevuto meno richieste di terapia non spiegate dall'età, genotipo, geografia o deprivazione sociale; tra i 7-9 anni, meno antibiotici endovena. I pazienti screenati senza infezione da PA hanno ricevuto terapia in misura significativamente minore; non è stata trovata differenza tra la popolazione screenata e quella diagnosticata per sintomi, nell'infezione intermittente o cronica da *Pseudomonas aeruginosa*. Risultati confrontabili sono stati trovati nelle sottopopolazioni ΔF508/ΔF508.

Viene spontanea un'obiezione di fondo a tutti gli studi che confrontano l'esito clinico dei pazienti diagnosticati per screening rispetto ai diagnosticati per sintomi, ad esempio lo studio di Accurso<sup>33</sup>. L'esito avverso (almeno una complicanza, oppure un'ospedalizzazione) si verifica, entro 1 anno di vita, rispettivamente nel 29% vs 70% dei casi. Ci chiediamo quanto siano paragonabili i due gruppi; è risaputo che mentre lo screening permette di diagnosticare nel primo anno di vita quasi tutti i casi di FC, se si attende la diagnosi per sintomi solo il 50 % circa dei casi vengono diagnosticati entro il primo anno (vedi Lai<sup>78</sup>, ma vedi anche gli stessi casi di Accurso<sup>33</sup>, in *tabella 3*).

Generalmente gli autori tendono ad attribuire i migliori esiti all'anticipo diagnostico legato allo screening. Ma va anche tenuto presente che la precocità della diagnosi per sintomi è anche un indice di gravità della malattia. Pertanto il miglior esito cui gli screenati vanno incontro potrebbe non essere da attribuire all'anticipo diagnostico (e alle conseguenti migliori cure), bensì al fatto che si tratta di pazienti mediamente meno gravi rispetto all'altro gruppo.

A ogni età, mentre il gruppo degli screenati comprende (quasi) tutti i pazienti, anche quelli che senza screening sarebbero giunti a diagnosi a 3 anni, a 6, a 10, a 20, ecc, tra i non screenati si possono valutare per ovvi motivi solo i casi noti di diagnosi (e non tutti i soggetti che, affetti da forme meno gravi, verranno diagnosticati più tardi).

L'articolo di Accurso precisa che la prevalenza di delta F508 era analoga nei due gruppi (50% circa), ma viene da interrogarsi sulle altre mutazioni (l'altro 50%). Sorge il serio dubbio che la notevole differenza negli esiti all'età di un anno non sia da leggersi come un brillante risultato delle cure applicate tempestivamente, ma piuttosto come la drammatica conferma del fatto che le forme gravi vengono a diagnosi prima e sono, appunto, gravi.

Per inciso, questo problema riguarda tutti gli studi, anche il RCT del Wisconsin. I pazienti sono sì randomizzati, ma mentre nel gruppo di diagnosticati per screening ricadono tutte le forme, anche le più lievi, nel gruppo dei non screenati si hanno solo i pazienti di cui si conosce la diagnosi (mancano le diagnosi future). L'ideale sarebbe poter ricalcolare tutti gli esiti del trial, includendo nell'analisi a 4 anni di età anche i dati dei soggetti successivamente rivelatisi come FC, ma ignoti al momento della misurazione degli outcome. Si tratta ovviamente di un'ipotesi solo teorica e non fattibile, a meno di possedere ad esempio dei dati ausometrici registrati con grande precisione.

Un lavoro che sembra esente da questo possibile bias è stato recentemente pubblicato, basato su dati del registro inglese dei pazienti CF di età 1-10 anni tra il 2000 e il 2002<sup>86</sup>. In questa ricerca per rendere comparabili le coorti considerate sono stati adottati i seguenti provvedimenti:

- inclusione di pazienti di età 1-10 anni; solo pazienti omozigoti per la mutazione DF508
- valutazione degli esiti sui pazienti con dati clinici registrati nel corso di tre anni, dal 2000 al 2002 (maggiore completezza nella raccolta dati e sufficiente età per un bilancio clinico).

La popolazione così identificata (1167 pazienti) è stata suddivisa in tre coorti in base alla modalità di diagnosi: diagnosi per screening, diagnosi clinica precoce (entro i 2 mesi di vita ed incluso l'ileo da meconio), diagnosi clinica tardiva (dopo i 2 mesi di vita). Data la notevole disparità numerica tra le coorti si è passati alla ridefinizione delle coorti attraverso un processo di "matching randomizzato" tra i pazienti delle coorti originali in modo da rendere le tre coorti numericamente eguali ma anche omogenee per età e per anno di raccolta dati. In una prima analisi trasversale, ogni caso della prima coorte doveva avere un corrispondente caso di eguale età e di eguale anno di raccolta dei dati utilizzati (utilizzando l'anno più recente di raccolta), ottenendo così tre coorti di 133 soggetti ciascuna. Tuttavia, questo sistema basato sull'anno più recente di raccolta generava una preponderanza di soggetti di 10 anni e quindi il rischio di selezionare una popolazione clinicamente più grave (data la caratteristica di progressione della malattia FC). Si è così introdotta una seconda analisi che accettava nel "matching" tutti i dati clinici inclusi nei 3 anni di rilevazione considerati (2000-2002), distribuiti peraltro in misura eguale tra le diverse età delle coorti: le coorti così ricomposte risultavano quindi di 291 soggetti ciascuna.

Quattro esiti clinici erano considerati e valutati in termini di mediana: **z-score di altezza e peso** (modalità per poter comparare peso ed altezza indipendentemente dall'età e dal sesso dei pazienti), **Shwachman score, FEV1 (% pred)** (6 anni e oltre). Inoltre erano valutati in termini di mediana i totali delle terapie di lunga durata (oltre 3 mesi).

I pazienti diagnosticati per screening erano più alti, avevano una ridotta morbilità (punteggio clinico più alto), ricevevano meno trattamenti rispetto alla coorte dei soggetti diagnosticati tardivamente. Tuttavia i primi non mostravano rispetto ai secondi sostanziali differenze nella funzionalità polmonare. Non sono state invece trovate differenze né sul piano nutrizionale né su quello dell'intensità delle terapie tra i diagnosticati per screening e i diagnosticati per sintomi entro i primi 2 mesi di vita. Per tutte le coorti comunque, un più alto numero di terapie di lunga durata era associato con lo stato di infezione da *Pseudomonas aeruginosa*, con maggior impatto per l'infezione cronica rispetto all'infezione intermittente o all'assenza di infezione.

Gli autori sostengono alla fine che il limite dei 2 mesi di età discrimina sensibilmente la prognosi dei soggetti diagnosticati precocemente rispetto a quella dei soggetti diagnosticati tardivamente.

## Sintesi dei principali esiti

Volendo sintetizzare i principali esiti fin qui descritti:

### Crescita e nutrizione

*Diversi studi confermano che il miglior stato nutrizionale precoce correla con una migliore funzionalità respiratoria almeno fino all'età di 8-10 anni, dando prova indiretta che bambini sottoposti a screening e quindi sottoposti a trattamento nutrizionale precoce, possono avere un vantaggio sulla funzione polmonare nell'infanzia.*

*Per la relazione diretta fra screening e vantaggi sulla crescita/nutrizione i dati dell'RCT del Wisconsin nella revisione di Farrell mostrano che il gruppo dei bambini screenati con insufficienza pancreatica avrebbe un miglioramento di tutti i parametri ausometrici, che dura oltre l'infanzia.*

*I risultati di due studi controllati, di studi da registri e di alcuni studi di coorte prospettici, pur con le limitazioni citate, depongono per un beneficio dello screening sullo stato nutrizionale almeno nell'infanzia.*

*L'inizio precoce della terapia nutrizionale e della supplementazione vitaminica potrebbe comportare altri benefici: un'analisi sul punteggio cognitivo supporta l'ipotesi che un prolungato deficit di vitamina E influenzi lo stato cognitivo e una precoce introduzione di questa nei bambini screenati potrebbe avere ripercussioni favorevoli anche su questo versante<sup>74,75</sup>.*

### Situazione polmonare

*A tutt'oggi non vi sono ancora evidenze di significativi vantaggi riguardo alla malattia polmonare anche se qualche dato recente sembra orientare in questa direzione.*

*Secondo il RCT del Wisconsin vi è una differenza significativa degli score radiologici in favore del gruppo degli screenati ma solo fino a 7 anni; anche nella revisione sui dati europei su studi di coorte prospettici e su uno studio RCT, i vantaggi su score radiologici e clinici vengono riportati solo fino all'età di 6 anni.*

*Per quanto riguarda la funzione respiratoria, lo studio di coorte australiano mostra un vantaggio significativo a favore dei pazienti screenati fino all'adolescenza, ma è da notare in questo studio il numero piuttosto piccolo dei pazienti.*

*Il lavoro sui dati del registro CFF di Wang mostra un miglioramento del FEV1, nei bambini con diagnosi asintomatica precoce fino a 9 anni di età, non confermata su pazienti diagnosticati per screening nello studio su dati del registro UK.*

*Di interesse è invece l'effetto dello screening sull'infezione da *Pseudomonas aeruginosa*, la cui comparsa*

e la successiva infezione cronica sono strettamente correlate al danno polmonare. Studi del Regno Unito mostrano minor numero di infezioni fino all'età di 6 anni e all'età di 4 anni pazienti omozigoti per la mutazione DF508 avevano il 50% meno di infezione.

Questi dati sono in contrasto con lo studio RCT americano che indica che nei pazienti screenati non si rilevano frequenze più basse di colonizzazione da *Pseudomonas aeruginosa* ma in uno dei due Centri dello studio non erano messe in atto le necessarie misure di segregazione dei pazienti, costituendo questo un importante limite metodologico per tutto lo studio.

Se quindi ci possono essere alcuni benefici sulla malattia polmonare, questi sono limitati alle prime età della vita, confortando l'ipotesi che altri fattori possano predominare nel tempo sulla prognosi polmonare.

### Ospedalizzazioni

La revisione sui dati europei dello studio randomizzato inglese e 4 studi prospettici indicano un minor numero di ospedalizzazioni a favore dei soggetti screenati (nell'RCT media 19,2 giorni di ospedalizzazione, contro i 27 nel primo anno).

Non vi sono ancora evidenze a supporto del fatto che lo screening neonatale riduca il numero di trattamenti, con particolare riferimento a quelli più invasivi, sebbene i dati del registro inglese indichino una minor frequenza nell'uso di terapie intensive (antibiotici x aerosol, mucolitici, corticosteroidi) tra i soggetti screenati nelle coorti 1-3 anni e 4-6 anni.

Un solo studio su dati del registro americano prende in considerazione il numero di complicanze e ne indica un maggior numero nei soggetti diagnosticati per sintomi durante il primo anno dalla diagnosi, ma gli stessi autori sottolineano come tale beneficio potrebbe essere dovuto al maggior numero di forme "mild" fra gli screenati.

### Qualità di vita e funzione cognitiva

*I pochi dati a disposizione non sono conclusivi.*

### Sopravvivenza

Anche qui i dati non sono conclusivi. Il vantaggio degli screenati nello studio RCT inglese e negli studi di coorte pone le stesse perplessità circa la presenza nei due gruppi di forme diverse di malattia.

Nello studio effettuato in Australia la mortalità dei pazienti con fibrosi cistica sottoposti a screening di età inferiore a 15 anni era del 47% più bassa rispetto alla coorte dei pazienti non screenati, e il decesso nel gruppo degli screenati avveniva 4 anni dopo, ma come già detto i numeri dei pazienti dello studio sono piccoli.

Uno studio condotto su oltre 27.000 pazienti del registro americano mostra che la differenza di sopravvivenza fra i soggetti diagnosticati per screening e per sintomi era complessivamente a favore dei primi, ma quando si analizzava una coorte nata dopo il 1986, le differenze erano ai limiti della significatività, a sottolineare che, come già emerso in altri studi, il miglio-

mento del trattamento della malattia avvenuto negli ultimi anni avrebbe un peso rilevante sugli esiti della malattia stessa.

Da notare come in due studi europei si segnali che lo screening possa prevenire alcune delle morti correlate a FC nell'infanzia.

### Prevalenza di malattia

Fra i potenziali effetti benefici dello screening ci potrebbe essere quello di fornire una tempestiva consulenza genetica alle famiglie ed evitare quindi nuove nascite di soggetti malati.

Non esistono dati a riguardo, ma in Bretagna (Francia) una riduzione del 15.7% dell'incidenza di malattia è stato attribuito all'introduzione nella regione di un programma di screening<sup>70</sup>.

### Forme "mild"

Mentre esistono strategie terapeutiche condivise e basate sulle prove nei casi di fibrosi cistica classica (vedi anche le consensus delle società europea e nord americana), quasi nulla è dimostrato per le forme mild di malattia. I dati di follow-up su pazienti diagnosticati in età adulta (quindi apparentemente con forme mild di FC, cioè senza insufficienza pancreatica), permetteranno di definire meglio i sottogruppi e di scrivere la loro storia naturale. Di fatto oggi le conoscenze sull'eterogeneità genetica e clinica si ampliano di anno in anno e questo crea molta confusione. Sono pochi a tutt'oggi gli aiuti che l'analisi genetica offre se non per alcune mutazioni sicuramente correlate a sviluppo di insufficienza pancreatica e quindi ad una forma completa di malattia.

Rock<sup>89</sup> discutendo l'evolversi delle varie strategie di screening per FC e i benefici derivanti dall'attuazione dello screening neonatale cita le conclusioni cui sono giunte 3 Società Scientifiche:

- il CDC afferma al termine della sua indagine che "lo screening neonatale per FC è giustificato";
- la CFF nel 2006 ha dato indicazione di eseguire routinariamente lo screening neonatale per FC in tutti gli stati d'America;
- infine, nel 2006 la Maternal and Child Health Bureau of the Health Resources and Services Administration ha commissionato al Collegio americano dei medici genetisti (ACGM) di raccomandare un elenco di condizioni cliniche da inserire nei programmi nazionali di screening neonatale: l'ACMG ha selezionato 29 patologie, tra cui la FC.

## Gestione clinica ed esiti

**12. La gestione clinica della condizione e gli esiti dei pazienti devono essere ottimizzati da parte di tutti gli erogatori di assistenza sanitaria prima di partecipare a un programma di screening.**

Nella realtà italiana non è stato ancora ottimizzato da parte degli erogatori di assistenza sanitaria il percorso assistenziale del paziente screenato. Esistono differenze tra le regioni e anche entro le stesse regioni dove sono presenti più centri di screening e/o più centri di assistenza. Nelle regioni in cui lo screening è stato attivato negli ultimi 10 anni è presente ancora una scarsa informazione non solo a livello sociale ma anche degli stessi operatori che interagiscono direttamente o indirettamente nel percorso dello screening. Nonostante ciò lo screening ha dimostrato di essere utile al paziente nel migliorare lo stato clinico e agli operatori per cercare di conoscere la storia naturale della malattia, rivedere la gestione clinica e gli esiti della stessa.

---

**13. Ci devono essere prove derivanti da studi randomizzati e controllati di elevata qualità del fatto che il programma di screening è efficace nel ridurre la mortalità o la morbosità. Nel caso in cui lo screening sia solamente mirato a fornire informazioni che consentano alla persona da sottoporre a screening di operare una “scelta informata” (ad esempio, screening per la sindrome di Down, per lo stato di portatore di fibrosi cistica), ci devono essere studi di elevata qualità che provino il fatto che il test misura accuratamente il rischio. L’informazione che viene fornita sul test e sul suo risultato deve essere valida e prontamente comprensibile per il soggetto da screenare .**

---

(Si veda quanto già descritto assieme ai punti 10 e 11).

## 4. CARATTERISTICHE DEL PROGRAMMA DI SCREENING

**14. Ci devono essere le prove del fatto che il programma di screening completo (test, procedure diagnostiche, trattamento/intervento) è clinicamente, socialmente ed eticamente accettabile per i professionisti sanitari e per il pubblico.**

Non sono stati effettuati studi che valutino in maniera diretta ed esplicita l'accettabilità dello screening dal punto di vista clinico, sociale ed etico per i professionisti sanitari e il pubblico.

Dal punto di vista clinico ed etico non dovrebbero esserci ragioni che ne giustifichino il rifiuto. Dal punto di vista sociale, in un'ottica di un'equa ed efficiente utilizzazione delle risorse, una piena analisi del rapporto tra costi e benefici non è stata condotta se non parzialmente (nello studio del Wisconsin i costi dello screening venivano compensati dal minor numero di test del sudore richiesti) mentre altri potenziali benefici economici sono costituiti dalla diminuzione dell'ospedalizzazione e dell'uso di farmaci. In assenza di tali valutazioni andrebbero avviati studi per valutare se una diversa allocazione delle risorse (attraverso programmi di altra natura) non porti a benefici maggiori per l'intero corpo sociale.

### Benefici e rischi

**15. I benefici del programma di screening devono essere superiori ai danni fisici e psicologici (causati dal test, dalle procedure diagnostiche e dal trattamento).**

Sulla base della maggioranza delle evidenze disponibili, i benefici dello screening per i soggetti affetti da fibrosi cistica sono superiori ai danni potenziali e dimostrati.

Il bilancio netto tra rischi e benefici dipende dal grado di implementazione dello screening per la FC; i benefici dello screening vengono esaltati dalla disponibilità di cure adeguate ed erogate da centri di eccellenza.

Il documento del CDC segnala i seguenti **benefici**:

- **diagnosi precoce**, quindi meno stress, più fiducia nei medici professionisti, ecc., anche se i genitori di bambini affetti da FC continuano a sperimentare alti livelli di stress a prescindere dalle modalità di diagnosi;

- le famiglie non sono costrette a sperimentare la cosiddetta *"odissea diagnostica"* per arrivare ad una diagnosi conclusiva, né devono sperimentare diversi test diagnostici e trattamenti non specifici, compresa l'ospedalizzazione, prima di giungere ad una diagnosi certa;
- le famiglie con un risultato dello screening neonatale per FC positivo usano questa informazione per **prendere decisioni riproduttive**, anche se negli USA questo effetto riproduttivo sembra meno marcato, forse a causa di differenti attitudini culturali o di differenze nelle pratiche di consulenza genetica; la maggior parte delle famiglie di soggetti portatori considerano vantaggioso questo effetto dello screening neonatale (preferiscono sapere, vogliono lo screening neonatale anche per i successivi figli, la maggior parte di loro decide di effettuare l'indagine genetica a cascata).

E i seguenti **rischi**:

- **alterato rapporto genitori/figlio** affetto;
- precoce **acquisizione di germi** tipici della FC (la trasmissione paziente-paziente dello *Pseudomonas aeruginosa* non sembra essere un effetto diretto dello screening neonatale e deve essere minimizzato segregando nei Centri di cura i pazienti non colonizzati da quelli con colonizzazione conclamata); andrebbero condotti degli studi mirati a valutare l'efficacia e l'uso di strategie per il controllo delle infezioni;
- **effetti psicosociali** per le famiglie dei bambini con risultati falsamente positivi, che sperimentano ansia, turbamento e iperprotezione;
- **riconoscimento non voluto dello stato di portatore nel neonato e fraintendimento sul suo significato**.

Il beneficio del supporto nutrizionale precoce gioverebbe maggiormente a quei pazienti che in assenza di screening neonatale hanno un accrescimento inferiore alla norma; circa i benefici cognitivi solo il sottogruppo dei pazienti FC con deficit di vitamina E sembra trarre maggior vantaggio da una precoce supplementazione con questa vitamina; lo screening neonatale è sicuramente di beneficio per quei soggetti che non sanno di essere affetti da FC, ma che sono a rischio di sindrome da perdita di sali, evento che se non prontamente gestito può portare a morte. È sta-

to ipotizzato anche che le persone con sufficienza pancreatica ( $\leq 10\%$  dei malati FC) probabilmente non traggono beneficio da un programma di screening neonatale, come pure i soggetti con ileo da meconio (15-20% dei malati FC), in quanto verrebbero diagnosticati comunque alla nascita e abitualmente non hanno livelli elevati di IRT.

## Il costo-opportunità

**16. Il costo-opportunità del programma di screening (che comprende il test, la diagnosi, il trattamento, gli aspetti amministrativi, l'addestramento e il controllo di qualità) deve essere economicamente bilanciato rispetto alla spesa sanitaria globale.**

Fino alla revisione del CDC, un'analisi completa del costo-opportunità del programma di screening neonatale in FC non era ancora stata condotta. Un'analisi parziale, condotta nel Wisconsin, indicava che la maggior parte dei costi del programma di screening era controbilanciata da una diminuzione del numero di test del sudore effettuati. Altri potenziali benefici economici deriverebbero, secondo il CDC, dalla riduzione delle ospedalizzazioni e dell'utilizzo di farmaci.

Tre recenti studi hanno poi valutato il rapporto tra efficacia dello screening e relativi costi.

Il lavoro di Simpson del 2005<sup>90</sup> valuta il rapporto costo-efficacia di un programma di screening neonatale per FC con IRT, aggiunto al già esistente programma di screening per l'ipotiroidismo congenito e la fenilchetonuria. Lo studio considera, in caso di attuazione o non attuazione dello screening neonatale, i seguenti outcomes: numero di diagnosi di FC, costo delle terapie per tutta la vita, anni di vita guadagnati e qualità della vita raggiunta. Il setting è una ipotetica regione inglese in cui non è ancora applicato lo screening neonatale per FC.

Lo studio si basa su rigide assunzioni (es il paziente screenato non va incontro a complicanze perché sottoposto a prevenzione) che rappresentano i potenziali limiti dello studio stesso; hanno infatti tuttora bisogno di una dimostrazione scientifica (come detto, gli studi hanno mostrato che la diagnosi e il trattamento precoci migliorerebbero la nutrizione, l'altezza, il peso e le facoltà cognitive, ma non esistono ancora dati certi del loro reale impatto sulla funzionalità polmonare. Anche lo strumento utilizzato per valutare la qualità di vita può lasciare dubbi).

Usando IRT + test genetico (in caso di positività dell'IRT), il costo è pari a 5.400 sterline per neonato diagnosticato FC e a circa 2 sterline per neonato screenato (valute del 1998). Qualora questo screening fosse eseguito separatamente dagli altri raddoppierebbe quasi il suo costo.

Anche se la stima del costo per caso diagnosticato per sintomi risulta essere molto inferiore (936 sterline)

rispetto al costo della diagnosi per screening, quest'ultimo ha un rapporto costo/efficacia molto vantaggioso se rapportato alla diagnosi tardiva. Questo risultato si dimostra ancora più significativo qualora il ritardo di diagnosi fosse maggiore (11 mesi) rispetto ai 6 mesi di diagnosi media per sintomi. Gli autori suggeriscono anche che l'aggiunta dello screening prenatale a quello neonatale ridurrebbe significativamente i costi attraverso la riduzione dei nati affetti.

Il gruppo di Van den Akker<sup>48</sup> ha valutato in Olanda il costo di 4 diversi modelli di screening neonatale per la FC, in relazione agli effetti sulla salute, e il conseguente costo delle ricadute dello screening nelle decisioni relative alla procreazione, da parte dei genitori che vengono identificati come portatori sani attraverso lo screening stesso.

Gli autori hanno modellizzato i costi considerando una coorte ipotetica di 200.000 neonati (corrispondente al numero medio delle nascite/anno in questa nazione) e un'incidenza di FC di 1:3600 nati vivi. Come parametri di sopravvivenza (probabilità di sopravvivenza dell'80% a 45 anni con una mortalità infantile dovuta a FC del 6%, aspettativa di vita di 45,8 anni) sono stati assunti i risultati di studi precedenti.

Gli autori hanno analizzato i costi per anno di vita guadagnato in seguito allo screening.

I quattro modelli di screening considerati sono stati:

- IRT+IRT,
- IRT+DNA,
- IRT+DNA+IRT,
- IRT+DNA+DGGE

La strategia con il solo richiamo (IRT+IRT) è quella che ha mostrato il migliore rapporto costo/efficacia, con un costo di 24.800 Euro per anno di vita guadagnato. Ma la strategia con IRT+DNA+DGGE è risultata la più efficace perché il rapporto tra costo ed anni di vita guadagnati è più favorevole rispetto alle altre strategie (es costa meno di IRT+DNA e IRT+DNA+IRT con pari guadagno in anni di vita, e più di IRT+IRT, ma l'incremento degli anni di vita guadagnati è maggiore).

Nello studio non è stata presa in considerazione la valutazione della qualità della vita, né si danno indicazioni sul numero minimo o ottimale di neonati da screenare in un anno in un programma di screening per realizzare il massimo della costo-efficacia.

Il recente studio di Sims<sup>91</sup> si propone di stimare i risparmi legati allo screening. Partendo dal registro inglese gli autori tengono conto dei costi annui legati alle terapie a lungo termine, soprattutto degli antibiotici intravenosi, applicandoli a 184 pazienti diagnosticati per screening neonatale, e a 950 pazienti diagnosticati per sintomi clinici, di età 1-9 anni. I costi determinati dall'aggiunta dello screening FC ai pre-esistenti screening neonatali in Scozia, sono stati aggiustati ai prezzi del 2002 ed estesi a tutto il Regno Unito.

I costi legati alla terapia sono risultati minori nel gruppo screening rispetto al gruppo "diagnosi clinica", in media 7.228 US\$ vs 12.008 US\$ (differenza -4.780, IC 95% da -6.736 a -2.028,  $p < 0.0001$ ). I relati-

vi valori mediani sono 352 vs 2.442 (da -1.916 a -180,  $p < 0.0001$ ). Limitandosi alle sole diagnosi cliniche ottenibili con un ristretto gruppo di mutazioni CFTR (31 in tutto) e assumendo una progressione clinica simile tra i due gruppi, il risparmio medio (3,397,344 \$) o mediano (947,032 \$) in farmaci potrebbe bilanciare il costo stimato dell'aggiunta dello screening FC ai preesistenti screening neonatali (2,971,551 \$).

## Gestione e monitoraggio

**17. Ci deve essere una pianificazione per gestire e monitorare il programma di screening e un set concordato di standard di quality assurance.**

Il CDC auspica la nascita di un gruppo di lavoro composto da specialisti di screening neonatale ed esperti di FC che si occupi di determinare quali mutazioni debbano essere incluse nei pannelli impiegati nei programmi di screening. Circa la validità analitica dei test previsti nei programmi di screening solo la partecipazione attiva a programmi di verifica esterna di qualità (VEQ) da parte dei laboratori che effettuano lo screening neonatale per la FC riesce a garantire il grado di accuratezza del dato di laboratorio. A questo proposito sono già stati attivati due programmi di "proficiency testing", uno per l'IRT e la mutazione DF508, un altro per i pannelli di indagine genetica a più mutazioni.

Il CDC raccomanda che gli stati che eseguono lo screening raccolgano i dati di follow-up in collaborazione con i centri di cura FC e analizzino queste informazioni per monitorare e aumentare la qualità dello screening. In particolare dovrebbero raccogliere, condividere e analizzare i dati sull'uso di protocolli standard per valutare gli algoritmi usati dai laboratori.

Nel momento in cui si decide di praticare lo screening di massa il laboratorio che si accolla tale onere dovrebbe essere sottoposto a sistemi che ne controllino la qualità dell'esecuzione del test. L'esecuzione del test oltretutto dovrebbe attenersi alle linee guida internazionali per tale metodica.

Opportuno sarebbe che ci fosse un laboratorio centrale a cui far affluire i test. L'organizzazione del programma di screening deve essere tale da coprire quasi totalmente i nati nell'area sottoposta a screening e l'aumento della sensibilità del test richiede un calcolo appropriato del cut off e frequenti controlli di qualità.

## Risorse, organizzazione, comunicazione

**18. Prima dell'inizio del programma di screening devono essere disponibili uno staff adeguato e le risorse per il test, il percorso diagnostico, e la gestione del programma.**

**19. Tutte le altre opzioni per gestire la condizione devono essere state prese in considerazione (ad esempio il miglioramento del trattamento, l'offerta degli altri servizi e di altro), per avere la garanzia che non vi siano altri interventi costo-efficaci da introdurre e che non è possibile incrementare gli interventi già in atto, all'interno delle risorse disponibili.**

**20. Devono essere rese disponibili ai potenziali partecipanti, per aiutarli a fare delle scelte consapevoli, delle informazioni basate sulle prove, che spieghino le conseguenze del test, degli accertamenti diagnostici e del trattamento ai partecipanti potenziali per assisterli in una scelta informata.**

**21. Bisognerebbe anticipare le pressioni da parte del pubblico per allargare i criteri di eleggibilità e per incrementare la sensibilità del test. Le decisioni su questi parametri devono essere giustificabili davanti al pubblico con argomenti scientifici.**

Un programma di screening dovrebbe essere preceduto da una formazione meticolosa su tutti gli aspetti dello screening rivolta a tutto il personale che si occupa del follow-up delle donne in gravidanza ed a quello dei punti nascita, perché a sua volta possa fornire informazioni adeguate alla donna prima del parto sulle finalità dello screening neonatale. Inoltre dovrebbe essere adeguatamente valutata un'analisi dei costi e dei benefici potenziali come la riduzione della spesa per le ospedalizzazioni e per i farmaci. Per ciò che riguarda i costi, la scelta deve essere fatta sul tipo di protocollo di screening (IRT/IRT, IRT/DNA, IRT/DNA/IRT) e sul numero di mutazioni da testare nell'analisi genetica, tenendo conto che un maggior numero di mutazioni testate porta all'identificazione di un grande numero di portatori con possibili implicazioni psicologiche sulle famiglie.

Ogni screening neonatale ha nel modello di comunicazione/informazione il momento più critico poiché esso incide profondamente sui suoi esiti. Lo screening per la fibrosi cistica, pensato per una diagnosi precoce, ha in realtà dimostrato altre potenzialità su cui però la stessa classe medica non ha ancora risposte chiare e soddisfacenti sia in termini di erogazione di assistenza (es: quale sorveglianza per le forme mild?) sia in termini etici (quali sono le ricadute sociali e psicologiche della diagnosi indesiderata di portatore sano nel neonato con tale risultato?). Castellani<sup>42</sup> sostiene in proposito che all'aumentare del valore dell'IRT, aumenta la probabilità di essere portatore e Lewis<sup>43</sup> individua nel processo di comunicazione tra operatori sanitari e familiari degli screenati per FC delle aree critiche che andrebbero migliorate (informazioni ai genitori circa gli esiti dello screening neonatale FC e la possibilità di rilevare lo stato di portatore; informazioni sui limiti dell'indagine genetica; informazioni sul concetto di rischio residuo; disseminazione delle informazioni ai membri della famiglia

circa i rischi; strategie per migliorare l'uso del testing genetico a cascata).

Dal punto di vista di una **migliore comunicazione**, è possibile fornire ai familiari soprattutto adeguate informazioni:

- sul test e le sue conseguenze, dal momento che sono note le caratteristiche di sensibilità e specificità, con un numero di falsi positivi abbastanza contenuto. Potenziali outcomes negativi di uno screening includono le conseguenze di un risultato falso-positivo e le conseguenze psicologiche e sociali dell'identificazione di carrier per i genitori ed i figli. I genitori sviluppano ansietà dai risultati falsi positivi e confusione sulle implicazioni dello stato di portatore FC;
- sul perché del test in base a quanto esposto al punto 10. Questa raccomandazione potrebbe essere importante nel prevenire i rischi legati all'ansietà generata dai falsi positivi e nel migliorare la compliance nella fase di accertamenti diagnostici;
- sui potenziali benefici dello screening (dal miglioramento dello stato nutrizionale, alla eventuale prevenzione della disidratazione, alla possibilità della consulenza genetica).

Non sembrano esservi studi in grado di determinare quale sia il momento e il metodo migliore per l'informazione, anche se sembra debba essere prima dell'esecuzione del prelievo o, meglio, prima della nascita del bambino.

Vi è orientamento sulla opportunità di consenso scritto, importante soprattutto nel caso il protocollo di screening preveda anche il test genetico.

Va facilitata la scelta informata sugli screening neonatali, con l'obiettivo di fornire una informazione completa, facilmente comprensibile ai genitori sullo screening della fibrosi cistica e di altre condizioni, specialmente prima dell'erogazione, per ridurre le incomprensioni e fornire ai genitori l'opportunità di scelte informate.

Il CDC raccomanda che i programmi di screening neonatali assicurino la comunicazione dei risultati agli erogatori di cure primarie in modo da garantire il pronto invio ai centri diagnostici; e che si forniscano informazioni sullo screening neonatale ai genitori durante i periodi prenatale e perinatale in tutte le condizioni, compresa la FC, per facilitare scelte informate ed appropriate risposte ai risultati positivi dello screening.

Un'indagine condotta nel Wisconsin ha rivelato che il 14% dei genitori dei bambini portatori pensavano che lo screening non andrebbe eseguito e 2/3 dei genitori pensavano di dover essere meglio informati, anche sullo stato di portatore<sup>95</sup>.

Varie dettagliate revisioni dei problemi psicosociali relativi allo screening neonatale sono state recentemente pubblicate. Molti dati vengono da campioni di meno di 100 soggetti, e vi sono pochi dati sulle conseguenze a lungo termine<sup>92</sup>. Lo screening neonatale,

sebbene crei una ansietà nei familiari che attendono il test diagnostico definitivo, avrebbe la potenzialità di ridurre gli effetti psicosociali di più lunga durata da diagnosi ritardata<sup>93</sup>.

La persistente falsa opinione (es. sindrome del bambino vulnerabile) da parte dei familiari sulla salute del bambino falso-positivo risulta essere un reperto ricorrente nei programmi di screening ed è stato riscontrato anche nel trial Wisconsin.

I familiari di bambini risultati portatori allo screening possono usare questa informazione per scelte riproduttive sulle future gravidanze<sup>94</sup>. Questa è considerata una informazione benvenuta per alcuni familiari ma non per altri<sup>95</sup>. Tuttavia, questo dato potenzialmente utile per le decisioni familiari non è generalmente considerato una giustificazione per sottoporre il bambino a testing genetico in assenza di un beneficio diretto<sup>96</sup>.

L'identificazione di un bambino senza insufficienza pancreatica o con dati genetici incerti sottopone la famiglia a incertezze, ansietà, trattamenti potenzialmente non necessari senza un chiaro beneficio compensativo<sup>15</sup>.

Nello studio osservazionale di Tluczek<sup>97</sup> su 28 coppie di genitori di bambini positivi al primo step di screening in attesa del test di conferma, si è indagato, tramite un questionario, sul livello di stress emozionale, confrontando il gruppo dei genitori "screening positivi" con un gruppo "screening negativo". Nella maggior parte dei genitori con bambini positivi allo screening si trova un alto livello di stress con sintomi depressivi clinicamente significativi.

Anche lo studio di Moran<sup>98</sup> ha indagato le reazioni psicosociali (ansia e stress) al risultato positivo dello screening in un gruppo di genitori (N=21) tramite interviste semi-strutturate. L'attesa della ripetizione del test era identificata come il momento emotivamente più difficile.

In una review dei lavori pubblicati sul processo di comunicazione nell'ambito del progetto di screening neonatale per la fibrosi cistica nel Wisconsin<sup>99</sup>, sulla base delle evidenze scientifiche, gli autori tentano di definire un modello del processo di comunicazione a seguito di un esito positivo dello screening neonatale FC e suggeriscono una serie di raccomandazioni per la ricerca futura. Il processo di comunicazione a seguito di un esito positivo dello screening neonatale FC viene suddiviso in 6 fasi:

- 1) informazioni alla nascita;
- 2) contatto iniziale con il Centro di cura;
- 3) visita clinica (test del sudore; consulenza genetica; attesa del risultato del test del sudore; risultato del test del sudore);
- 4) comunicazione di risultato falsamente positivo;
- 5) informazioni al resto della famiglia sul rischio di FC;
- 6) informazioni sul genotipo del figlio ai genitori.

Secondo questa revisione, gli studi condotti sulla comunicazione a seguito di un risultato positivo allo

screening neonatale hanno evidenziato che:

- i genitori hanno un comportamento differenziato: ci sono genitori con un ruolo passivo e altri che hanno un ruolo più attivo quando ricevono l'informazione. Questo suggerisce di convertire gli sforzi mirati a disseminare un'informazione accurata in maggiori tentativi di scambio di informazioni;
- sebbene negli USA i programmi di screening neonatale differiscano notevolmente nelle pratiche di consulenza genetica, questa resta un caposaldo del processo di comunicazione ed è necessario investire nella ricerca di nuovi stili di comunicazione per i consulenti genetisti addetti alle informazioni sul rischio genetico;
- il 76% degli intervistati chiede informazioni sulla salute al proprio medico, il 53% chiede a familiari ed amici, il 57% utilizza internet, il 73% usa altri media (TV, libri, riviste);
- l'impatto dell'esito positivo dello screening neonatale non è limitato al bambino e ai suoi genitori, ma si riflette sui parenti e sull'ambiente circostante: è dunque necessario studiare i cambiamenti anche nel network sociale della famiglia.

Un recente lavoro di Cirilli<sup>100</sup> mette in luce le criticità nel processo di comunicazione nell'ambito dello screening neonatale per FC. La flow-chart evidenzia, seguendo l'algoritmo dello screening FC in uso nella regione Marche (IRT/DNA/IRT), i momenti di contatto tra familiari ed operatori sanitari; la tabella elenca le principali criticità rilevate dagli operatori sanitari in tali occasioni (figura 2). L'analisi delle citate criticità ha fatto emergere alcune necessità migliorative

del processo di comunicazione (formare gli operatori sanitari con esperti della comunicazione; modificare il contenuto della lettera indirizzata alle famiglie con l'esito dello screening; modificare il depliant informativo distribuito nei punti nascita).

L'articolo di Dillard<sup>101</sup> si occupa degli effetti di eventi che possono compromettere la memoria o l'attenzione degli interlocutori e interrompere il dialogo durante un colloquio di consulenza genetica. Questo studio è stato condotto su 40 soggetti (genitori e nonni) di neonati segnalati allo screening neonatale per FC. I risultati ottenuti dimostrano come ci sia un effetto negativo di questi eventi perturbanti sulla memoria delle informazioni relative al rischio di malattia e una correlazione positiva tra l'entità di tali eventi e l'impatto della conoscenza nel tempo. Gli autori indicano quindi una serie di strategie da attuare in occasione dei colloqui di consulenza genetica al fine di limitare l'evenienza e l'entità di questi eventi perturbanti.

Una pubblicazione di Clayton<sup>102</sup> sottolinea alcuni punti critici nel processo di comunicazione relativamente al programma di screening neonatale per la FC e delinea alcune importanti raccomandazioni.

- 1) Mentre i genitori giocano un ruolo attivo nella gestione della salute del proprio figlio, sono in gran parte tagliati fuori dai programmi di screening neonatale: questo è dovuto principalmente al fatto che lo screening neonatale è un programma per lo più invisibile ai genitori.
- 2) Una recente indagine (su 51 programmi di screening) condotta negli USA dalla Newborn Screening Task Force<sup>103</sup> ha inoltre rilevato che la maggior par-

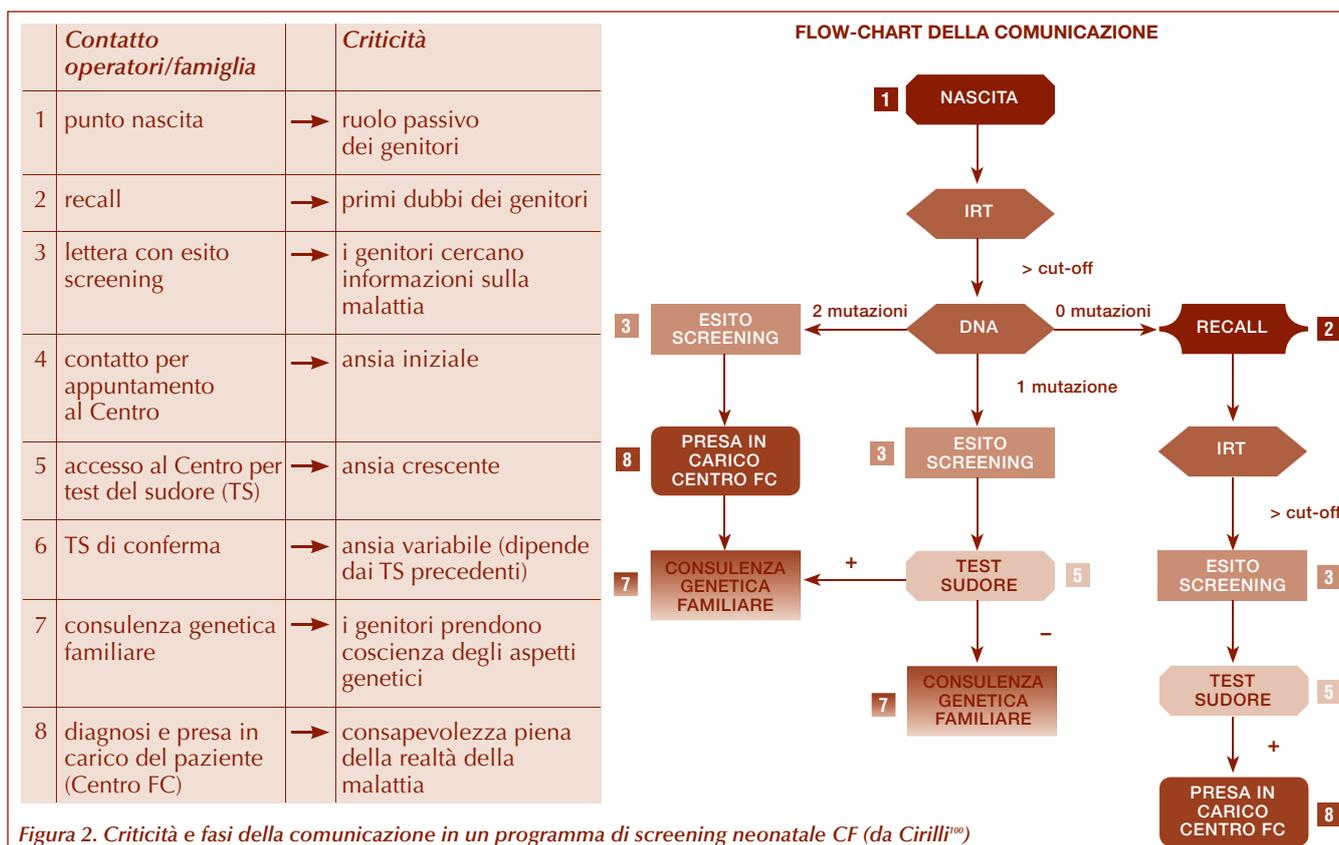


Figura 2. Criticità e fasi della comunicazione in un programma di screening neonatale CF (da Cirilli<sup>100</sup>)

te degli stati utilizza informazioni scritte e dialoghi diretti con i genitori per informarli sul programma di screening neonatale, ma anche che la maggior parte dei genitori riceve le informazioni poco prima del prelievo di sangue.

- 3) Solo 3 stati negli USA chiedono il consenso informato scritto ai genitori per lo screening neonatale.
- 4) Non sono stati condotti studi sull'effetto dell'educazione pre-screening nell'alleviare l'ansia provata dai genitori a seguito di un esito positivo dello screening.
- 5) Poco è noto circa l'impatto della comunicazione post-screening e della consulenza nel porre rimedio a questi rischi legati allo screening neonatale, sebbene il dialogo diretto con uno specialista appaia di grande utilità<sup>93, 104</sup>.
- 6) Nei vari stati degli USA sono in vigore procedure di counselling differenti (alcuni stati non eseguono alcun counselling ai genitori di bambini risultati falsamente positivi; altri neppure ai genitori di bambini risultati affetti)<sup>105</sup>.
- 7) Vari studi negli USA e in Europa hanno mostrato che la maggior parte dei genitori è favorevole ai programmi di screening neonatale quando viene loro offerta una opportunità di scelta (97% a favore nel Massachusetts, 99,5% in Francia e 99% ca. in Baviera).

Gli autori dunque raccomandano di:

- 1) informare i futuri genitori sullo screening neonatale in epoca prenatale (3° trimestre di gravidanza);
- 2) sviluppare e verificare diverse strategie di comunicazione sfruttando tutti i sistemi di comunicazione esistenti (video, CD-ROM, brochures in varie lingue, ecc.);

- 3) riservare il consenso scritto ai protocolli di ricerca o ai programmi di screening che identificano disordini per i quali non è disponibile alcun trattamento.

## Criticità

### **22. Se lo screening ricerca una mutazione il programma deve essere accettabile per le persone identificate come portatori e per gli altri membri della famiglia.**

Benché lo screening neonatale CF non indaghi primariamente una mutazione, del problema del portatore sano identificato come effetto collaterale dello screening neonatale FC abbiamo già trattato al punto 4 (stato di portatore). Qui segnaliamo che vari studi sottolineano l'importanza di piani comunicativi adeguati per garantire un'adeguata comprensione del significato dell'essere portatore di una mutazione FC.

Di fatto, la letteratura evidenzia che, in presenza di informazione corretta al riguardo, la grande maggioranza delle famiglie ritiene, a posteriori, che la conoscenza dello stato di portatore sia utile per sé, per il figlio e per la propria famiglia.

Nel Wisconsin<sup>95</sup> viene riportato che la maggioranza dei genitori giudicavano positivamente la conoscenza dello stato di portatore del figlio e un altro studio riporta che il 75% delle famiglie richiedevano il test genetico nei famigliari<sup>2</sup>. Infatti, l'eventuale stato di portatore rilevato durante un programma di screening dovrebbe portare alla ricerca delle mutazioni nei due genitori, eventualmente anche nei fratelli se in età riproduttiva, nonché a offrire la consulenza genetica e quindi a informare i parenti sulla possibilità di conoscere l'eventuale stato di portatore.

## CONSIDERAZIONI CONCLUSIVE

La patologia indagata è certamente seria, viste le conseguenze sullo stato di salute e sulla durata della vita. È frequente: si tratta della patologia grave su base genetica più frequente in assoluto; ha ad esempio una frequenza superiore a quella dell'ipotiroidismo congenito e della fenilchetonuria, patologie per le quali è diffuso lo screening di massa in epoca neonatale.

L'anticipo diagnostico permette di instaurare precocemente gli interventi terapeutici adeguati (dieta ipercalorica con supplementazione di enzimi pancreatici, fisioterapia respiratoria, terapia antibiotica delle infezioni polmonari, etc.), e permette altresì alle famiglie cui venga diagnosticato un figlio affetto di prendere decisioni sulle eventuali gravidanze successive.

A tutt'oggi non vi è una dimostrazione incontrovertibile dell'efficacia dello screening sui principali outcome, in termini di guadagno prognostico negli screenati rispetto ai non screenati. Se infatti sono abbastanza acclarati i miglioramenti di natura nutrizionale e auxologica, ancora non sembrano stabiliti con certezza quelli a livello polmonare e sulla durata della vita. Certamente la diagnosi vicina alla nascita consente di prevenire malnutrizione, rischio di morte per perdita di sali, infezioni respiratorie gravi.

L'unico valido studio randomizzato ha incontrato peraltro problemi contingenti che purtroppo ne oscurano in parte i risultati, e i numerosi studi osservazionali non riescono a liberarsi completamente del bias di selezione legato al differente case-mix generato dall'anticipazione diagnostica. Lo screening infatti porta inevitabilmente a diagnosticare, oltre alle forme classiche, anche delle forme più miti, alcune delle

quali sarebbero comparse in età avanzata, o addirittura non sarebbero emerse; nonché nuove mutazioni prima ignorate, delle quali ancora non si conosce né il significato né tantomeno la storia naturale. Questo pone tra l'altro interrogativi etici sull'opportunità di etichettare come malate delle persone che in realtà forse non lo sarebbero.

Il test a disposizione per il primo livello sembra assai valido per sensibilità e specificità, e questo fa sì che lo screening porti a un numero contenuto di falsi positivi. I costi del programma di screening appaiono accettabili.

Come per tutti i programmi di diagnosi precoce universali, è cruciale l'aspetto organizzativo, dalla scelta dell'algoritmo diagnostico ottimale alla valutazione continua della qualità in tutti i suoi aspetti logistici, procedurali, di monitoraggio e comunicativi. Fondamentale rimane la disponibilità di interventi curativi adeguati con una presa in carico tempestiva a tutto campo da parte di centri specializzati. Dove queste condizioni per un programma di screening sono attuabili, è opinione prevalente oggi che un tale servizio vada implementato, tanto da far ipotizzare che la diagnosi precoce di fibrosi cistica possa/debba rientrare nei "diritti umani fondamentali" delle persone, del cui godimento l'organizzazione sociale e sanitaria deve farsi carico<sup>107,108</sup>. È sulla base di questo fondamento etico, anche se non ancora surrogato da sufficienti e definitive evidenze di beneficio clinico, che lo screening neonatale per la fibrosi cistica viene oggi attuato in vaste aree del mondo occidentale e sta ulteriormente espandendosi nei programmi di prevenzione sanitaria.

## APPENDICE 1

## Linee guida per lo screening neonatale FC *Cystic Fibrosis Foundation, 2007*<sup>106</sup>

L'American Academy of Pediatrics ha recentemente emanato le direttive per l'implementazione dello screening neonatale della FC elaborate da un pannello di esperti della CF Foundation.

Il report copre tutte le fasi dello screening:

- la fase educativa pre-screening;
- gli algoritmi diagnostici;
- il report e gli aspetti educativi post-screening;
- il percorso diagnostico dopo una positività;
- il test del sudore;
- l'interpretazione del test del sudore;
- la comunicazione diagnostica ai genitori;
- il counseling genetico;
- gli aspetti di Quality Assurance compresi indicatori, follow up e outcomes;

- gli aspetti legati al finanziamento.

La pianificazione dovrebbe essere affidata al gruppo dei responsabili dei programmi locali, intesi sia dal punto di vista dell'organizzazione che come direttori dei centri di cura.

Compiti del gruppo di lavoro:

- l'elaborazione di un algoritmo di screening basato su considerazioni economiche che tengano conto dei vari aspetti quali la raccolta del campione, la demografia regionale, lo spettro diagnostico e i tassi di insuccesso accettabili.

Il gruppo deve anche sorvegliare sulle disponibilità diagnostiche e terapeutiche, compresi i materiali educativi.

## APPENDICE 2

## Il parere del UK National Screening Committee (2005; verifica 2006)

Condizioni per implementare lo screening	Conferma	Commenti
1. La condizione deve essere un <b>problema di salute importante</b> .	Sì	La fibrosi cistica è un disordine ereditario che interessa la funzione polmonare e quella digestiva, conducendo a frequenti infezioni toraciche e a ipo-nutrizione. È ereditata come condizione autosomica recessiva, i genitori sono sani, ma se entrambi i genitori sono portatori del gene della fibrosi cistica hanno una probabilità su quattro di avere un bambino affetto. Si tratta di uno dei disordini genetici più comuni nel Nord Europa, interessando un bambino ogni 2500 di origine caucasica. È molto meno comune in bambini di altri gruppi etnici.
2. L' <b>epidemiologia e la storia naturale</b> , compreso lo sviluppo da malattia latente a malattia conclamata, devono essere adeguatamente conosciuti e deve esistere un fattore di rischio riconoscibile, un marcatore di malattia, un periodo di latenza o uno stadio sintomatologico precoce.	Sì	Lo screening neonatale mira a identificare i casi prima che si presentino clinicamente con i sintomi. Il rationale per lo screening è che esso possa ridurre il rischio di danno polmonare permanente evitando la malnutrizione e le infezioni respiratorie ripetute. Mentre ci sono stati miglioramenti notevoli nella prospettiva di vita nella fibrosi cistica, con più della metà dei bambini malati che ora sopravvivono fino all'età adulta, ancora la maggior parte muoiono prematuramente per le complicazioni respiratorie. Per questo motivo la conservazione della funzione respiratoria è un obiettivo terapeutico importante. Un beneficio secondario dello screening è l'evitare il lungo ritardo diagnostico e i frequenti ricoveri che a volte caratterizzano la storia di questi bambini prima della diagnosi. Questa è una causa importante di insoddisfazione dei genitori. Comunque lo screening di massa rappresenta soltanto una strategia per realizzare la diagnosi prima della presentazione clinica. In Canada una campagna nazionale per aumentare la consapevolezza dei professionisti del settore medico-sanitario sulla fibrosi cistica, ha ridotto il ritardo nella diagnosi; i dati del registro canadese indicano un miglioramento dello stato di nutrizione e della sopravvivenza fra i bambini con fibrosi cistica.

(continua alla pagina seguente)

*(segue dalla pagina precedente)*

<b>Condizioni per implementare lo screening</b>	<b>Conferma</b>	<b>Commenti</b>
<b>3.</b> Tutti gli interventi di <b>prevenzione primaria</b> costo-efficaci devono essere stati implementati, per quanto possibile.	Non applicabile	Non ci sono misure preventive primarie salvo il counselling pre-concezionale che potrebbe evitare i concepimenti di feti con CF. Lo screening prenatale identifica i feti affetti in modo che i genitori possano fare una scelta informata sulle opzioni disponibili, ma in senso stretto questa è prevenzione secondaria.
<b>4.</b> Se i portatori di una <b>mutazione</b> sono identificati come esito dello screening, deve essere conosciuta la storia naturale di queste persone con questa situazione, comprese le implicazioni psicologiche.	Sì e No	La storia naturale dei portatori è ragionevolmente ben conosciuta. Sono in corso di valutazione le implicazioni psicologiche.
<b>5.</b> Ci deve essere un test di screening <b>semplice, sicuro, preciso, validato</b> .	Sì	I neonati possono essere screenati, con l'obiettivo di identificare la condizione il più presto possibile. Il prelievo di una goccia di sangue in epoca neonatale può essere esaminato per FC, dapprima con il metodo IRT (tripsina immunoreattiva), seguito da un test del DNA. Possono essere ricercate alcune delle mutazioni del gene più comuni. I bambini positivi a uno di questi protocolli dovranno essere visti per definire la diagnosi. Questo comporta solitamente un test del sudore per misurare la quantità di cloruro. I meccanismi per garantire la qualità devono essere messi in atto, e attualmente non sono ancora del tutto definiti. Vi è attualmente variabilità considerevole fra i laboratori di screening britannici nel protocollo utilizzato e nel kit da usare. I particolari di questi problemi sono oggetto di studio del gruppo direttivo sull'implementazione dello screening.
<b>6.</b> Deve essere nota la distribuzione dei <b>valori del test nella popolazione</b> bersaglio e deve essere definita e condivisa una <b>soglia di positività</b> .	Probabilmente	La sensibilità (proporzione di malati con il test positivo) dello screening neonatale è 90-97% secondo il protocollo usato, ma queste cifre possono essere ottimistiche, stante la possibilità di perdere i casi più lievi. La revisione di HTA suggerisce che un tasso globale di diagnosi dell'86% è realistico. La specificità (il test identifica correttamente i non affetti) è più difficile da valutare perché i protocolli differiscono significativamente nell'approccio utilizzato. Il protocollo a tre fasi identificherà 7,2 per 1000 bambini esaminati come positivi al primo livello e avrà un tasso globale di falsi positivi di 0,6 per 1000; cioè su circa 3000 neonati esaminati, 2 saranno etichettati falsamente come malati mentre uno sarà identificato correttamente come malato.
<b>7.</b> Il test deve essere <b>accettabile</b> per la popolazione.		Il test utilizza un campione di sangue già prelevato e in tal modo non aggiunge disagio al bambino. Tuttavia se il test genetico sia accettabile per le famiglie non è noto, e in molti sensi l'uso dei metodi di test basati sul DNA nel bambino solleva problemi simili a quelli del periodo prenatale.
<b>8.</b> Ci deve essere una strategia condivisa sulle <b>ulteriori indagini diagnostiche</b> dei soggetti con un risultato positivo del test e sulle opzioni disponibili per questi soggetti.	Sì	Usando il metodo IRT-DNA come punto di partenza, ci sono parecchi protocolli diversi sulla procedura da seguire in caso di positività del primo livello. Alcune differenze sono basate su un razionale, ad esempio per quanto riguarda il tipo di sonde per il DNA (riflettono la prevalenza differente dei vari genotipi nella popolazione), ma le differenze nelle procedure sono generalmente confuse e difficili da giustificare. La gestione dei casi classici non è controversa, ma non vi è accordo sufficiente su come diagnosticare e trattare i bambini con caratteristiche diagnostiche atipiche (vedi oltre) che sono messi in evidenza dai programmi di screening ma la cui prospettiva clinica è incerta. Le informazioni da fornire ai genitori non sono attualmente ben definite.
<b>9.</b> Se il test è per le <b>mutazioni</b> , devono essere chiaramente stabiliti i criteri utilizzati per selezionare il <b>sottoinsieme di mutazioni</b> da coprire con lo screening, nel caso in cui non tutte le mutazioni possibili vengano testate.	Sì	È allo studio la strategia in proposito.

(segue dalla pagina precedente)

<b>Condizioni per implementare lo screening</b>	<b>Conferma</b>	<b>Commenti</b>
<p><b>10.</b> Deve esistere un trattamento o un intervento <b>efficace</b> per i pazienti identificati attraverso la diagnosi precoce, e deve essere provato che il <b>trattamento precoce porta a esiti migliori</b> rispetto al trattamento tardivo.</p>	<p>Questo punto è soggetto a discussione</p>	<p>Vi sono tra 250 e 300 nascite all'anno, nel Regno Unito, di bambini CF: di questi, un 15% circa sono diagnosticati alla nascita a causa dell'ileo da meconio. Alcuni, forse il 20%, sono secondi figli in una famiglia nota come a rischio. Alcuni casi sono forme lievi e possono trarre un giovamento relativamente basso dalla diagnosi precoce; alcuni altri sono forme gravi e precoci e si presentano spesso prima che sia noto il risultato dello screening.</p> <p>Non ci sono dati solidi ma queste cifre suggeriscono che forse soltanto 1 bambino CF su 6 o 1 su 8 può trarre un beneficio rilevante dall'essere identificato prima che si presenti la forma clinica. Si tratterebbe ogni anno di 30-50 bambini nel Regno Unito.</p> <p>Alcuni bambini hanno genotipi insoliti, con sintomi lievi. La concentrazione del cloro nel sudore, ancora considerata il gold standard per la diagnosi, può essere vicino ai valori normali nei casi lievi.</p> <p>I consigli da dare nei casi lievi sono ancora oggetto di discussione.</p> <p>La diagnosi precoce permette il mantenimento di uno stato di nutrizione ottimale che può migliorare la prognosi a lungo termine.</p> <p>Degli RCTs ancora in corso suggeriscono dei benefici da parte dello screening in termini di condizione nutrizionale, ma i benefici sulla funzione polmonare richiedono un follow up più lungo e ancora non sono stati riportati.</p> <p>Vi sono prove indirette che il trattamento antibiotico possa essere di beneficio. I genitori e i medici sono fortemente schierati a favore dello screening neonatale. Mancano prove robuste del fatto che la diagnosi precoce fatta grazie allo screening realmente porti a una differenza significativa negli esiti.</p> <p>I dati a disposizione sono per un certo beneficio di modesta entità.</p> <p>Ulteriori ricerche, in particolare sulle coorti attualmente seguite, potranno mettere più in luce questi aspetti, ma la speranza di una maggiore sopravvivenza ed il buono stato di salute delle attuali coorti suggeriscono che sarà improbabile osservare un risultato differente.</p> <p>In ogni caso, l'individuazione precoce può evitare una ulteriore gravidanza affetta dal problema.</p>
<p><b>11.</b> Devono esservi strategie condivise e basate sulle prove, che dicano <b>a quali individui offrire il trattamento</b> e quale sia il trattamento appropriato da offrire.</p>	<p>Sì, nella maggior parte dei casi</p>	<p>Esistono queste strategie per i casi classici, ma vi è mancanza di consenso sulla gestione dei casi con sintomi e segni minimi, associati con alcune delle mutazioni meno comuni.</p>
<p><b>12.</b> La gestione clinica della condizione e gli esiti dei pazienti devono essere <b>ottimizzati</b> da parte di tutti gli erogatori di assistenza sanitaria prima di partecipare a un programma di screening.</p>	<p>Sì, nella maggior parte dei casi</p>	<p>Più del 70% dei bambini CF è in cura con team particolarmente qualificati; la qualità delle cure negli altri casi è probabilmente soddisfacente.</p>
<p><b>13A.</b> Ci devono essere prove derivanti da studi <b>randomizzati</b> e controllati di elevata qualità del fatto che il programma di screening è <b>efficace nel ridurre la mortalità o la morbosità.</b></p> <p><b>13B.</b> Nel caso in cui lo screening sia solamente mirato a fornire <b>informazioni</b> che consentano alla persona da sottoporre a screening di operare una "scelta informata" (ad esempio, screening per la sindrome di Down, per lo stato di portatore di fibrosi cistica), ci devono essere studi di elevata qualità che provino il fatto che</p>	<p><b>A</b> - non ancora chiaro</p> <p><b>B</b> - non applicabile</p>	<p><b>A</b> - Al momento gli RCTs suggeriscono benefici modesti, particolarmente in termini di stato nutrizionale e di funzione polmonare. Ci sono pochi dati sugli altri benefici dello screening, come il fatto di evitare lunghi ritardi prima della diagnosi o ricoveri ospedalieri ripetuti.</p> <p><b>B</b> - Comunque l'introduzione di un programma di screening prenatale può modificare l'equilibrio tra benefici e rischi.</p>

(continua alla pagina seguente)

*(segue dalla pagina precedente)*

<b>Condizioni per implementare lo screening</b>	<b>Conferma</b>	<b>Commenti</b>
il test misura accuratamente il rischio. L'informazione che viene fornita sul test e sul suo risultato deve essere <b>valida e prontamente comprensibile</b> per il soggetto da screenare.		
<b>14.</b> Ci devono essere le prove del fatto che il programma di screening completo (test, procedure diagnostiche, trattamento/intervento) è <b>clanicamente, socialmente ed eticamente accettabile</b> per i professionisti sanitari e per il pubblico.	Vedi sopra punto 6	Vedi sopra punto 6
<b>15.</b> I <b>benefici</b> del programma di screening devono essere superiori ai <b>danni</b> fisici e psicologici (causati dal test, dalle procedure diagnostiche e dal trattamento).	Non direttamente noto, ma probabilmente sì	Sembra che i benefici derivanti dai programmi di screening siano maggiori dei danni fisici e psicologici soltanto per i programmi che funzionano a standard elevati, poiché non è semplice pronunciarsi né sul protocollo dello screening né sul giudizio da assegnare alle mutazioni insolite. Vi sono prove che alcuni bambini con fibrosi cistica, che sono stati diagnosticati con lo screening, vengono colonizzati dai batteri patogeni più precocemente rispetto a quelli diagnosticati clinicamente. Si pensa che questo possa essere evitato
<b>16.</b> Il <b>costo-opportunità</b> del programma di screening (che comprende il test, la diagnosi, il trattamento, gli aspetti amministrativi, l'addestramento e il controllo di qualità) deve essere economicamente bilanciato rispetto alla spesa sanitaria globale.		I dati di costo suggeriscono che un programma nel Regno Unito costerebbe intorno a 0.7-1 milione di sterline, per il test di screening (esclusi i costi della diagnosi successiva) con la cifra più bassa connessa con economie di scala e razionalizzazione dei laboratori. Le analisi economiche sui veri costi dello screening neonatale sono di affidabilità incerta ma sia i costi che la qualità probabilmente trarrebbero vantaggio dalla razionalizzazione dei servizi di laboratorio.
<b>17.</b> Ci deve essere una pianificazione per gestire e monitorare il programma di screening e un set concordato di standard di <b>quality assurance</b> .		I diversi laboratori adottano sistemi di controllo di qualità, ma ogni programma ha i propri protocolli e metodi
<b>18.</b> Prima dell'inizio del programma di screening devono essere disponibili uno <b>staff adeguato</b> e le <b>risorse</b> per il test, il percorso diagnostico, e la gestione del programma.		Circa il 18% dei bambini britannici sono attualmente sottoposti a screening. Vanno previsti nuovi investimenti per estendere il programma.
<b>19.</b> Tutte le <b>altre opzioni</b> per gestire la condizione devono essere state prese in considerazione (ad esempio il miglioramento del trattamento, l'offerta degli altri servizi di altro), per avere la garanzia che non vi siano altri interventi costo-efficaci da introdurre e che non è possibile incrementare gli interventi già in atto, all'interno delle risorse disponibili.		Le prove provenienti dal Canada suggeriscono che l'aumento della consapevolezza professionale riduce il ritardo nella diagnosi e sono migliorate la nutrizione e la sopravvivenza dei bambini canadesi con fibrosi cistica.
<b>20.</b> Devono essere rese disponibili ai potenziali partecipanti, per aiutarli a fare delle scelte consapevoli, delle <b>informazioni basate</b>		Vanno resi disponibili in epoca prenatale gli opuscoli sul programma di screening e sulle relative implicazioni, in conformità con quelli per gli altri test di screening basati sul prelievo di gocce di sangue.

(segue dalla pagina precedente)

Condizioni per implementare lo screening	Conferma	Commenti
sulle prove, che spieghino le conseguenze del test, degli accertamenti diagnostici e del trattamento ai partecipanti potenziali per assisterli in una scelta informata.		
21. Bisognerebbe anticipare le pressioni da parte del pubblico per allargare i criteri di eleggibilità e per incrementare la sensibilità del test. Le decisioni su questi parametri devono essere giustificabili davanti al pubblico con argomenti scientifici.	Non applicabile	
22. Se lo screening ricerca una mutazione il programma deve essere accettabile per le persone identificate come portatori e agli altri membri della famiglia.	Non si sa	Vedi sopra, punto 4.

## Altri aspetti dello screening FC

*Screening prenatale (identificazione della condizione di portatore nelle coppie di genitori prima del concepimento o, al limite, entro il 1° trimestre di gravidanza):* è oggetto di revisione da parte di un apposito gruppo; è offerto in alcuni centri, ma ancora su scala ridotta e non vi è finora esperienza sullo screening di massa.

Lo screening per la fibrosi cistica può anche essere fornito come componente di un programma di assistenza al concepimento. Si considera come buona pratica clinica ed è raccomandato nella revisione di HTA sullo screening dei CF. Quando un bambino riceve la diagnosi di fibrosi cistica, dovrebbero essere messe a disposizione delle facilitazioni per dare consigli ad altri membri della famiglia sulla loro condizione di rischio.

## Sintesi, stato dell'arte e raccomandazioni

Lo screening neonatale viene già offerto al 18% dei bambini britannici, (ma è in programma l'estensione a tutti i neonati in 3 anni a partire dal 2007, ndr).

Gli studi hanno indicato che lo screening ha benefici modesti. Per ora non vi sono altre prove. Si tratta di un programma in cui il rapporto tra beneficio potenziale e danno, in termini di risorse sprecate, falsi positivi e falsi negativi, è in stretto equilibrio.

Il NSC ritiene che sulla base delle prove disponibili non si debba introdurre un programma di screening neonatale a livello nazionale. [Ndr: questo contrasta con l'affermazione riportata nell'articolo di Rock (2007). Il governo inglese ha deciso di estendere il programma di screening neonatale per fc a livello nazionale].

Tuttavia, poiché 1/5 dei bambini già viene sottoposto allo screening nel Regno Unito, considerazioni di equità

non andrebbero ignorate. Il ministero ha deciso che lo screening vada introdotto ed è stato insediato un gruppo di implementazione.

## Qualità delle prove

*Cura della CF in generale:* la speranza di vita in aumento, studi sul trattamento individuale.

*Screening:* presenza di RCTs, ma interpretazione difficile per problemi di disegno.

Nel Regno Unito vi è forte supporto da parte dei medici (globalmente II-1).

## Forza della raccomandazione

Le prove pro e contro lo screening sono in stretto equilibrio.

## Ricerca e sviluppo

Vedi sopra.

## Fonti di informazione

Lo screening neonatale per la fibrosi cistica è stato preso in considerazione in due revisioni sistematiche.

Inoltre, un certo numero di articoli pubblicati recentemente hanno fornito ulteriori informazioni, in particolare un'analisi economica di un gruppo olandese.

## Stato delle raccomandazioni

Il problema è stato preso in considerazione in un seminario congiunto tenuto dai membri dei sottogruppi prenatale e infantile del National Screening Committee e le relative raccomandazioni presentate in una seduta plenaria del comitato.

# BIBLIOGRAFIA

- Wilson JMG, Jungner G. Principles and Practice of screening for Disease. Public Health Papers, 34. Geneva: World Health Organisation, 1968
- Grosse SD, Boyle CA, Botkin JR, Comeau AM, Kharrazi M, Rosenfeld M, Wilfond BS. Newborn screening for cystic fibrosis: evaluation of benefits and risks and recommendations for state newborn screening programs. *MMWR Recomm Rep* 2004 Oct 15;53(RR-13):1-36
- Murray J, Cuckle H, Taylor G, Littlewood J, Hewison J. Screening for cystic fibrosis. *Health Technology Assessment Vol.3: No.8, 1999:104*
- Serra-Prat M. Neonatal screening for cystic fibrosis. Barcelona, Spain: Catalan Agency for Health Technology Assessment and Research (CAHTA), (BRO1/2000), 2000: 20
- Mérelle ME, Nagelkerke AF, Lees CM, Dezateux C. Newborn screening for cystic fibrosis. *The Cochrane Database of Systematic Reviews* 2001, Issue 3. Art. No.: CD001402. DOI: 10.1002/14651858.CD001402
- Welsh MJ, Tsui L., Bat T, *et al.* "Cystic Fibrosis". In Scriver C, Baudet AL, Valle D, editors. *The metabolic and molecular basis of inherited disease*. 7th ed. New York: McGraw-Hill, 1995; 3799-876
- Riordan JR, Rommens JM, Kerem BS, *et al.* Identification of the cystic fibrosis gene: cloning and characterization of complementary DNA. *Science* 1989; 245(4922): 1066-73
- Santis G, Osborne L, Knight RA, Hodson ME. Independent genetic determinants of pancreatic and pulmonary status in cystic fibrosis. *Lancet* 1990; 336:1081-4
- Balough K, McCubbin M, Weinberger M, *et al.* The relationship between infection and inflammation in the early stage of lung disease from cystic fibrosis. *Ped Pulmonol* 1995;20(2):63-70
- Davies J, Alton E, Griesenbach U. Cystic fibrosis modifiers genes. *J R Soc Med* 2005;98 (suppl 45):47-54
- Rosenstein BJ, Cutting GR. The diagnosis of cystic fibrosis: a consensus statement. *J Pediatr* 1998;132:589-595
- Fitzsimmons SC. The changing epidemiology of cystic fibrosis. *J Pediatr* 1993;122:1-9
- Cystic Fibrosis Foundation. Patient Registry 2005 annual report. Bethesda, MD. 2006 Cystic Fibrosis Foundation
- Bobadilla JL, Macek M jr, Fine JP, Farrell PM Cystic fibrosis: a world-wide analysis of CFTR mutations-correlations with incidence data and application to screening. *Hum Mutat* 2002;19:575-606
- Comeau AM, Parad RB, Dorkin HL, *et al.* Population-based newborn screening for genetic disorder when multiple mutation DNA testing is incorporated: a cystic fibrosis newborn screening model demonstrating increased sensitivity but more carrier detections. *Pediatrics* 2004;113:1573-81
- Parad RB, Comeau AM. Newborn screening for cystic fibrosis. *Ped Ann* 2003;32:528-35
- Kaye CI and Committee on Genetics. Newborn Screening Fact Sheets. *Pediatrics* 2006; 118: 934-963
- National Newborn Screening and Genetics Resource Center. National newborn screening report- 2000, NNSGRC, Austin, TX, February 2003
- Registro Italiano Fibrosi Cistica – Report 2004. *Orizzonti FC* 2006;2(3)
- Piazza A, *et al.* Genetic history of cystic fibrosis mutations in Italy. I. Regional distribution. *Ann Hum Genet* 1997; 61(5):411-24
- Castellani C, Cuppens H, Macek M, *et al.*, Consensus on the use and interpretation of cystic fibrosis mutation analysis in clinical practice. *J Cyst Fibros* 2008;7:179-196
- Andersen DH. Cystic fibrosis of the pancreas and its relation to celiac disease. A clinical and pathological study. *Am J Dis Child* 1938;56:344-399
- De Boeck K, *et al.* Cystic fibrosis: terminology and diagnostic algorithms. *Thorax* 2006;61(7):556-7
- Kerem E. Atypical CF and CF related disease. *Paediatr Respir Rev* 2006;7(suppl1):S144-6
- Farrell PM, Rosenstein BJ, White TB, *et al.*, Guidelines for diagnosis of cystic fibrosis in newborns through older adults: Cystic Fibrosis Foundation consensus report. *J Pediatr* 2008;153:S4-S14
- Kristidis P, *et al.* Genetic Determination of exocrine pancreatic function in cystic fibrosis. *Am J Hum Genet* 1992;50:1178-84
- Ahmed N, *et al.* Molecular consequences of cystic fibrosis transmembrane regulator (CFTR) gene mutations in the exocrine pancreas. *Gut* 2003;1159-1164
- Bronstein MN, *et al.*, Pancreatic insufficiency, growth, and nutrition in infants identified by newborn screening as having cystic fibrosis. *J Pediatr* 1992;120(4):533-40
- Borowitz D, *et al.* Gastrointestinal outcomes and confounders in Cystic Fibrosis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2005;41(3):273-285
- Merlo CA, Boyle MP. Modifier genes in cystic fibrosis lung disease. *J Lab Clin Med* 2003;141(4):237-241
- Zielinski J, *et al.* Detection of a cystic fibrosis modifiers locus for meconium ileus on human chromosome 19q13. *Nat Genet* 1999;22:128-9
- Wang SS, O'Leary LA, Fitzsimmons SC, Koury MJ. The impact of early cystic fibrosis diagnosis on pulmonary function in children. *J Pediatr* 2002;141(6):804-10
- Accurso FJ, Sontag MK, Wagener JS. Complications associated with symptomatic diagnosis in infants with cystic fibrosis. *J Pediatr* 2005;147:S37-41
- Boucher RC. An overview of the pathogenesis of cystic fibrosis lung disease. *Adv Drug Deliv Rev* 2002;54:1359-71
- Hiatt PW, *et al.* Effect of viral respiratory tract infection on lung function in infants with cystic fibrosis. *Pediatrics* 1999;103:619-26
- Farrell PM, *et al.* Longitudinal evaluation of bronchopulmonary disease in children with cystic fibrosis. *Ped*

- Pulmonol 2003;36(3):230-240
37. Farrell PM, *et al.*, Acquisition of *Pseudomonas aeruginosa* in children with Cystic Fibrosis. *Pediatrics* 1997;100(5):e2-9
  38. Wood DM, Smyth AR. Antibiotic strategies for eradicating *Pseudomonas aeruginosa* in people with cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;1: CD004197
  39. Brennan AL, *et al.* Clinical importance of cystic fibrosis-related diabetes. *J Cystic Fibrosis* 2004;3(4):209-22
  40. UK Cystic Fibrosis Trust Diabetes Working Group. Management of Cystic Fibrosis related diabetes mellitus. Report of UK Cystic Fibrosis Trust Diabetes Working Group, London 2004
  41. Castellani C, Bonizzato A, Mastella G. CFTR mutations and IVS-5T variant in newborns with hypertrypsinaemia and normal sweat test. *J Med Genet* 1997;34:297-301
  42. Castellani C, Picci L, Scarpa M, Dehecchi MC, Zanolla L, Assael BM, Zacchello F. Cystic fibrosis carriers have higher neonatal immunoreactive trypsinogen values than non-carriers. *Am J Med genet* 2005;135A:142-144
  43. Lewis S, Curnow L, Ross M, Massie J. Parental attitudes to the identification of their infants as carriers of cystic fibrosis by newborn screening. *J Pediatr Child Health* 2006;42:533-537
  44. Geokas MC, Largman C, Brodrick JW, Johnson JH. Determination of human pancreatic cationic trypsinogen in serum by radioimmunoassay. *Am J Physiol* 1979 Jan;236(1):E77-83
  45. King DN, Heeley AF, Walsh MP, Kuzemko JA. Sensitive trypsin assay for dried-blood specimens as a screening procedure for early detection of cystic fibrosis. *Lancet* 1979 Dec 8;2(8154):1217-9
  46. Crossley JR, Elliott RB, Smith PA. Dried-blood spot screening for cystic fibrosis in the newborn. *Lancet* 1979 Mar 3;1(8114):472-4.
  47. Southern KW, Munck A, Pollitt R, Travert G, Zanolla L, Dankert-Roelse J, Castellani C; on behalf of the ECFS CF Neonatal Screening Working Group A survey of newborn screening for cystic fibrosis in Europe. *J Cyst Fibros* 2006; 6(1):57-65
  48. van den Akker-van Marle ME, Dankert HM, Verkerk PH, Dankert-Roelse JE. Cost-effectiveness of 4 neonatal screening strategies for cystic fibrosis. *Pediatrics* 2006 Sep;118(3):896-905
  49. Narzi L, Lucarelli M, Lelli A, Grandoni F, Lo Cicero S, Ferraro A, Matarazzo P, Delaroché I, Quattrucci S, Strom R, Antonelli M. Comparison of two different protocols of neonatal screening for cystic fibrosis. *Clin Genet* 2002 Sep;62(3):245-9
  50. Merelle ME, Scheffer H, De Jong D, Dankert-Roelse JE. Extended gene analysis can increase specificity of neonatal screening for cystic fibrosis. *Acta Paediatr.* 2006 Nov;95(11):1424-8.
  51. Wilcken B. Newborn screening for cystic fibrosis: techniques and strategies. *J Inherit Dis* 2007;30:537-543
  52. Price JF. Newborn screening for cystic fibrosis: do we need a second IRT? *Arch Dis Child* 2006;91:209-210
  53. Sarles J, *et al.* Combining immunoreactive trypsinogen and pancreatitis-associated protein assays, a method of newborn screening for cystic fibrosis that avoids DNA analysis. *J Pediatr* 2005;147:302-305
  54. Castellani C, Lalatta F *et al.* Modelli di analisi genetica per la Fibrosi Cistica 2005; <http://sigu.univr.it>
  55. Grosse SD *et al.* Potential impact of newborn screening for cystic fibrosis on child survival: a systematic review and analysis. *J Pediatr* 2006;149:362-366
  56. McKay KO. Cystic fibrosis: benefits and clinical outcomes. *J Inherit Metab Dis* 2007;30:544-555
  57. Farrell PM, Kosorok MR, Rock MJ, *et al.* and the Wisconsin Cystic Fibrosis Neonatal Screening Study Group. Early diagnosis of cystic fibrosis through neonatal screening prevents severe malnutrition and improves long-term growth. *Pediatrics* 2001;107:1-13
  58. Kosorok MR, Jalaluddin M, Farrell PM, *et al.* Comprehensive analysis of risk factors for acquisition of *Pseudomonas aeruginosa* in young children with cystic fibrosis. *Ped Pulmonol* 1998;26:81-8
  59. Farrell PM. Improving the health of patients with cystic fibrosis through newborn screening. *Adv Pediatr* 2000;47:79-115
  60. Farrell PM, Lai HCJ, Li Z, Kosorok MR, Laxova A, Green CG, Collins J, Hoffman G, Laessig R, Rock MJ, Splaingard ML. Evidence on improved outcomes with early diagnosis of cystic fibrosis through neonatal screening: enough is enough! *J Pediatr* 2005;147:S30-S36
  61. Chatfield S, Owen G, Ryley HC, *et al.* Neonatal screening for cystic fibrosis in Wales and the West Midlands: clinical assessment after five years of screening. *Arch Dis Child* 1991;66(1 Spec No):29-33
  62. Doull IJ, Ryley HC, Weller P, Goodchild MC. Cystic fibrosis-related deaths in infancy and the effect of newborn screening. *Ped Pulmonol* 2001;31:363-6
  63. Wilcken B, Chalmers G. Reduced morbidity in patients with cystic fibrosis detected by neonatal screening *Lancet* 1985;2(8468):1319-21
  64. McKay K, Waters DL, Gasskin KJ. The influence of newborn screening for cystic fibrosis on pulmonary outcomes in new south wales. *J Pediatr* 2005;147:s47-s50
  65. Waters DL, Wilcken B, Irwing L, *et al.*, Clinical outcomes of newborn screening for cystic fibrosis. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 1999;80:F1-7).
  66. Mellis C, Simpson JM, *et al.* Clinical outcomes of newborn screening for cystic fibrosis. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 1999;80:F1-7
  67. Dankert-Roelse JE, te Meerman GJ, Martijn A, ten Kate LP, Knol K. Survival and clinical outcome in patients with cystic fibrosis, with or without neonatal screening *J Pediatr* 1989;114:362-7
  68. Dankert-Roelse JE, te Meerman GJ. Long term prognosis of patients with cystic fibrosis in relation to early detection by neonatal screening and treatment in a cystic fibrosis centre. *Thorax* 1995;50:712-8
  69. Mérelle ME, Schouten JP, Gerritsen J, Dankert-Roelse JE. Influence of neonatal screening and centralized treatment on long-term clinical outcome and survival of CF patients. *Eur Respir J* 2001;18:306-15
  70. Siret D, Bretaudeau G, Branger B, *et al.* Comparing the clinical evolution of cystic fibrosis screened neonatally to that of cystic fibrosis diagnosed from clinical symptoms: a 10-year retrospective study in a French region (Brittany). *Ped Pulmonol* 2003;35:342-9
  71. Mastella G, Zanolla L, Castellani C, *et al.* Neonatal screening for cystic fibrosis: long-term clinical balance. *Pancreatolgy* 2001;1:531-7
  72. Castellani C. Evidence for newborn screening for cystic fibrosis. *Paediatr Respir Rev* 2003;4:278-84
  73. Assael BM, Castellani C, Ocampo MB, Iansa P, Callegaro A, Valsecchi MG. Epidemiology and survival analysis of cystic fibrosis in an area of intense neonatal screening over 30 years. *Am J Epidemiol* 2002;156:397-401
  73. Collins MS, Abbott M-A, Wakefield DB, *et al.* Improved Pulmonary and Growth Outcomes in Cystic Fibrosis by Newborn Screening. *Pediatr Pulmonol* 2008;43:648-655
  74. Farrell PM, Kosorok MR, Rock MJ, *et al.* Early diagnosis of cystic fibrosis through neonatal screening prevents

- severe malnutrition and improves long-term growth. Wisconsin Cystic Fibrosis Neonatal Screening Study Group. *Pediatrics* 2001;107:1-13
75. Kosciak RL, Farrell PM, Kosorok MR, *et al.* Cognitive function of children with cystic fibrosis: deleterious effect of early malnutrition. *Pediatrics* 2004;113:1549-58
  76. Sims EJ, McCormick J, Metha G, Phil M, Metha A. Neonatal screening for cystic fibrosis is beneficial even in the context of modern treatment. *J Pediatr* 2005; 147:S42-S46
  77. Cystic Fibrosis Foundation. Patient Registry 2000 annual report. Bethesda, MD: Cystic Fibrosis Foundation, 2001
  78. Lai HJ, Cheng Y, Cho H, Kosorok MR, Farrell PM Association between initial disease presentation, lung disease outcomes, and survival in patients with cystic fibrosis. *Am J Epidemiol* 2004;159:537-46
  79. Lai HJ, Cheng Y, Farrell PM. The survival advantage of patients with cystic fibrosis diagnosed through neonatal screening: evidence from the United States foundation registry data. *J Pediatr* 2005;147:S57-S63
  80. Emerson J, Rosenfeld M, Mcnamara S, Ramsey B, Gibson RL. Pseudomonas and other predictors of mortality and morbidity among young children with cystic fibrosis. *Ped Pulmonol* 2002;34:91-100
  81. Konstan MW, Butler SM, Wohl MEB, Stoddard M, Matouse R, Wagener JS *et al.* Growth and nutritional indexes in early life predict pulmonary function in cystic fibrosis. *J Pediatr* 2003;142:624-30
  82. Zemel BS, Jawad AF, Fitzsimmons S, Stalling VA. Longitudinal relationship among growth, nutritional status, and pulmonary function in children with cystic fibrosis: analysis of the Cystic Fibrosis Foundation National FC Patient Registry. *J Pediatr* 2000;137:374-80
  83. Morgan WJ, Butler SM, Johnson CA, Colin AA, Fitzsimmons SC, Geller DE, Konstan MW, Light MJ, Rabin HR, MD, Regelman WE, Schidlow DV, Stokes DC, Wohl MEB, Kaplowitz H, Wyatt MM, Stryker S for the Investigators and Coordinators of the ESCF. Epidemiologic Study of Cystic Fibrosis: Design and Implementation of a Prospective, Multicenter, Observational Study of Patients With Cystic Fibrosis in the U.S. and Canada. *Ped Pulmonol.* 1999; 28:231-241
  84. Rosenfeld M. Overview of published evidence on outcomes with early diagnosis from large us observational studies. *J Pediatr* 2005; 147:s11-s14
  85. Sims EJ, McCormick J, Mehta G, Mehta A. Newborn screening for cystic fibrosis is associated with reduced treatment intensity. *J Pediatr* 2005;147:306-11
  86. Sims EJ, Clark A, McCormick J, Mehta G, Connett G, Mehta A and on behalf of the United Kingdom Cystic Fibrosis Database Steering Committee. Cystic fibrosis diagnosed after 2 months of age leads to worse outcomes and requires more therapy. *Pediatrics* 2007;119:19-28
  87. Cipolli M *et al.* Pancreatic phenotype in infants with cystic fibrosis identified by mutation screening. *Arch Dis Child* 2007;92:842-846
  88. Roussey M *et al.* Neonatal screening of cystic fibrosis: diagnostic problems with CFTR mild mutations. *JIMD Short Report* 2007;#66 online
  89. Rock MJ. Newborn screening for cystic fibrosis. *Clin Chest Med* 2007; 28:297-305
  90. Simpson N, Anderson R, Sassi F, Pitman A, Lewis P, Tu K, Lannin H. The cost-effectiveness of neonatal screening for cystic fibrosis: an analysis of alternative scenarios using a decision model. *Cost Eff Resour Alloc* 2005 Aug 9;3:8
  91. Sims EJ, Mugford M, Clark A, Aitken D, McCormick J, Mehta G, Mehta A; UK Cystic Fibrosis Database Steering Committee. Economic implications of newborn screening for cystic fibrosis: a cost of illness retrospective cohort study. *Lancet* 2007 Apr 7;369(9568):1187-95.
  92. Parsons EP, Bradley DM. Psychosocial issues in newborn screening for cystic fibrosis. *Paediatr Respir Rev* 2003;4:285-92
  93. Waisbren SE, Albers S, Amato S, Ampola M, Brewster TG, Demmer L, Eaton RB, Greenstein R, Korson M, Larson C, Marsden D, Msall M, Naylor EW, Pueschel S, Seashore M, Shih VE, Levy HL. Effect of expanded newborn screening for biochemical genetic disorders on child outcomes and parental stress. *JAMA.* 2003;290(19):2564-72
  94. Parsons EP, Clarke AJ, Bradley DM. Implications of carrier identification in newborn screening for cystic fibrosis. *Arch Dis Child Fetal Neonatal* Ed 2003; 88:467-71
  95. Ciske DJ, Haavisto A, Laxova A, Rock LZ, Farrell PM. Genetic counselling and neonatal screening for cystic fibrosis: an assessment of the communication process. *Pediatrics* 2001;107:699-705
  96. Nelson RM, Botkin JR, Kodish ED, Levetown M, Truman JT, Wilfond BS, *et al.* Ethical issues with genetic testing in pediatrics. *Pediatrics* 2001;107:1451-5
  97. Tluczek A *et al.* Psychosocial Risk Associated with newborn screening for Cystic Fibrosis: parents experience while awaiting the sweat test appointment. *Pediatrics* 2005;115:1662
  98. Moran J, Quirk K, Duff AJ, Brownlee KG. Newborn screening for CF in a regional paediatric centre: The psychosocial effects of false-positive IRT results on parents. *J Cyst Fibros* 2006 Oct 20; [Epub ahead of print]
  99. Dillard JP, Tluczek A. Information flow after a positive newborn screening for cystic fibrosis. *J Pediatr* 2005 Sep;147(3 Suppl):S94-7
  100. Cirilli N, *et al.* Dieci anni di screening neonatale per la fibrosi cistica nelle Marche: quali criticità legate al processo della comunicazione? *Minerva Medica*, 2006;97(Supp1, N.5):117
  101. Dillard JP, *et al.* The effect of disruptions during counseling on recall of genetic risk information: the case of cystic fibrosis. *J Genet Counseling* 2007;16(2):179-190
  102. Clayton EW. Talking with parents before newborn screening. *J Pediatr* 2005 Sep;147(3 Suppl):S26-9
  103. Kim S, Lloyd-Puryear MA, Tonniges TF. Examination of the communication practices between state newborn screening programs and the medical home. *Pediatrics* 2003; Feb;111(2):E120-6
  104. Tluczek A, Mischler EH, Bowers B, Peterson NM, Morris ME, Farrell PM, Bruns WT, Colby H, McCarthy C, Fost N, *et al.* Psychological impact of false-positive results when screening for cystic fibrosis. *Ped Pulmonol* 1991;Suppl 7:29-37
  105. Farrell M, Certain L, Farrell P. Genetic counseling and risk communication services of newborn screening programs. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2001 Feb;155(2):120-6
  106. Comeau AM, Accurso FJ, White TB, Campbell PW 3rd, Hoffman G, Parad RB, Wilfond BS, Rosenfeld M, Sontag MK, Massie J, Farrell PM, O'Sullivan BP; Cystic Fibrosis Foundation. Guidelines for implementation of cystic fibrosis newborn screening programs: Cystic Fibrosis Foundation workshop report. *Pediatrics* 2007 Feb;119(2):e495-518
  107. Balfour-Lynn IM. Newborn screening: evidence for benefit. *Arch Dis Child* 2008;93:7-10
  108. Farrel PM. Is newborn screening for cystic fibrosis a basic human right? *J Cyst Fibros* 2008;7:262-265