

e&p

EPIDEMIOLOGIA & PREVENZIONE

REGISTRO ITALIANO FIBROSI CISTICA (RIFC)

RAPPORTO 2021-2022

ITALIAN CYSTIC FIBROSIS REGISTRY (ICFR)

REPORT 2021-2022

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



EPIDEMIOLOGIA & PREVENZIONE

Rivista dell'Associazione italiana di epidemiologia

Rivista fondata da Giulio A. Maccacaro

ANNO 48 (2) 2024

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

**Pubblicazione bimestrale Registrazione
del Tribunale di Milano**

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

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

Una copia della rivista: 13,50 euro

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

Gestione abbonamenti: ufficio abbonamenti
tel. 02-48702283

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

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

Stampa

Arti grafiche Ancora srl - Milano



via Ricciarelli 29, 20148 Milano
segreteria@inferenze.it

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

Direzione scientifica

Carla Ancona, Annibale Biggeri, Luigi Bisanti, Laura Bonvicini, Silvia Candela, Riccardo Capocaccia, Elisabetta Listorti, Paola Michelozzi, Fulvio Ricceri, Lorenzo Richiardi, Vittorio Simeon, Antonia Stazi

Segreteria di redazione

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

Redazione: Maria Cristina Porro

Impaginazione: Stefano Montagnana

Direzione associata

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

Comitato editoriale

AIE: Carla Ancona, Lorenzo Richiardi, Cristina Canova, Michele Carugno, Elena Farina, Francesca Mataloni, Davide Petri, Francesco Venturelli, Francesca Zambri

Impresa sociale E&P Giulio A. Maccacaro: Franco Berrino, Luigi Bisanti, Annibale Biggeri, Paolo Chiodini, Gemma Gatta, Enzo Merler, Franco Merletti, Salvatore Panico, Lorenzo Simonato

Inferenze: Maria Luisa Clementi, Maria Cristina Porro, Valentina Ferrari

MODALITÀ DI ABBONAMENTO

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

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

© Inferenze scrl, Milano

REGISTRO ITALIANO FIBROSI CISTICA (RIFC) RAPPORTO 2021-2022

ITALIAN CYSTIC FIBROSIS REGISTRY (ICFR) REPORT 2021-2022

AUTORI/AUTHORS

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

¹ Lega Italiana Fibrosi Cistica ONLUS, Roma

² Dipartimento di Scienze Medico-Chirurgiche e Medicina Traslazionale,
Facoltà di Medicina e Psicologia, Università "Sapienza", Roma

³ Unità Operativa Complessa Fibrosi Cistica Ospedale Pediatrico "Bambino Gesù", Roma

⁴ Comitato scientifico Registro Italiano Fibrosi Cistica, Roma

⁵ Pre-BIO – Unità di Bioetica, Istituto Superiore di Sanità, Roma

⁶ Centro di Riferimento per la Fibrosi Cistica, Regione Basilicata, Potenza

⁷ Centro di Riferimento per la Fibrosi Cistica, Regione Campania, Centro Regionale per Adulti di Napoli

⁸ Unità Interdipartimentale Malattie Rare Senza Diagnosi, Centro Nazionale Malattie Rare,
Istituto Superiore di Sanità, Roma

Corrispondenza: Marco Salvatore

Unità Interdipartimentale Malattie Rare Senza Diagnosi,
Centro Nazionale Malattie Rare
Istituto Superiore di Sanità

Viale Regina Elena 299, 00161 – Roma

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

Conflitti di interesse dichiarati: nessuno.

RINGRAZIAMENTI/ACKNOWLEDGEMENTS

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

FINANZIAMENTI/FUNDING DISCLOSURE

La Lega Italiana Fibrosi Cistica ha supportato finanziariamente parte delle attività di coordinamento del Registro e dei Centri di riferimento per la fibrosi cistica.

GRUPPO DI LAVORO RIFC

Annalisa Amato Lega Italiana Fibrosi Cistica ONLUS, Roma

Maura Ambroni Centro di Riferimento per la Fibrosi Cistica, Regione Emilia-Romagna, Cesena

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

Elisabetta Bignamini Centro di Riferimento per la Fibrosi Cistica, Regione Piemonte, Torino

Francesco Bruno Arturo Blasi Centro di Riferimento per la Fibrosi Cistica, Sezione adulti, Regione Lombardia, Milano

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

Giuseppe Campagna Lega Italiana Fibrosi Cistica ONLUS, Roma; Dipartimento di Scienze Medico-Chirurgiche e Medicina Traslazionale, Facoltà di Medicina e Psicologia, Università "Sapienza", Roma

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

Carlo Castellani Centro di Riferimento per la Fibrosi Cistica, Regione Liguria, Genova

Cristina Cellini Servizio di Supporto per la Fibrosi Cistica, Regione Toscana, Grosseto

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

Giuseppe Cimino Centro di Riferimento per la Fibrosi Cistica, Regione Lazio, Roma

Marco Cipolli Centro di Riferimento per la Fibrosi Cistica, Regione Veneto, Verona

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

Carla Colombo Università di Milano, Fondazione IRCCS Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico; Centro di riferimento per la fibrosi cistica, Regione Lombardia, Milano

Renato Cutrera UOC Fibrosi Cistica, Ospedale pediatrico "Bambino Gesù", Roma

Valeria Daccò Centro di Riferimento per la Fibrosi Cistica, Regione Lombardia, Milano

Alessandra D'Elia Centro di Riferimento per la Fibrosi Cistica, Regione Calabria, Lamezia Terme

Domenica De Venuto Centro di Riferimento per la Fibrosi Cistica, Regione Puglia, Bari

Maria Di Sabatino Centro di Riferimento per la Fibrosi Cistica, Regione Abruzzo, Teramo

Valentina Donati Centro di Riferimento per la Fibrosi Cistica, Regione Emilia-Romagna, Cesena; IRCCS Istituto Romagnolo per lo Studio dei Tumori (IRST), Dino Amadori, Meldola

Irene Esposito Centro di Riferimento per la Fibrosi Cistica, Regione Piemonte, Torino

Susanna Falorni Servizio di Supporto per la Fibrosi Cistica, Regione Toscana, Grosseto

Benedetta Fabrizzi Centro di Riferimento per la Fibrosi Cistica, Regione Marche, Ancona

Gianluca Ferrari Centro Nazionale Malattie Rare, Istituto Superiore di Sanità, Roma

Cristina Fevola Azienda Ospedaliera - Universitaria Meyer IRCCS, Centro di Riferimento per la Fibrosi Cistica, Regione Toscana, Firenze

Francesca Ficili Centro di Riferimento per la Fibrosi Cistica, Regione Sicilia, Palermo

Alessandro Focchi UOC Fibrosi Cistica, Ospedale pediatrico "Bambino Gesù", Roma

Giovanna Floridia Pre-BIO - Unità di Bioetica, Istituto Superiore di Sanità, Roma

Michela Francalanci Azienda Ospedaliera - Universitaria Meyer IRCCS, Centro di Riferimento per la Fibrosi Cistica, Regione Toscana, Firenze

Paola Giordano Centro di Riferimento per la Fibrosi Cistica, Regione Puglia, Bari

Patrizia Iansa Centro di Riferimento per la Fibrosi Cistica, Regione Veneto, Verona

Caterina Laezza Centro di Riferimento per la Fibrosi Cistica, Regione Campania, Napoli

Salvatore Leonardi Servizio di Supporto per la Fibrosi Cistica, Regione Sicilia, Catania

Maria Cristina Lucanto Centro di Riferimento per la Fibrosi Cistica, Regione Sicilia, Messina

Fabio Majo UOC Fibrosi Cistica, Ospedale pediatrico "Bambino Gesù", Roma

Helene Marçais UOC Fibrosi Cistica, Ospedale pediatrico "Bambino Gesù", Roma

Massimo Maschio Centro di Riferimento per la Fibrosi Cistica, Regione Friuli Venezia Giulia, Trieste

Daniela Mascotto Centro di Riferimento per la Fibrosi Cistica, Regione Liguria, Genova

Barbara Messori Centro di Riferimento per la Fibrosi Cistica, Regione Piemonte, Orbassano

Elise Oddone Centro di Riferimento per la Fibrosi Cistica, Regione Liguria, Genova

Rita Padoan Comitato Scientifico Registro Italiano Fibrosi Cistica, Roma

Stefano Pantano Centro di Riferimento per la Fibrosi Cistica, Regione Abruzzo, Teramo

Nicola Palladino Centro di Riferimento per la Fibrosi Cistica, Regione Umbria, Gubbio

Alessandra Piccorossi Centro di Riferimento per la Fibrosi Cistica, Regione Emilia-Romagna, Cesena

Emily Pintani Centro di Riferimento per la Fibrosi Cistica, Regione Veneto, Verona

Giuseppina Pisano Servizio di Supporto per la Fibrosi Cistica, Regione Toscana, Livorno

Giovanna Pisi Centro di Riferimento per la Fibrosi Cistica, Regione Emilia-Romagna, Parma

Giovanna Pizzamiglio Centro di Riferimento per la Fibrosi Cistica, Sezione adulti, Regione Lombardia, Milano

Ugo Pradal Servizio di Supporto per la Fibrosi Cistica, Regione Trentino-Alto Adige, Rovereto (TN)

Serena Quattrucci Lega Italiana Fibrosi Cistica ONLUS, Roma

Sabrina Quinti Servizio di Supporto per la Fibrosi Cistica, Regione Toscana, Livorno

Valeria Raia Centro di Riferimento per la Fibrosi Cistica, Regione Campania, Napoli

Anna Redemagni Centro di Riferimento per la Fibrosi Cistica, Regione Lombardia, Milano

Pietro Ripani Centro di Riferimento per la Fibrosi Cistica, Regione Abruzzo, Teramo

Elisa Romano Centro di Riferimento per la Fibrosi Cistica, Regione Piemonte, Torino

Mirco Ros Servizio di Supporto per la Fibrosi Cistica, Regione Veneto, Treviso

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

Stefano Rottigni Centro di Supporto per la Fibrosi Cistica, Regione Lombardia, ASST Spedali Civili Brescia, Brescia

Donatello Salvatore Centro di Riferimento per la Fibrosi Cistica, Regione Basilicata, Potenza

Marco Salvatore Unità Interdipartimentale Malattie Rare Senza Diagnosi, Centro Nazionale Malattie Rare, Istituto Superiore di Sanità, Roma

Angela Sepe Centro di Riferimento per la Fibrosi Cistica, Regione Campania, Napoli

Lina Serio Centro di Riferimento per la Fibrosi Cistica, Regione Sicilia, Palermo

Cinzia Spaggiari Centro di Riferimento per la Fibrosi Cistica, Regione Emilia-Romagna, Parma

Giovanni Taccetti Azienda Ospedaliera - Universitaria Meyer IRCCS, Centro di Riferimento per la Fibrosi Cistica, Regione Toscana, Firenze

Domenica Taruscio Unità Interdipartimentale Malattie Rare Senza Diagnosi, Centro Nazionale Malattie Rare, Istituto Superiore di Sanità, Roma

Patrizia Troiani Centro di Riferimento per la Fibrosi Cistica, Regione Lazio, Roma

Pamela Vitullo Servizio di supporto per la Fibrosi Cistica, Regione Puglia, Cerignola (FG)

LISTA DELLE ABBREVIAZIONI UTILIZZATE NEL RAPPORTO

AD: adulto

CFF: Cystic Fibrosis Foundation

CFTR gene: Cystic Fibrosis Transmembrane Regulator gene

Cl: cloro

CQ: controllo di qualità

CRR: Centro Regionale di Riferimento

DS: deviazione standard

ECFSPs' Registry: European Cystic Fibrosis Society Patients Registry

ETI: ellexacaftor/tezacaftor/ivacaftor

FC: fibrosi cistica

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

IMC: indice di massa corporea

ISS: Istituto Superiore di Sanità

LIFC: Lega Italiana Fibrosi Cistica ONLUS

OPBG: Ospedale pediatrico "Bambino Gesù"

PED: pediatrico

RIFC: Registro Italiano Fibrosi Cistica

SIFC: Società Italiana Fibrosi Cistica

SS: Servizio di Supporto

INDICE

CONTENTS

RIASSUNTO / ABSTRACT	4
INTRODUZIONE / INTRODUCTION	8
Cosa si sapeva già What was already known	
Cosa si aggiunge di nuovo What this Report adds	
MATERIALI E METODI / MATERIALS AND METHODS	9
Criteri di inclusione e di esclusione Inclusion and exclusion criteria	
Controllo di completezza e qualità del dato Completeness and data quality check	
Informazioni sulla privacy Privacy information notice	
Limiti dello studio Limits of this study	
ELENCO DEI CENTRI DI RIFERIMENTO E SERVIZI DI SUPPORTO REGIONALE ITALIAN REGIONAL REFERRAL AND SUPPORT CENTERS FOR CYSTIC FIBROSIS	10
I DATI RIFC 2021-2022 IN BREVE 2021-2022 ICFR DATA IN BRIEF	11
RISULTATI / RESULTS	12
Sezione 1. DEMOGRAFIA / Demography	13
Sezione 2. DIAGNOSI / Diagnoses	16
Sezione 3. NUOVE DIAGNOSI / New diagnoses	17
Sezione 4. GENETICA / Genetics	20
Sezione 5. FUNZIONE RESPIRATORIA / Lung function	23
Sezione 6. NUTRIZIONE / Nutrition	26
Sezione 7. COMPLICANZE / Complications	32
Sezione 8. TRAPIANTI / Transplants	34
Sezione 9. MICROBIOLOGIA / Microbiology	35
Sezione 10. MORTALITÀ / Mortality	37
CONCLUSIONI / CONCLUSIONS	38
BIBLIOGRAFIA / REFERENCES	39
APPENDICE 1 / APPENDIX 1 Elenco delle pubblicazioni scientifiche prodotte con dati RIFC List of scientific publications based on ICFR data	40

RIASSUNTO

ABSTRACT

INTRODUZIONE

Il Registro Italiano Fibrosi Cistica (RIFC) raccoglie dati su pazienti affetti da fibrosi cistica (FC) e provenienti dai centri di riferimento e di supporto per questa patologia istituiti dalla legge n.548 del 1993. Obiettivi del RIFC, che il Rapporto annuale contribuisce a mettere in evidenza, sono l'analisi delle tendenze di medio e lungo periodo nelle caratteristiche clinico-epidemiologiche della FC e il contributo all'identificazione delle necessità assistenziali sul territorio nazionale, utili anche per la programmazione sanitaria e per la distribuzione delle risorse. I dati del RIFC sono condivisi con il registro europeo FC al fine di contribuire alla stima dell'incidenza europea della patologia e, attraverso una serie di collaborazioni specifiche, a colmare i gap di conoscenza su tematiche specifiche (per esempio, uso dei farmaci modulatori del gene CFTR).

OBIETTIVI

Lo scopo del presente Rapporto è di aggiornare i dati demografici e clinici della popolazione italiana affetta da FC negli anni 2021 e 2022, contribuendo alle informazioni necessarie per implementare progetti di miglioramento della gestione dei pazienti affetti da questa patologia.

DISEGNO

Le elaborazioni e le analisi del presente Rapporto si riferiscono ai pazienti affetti da FC in carico a Centri di Riferimento per la Fibrosi Cistica (CRR), Servizi di Supporto per la Fibrosi Cistica (SS) e Ospedale pediatrico "Bambino Gesù" (OPBG) negli anni 2021 e 2022. I dati sono stati inviati dai centri FC attraverso l'impiego di un software *web-based* implementato ad hoc, a eccezione dei Centri di Verona e Messina, che dispongono di un diverso software per la raccolta e l'invio dei dati al RIFC. I dati immessi passano automaticamente attraverso un primo controllo di qualità (CQ) di natura principalmente quantitativa e successivamente subiscono un secondo CQ di natura longitudinale a livello europeo (CQ dello European Cystic Fibrosis Society Registry, ECFS), per garantirne congruenza e coerenza negli anni.

SETTING E PARTECIPANTI

Ventisette centri FC (Regionali di riferimento, Regionali di supporto e UOC FC dell'Ospedale "Bambino Gesù") hanno inviato al RIFC i dati relativi agli anni 2021-2022. Mancano informazioni riguardanti i pa-

INTRODUCTION

Italian Cystic Fibrosis Registry (ICFR) collects data of patients with cystic fibrosis (CF) through the collaboration with Italian CF referral and support Centres (Italian law 548/93). It aims at analysing medium and long-term clinical and epidemiological trends, identifying healthcare needs at regional and national levels, contributing to healthcare programmes, and resource allocation. Italian data are also compared at international level through the collaboration with the European CF Registry for sharing epidemiological data on general aspects like CF epidemiology and specific topics such as the use of CFTR modulators.

OBJECTIVES

The purpose of this Report is to provide updated demographic and clinical data of the Italian FC population for the years 2021 and 2022, to contribute essential information for the implementation of projects aimed at improving the management of patients affected by this disease.

DESIGN

Analyses and results presented in this Report pertain to patients currently under care at Italian National Referral and Support Centres for Cystic Fibrosis and Paediatric Hospital 'Bambino Gesù' in the 2021-2022 period. Data were submitted by clinical Centres through a dedicated *web-based* software and underwent dual quality control (QC) measures: automated quantitative QC within the software and secondary QC at the European level before the integration into the European Cystic Fibrosis Registry. These measures ensure data completeness, accuracy, and longitudinal consistency with European core data.

SETTING AND PARTICIPANTS

A total of 27 CF Centres, including referral and support centres, as well as 'Bambino Gesù' Children's Hospital CF centre, submitted their data to ICFR for the years 2021-2022. Although CF Centres in Verona and Messina do not use the ICFR software, their data are centrally collected and subsequently forwarded to the European Registry. Data from service centres in Treviso and Rovereto are transmitted via the Verona CF Centre. Data from Sardinia Centre are currently unavailable.

zienti seguiti presso i centri FC della Sardegna. I Centri FC di Treviso e Rovereto inviano i propri dati attraverso il Centro FC di Verona.

RISULTATI

Il Rapporto si articola in 10 sezioni.

1. Demografia: il numero di pazienti censiti era 5.977 nel 2021 e 6.077 nel 2022; l'età mediana risulta, rispettivamente, di 23,3 e 23,7 anni. La prevalenza di FC stimata era di 10,1 e 10,3 malati per 100.000 residenti rispettivamente nei due anni considerati. In media, nei due anni, il 51,6% dei pazienti è di sesso maschile, in maggioranza distribuiti in un'età compresa tra i 7 e i 35 anni; nel 2022 la popolazione adulta (>18 anni) è il 63,5% del totale.

2. Diagnosi: in media, il 57,9% dei pazienti italiani con FC ha ricevuto una diagnosi prima del compimento del secondo anno di vita, mentre una quota non trascurabile (35,4% nel 2021 e 25,6% nel 2022) delle diagnosi è avvenuta in età adulta (>18 anni).

3. Nuove diagnosi: le nuove diagnosi sono state 113 nel 2021 e 121 nel 2022 con un'incidenza di 1 su 9.097 nati vivi nel 2021 e di 1 su 6.232 nel 2022.

4. Genetica: il 99,9% dei pazienti è stato sottoposto ad analisi genetica e sono state identificate mutazioni del gene Cystic Fibrosis Transmembrane Regulator (CFTR) nel 98% degli alleli studiati. La mutazione più frequente è risultata essere $\Delta 508\text{del}$ identificata nel 44% degli alleli. Dall'analisi dei dati è emerso, inoltre, che il 18% dei pazienti è portatore di almeno una mutazione che conserva una funzione residua di CFTR; il 3,4% è portatore di almeno una mutazione che altera la funzione di gating ed il 20% è portatore di almeno una mutazione stop codon (classe I).

5. Funzione respiratoria: i valori mediani del percento del predetto (pp) di FEV₁ (forced expiratory volume in the first second) declinano progressivamente dalla tarda adolescenza, in accordo con la storia naturale della malattia. In particolare, il 92,8% (nel 2021) e il 93,8% (nel 2022) dei pazienti di età compresa fra i 6 e i 17 anni ha un valore di ppFEV₁ superiore o uguale al 70%, mentre la percentuale dei soggetti pediatrici con funzione respiratoria gravemente compromessa (ppFEV₁ <40%) è inferiore al 2% e costante negli anni in esame.

6. Nutrizione: i periodi più critici per lo stato nutrizionale sono i primi sei mesi di vita e gli anni dell'adolescenza. Nella fascia d'età 12-17 anni, la prevalenza di maschi malnutriti è maggiore rispetto alle femmine. Nella fascia di età uguale o superiore ai 18 anni, si osserva nelle femmine una maggiore percentuale di malnutrizione con un indice di massa corporea (IMC) inferiore a 22 nelle femmine e a 23 nei maschi (28,7% e

RESULTS

The results section provides a comprehensive overview of various aspects of CF epidemiology and patient characteristics.

1. Demography: in 2021 and 2022, 5,977 and 6,077 CF patients were respectively included in the ICFR, with median ages of 23.3 and 23.7 years. The prevalence rates were 10.1 and 10.3 per 100,000 residents in Italy for the respective years, with males comprising 51.6% on average. The distribution by age showed a higher frequency among patients aged 7 to 35 years; adult patients constituted 63.5% on average in both years.

2. Diagnoses: most CF patients were diagnosed before the age of two (mean value 57.9%), with a significant percentage diagnosed in adult age (35.4% in 2021 and 25.6% in 2022).

3. New diagnoses: there were 113 new diagnoses in 2021 and 121 in 2022, with estimated incidences of 1 in 9,097 living births in 2021 and 1 in 6,232 in 2022.

4. Genetics: genetic analyses were conducted on 99.9% of patients, revealing CFTR gene mutations in over 98% of cases. The $\Delta 508\text{del}$ mutation was the most common (44% of alleles in 2021), with 18% of patients having at least one "residual function" mutation. Gating mutations were present in 3.4% of Italian patients, while 20% had at least one stop codon mutation.

5. Lung function: lung function, measured by percent predicted (pp) FEV₁ (Forced Expiratory Volume in the first second) progressively declined before adulthood, with the majority of paediatric patients (92.8% in 2021 and 93.8% in 2022) maintaining a ppFEV₁ $\geq 70\%$.

6. Nutrition: critical periods for nutrition were identified as the first 6 months of life and adolescence, with higher prevalence of malnourished male adolescents compared to females. Suboptimal BMI values were more common in adult females (28.7% in 2021 and 26.9% in 2022) compared to males (14.2% in 2021 and 12.6% in 2022).

7. Complications: CF-related liver disease without cirrhosis was prevalent in patients under 18 years (21.9% in 2021 and 21.2 in 2022), while CF-related diabetes was most frequent in adults (24.2%).

8. Transplantation: over the two-year period, 28 patients underwent double-lung transplantation, with median ages of 29.1 in 2021 and 35.3 in 2022, respectively. Median waiting times ranged from 9.4 to 11.6 months.

9. Microbiology: chronic *Pseudomonas aeruginosa* infection affected 37.2% of adult patients in 2021 and 36.0% in 2022, compared to 7.4% and 6.5% in pae-

26,9% nelle femmine rispetto a 14,2% e 12,6% nei maschi, rispettivamente, nel 2021 e nel 2022).

7. Complicanze: in entrambi gli anni, in pazienti di età inferiore ai 18 anni la complicanza principale è l'epatopatia senza cirrosi (21,9% nel 2021 e 21,2% nel 2022). Nei soggetti adulti (età ≥ 18 anni), le complicanze principali sono rappresentate dall'epatopatia senza cirrosi (39,7% nel 2021 e 41,3% nel 2022) e dal diabete (il 24,2% in entrambi gli anni).

8. Trapianti polmonari: nel periodo in esame, 28 pazienti sono stati sottoposti a trapianto bi-polmonare. L'età mediana era di 21,12 nel 2021 e 35,38 anni nel 2022, con un range di età variabile tra i 15,5 e 62,5 anni per i due anni. Il tempo di attesa mediano in lista trapianto in questo biennio varia dai 9,4 agli 11,6 mesi.

9. Microbiologia: nel periodo considerato, la prevalenza di pazienti adulti con infezione cronica da *Pseudomonas aeruginosa* (PA) è del 37,2% nel 2021 e del 36,0% nel 2022 vs il 7,4% nel 2021 e il 6,5% nel 2022 dei pazienti in età pediatrica. La prevalenza di *Staphylococcus aureus*, invece, è stata il 34,6% e 42,2% nel 2021 e 34,4% e 36,7% nel 2022 per l'età adulta e pediatrica, rispettivamente.

10. Mortalità: i dati del RIFC mostrano che, nel periodo in esame, sono deceduti 34 pazienti (15 maschi e 19 femmine); escludendo i pazienti che hanno subito un trapianto, l'età mediana al decesso è stata di 43,7 anni nel 2021 e di 46 anni nel 2022. Il tasso grezzo di mortalità varia dal 2,5‰ nel 2021 al 3,1‰ nel 2022; se si escludono coloro che hanno subito un trapianto, il tasso grezzo passa da 1,5‰ a 1,3‰, rispettivamente, nei due anni in esame.

CONCLUSIONI

Il presente Rapporto rappresenta un aggiornamento dei dati pubblicati negli anni passati e riassume i principali dati epidemiologici e clinici riguardanti i pazienti affetti da FC negli anni 2021 e 2022.

Il numero di pazienti censiti nel 2021 era 5.977 mentre nel 2022 era 6.077. La stima della copertura della popolazione al 2022 continua a essere intorno al 97%. Nel 2020, il 60,5% dei pazienti aveva un'età superiore ai 18 anni, nel 2022 la quota di pazienti adulti è pari al 63,5% della popolazione italiana affetta da FC. Si osserva un aumento dell'età mediana dei pazienti italiani, che nel 2022 risulta essere di 23,7 anni. Il numero assoluto di nuove diagnosi per anno resta sostanzialmente invariato negli anni (nel periodo in esame, sono in totale 234). L'età mediana alla diagnosi nel 2022 è pari a 2,5 mesi, il 62,6% dei soggetti, infatti, riceve una diagnosi entro il primo anno di vita e quasi il 90% di essi riceve la diagnosi mediante screening neonatale.

Un ulteriore dato che merita di essere sottolineato è la

diatric patients. *Staphylococcus aureus* infection rates were 34.6% and 42.2% in 2021 among adults and 34.4% and 36.7% in 2022 among paediatric patients.

10. Mortality: a total of 34 patients died during the 2021-22 period (19 females, 15 males), with median ages at death of 43.7 years in 2021 and 46 years in 2022 (excluding transplanted patients).

CONCLUSIONS

The present Report is an update of the data published in the past years and summarizes the main epidemiological and clinical data regarding Italian CF subjects in the years 2021 and 2022.

The number of patients registered in 2021 was 5,977, while in 2022 was 6,077. The population coverage estimates for 2022 to be around 97%.

In 2020, 60.5% of patients were older than 18 years, in 2022 adult patients account for 63.5% of the Italian CF population. Over the years, therefore, an increase in the median age of Italian CF patients has been observed, reaching 23.7 years in 2022.

The absolute number of new diagnoses per year remains substantially unchanged over the years (a total of 234 in the period under review). The median age at diagnosis in 2022 was 2.5 months, 62.6% of subjects are really diagnosed within the first year of life and almost 90% of them are diagnosed through neonatal screening.

In 2022, almost all patients underwent genetic analysis (99.9%). Data collected confirm the great variability among Italian CF patients.

As regards respiratory function, what is reported in previous reports is here confirmed, with an ever-increasing percentage of subjects under the age of 18 having normal respiratory function, moreover, less than 1% of paediatric patients has a severe lung function ($ppFEV_1 < 40$). The marked improvement in this indicator in the adult population seems to be mainly due to the introduction from 2021 in Italy of therapy with highly effective CFTR modulators.

At the same time, the close positive correlation between nutritional status and respiratory function is confirmed for the adult population.

As regards chronic infection by *Pseudomonas aeruginosa*, in 2022, a reduction in the percentage of chronic infection is observed both among adults (36% vs 38.8% in 2020) and in paediatric patients (6.5% vs 7.6% in 2020).

The most frequent complication in both paediatric and adult populations is liver disease (respectively, in 24.2% and 41.3% of subjects).

In the two-year period, 34 patients died; their medi-

quota non trascurabile di nuove diagnosi poste in età adulta, nel 2021 pari al 35,4% e nel 2022 pari al 25,6%. Nel 2022, il 99,9% dei pazienti affetti da FC è stato caratterizzato da un punto di vista genetico; l'analisi dei diversi genotipi CFTR della popolazione italiana affetta da FC conferma la grande variabilità allelica presente nel nostro Paese.

Per quanto riguarda la funzione respiratoria, si conferma quanto riportato nei Rapporti precedenti, con una sempre maggiore percentuale di soggetti di età inferiore ai 18 anni che ha una funzione respiratoria nella norma. Il deciso miglioramento di questo indicatore nella popolazione adulta sembra essere dovuto principalmente all'introduzione nel nostro Paese dal 2021 della terapia con CFTR modulatori ad alta efficacia.

Per quanto riguarda l'infezione cronica da *Pseudomonas aeruginosa*, nel 2022 si osserva una riduzione della percentuale dell'infezione cronica sia fra gli adulti (36% vs 38,8% nel 2020) sia nei pazienti in età pediatrica (6,5% vs 7,6% nel 2020).

La complicanza più frequente sia nella popolazione pediatrica sia in quella adulta è l'epatopatia (rispettivamente, nel 24,2% e nel 41,3% dei soggetti).

Nel biennio sono deceduti 34 pazienti di età mediana al decesso compresa fra i 43 e i 46 anni (esclusi i pazienti sottoposti a trapianto); solo due pazienti di età inferiore ai 18 anni sono deceduti nel periodo 2021 e 2022, confermando nuovamente che la mortalità in età pediatrica è un evento sempre più raro.

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

an age at death was between 43 and 46 years (transplant patients excluded); only two patients under the age of 18 died in the period 2021 and 2022, confirming once again that mortality in paediatric age is a rare event.

The data presented in this Report shows how the register can be a national and international point of reference for CF patients and the scientific community, a tool for describing the Italian CF population over the years, and a starting point for planning epidemiological studies and clinical studies.

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

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

INTRODUZIONE

INTRODUCTION

Il Registro Italiano Fibrosi Cistica (RIFC) si fonda su un accordo di collaborazione scientifica fra l'Istituto Superiore di Sanità (ISS) (Centro Nazionale Malattie Rare), i Centri di Riferimento Regionali (CRR) e i Servizi di Supporto (SS) per la fibrosi cistica in Italia (istituzionalmente riconosciuti dall'articolo n. 3 della legge 548/93), l'Ospedale pediatrico "Bambino Gesù" (OPBG), la Società Italiana per lo studio della Fibrosi Cistica (SIFC) e la Lega Italiana Fibrosi Cistica ONLUS (LIFC). Il RIFC contribuisce all'analisi delle tendenze di medio e lungo periodo nelle caratteristiche clinico-epidemiologiche della FC, all'identificazione delle necessità assistenziali sul territorio nazionale, al confronto con i dati epidemiologici internazionali. Da anni, i dati del Registro sono condivisi con il Registro europeo FC al fine di contribuire alla stima dell'incidenza europea della patologia; dal 2021, vengono impiegati anche per il monitoraggio della sicurezza e dell'efficacia dei farmaci modulatori del gene CFTR nell'ambito di uno studio di farmacovigilanza dal titolo "Pharmacovigilance (PMV) study, on secondary use of data, to monitor the safety and efficacy of Lumacaftor/Ivacaftor in 2-5 year old F508del homozygote CF patients" registrato presso l'Agenzia Europea del Farmaco (www.encepp.eu/encepp/viewResource.htm?id=43023).

COSA SI SAPEVA GIÀ

I Rapporti precedenti¹⁻⁶ descrivevano dati su demografia, diagnosi, genetica, funzione respiratoria, nutrizione, trapianti, microbiologia e mortalità relativi a specifici anni di raccolta. In particolare, il Rapporto precedente, basato sui dati 2019-2020, descriveva la condizione clinica del 95% della popolazione FC totale stimata. Il restante 5% era rappresentato da pazienti dei quali non si disponeva del consenso informato o che erano afferenti a un centro che non inviava dati al RIFC. Il 66% circa dei pazienti aveva ri-

cevuto una diagnosi di FC prima del compimento del secondo anno di vita; tuttavia, la percentuale di diagnosi effettuate in età adulta variava dal 18,7% al 22% e rappresentava una quota assolutamente non trascurabile. Nel periodo 2019-2020, 74 pazienti, di età mediana pari a circa 30 anni, erano stati sottoposti a trapianto bi-polmonare; il tempo medio di attesa al trapianto in questo biennio è stato di 8,2 mesi e 6,6 mesi, rispettivamente, nei 2 anni presi in considerazione.

COSA SI AGGIUNGE DI NUOVO

Il presente Rapporto rappresenta il più recente aggiornamento dei dati disponibili nel registro FC e riassume i principali risultati riguardanti i pazienti FC negli anni 2021 e 2022.

Nel periodo in esame viene confermato il costante aumento del numero dei pazienti inclusi nel RIFC negli ultimi 14 anni: infatti, dal 2010 (4.159)⁶ al 2022 (6.077) sono stati inclusi nel RIFC un totale di 1.918 nuovi pazienti. La qualità dei dati raccolti e analizzati dal 2010 è nettamente migliorata di pari passo con l'impiego di tecnologie *web-based* sempre più avanzate e sicure da un punto di vista di salvaguardia delle informazioni del paziente; contemporaneamente si è ridotto il numero di dati mancanti, stabilizzandosi intorno al 2% per variabile raccolta. Continua l'aumento dell'età mediana dei pazienti FC inclusi nel RIFC (23,7 anni) e nel 2022 l'età mediana al decesso (esclusi i pazienti sottoposti a trapianto) è arrivata a 46 anni (nel 2020 era di 39 anni) confermando che la mortalità in età pediatrica sta diventando un evento sempre più raro, frutto verosimile della migliorata qualità delle cure impiegate nei centri di Riferimento e Servizi di Supporto per FC. I dati descritti in questo rapporto confermano il ruolo del Registro nel supporto alle attività cliniche e, in generale, alla comunità scientifica nazionale e internazionale.

MATERIALI E METODI

MATERIALS AND METHODS

CRITERI DI INCLUSIONE E DI ESCLUSIONE

Nel presente Rapporto sono inclusi, per ogni anno analizzato, tutti i casi prevalenti degli anni precedenti e tutti i casi incidenti dell'anno in corso. Le analisi sono state effettuate solo sui record relativi a pazienti che riportavano l'informazione sul tipo di presa in carico, per ciascuno degli anni esaminati: follow-up, visita per consulenza e cogestione. Sono stati esclusi, quindi, i pazienti deceduti nell'anno precedente a quello cui si riferiscono le analisi e i pazienti per i quali non si disponeva di alcuna informazione. I pazienti cogestiti (casi doppi o tripli) sono stati individuati attraverso il codice univoco. Il criterio della raccolta dei dati fa riferimento al centro presso il quale il paziente ha eseguito più controlli nell'anno in esame. Le analisi sono state condotte sui pazienti con diagnosi confermata di fibrosi cistica. Nel RIFC sono confluite anche informazioni su soggetti affetti da malattie correlate al gene CFTR (*CFTR-Related Disorders*) o soggetti positivi allo screening neonatale per FC con diagnosi inconclusiva (CFSPID/CRMS) che non sono state considerate nella stesura di questo Rapporto.

CONTROLLO DI COMPLETEZZA E QUALITÀ DEL DATO

I dati che afferiscono al RIFC sono stati inviati all'ISS attraverso l'impiego di un software dedicato adottato da quasi tutti i centri CRR, dai SS e OPBG (da qui in poi, indicati come "Centri FC"), a eccezione dei centri di Verona e Messina.

I dati inclusi nel RIFC e impiegati per le analisi passano attraverso una serie di specifici controlli di qualità (CQ) che riguardano:

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

Tutte le definizioni delle variabili usate nel presente Rapporto, a eccezione della "colonizzazione cronica", sono riferibili a quelle concordate con i responsabili del registro europeo (ECFSPs' Registry, ECFSTracker, www.ecfs.eu/projects/ecfs-patient-registry/annual-reports) al quale vengono puntualmente inviati i dati nazionali per contribuire alla stima epidemiologica internazionale. A livello europeo, viene eseguito anche un secondo CQ, che consente una verifica puntuale della congruenza dei dati inseriti negli anni precedenti in maniera longitudinale (verifica della congruenza con *core data* già presenti nel database europeo) e trasversale (coerenza dei dati inseriti).

PRIVACY

I pazienti o i loro tutori firmano un consenso informato per la trasmissione al RIFC dei loro dati resi anonimi dai Centri FC e per l'utilizzo degli stessi per gli scopi del Registro. Dal 2020, il RIFC ha adottato tutte le norme necessarie per essere coerente con il nuovo regolamento GDPR in tema di privacy (Regolamento UE 2016/679 del Parlamento europeo e del Consiglio), modificando il modulo per il consenso informato per adattarlo alle nuove necessità. Le stesse sono state ulteriormente aggiornate nel 2023 e, dal 2024, saranno impiegate nella raccolta dei dati per gli anni 2023 e 2024.

LIMITI DELLO STUDIO

Anche per il biennio 2021-2022 il principale limite da segnalare è la mancanza di dati su pazienti che non hanno firmato il consenso informato e su pazienti in visita presso i centri FC operanti in Sardegna. Le principali cause che a oggi impediscono la partecipazione dei centri operanti nella regione Sardegna sono riferibili alla carenza di personale da dedicare a questa attività. Pertanto, si stima che la copertura del Registro della popolazione italiana affetta da FC è circa il 97% del totale.

ELENCO DEI CENTRI DI RIFERIMENTO E DI SUPPORTO REGIONALE

ITALIAN REGIONAL REFERRAL AND SUPPORT CENTERS FOR CYSTIC FIBROSIS

Ad oggi, in Italia opera un totale di 31 strutture cliniche per la cura delle persone con FC, tra Centri Regionali di Riferimento, Servizi Regionali di Supporto e l'Ospedale pediatrico "Bambino Gesù"; 27 inviano dati al RIFC. In particolare, 26 centri FC hanno inviato i dati relativi al 2021 e al 2022 direttamente al RIFC, mentre il

centro FC di Verona inserisce i propri dati, comprensivi di quelli dei Servizi di Supporto di Rovereto e di Treviso, sulla piattaforma del Registro europeo (<https://www.ecfs.eu/ecfspr>); questi dati vengono poi inclusi nel RIFC. Mancano, infine, informazioni riguardanti i pazienti seguiti presso i due centri FC della Sardegna.

CITTÀ	DENOMINAZIONE DEL CENTRO PER LA FIBROSI CISTICA	RESPONSABILI
Ancona	Centro di Riferimento per la Fibrosi Cistica, Regione Marche	Benedetta Fabrizzi
Bari	Centro di Riferimento per la Fibrosi Cistica, Regione Puglia	Paola Giordano
Brescia	Servizio Regionale di Supporto per la Fibrosi Cistica, Regione Lombardia	Raffaele Badolato
Catania	Servizio Regionale di Supporto per la Fibrosi Cistica (Spoke II Liv), Regione Sicilia	Salvatore Leonardi
Cerignola (FG)	Servizio Regionale di Supporto per la Fibrosi Cistica, Regione Puglia	Pamela Vitullo
Cesena	Centro di Riferimento per la Fibrosi Cistica, Regione Emilia-Romagna	Maura Ambroni, Fiorella Battistini
Firenze	Centro di Riferimento per la Fibrosi Cistica, Regione Toscana	Giovanni Taccetti
Genova	Centro di Riferimento per la Fibrosi Cistica, Regione Liguria	Carlo Castellani
Grosseto	Servizio Regionale di Supporto per la Fibrosi Cistica, Regione Toscana	Susanna Falorni
Gubbio (PG)	Centro di Riferimento per la Fibrosi Cistica, Regione Umbria	Nicola Palladino
Lamezia Terme (CZ)	Centro di Riferimento per la Fibrosi Cistica, Regione Calabria	Mimma Caloiero
Livorno	Servizio Regionale di Supporto per la Fibrosi Cistica, Regione Toscana	Sabrina Quinti
Messina	Centro di Riferimento per la Fibrosi Cistica (HUB), Regione Sicilia	Maria Cristina Lucanto
Milano	Centro di Riferimento per la Fibrosi Cistica, Sezione Adulti, Regione Lombardia	Giovanna Pizzamiglio, Francesco Bruno Arturo Blasi
Milano	Centro di Riferimento per la Fibrosi Cistica, Regione Lombardia	Carla Colombo, Valeria Daccò
Napoli	Centro di Riferimento per la Fibrosi Cistica, Regione Campania	Valeria Raia, Angela Sepe
Napoli	Centro di Riferimento per la Fibrosi Cistica, Sezione Adulti, Regione Campania	Vincenzo Carnovale
Orbassano (TO)	Centro di Riferimento per la Fibrosi Cistica, Sezione Adulti, Regione Piemonte	Elisabetta Bignamini, Barbara Messorè
Palermo	Centro di Riferimento per la Fibrosi Cistica (HUB), Regione Sicilia	Francesca Ficili, Mirella Collura
Parma	Centro di Riferimento per la Fibrosi Cistica, Regione Emilia-Romagna	Giovanni Pisi
Potenza	Centro di Riferimento per la Fibrosi Cistica, Regione Basilicata	Donatello Salvatore
Roma	Centro di Riferimento per la Fibrosi Cistica, Regione Lazio	Giuseppe Cimino
Roma	UOC Fibrosi Cistica, Ospedale pediatrico "Bambino Gesù", Regione Lazio	Alessandro Focchi, Renato Cutrera
Teramo	Centro di Riferimento per la Fibrosi Cistica, Regione Abruzzo	Pietro Ripani
Torino	Centro di Riferimento per la Fibrosi Cistica, Regione Piemonte e Valle D'Aosta	Elisabetta Bignamini, Irene Esposito
Trieste	Centro di Riferimento per la Fibrosi Cistica, Regione Friuli Venezia Giulia	Massimo Maschio
Verona	Centro di Riferimento per la Fibrosi Cistica, Regione Veneto	Marco Cipolli

Tabella 1. Elenco dei centri regionali per la fibrosi cistica. Anni 2021-2022.

Table 1. Italian regional cystic fibrosis centres. Years 2021-2022.

I DATI RIFC 2021-2022 IN BREVE

2021-2022 ICFR DATA IN BRIEF

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

La copertura stimata attraverso il RIFC dei pazienti affetti da FC è del 97%.

Rispetto a quanto riportato nel Rapporto precedente

riferito agli anni 2019-2020, si è registrato un ulteriore incremento dei pazienti presenti nel Registro, che, in termini assoluti, passano da 5.801 nel 2020 a 6.077 nel 2022, con un concomitante ulteriore aumento dell'età mediana dei pazienti affetti da FC da 22,4 anni nel 2020 a 23,7 anni nel 2022.

CARATTERISTICHE	2021			2022		
	MASCHI	FEMMINE	TOTALE	MASCHI	FEMMINE	TOTALE
Pazienti inclusi nel RIFC con diagnosi di fibrosi cistica						
n.	3.075	2.902	5.977	3.142	2.935	6.077
%	51,5	48,5	100,0	51,7	48,3	100,0
Età mediana dei pazienti						
anni	23,9	22,6	23,3	24,3	23,0	23,7
range	(0,21-84,5)	(0,13-81,6)	(0,13-84,5)	(0,13-85,5)	(0,13-90,1)	(0,13-90,1)
Età alla diagnosi						
mediana (mesi)	4,4	3,6	3,9	4,3	3,4	3,9
range (mesi)	(0,0-902,6)	(0,0-931,4)	(0,0-931,4)	(0,0-902,6)	(0,0-931,4)	(0,0-931,4)
mediana (anni)	0,37	0,30	0,33	0,36	0,28	0,33
range (anni)	(0,0-75,4)	(0,0-77,6)	(0,0-77,6)	(0,0-75,2)	(0,0-77,6)	(0,0-77,6)
media±DS (anni)	7,0±12,9	6,4±12,8	6,7±12,9	7,1±13,2	6,4±13,0	6,8±13,1
missing (n.)	52	65	117	51	72	123
missing (%)	1,69	2,24	1,96	1,62	2,45	2,02
Pazienti di età ≥18 anni						
n.	1.972	1.775	3.747	2.038	1.822	3.860
%	64,1	61,2	62,7	64,9	62,1	63,5
Pazienti con almeno una mutazione [delta]F508 su un allele						
n.	2.058	1.968	4.206	2.123	2.003	4.131
%	66,9	67,8	70,4	67,6	68,2	67,9
Nuove diagnosi						
n.	66	47	113	67	54	121
%	2,1	1,6	1,9	2,1	1,8	2,0
età mediana alla diagnosi (mesi)	8,6	9,5	9,5	2,95	2,3	2,5
range (mesi)	(0,0-902,6)	(0,0-900,2)	(0,0-902,6)	(0,0-838,9)	(0,0-902,8)	(0,0-902,8)
età mediana alla diagnosi (anni)	0,72	0,79	0,79	0,21	0,19	0,21
range (anni)	(0,0-75,2)	(0,0-75,0)	(0,0-75,2)	(0,0-69,9)	(0,0-75,2)	(0,0-75,2)
Pazienti deceduti						
n.	10	5	15	9	10	19
%	0,33	0,17	0,25	0,29	0,34	0,31
età mediana al decesso (anni)	38,3	43,7	38,7	46,0	37,2	42,5
range (anni)	(10,4-79,0)	(16,0-59,9)	(10,4-79,0)	(19,0-55,5)	(22,4-57,6)	(19,0-57,6)
età mediana al decesso esclusi i pazienti che hanno subito un trapianto (anni)	41,0	46,6	43,7	38,3	56,0	46,0
range (anni)	(10,4-79,0)	(16,0-59,9)	(10,4-79,0)	(19,0-55,5)	(24,5-57,6)	(19,0-57,6)
Pazienti con patologie correlate a CFTR						
n.	206	180	386	257	225	482
%	6,7	6,2	6,5	8,2	7,7	7,9

Tabella 2. Sintesi dei dati Registro italiano fibrosi cistica. Anni 2021-2022.

Table 2. Summary of Italian Register Cystic Fibrosis data report. Years 2021-2022.

RISULTATI

RESULTS

SEZIONE 1 / DEMOGRAFIA
SECTION 1 / DEMOGRAPHY

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

La distribuzione dei pazienti per classi di età rimane sostanzialmente invariata rispetto ai dati pubblicati nei Rapporti degli anni precedenti¹⁻⁶ (**figura 1**). La percentuale di maschi e femmine sul totale dei pazienti si attesta in media al 51,6% per il 2021 e al 48,4% per il 2022. Si continua a registrare un aumento costante dei pazienti adulti per entrambi i sessi (nel 2022, il 63,5% dei pazienti ha più di 18 anni), verosimilmente dovuta sia a un aumento della sopravvivenza dei pazienti sia a un miglioramento della sensibilità diagnostica nell'età adulta; a tal proposito, si osserva che la quarta classe di età (18-35) è popolata da circa il 36,4% nel periodo in esame. La percentuale dei pazienti dell'ultima classe di età (≥36 anni) è il 27,3% nel 2022, in aumento rispetto al dato del 2020 (24,6%).

La **figura 2** mette in risalto il progressivo e costante aumento della forbice tra la percentuale dei pazienti pediatrici e quelli in età adulta per entrambi i sessi. Questa differenza, osservata per la prima volta nel 2012, ha raggiunto nel 2022 il suo picco (maschi con età >18 anni: 64,9%; femmine con età >18 anni: 62,1%; maschi con età <18 anni: 35,1%; femmine con età <18 anni: 37,9%). Questo trend è indubbiamente dovuto al progressivo aumento della numerosità della popolazione in età adulta, ma è interessante anche notare che la numerosità dei soggetti in età pediatrica sta progressivamente diminuendo (dai 2.393 nel 2020 ai 2.217 nel 2022).

Nella **figura 3** viene riportata la prevalenza regionale di FC per 100.000 residenti per il 2021. Si mette in evidenza una distribuzione non omogenea sul territorio nazionale che, oltre a essere dovuta a una reale differenza nella prevalenza della malattia, potrebbe essere influenzata anche da un fenomeno di sottotifica dovuta alla mancata diagnosi e/o alla mancata trasmissione dei dati al RIFC.

La distribuzione per età della popolazione di pazienti FC risulta diversa da quella della popolazione italiana (fonte: Demo Istat 2022): è, infatti, una popolazione decisamente più giovane, come si evince dalla

REGIONE	CENTRO	PAZIENTI PER ANNO (n.)	
		2021	2022
Piemonte	Orbassano (AD)	141	140
	Torino	254	265
Liguria	Genova	247	249
Lombardia	Brescia	167	174
	Milano (AD)	321	314
	Milano (PED)	556	557
Veneto	Verona	714	721
Friuli Venezia Giulia	Trieste	92	93
Emilia-Romagna	Cesena	189	195
	Parma	161	165
Toscana	Grosseto	26	23
	Firenze	349	364
	Livorno	22	21
Marche	Ancona	169	166
Umbria	Gubbio	62	62
Lazio	Roma (CRR)	392	426
	Roma (OPBG)	333	350
Abruzzo	Teramo	107	113
Campania	Napoli (AD)	253	252
	Napoli (PED)	139	138
Basilicata	Potenza	151	152
Puglia	Bari	276	270
	Cerignola	141	138
Calabria	Lamezia Terme	101	110
Sicilia	Messina	229	244
	Palermo	248	240
	Catania	137	135
Italia		5.977	6.077

AD: adulti
PED: pazienti pediatrici
CRR: centro di Riferimento Regionale
OPBG: Ospedale pediatrico "Bambino Gesù"

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

figura, rispetto all'evidente invecchiamento della popolazione italiana. Per le classi di età più giovani, la quota dei pazienti con FC è maggiore di quella in età adulta. Come negli anni precedenti, tuttavia, si conferma l'incremento della presenza nella popolazione FC di soggetti nella sesta e settima decade di vita.

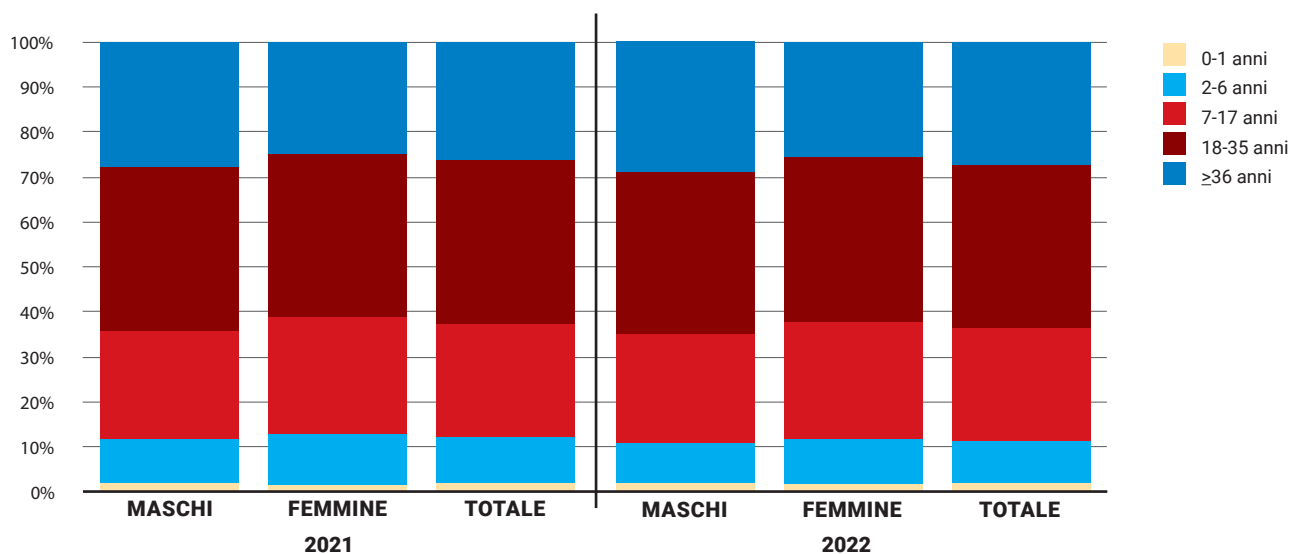


Figura 1. Pazienti con diagnosi di fibrosi cistica, per classi di età, sesso e anno. Anni 2021 e 2022.
Figure 1. Cystic fibrosis patients, by age, sex, and year. Years 2021 and 2022.

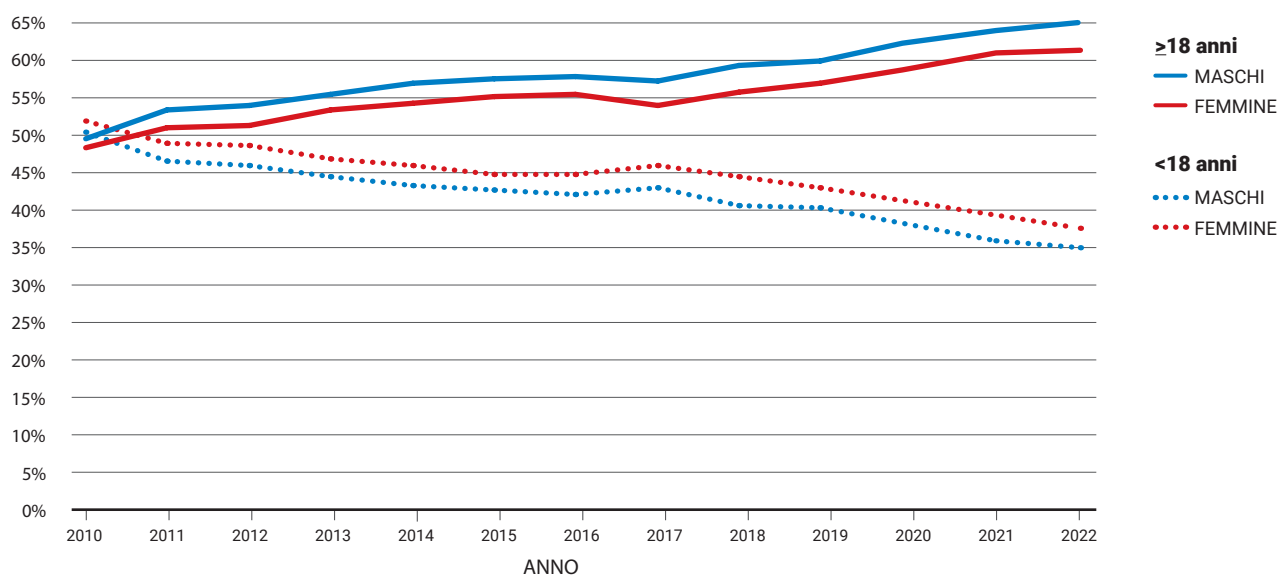


Figura 2. Distribuzione dei pazienti con fibrosi cistica secondo gruppi di età, sesso e anno. Anni 2010-2022.
Figure 2. Cystic fibrosis patients' distribution, by age group, sex, and year. Years 2010-2022.

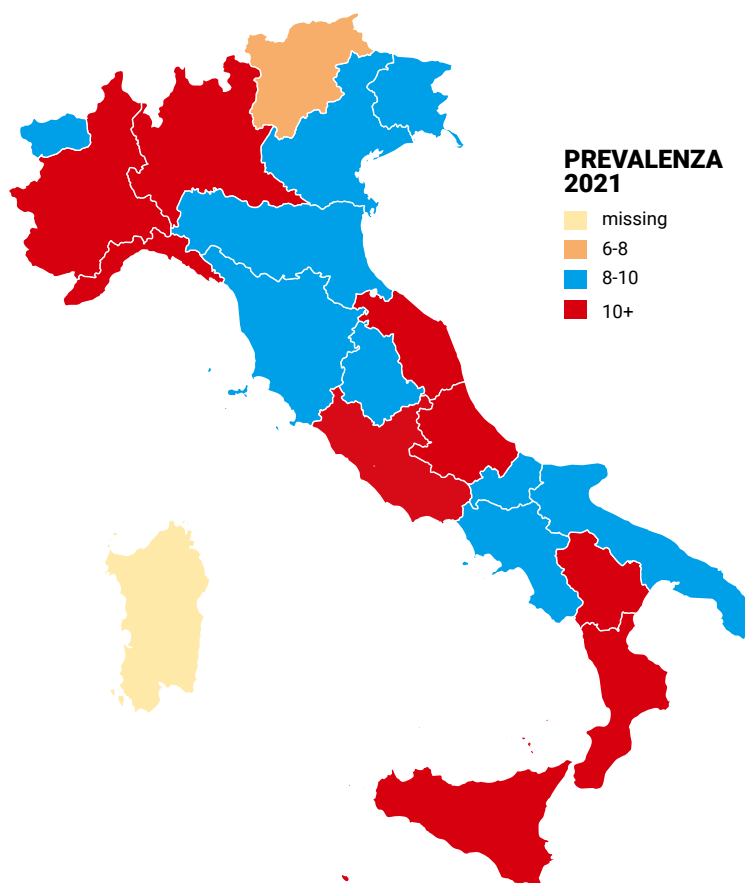
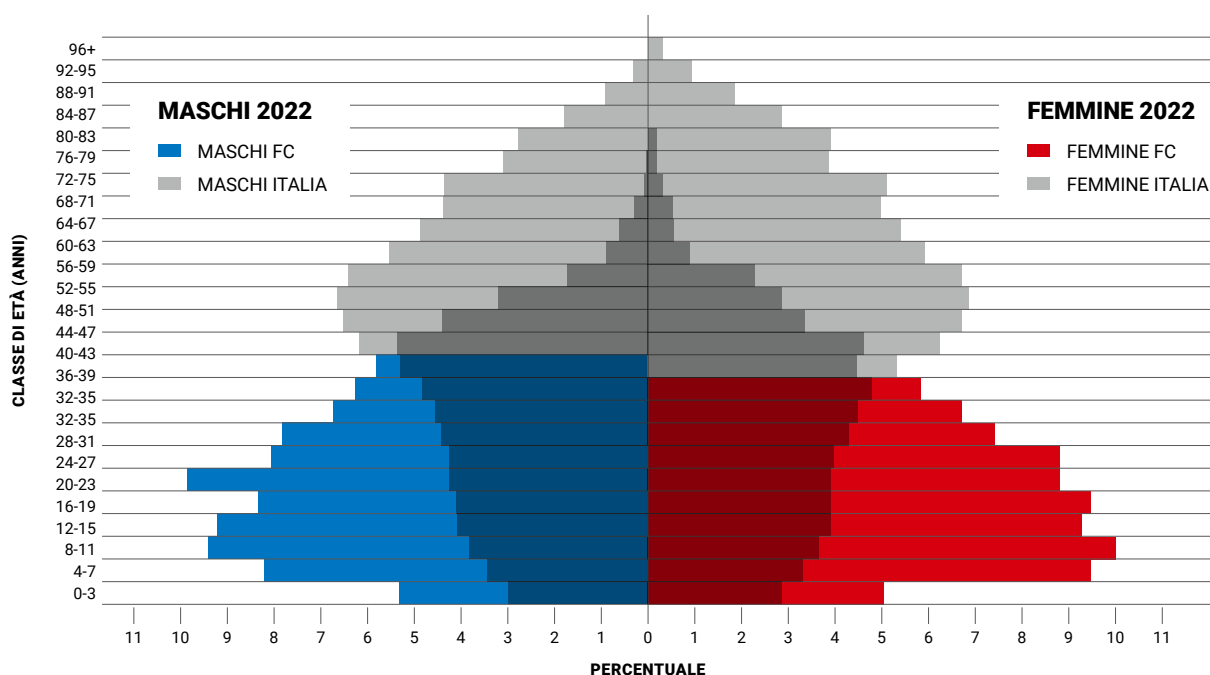


Figura 3. Stima della prevalenza di fibrosi cistica per regione di residenza. Dati Istat su popolazione media residente nel 2021. (La prevalenza, su base regionale, è stata calcolata con la formula pazienti FC per 100.000 residenti nell'anno 2021).

Figure 3. CF prevalence estimate per Italian region of residence. Reference: average population registered by the Italian National Institute of Statistics in 2021. (Prevalence has been estimated on regional basis according to number of CF patients per 100,000 residents in 2021).



Fonte: Istat 2022

Figura 4. Piramide dell'età dei pazienti con fibrosi cistica vs popolazione italiana. Anno 2022.

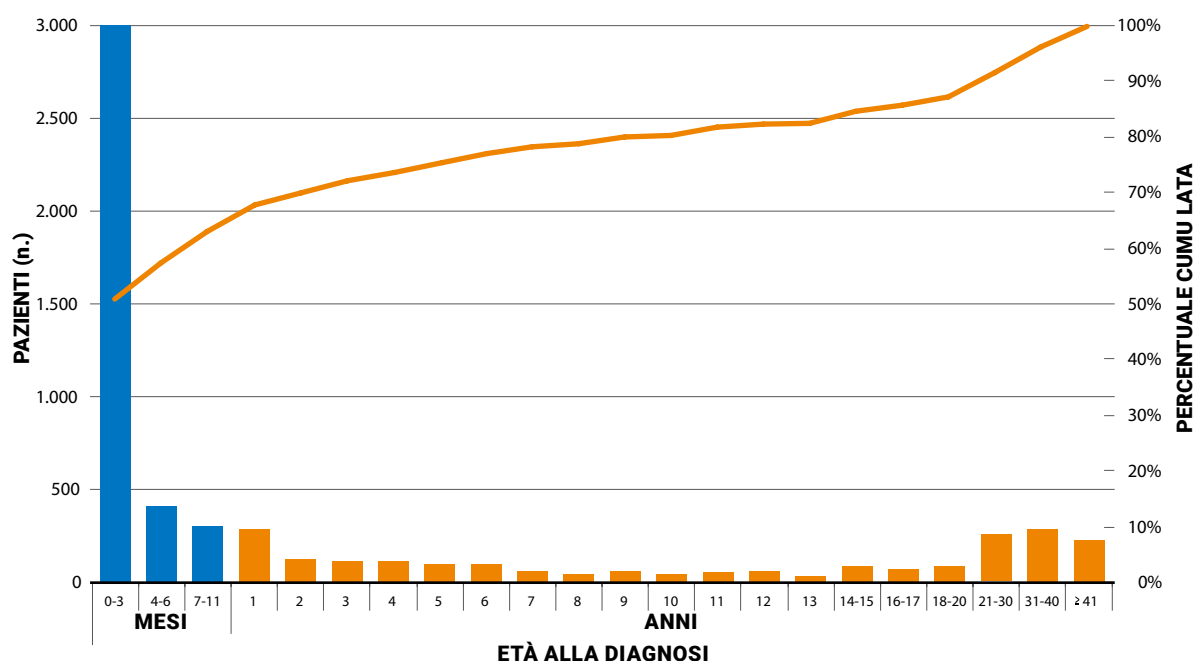
Figure 4. Distribution of cystic fibrosis patients, by age vs Italian population. Year 2022.

SEZIONE 2 / DIAGNOSI

SECTION 2 / DIAGNOSIS

Dai dati sulla totalità della popolazione affetta da FC emerge che la maggior parte dei pazienti ha ricevuto la diagnosi entro il compimento del primo anno (67,4%) o entro il secondo anno (69,5%) anno (figura 5). Non si registra alcuna differenza tra maschi e fem-

mine nelle fasce di età alla diagnosi prese in considerazione. Si conferma, tuttavia, il dato sulle diagnosi effettuate in età adulta (età >18 anni) pari al 14,6% della popolazione affetta da FC presente nel registro nel 2022.



* Dalle analisi sono stati esclusi 123 pazienti i cui dati risultano *missing* per l'informazione "età alla diagnosi"

Figura 5. Età alla diagnosi dei pazienti con fibrosi cistica* presenti nel RIFC (n. 5.954). Anno 2022.

Figure 5. Age at diagnosis of patients included within ICFR (No. 5,954). Year 2022.

SEZIONE 3 / NUOVE DIAGNOSI
SECTION 3 / NEW DIAGNOSIS

Le nuove diagnosi relative al 2021 e 2022 sono state 113 e 121, rispettivamente (figura 6). Il numero delle nuove diagnosi nel 2022 è aumentato rispetto a quanto riportato per il 2020 (n. 96).² La figura 6 mostra che la maggior parte dei pazienti viene diagnosticata entro il compimento del primo anno di vita (53,1% nel 2021 e 62,8% nel 2022); si evidenzia, inoltre, la maggiore sensibilità, da parte della comunità medica, a porre il sospetto diagnostico di fibrosi cistica anche in età adulta (nel 2022, il 25,6% delle nuove diagnosi avviene su soggetti con età superiore ai 18 anni) su una fascia di popolazione non sottoposta precedentemente a screening neonatale.

La stima dell'incidenza della fibrosi cistica è stata calcolata rapportando per il 2021 e il 2022 il numero delle diagnosi dei nati nell'anno al numero dei nati vivi nello stesso anno (dati Istat). Nel 2021, è stata stimata un'incidenza di FC di 1 su 9.097 nati vivi (11 per 100.000); nel 2022, invece, un'incidenza di 1 su 6.232 nati vivi (16 per 100.000) (tabella 4).

I dati sembrano dimostrare una progressiva riduzione dell'incidenza di FC in Italia, anche tenendo conto della possibile diagnosi nell'anno successivo a quello di nascita per i soggetti dell'ultimo trimestre di ogni anno. È possibile che le politiche di diagnosi del portatore di FC implementate nei diversi Centri FC e le pratiche, ancora non uniformi nel territorio italiano,

di screening del portatore sano abbiano un ruolo nella riduzione dell'incidenza di malattia.

La maggior parte delle diagnosi dei pazienti entro i primi 24 mesi di vita (figura 7) avviene attraverso lo screening neonatale; in particolare, nel 2021 il 91,4% e nel 2022 l'89,3% delle nuove diagnosi sono avvenute tramite lo screening neonatale, in atto ormai in 19 Regioni italiane su 20, con una copertura superiore al 96% della popolazione neonatale italiana.⁷

La figura 8 mostra che, come già evidenziato negli anni precedenti, una rilevante quota di soggetti diagnosticata fra i 2 e i 17 anni era risultata positiva allo screening neonatale (41,7% nel 2021 e 36,4% nel 2022); è possibile che questi soggetti presentassero test diagnostici inconclusivi nei primi mesi di vita (quindi classificati come soggetti con screening positivo per FC ma diagnosi inconclusiva, CFSPID) e che solo successivamente abbiano presentato le manifestazioni cliniche e, di conseguenza, la conferma diagnostica (positività del test del sudore⁸ e/o analisi genetica) della malattia.

La figura 9 riporta la distribuzione dei neonati con fibrosi cistica diagnosticati per la presenza di ileo da meconio. Nel periodo in esame, sono nati 107 soggetti con FC, di cui 17 diagnosticati per ileo da meconio, pari all'15,9% dei nati. Il dato è in linea con la letteratura.^{2,9,10}

ANNO	NATI VIVI (Fonte Istat)	INCIDENZA PER MALATTIA PER 100.000 NATI VIVI	NATI NELL'ANNO	INCIDENZA
2011	530.770	24,9	132	1 su 4.021
2012	521.855	24,0	125	1 su 4.175
2013	498.172	25,1	125	1 su 3.985
2014	494.550	26,9	133	1 su 3.718
2015	480.292	23,9	115	1 su 4.176
2016	468.345	18,1	85	1 su 5.510
2017	453.628	19,2	87	1 su 5.214
2018	440.780	18,4	81	1 su 5.442
2019	417.617	18,0	75	1 su 5.568
2020	404.892	13,1	53	1 su 7.639
2021	400.249	11,0	44	1 su 9.097
2022	392.598	16,0	63	1 su 6.232
Totale	5.503.745	20,3	1.118	1 su 4.923

Tabella 4. Incidenza di fibrosi cistica in Italia, per anno (2011-2022).
Table 4. Italian CF incidence, per year (2011-2022).

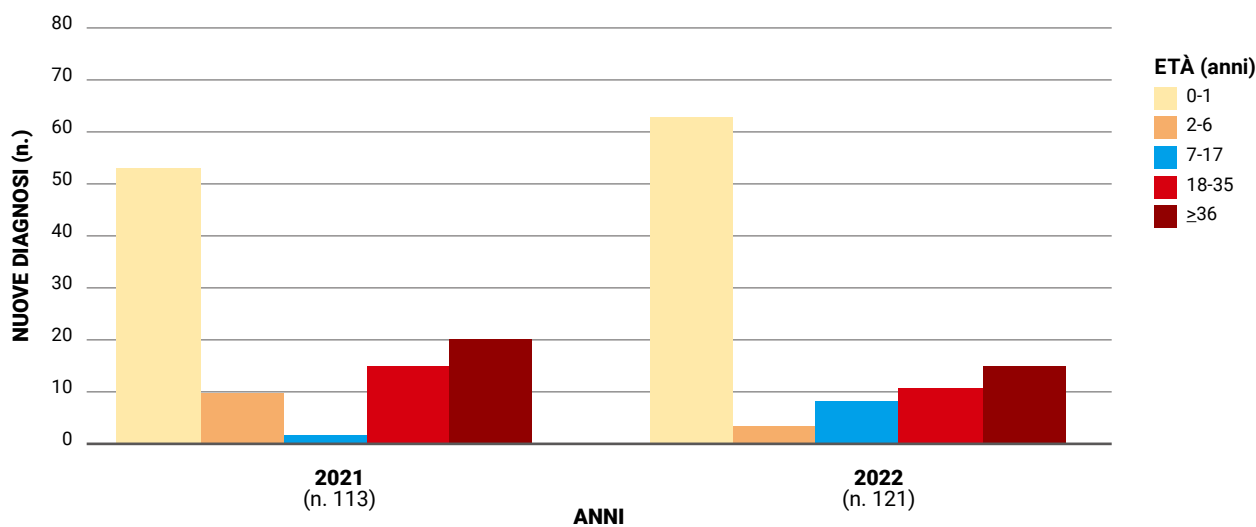


Figura 6. Nuove diagnosi, per età alla diagnosi e per anno. Anni 2021-2022.

Figure 6. Distribution of new diagnoses, by age at diagnosis and year. Period: 2021-2022.

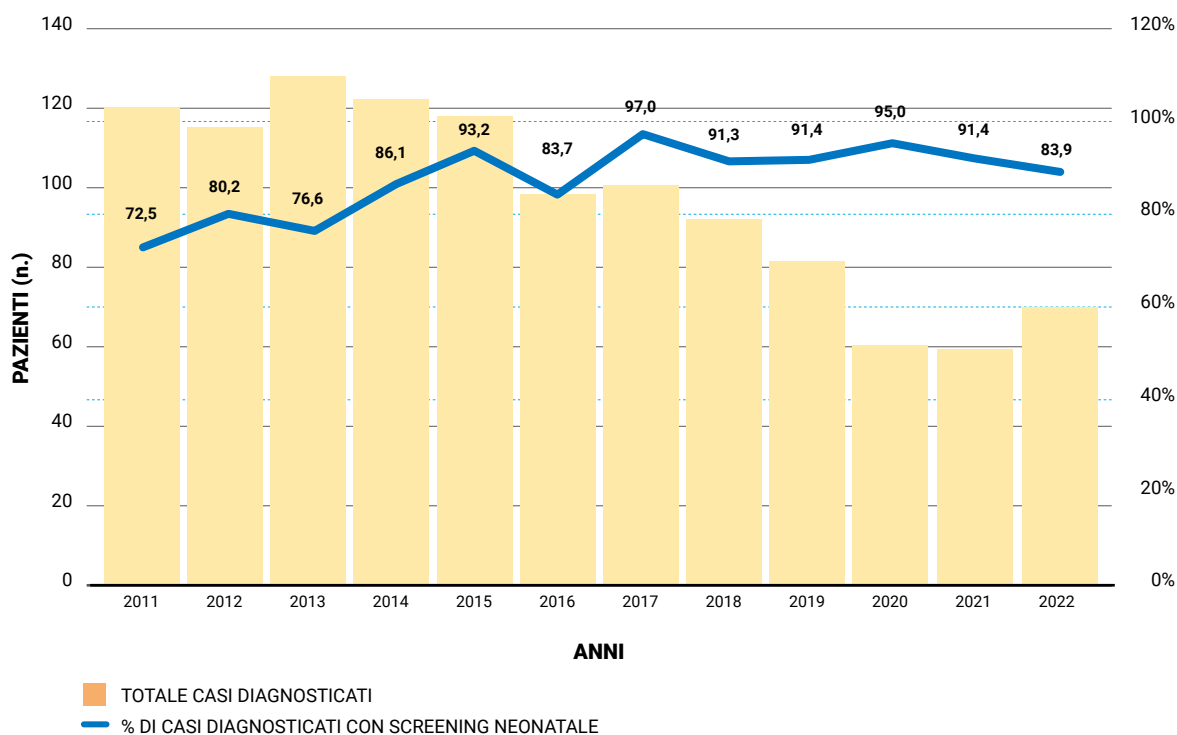


Figura 7. Nuovi casi diagnosticati mediante screening neonatale in bambini di età 0-24 mesi, per anno. Anni 2011-2022.

Figure 7. New diagnosis by neonatal screening distribution in newborn (0-24 months), by year. Period: 2011-2022.

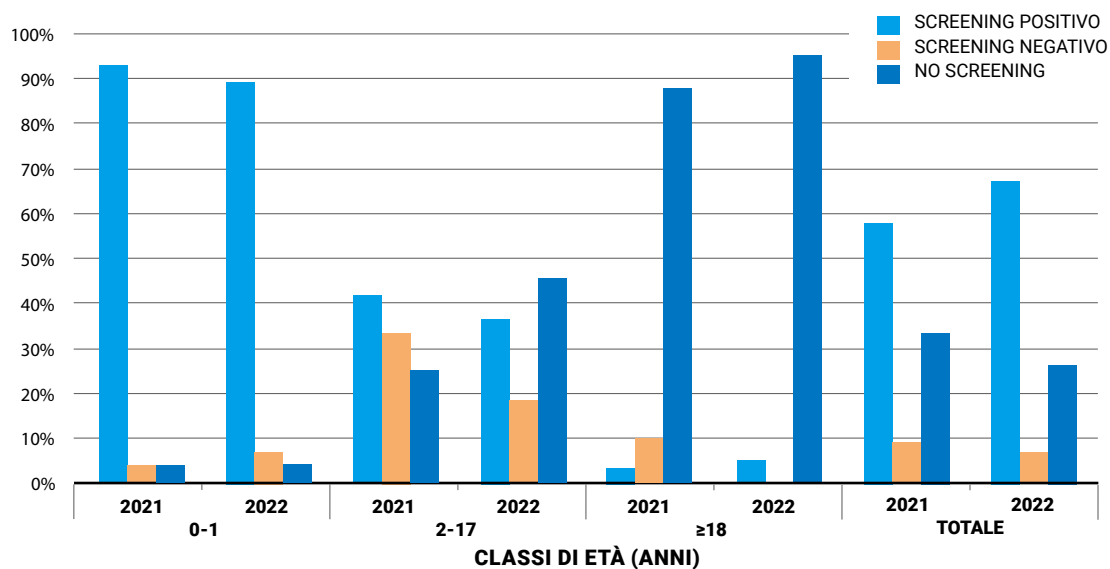


Figura 8. Nuove diagnosi: screening neonatale, per classi di età e anno. Anni 2021-2022.

Figure 8. New diagnosis: newborn' screening, by age and year. Period: 2021-2022.

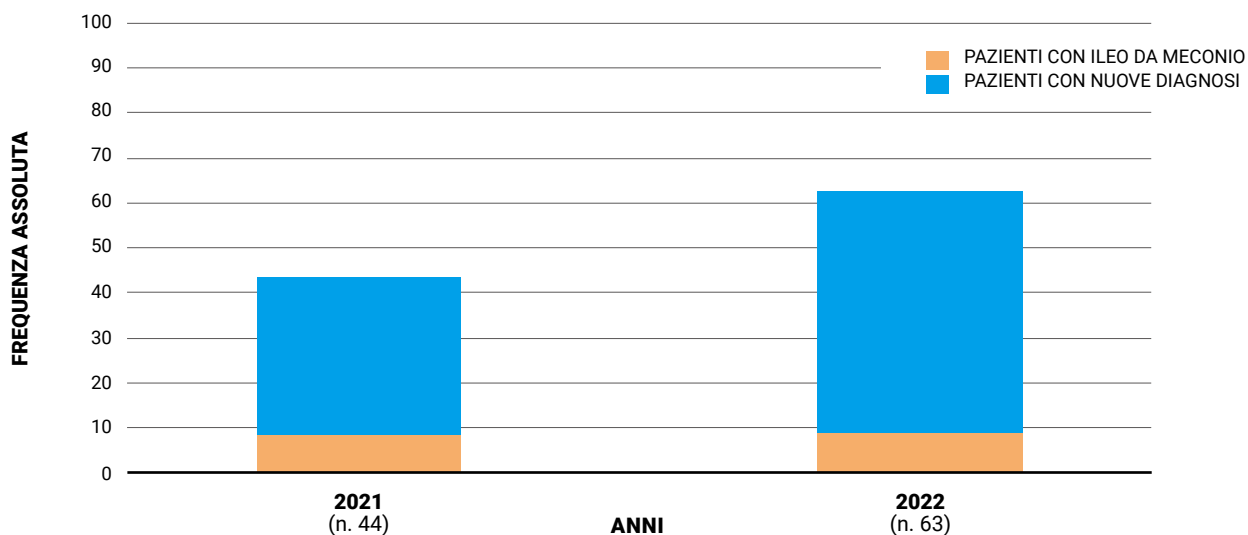


Figura 9. Numerosità (numero di pazienti nati nell'anno) delle nuove diagnosi, per anno di nascita e numerosità dei soggetti con ileo da meconio. Anni 2021-2022.

Figure 9. Number of new diagnosis (newborns in the considered year), by year of birth and number of patients with meconium ileus. Period: 2021-2022.

SEZIONE 4 / GENETICA

SECTION 4 / GENETICS

I dati relativi alla sezione genetica si riferiscono al 2022, in quanto non ci sono differenze evidenti fra i due anni oggetto di questo Rapporto.

La **tabella 5** riporta le mutazioni che hanno una frequenza allelica maggiore o uguale allo 0,5%. Risulta evidente che la mutazione più frequente in Italia è la *F508del*, pari al 44,2% (in linea con la percentuale riportata negli anni precedenti²⁻⁷). Rispetto ai dati del registro europeo,¹¹ in Italia viene identificata una maggior percentuale di pazienti portatori delle mutazioni N1303K (5,4%), G542X (4,6%), 2789+5G>A (2,9%).

La **tabella 6** indica il numero dei pazienti portatori di almeno una mutazione con frequenza allelica $\geq 0,5\%$. Come atteso, si nota che oltre il 68% dei pazienti è

portatore di almeno una mutazione *F508del* del gene *CFTR*. Rispetto ai dati rappresentati nel Rapporto precedente, si è notata un'ulteriore riduzione del numero di pazienti con almeno un allele non identificato (2,4% nel presente Rapporto vs 2,9% nel 2020); il miglioramento osservato continua a essere frutto del lavoro svolto dai Centri che hanno contribuito al perfezionamento del dato in oggetto. Giova, tuttavia, sottolineare che la mancata identificazione di un allele potrebbe dipendere dalla metodica utilizzata per l'identificazione delle alterazioni del gene *CFTR*, ovvero dal livello di approfondimento diagnostico. Alcuni laboratori, infatti, eseguono l'indagine molecolare di primo livello; altri, invece, effettuano un'indagine più approfondita mediante il sequenziamento del gene.

MUTAZIONE	NOME cDNA	NOME PROTEINA	CLASSE DI MUTAZIONE	2022	
				n.	%
F508del	c.1521_1523delCTT	p.Phe508del	2	5375	44,23
N1303K	c.3909C>G	p.Asn1303Lys	2	653	5,37
G542X	c.1624G>T	p.Gly542X	1	560	4,61
2789+5G>A	c.2657+5G>A		5	348	2,86
D1152H	c.3454G>C	p.Asp1152His	4	252	2,07
5T;TG12	c.[1210-12[5];1210-34TG[12]]			240	1,97
W1282X	c.3846G>A	p.Trp1282X	1	232	1,91
2183AA->G	c.2051_2052delAAinsG	p.Lys684SerfsX38	1	223	1,84
1717-1G->A	c.1585-1G>A		1	185	1,52
3849+10kbC->T	c.3718-2477C>T		5	169	1,39
R553X	c.1657C>T	p.Arg1162X	1	142	1,17
R1162X	c.3484C>T	p.Arg553X	1	140	1,15
G85E	c.254G>A	p.Gly85Glu		137	1,13
L1077P	c.3230T>C	p.Leu1077Pro	2	100	0,82
G1244E	c.3731G>A	p.Gly1244Glu	3	90	0,74
R347P	c.1040G>C	p.Arg347Pro	4	88	0,72
4382delA	c.4251delA	p.Glu1418ArgfsX14	6	87	0,72
P5L	c.14C>T	p.Pro5Leu	2	79	0,65
R1066H	c.3197G>A	p.Arg1066His	2	69	0,57
T338I	c.1013C>T	p.Thr338Ile	4	67	0,55
L997F**	c.2991G>C	p.Leu997Phe		62	0,51
4016insT	c.3884_3885insT	p.Ser1297PhefsX5	1	61	0,50
unknown				175	1,44

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

Tabella 5. Mutazioni con frequenza allelica $\geq 0,5\%$ (n. 6.076; alleli 12.152). * Anno 2022.

Table 5. Mutation with allelic frequency $\geq 0.5\%$ (No. 6,076; alleles 12,152). Year 2022.

La **tabella 7** mostra la distribuzione dei pazienti portatori di almeno una delle mutazioni di classe III (*gating mutations*) riscontrata in 196 pazienti, di cui 8 in omozigosi.

La **tabella 8** mostra la frequenza dei soggetti con mutazione *F508del* in omozigosi (20,6%) e in eterozigosi composta (47,4%). Tale frequenza si discosta dai dati europei, i quali mostrano circa il 40% dei soggetti omozigoti e circa il 41% eterozigoti composti per la mutazione *F508del*.¹¹ Inoltre, lo 0,9% dei pazienti presenta mutazioni con funzione residua in omozigosi, mentre l'8,3% in eterozigosi composta (funzione re-

sidua/altro, ma non *F508del*). Complessivamente, il 18% dei pazienti presenta almeno una mutazione con funzione residua.

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

La **tabella 10** mostra il numero e la percentuale di pazienti affetti da FC che ha assunto o meno un farmaco modulatore. In particolare, nel periodo in esame, il 38,35% (2.292/5.977) e il 52,29% (3.178/6077) dei pazienti, rispettivamente, nel 2021 e nel 2022, assume farmaci modulatori.

MUTAZIONE	2022	
	n.	%
F508del	4.126	67,91
N1303K	623	10,25
G542X	528	8,69
2789+5G>A	336	5,53
D1152H	246	4,05
5T;TG12	238	3,92
W1282X	222	3,65
2183AA->G	219	3,60
1717-1G->A	180	2,96
3849+10kbC->T	161	2,65
R553X	138	2,27
R1162X	129	2,12
G85E	133	2,19
L1077P	98	1,61
G1244E	88	1,45
4382delA	85	1,40
R347P	81	1,33
P5L	79	1,30
R1066H	66	1,09
T338I	66	1,09
4016insT	61	1,00
L997F	61	1,00
unknown	151	2,49

Tabella 6. Numero di pazienti portatori di almeno una mutazione con frequenza allelica $\geq 1\%$ (n. 6.077). Anno 2022.

Table 6. Number of patients carrying at least one mutation with an allelic frequency $\geq 1\%$. (No. 6,077). Year 2022.

MUTAZIONE GATING	2022	
	n.	%
G1244E	88	1,4
G178R	40	0,7
G1349D	28	0,5
S549R	23	0,4
S549N	12	0,2
G551D	7	0,1
S1251N	7	0,1
G551S	0	0,0
S1255P	0	0,0

Tabella 7. Numero di pazienti con almeno una delle mutazioni di classe III (*gating mutations*) (n. 205, 3,4%). Anno 2022.

Table 7. Number of patients with at least one class III gating mutation (No. 205, 3.4%). Year 2022.

GENOTIPO	2022	
	n.	%
F508del / Altro*	2.329	38,3
Altri genotipi	1.389	22,9
F508del / F508del	1.249	20,6
F508del / Funzione residua	548	9,0
Funzione residua/Altro*	502	8,3
Funzione residua/Funzione residua	59	1,0
F508del / Funzione Minima	1.545	25,4
Funzione Minima / Funzione Minima	654	10,8
Funzione Minima / Altro**	2.490	41,0
Funzione Residua / Altro**	1.050	17,3
F508del / Gating	110	1,8
Gating / Altro**	198	3,3
F508del / Unknown	50	0,8

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

**Include tutte le altre mutazioni non *F508del* né funzione residua né funzione minima

Tabella 8. Prevalenza dei pazienti con mutazione *F508del* e funzione residua in omozigosi ed eterozigosi composta (n. 6.076). Anno 2022.

Table 8. Prevalence of homozygous and compound heterozygous patients *F508del* carriers and residual function carriers (No. 6,076). Year 2022.

MUTAZIONE TIPO "STOP"	2022	
	n.	%
G542X	528	8,7
W1282X	222	3,7
R553X	138	2,3
R1162X	129	2,1
E585X	54	0,9
R1158X	52	0,9
E831X	29	0,5
S1455X	22	0,4
Q1476X	13	0,2
R709X	11	0,2
L732X	10	0,2
Y849X	9	0,1
R785X	9	0,1
Q220X	8	0,1

NOTA: Omozigosi (mutazione stop/mutazione stop): 61

Tabella 9. Numero di pazienti portatori di almeno una delle mutazioni "non senso" (*stop codon*) (n. 1.234; 20,3%) con frequenza allelica $\geq 0,1\%$ (n. 6.076). Anno 2022.

Table 9. Number of patients with at least one "non-sense" mutation (*stop codon*) (No. 1,234; 20.3%) with allelic frequency $\geq 0.1\%$ (No. 6,076). Year 2022.

FARMACI MODULATORI		PAZIENTI PEDIATRICI				PAZIENTI ADULTI				TOTALE			
		Sì		No		Sì		No		Sì		No	
		n.	%	n.	%	n.	%	n.	%	n.	%	n.	%
Ivacaftor	2021	63	1,05	2.167	36,26	130	2,18	3.617	60,52	193	3,23	5.784	96,77
	2022	53	0,87	2.164	35,61	104	1,71	3.756	61,81	157	2,58	5.920	97,42
Lumcaftor / Ivacaftor	2021	176	2,94	2.054	34,37	184	3,08	3.563	59,61	660	6,02	5.617	93,98
	2022	124	2,04	2.093	34,44	37	0,61	3.823	62,91	161	2,65	5.616	97,35
Tezacaftor / Ivacaftor	2021	10	0,17	2.220	37,14	104	1,74	3.643	60,95	114	1,91	5.863	98,09
	2022	10	0,16	2.207	37,14	68	1,12	3.792	62,40	78	1,28	5.999	98,72
Elexacaftor / Tezacaftor / Ivacaftor	2021	217	3,63	2.013	33,68	1.090	18,24	2.657	44,45	1.307	21,87	4.670	78,13
	2022	579	9,53	1.638	26,95	1.805	29,70	2.055	33,82	2.384	39,23	3.693	60,77
Other	2021	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00
	2022	0	0,00	2.217	36,48	1	0,02	3.859	63,50	1	0,02	6.076	99,98

Tabella 10. Numero e percentuale di pazienti in età pediatrica e adulta in terapia con un farmaco modulatore nel 2021 e nel 2022.

Table 10. Number and percentage of patients undergoing modulator treatment in 2021 and in 2022.

SEZIONE 5 / FUNZIONE RESPIRATORIA

SECTION 5 / LUNG FUNCTION

La funzione polmonare è un importante indicatore clinico della salute delle persone con FC. Questa sezione fornisce informazioni sulle tendenze della funzione polmonare in base all'età per i pazienti che non hanno mai subito un trapianto di polmone. L'indicatore principale è il percento del predetto del Volume Espiratorio Forzato nel 1° secondo (ppFEV₁) misurato utilizzando le equazioni di riferimento della Global Lung Initiative¹² per età e sesso.

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

La funzione respiratoria è classificata come:

- **gravemente compromessa** quando il ppFEV₁ è <40% (*severe*);
- **compromessa in grado moderato** con ppFEV₁ tra 40% e 70% (*moderate*);
- **normale/mild** con ppFEV₁ superiore al 70% (*mild/normal*).

Nella **figura 10** sono riportati i valori medi per ppFEV₁ nelle diverse classi di età per gli anni 2011-2022: l'andamento della curva descrive la progressi-

va riduzione dopo la terza decade di vita. La sovrapposizione delle curve negli anni oggetto dell'analisi mostra un miglioramento progressivo della funzione polmonare in tutte le età. In particolare, si sottolinea che nelle classi di età superiori a 18 anni, negli anni 2021 e 2022, il valore mediano di ppFEV₁ è superiore al 70%. Questo fenomeno coincide con l'immissione in commercio e il progressivo utilizzo del modulatore di CFTR ETI (si rimanda alla **tabella 10**).

La **figura 11** descrive la distribuzione dei pazienti in età pediatrica e adulta per fasce di gravità. In particolare, nel periodo in esame, per i pazienti di età compresa fra i 6 e i 17 anni, il 92,3% dei pazienti (nel 2021) e il 93,8 (nel 2022) ha un valore di ppFEV₁ uguale o superiore al 70%, mentre la percentuale di soggetti con funzione respiratoria gravemente compromessa (ppFEV₁ <40%) è pari allo 0,9% e 0,3% nei due anni, rispettivamente. Si ricorda che la disponibilità della terapia con modulatori della CFTR ad alta efficacia nella fascia di età 6-11 anni è iniziata a settembre 2022, mentre per il gruppo 12-17 anni era iniziata a luglio 2021.

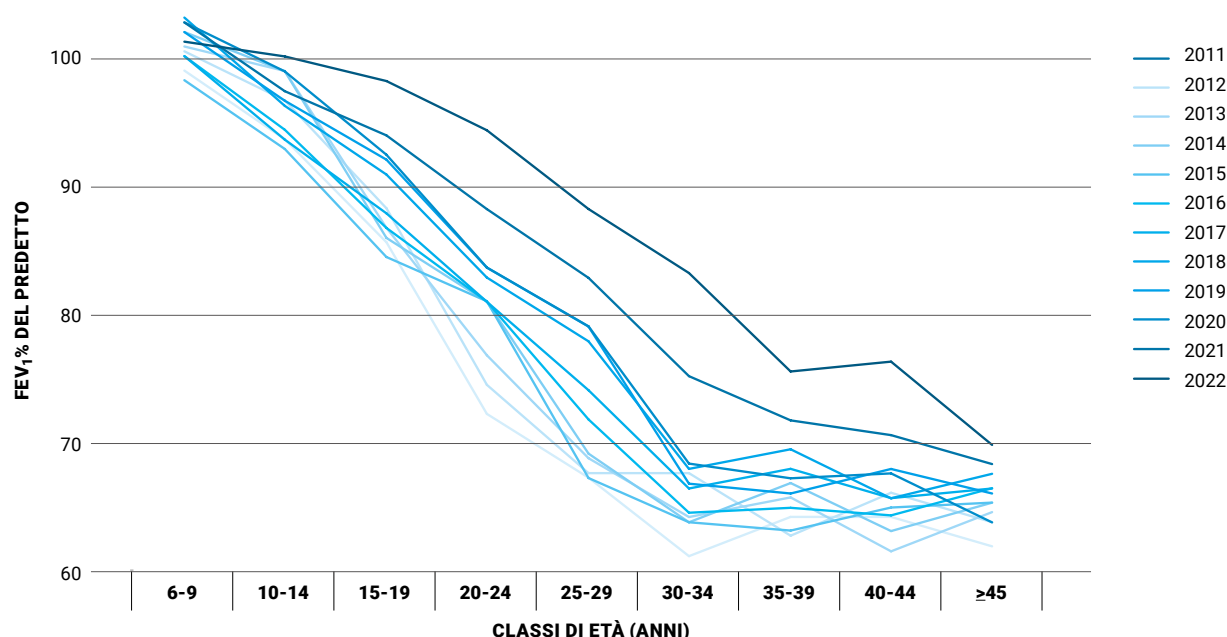


Figura 10. ppFEV₁: valori medi per classi di età in pazienti di età ≥6 anni non sottoposti a trapianto polmonare. Anni 2011-2022.

Figure 10. ppFEV₁: median values by age classes in patients aged ≥6 years who have never had a lung transplant. Years 2011-2022.

Nella **figura 12**, che riporta la distribuzione dei valori di ppFEV₁ per fasce di gravità e di età per il solo 2022, è evidente la progressiva riduzione della quota di soggetti con funzione respiratoria normale/mild (ppFEV₁ ≥70%) pari all'89,2% nella fascia di età 18-21 anni e al 54% dei soggetti di età superiore o uguale ai 38 anni. Contemporaneamente, la quota di pazienti con grave compromissione respiratoria (ppFEV₁ <40%) aumenta progressivamente fino al 9,5%.

Nella **figura 13** viene invece mostrata, mediante violin plot e box plot, per il 2021 e il 2022 la distribuzio-

ne dei valori di ppFEV₁ per le classi di età 6-11, 12-18 e >18 anni. Nel 2022, la mediana di ppFEV₁ è del 100,8%, tra gli individui di età compresa tra 6 e 12 anni, senza variazioni rispetto al 2021, e 99,9% nell'età compresa fra 12 e 17 anni, con un incremento del 4,3%. La metà degli adulti ha un ppFEV₁ uguale o superiore all'83,8% (valore mediano di ppFEV₁), presentando quindi una malattia lieve; anche questo valore è incrementato del 4,1% tra 2021 e 2022. Tuttavia, si osserva un'ampia variazione nella funzione polmonare tra gli adulti con circa un quarto dei pazienti aventi un ppFEV₁ inferiore al 62,3%

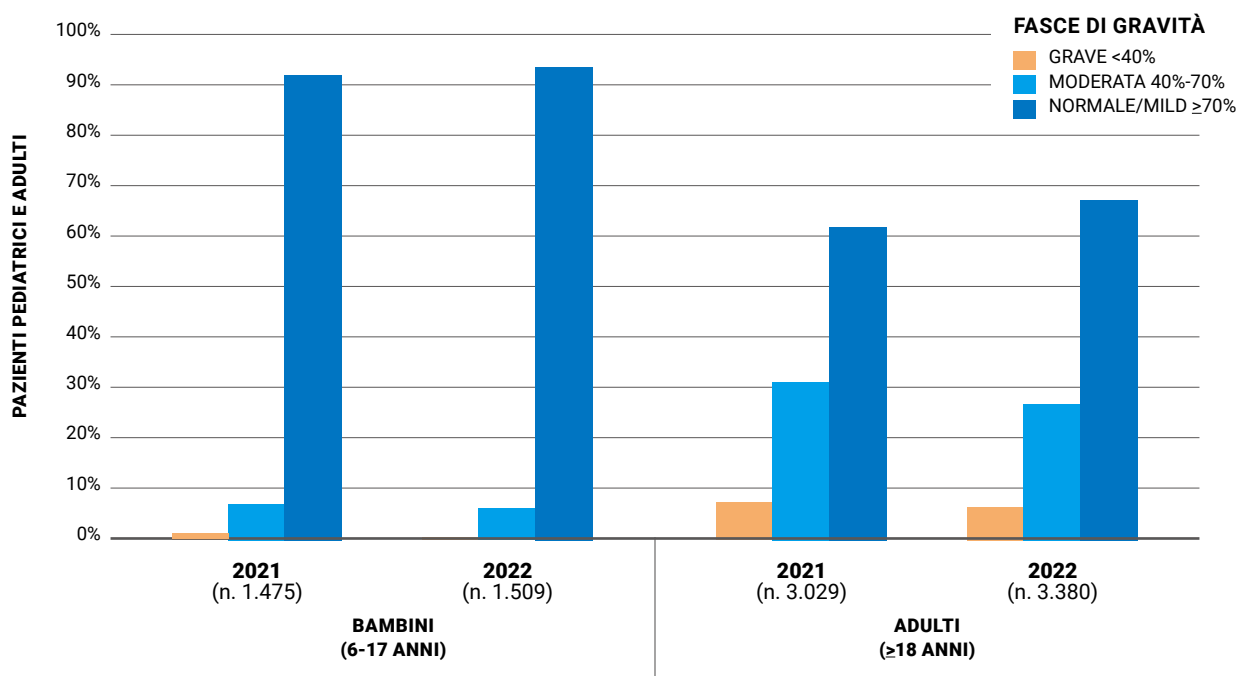


Figura 11. Distribuzione dei pazienti pediatrici (6-17 anni) e adulti (≥18 anni), per fasce di gravità della malattia. Anni 2021 e 2022.
Figure 11. Distribution of patients aged 6-17 years and ≥18 years, by class of disease severity. Period: 2021-2022.

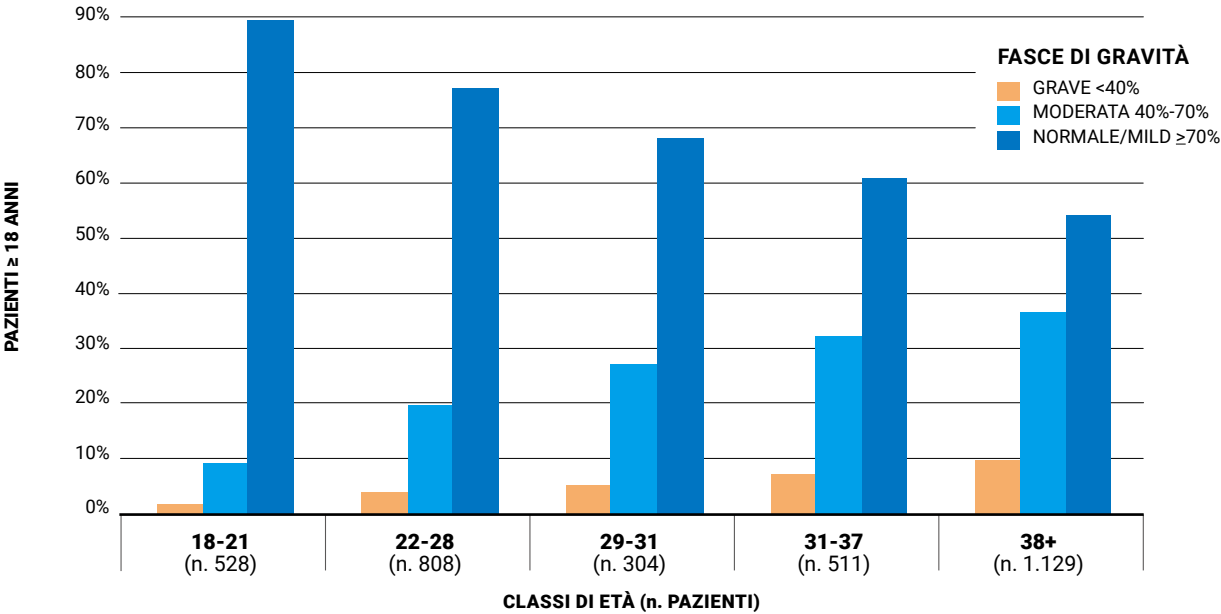


Figura 12. Distribuzione dei pazienti adulti (≥18 anni), per fasce di gravità e classi di età. Anno 2022.
Figure 12. Distribution of patients aged ≥18 years, by class of disease severity and age group. Year 2022.

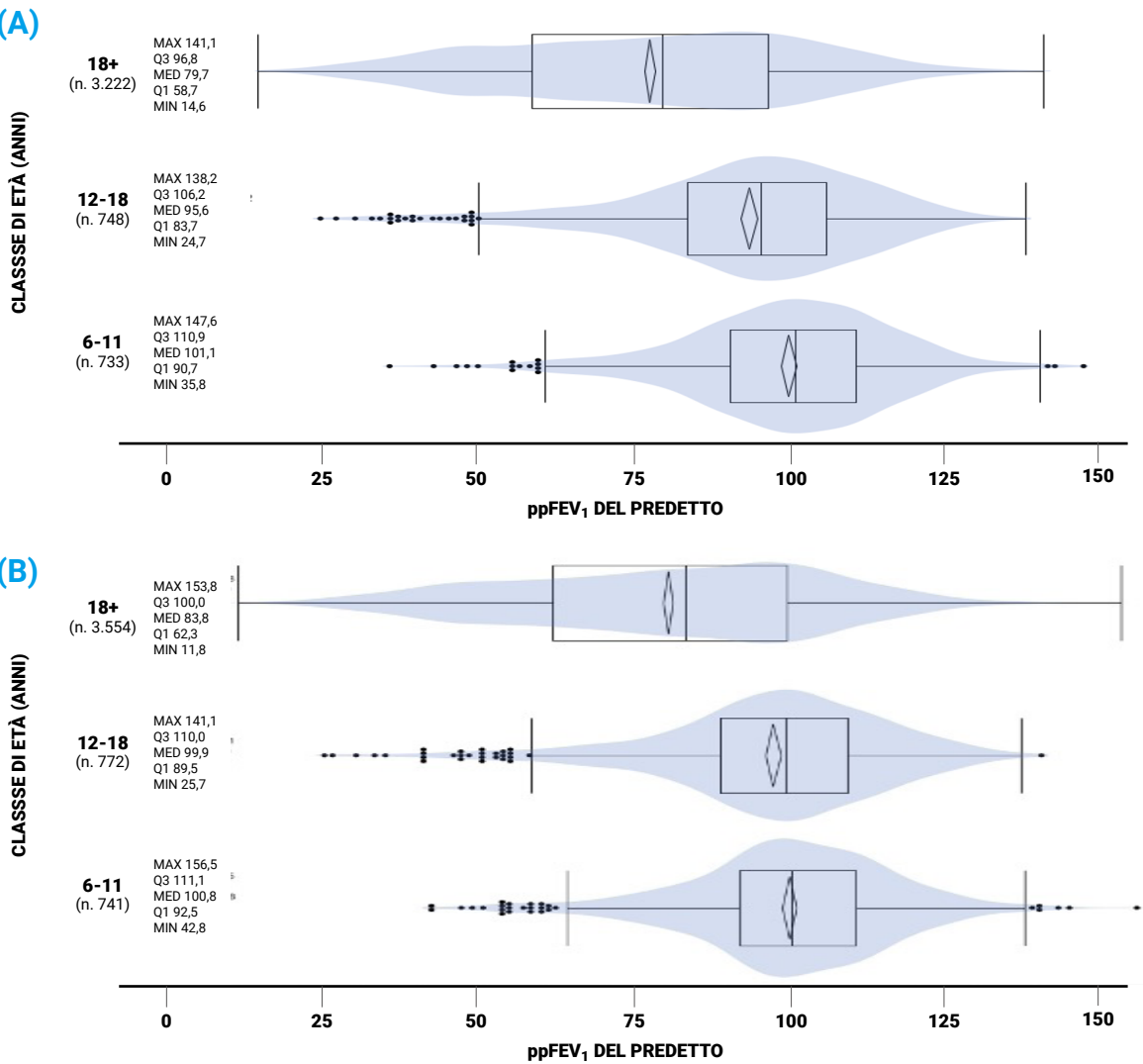


Figura 13. Valori di ppFEV₁ nei pazienti appartenenti alle fasce di età 6-11, 12-17 e ≥18 anni. (A) anno 2021; (B) anno 2022.
Figure 13. ppFEV₁ for patients included in 6-11, 12-17, and ≥18-year age groups. (A) year 2021; (B) year 2022..

SEZIONE 6 / NUTRIZIONE

SECTION 6 / NUTRITION

Gli indicatori presi in considerazione per valutare lo stato nutrizionale dei pazienti sono in linea le linee guida e con quelli degli altri registri di patologia e sono stati:

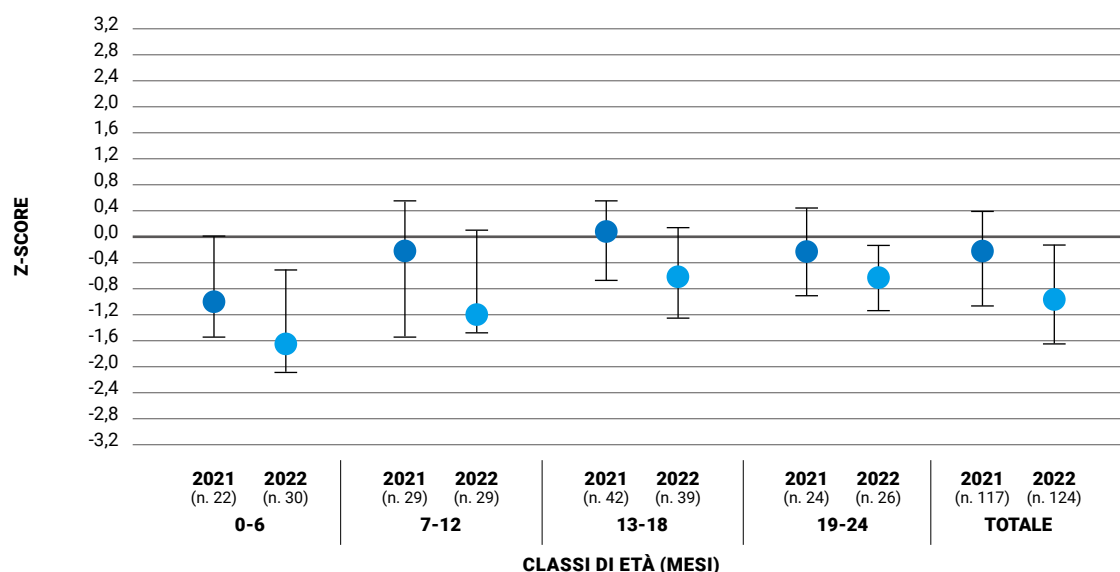
- il peso per lunghezza e la lunghezza per età per i bambini di età inferiore ai 24 mesi (**figura 14-17**);
- l'indice di massa corporea (IMC), espresso come kg/m^2 , per i pazienti di età maggiore di 2 anni.

Gli indicatori sono stati standardizzati mediante il calcolo degli z-score, utilizzando le tabelle di crescita del CDC (WHO Growth standard¹³ per i pazienti di età inferiore a 2 anni e CDC Growth Charts¹⁴ per i pazienti di età superiore ai 2 anni). Lo z-score indica lo scostamento del valore, in numero di deviazioni standard, dell'indicatore rilevato nel paziente rispetto al valore medio relativo a una popolazione di riferimento, a parità di età e sesso. Z-score negativi indicano valori inferiori alla media dei parametri considerati (peso, altezza e IMC) della popolazione di riferimento; z-score positivi indicano, invece, valori superiori alla media dei parametri della popolazione di riferimento. In una popolazione in buono stato di salute, la mediana degli z-score dovrebbe essere prossima al valore zero.

Le statistiche descrittive riportano i valori delle mi-

sure prese in considerazione per classi di età relative alla mediana, al 25° e al 75° percentile (o quartili). I neonati affetti da FC hanno un ridotto peso alla nascita rispetto alla media¹⁴⁻¹⁶ e possono presentare insufficienza pancreatica, quindi mancata crescita ponderale, già al momento della diagnosi. Il dato dei primi sei mesi riflette il breve periodo intercorso dalla diagnosi e dall'inizio della terapia appropriata. Il recupero del peso rispetto alla lunghezza avviene entro il primo anno di vita nella maggior parte dei pazienti: per i due anni di studio, così come per gli anni precedenti, la mediana degli z-score passa da valori negativi nei primi sei mesi di vita a valori intorno allo zero nei mesi successivi.

Dalla **figura 15** emerge che la quota di neonati al di sotto del 10° percentile (scelto per la sua correlazione al rischio nutrizionale), varia dal 36,4 del 2021 al 63,3 del 2022. Inoltre, come si osserva dalla figura, la percentuale di pazienti con peso per lunghezza al di sotto del 10° percentile tende a diminuire solo dopo il primo anno di vita e ad accompagnarsi a un graduale aumento della quota di bambini al di sopra del 50° percentile.



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

Figura 14. Z-score del peso per lunghezza nei pazienti di età 0-24 mesi: quartili per classi di età (in mesi) e per anno. Anni 2021-2022.

Figure 14. Weight for length z-score (0-24 months): quartiles, by age group (in months) and year. Period: 2021-2022.

Dalle **figure 16 e 17** si evince che, nei primi 2 anni di età, più del 20% dei bambini con FC ha valori di lunghezza per età inferiori rispetto alla popolazione di riferimento.

Dalla **figura 18** si nota che, come sottolineato per gli anni precedenti,¹⁻⁶ il valore mediano per tutte le classi di età è prossimo allo zero; ciò si traduce in uno stato di nutrizione adeguato. Per i soggetti adulti l'indicatore è l'IMC (BMI, kg/m²), il cui valore ideale è 23 per i soggetti di sesso maschile e 22 per i soggetti di sesso femminile.

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

Considerando come ottimale un IMC di 23 kg/m² per i maschi e di 22 kg/m² per le femmine,^{13,14} per entrambi i sessi si osserva una percentuale di pazienti con un IMC sottopeso (**figura 21**) tra le pazienti di sesso femminile (9,9% nel 2021 e 9,4% nel 2022) rispetto a quelli di sesso maschile (5,2% nel 2021 e 5,0% nel 2022). Nel sesso femminile prevalgono anche le persone con IMC normale, laddove nel sesso maschile si osserva una percentuale elevata e crescente di soggetti sovrappeso od obesi.

I grafici che seguono (**figure 22 e 23**) presentano la relazione tra lo stato nutrizionale e il ppFEV₁ sia per i pazienti pediatrici sia per gli adulti.

L'importanza di un buono stato nutrizionale per mantenere una normale funzione respiratoria è ormai ben nota per i pazienti affetti da FC di tutte le età. Mentre nella popolazione pediatrica viene mantenuta una buona funzione respiratoria (valore mediano di FEV1pp > 80%) anche per valori di percentili di IMC inferiore all'ideale (il 50° percentile) (**figura 22**), nella popolazione adulta (**figura 23**) è più evidente l'influsso dello stato nutrizionale sul valore di funzione respiratoria: il valore medio di ppFEV₁ è superiore al 70% nei pazienti con IMC nella norma, sia per i maschi sia per le femmine; al contrario, in presenza di malnutrizione (IMC <18,5) il valore mediano di ppFEV₁ è inferiore al 70%.

La **figura 24** riporta la distribuzione dei pazienti malnutriti di età compresa tra i 2 e i 17 anni, per sesso. In generale, per i maschi il periodo adolescenziale risulta il più critico; infatti, come rilevato nei Rapporti RIFC precedenti,²⁻⁶ fra gli adolescenti (12-17 anni), la prevalenza di maschi malnutriti è maggiore rispetto alla prevalenza delle femmine malnutrite. Nel biennio in esame, fra i bambini di 2-7 anni, la prevalenza delle bambine malnutrite è inferiore a quella dei maschi; fra i bambini di 8-11 anni, non si osservano differenze fra i due gruppi.

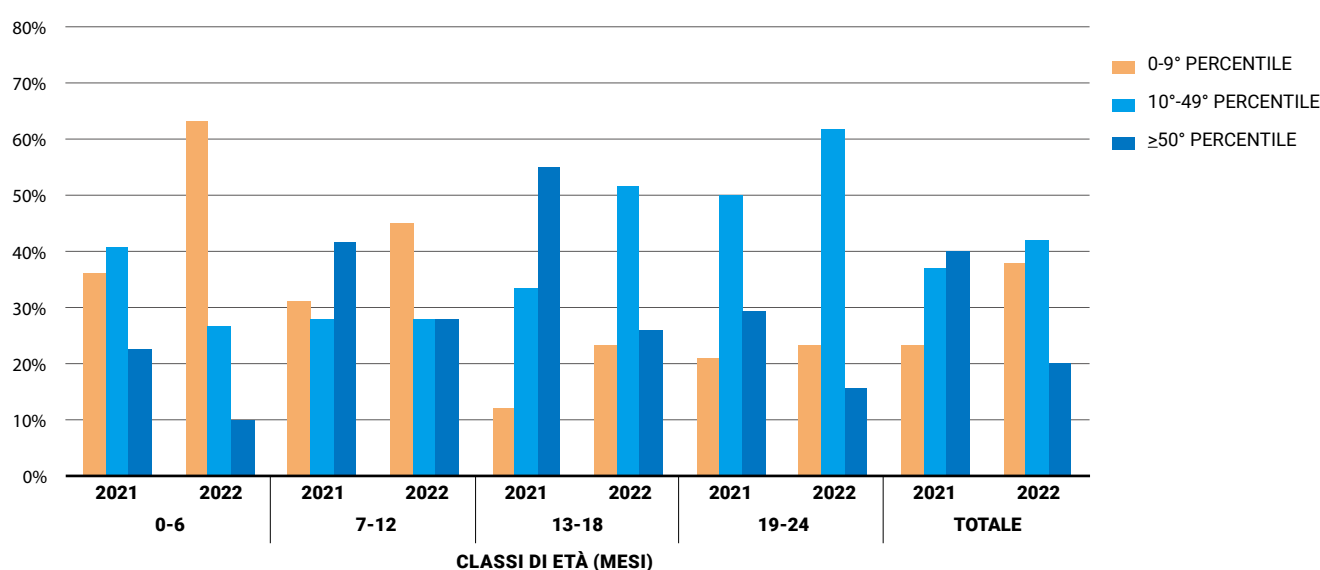
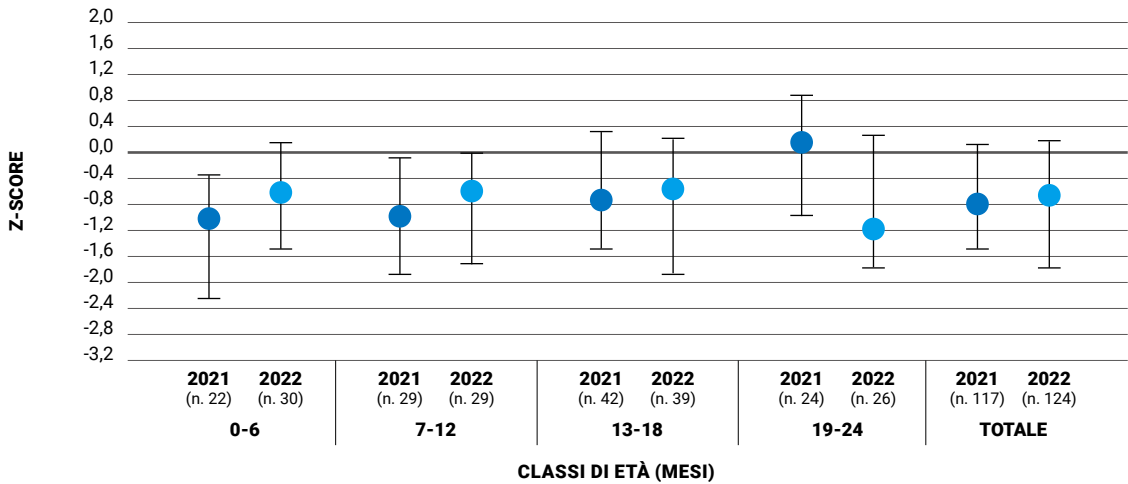


Figura 15. Z-score del peso per lunghezza nei pazienti di età 0-24 mesi: percentili, per classi di età (in mesi) e per anno. Anni 2021-2022.

Figure 15. Weight for length z-score (0-24 months): percentiles, by age group (in months) and year. Period: 2021-2022.



NOTA: Il pallino indica la mediana, i trattini orizzontali inferiori e superiori rappresentano, rispettivamente, il 25° e il 75° percentile.
Figura 16. Z-score della lunghezza per età nei pazienti di 0-24 mesi: quartili, per classi di età (in mesi) e anno. Anni 2021-2022.
Figure 16. Weight for length z-score (0-24 months): quartiles, by age group (in months) and year. Period: 2021-2022.

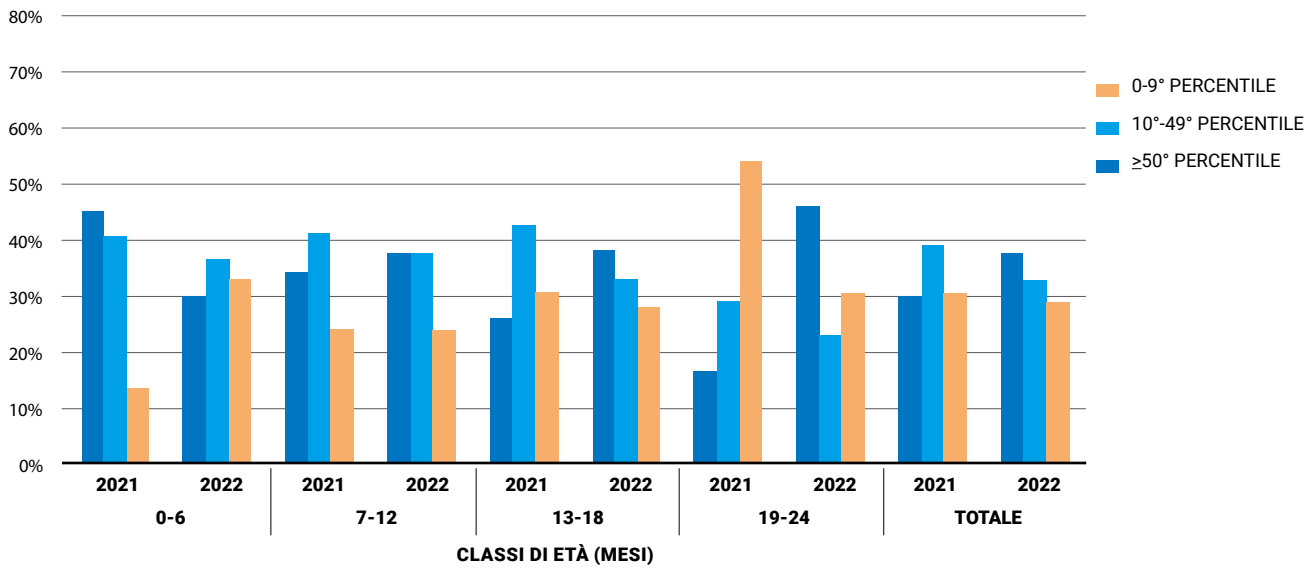
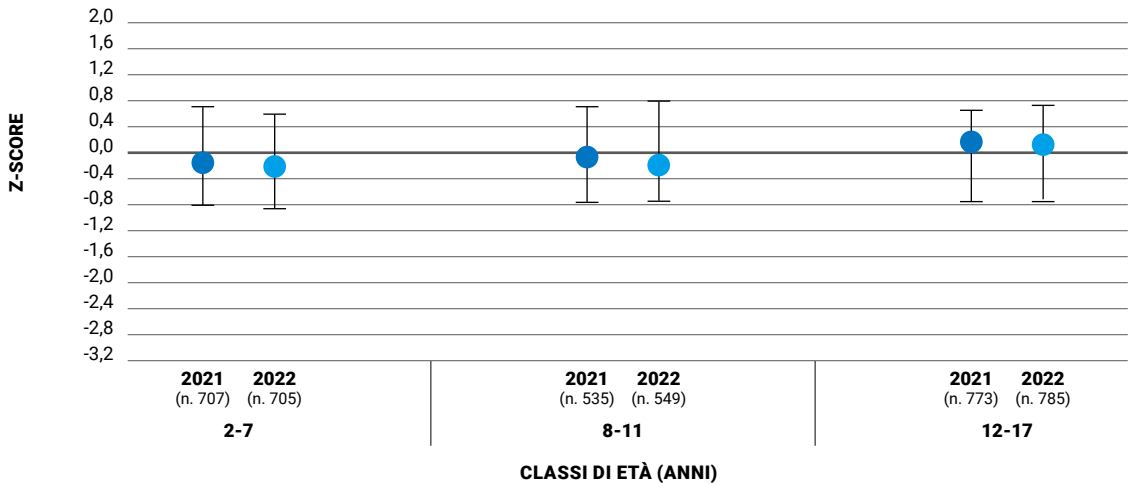
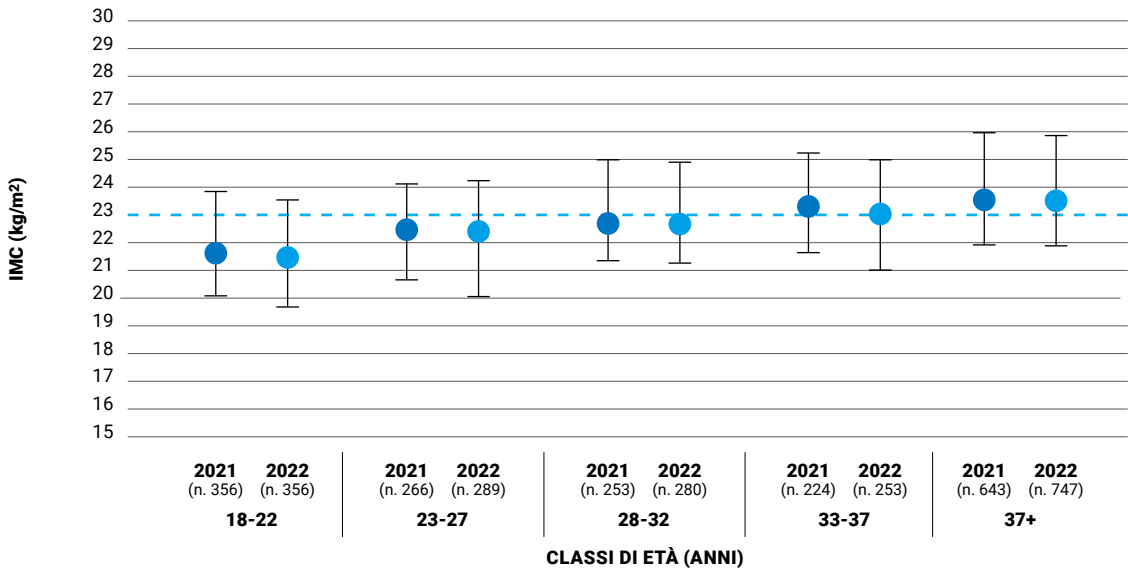


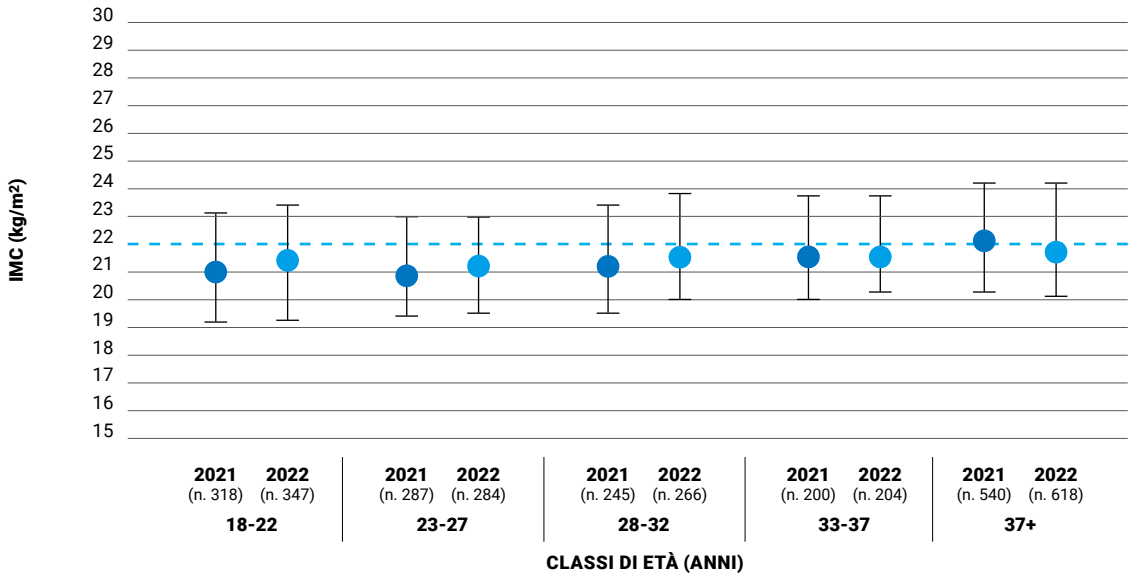
Figura 17. Z-score della lunghezza per età nei pazienti 0-24 mesi: percentili, per classi di età (in mesi) e per anno. Anni 2021-2022.
Figure 17. Length for age z-score (0-24 months): percentiles, by age group (in months) and year. Period: 2021-2022.



NOTA: Il pallino indica la mediana, i trattini orizzontali inferiori e superiori rappresentano, rispettivamente, il 25° e il 75° percentile.
Figura 18. Z-score dell'indice di massa corporea in pazienti di età 2-17 anni: quartili, per anno e classi di età. Anni 2021-2022.
Figure 18. Z-score of body mass index in patients aged 2-17 years: quartiles, by age group and year. Period: 2021-2022.



NOTA: Il pallino indica la mediana, i trattini orizzontali inferiori e superiori rappresentano, rispettivamente, il 25° e il 75° percentile.
Figura 19. Indice di massa corporea nei pazienti maschi di età ≥18 anni: quartili, per classi di età e anno. Anni 2021-2022.
Figure 19. Body mass index for male patients aged ≥18 years: quartiles, by age group and year. Period: 2021-2022.



NOTA: Il pallino indica la mediana, i trattini orizzontali inferiori e superiori rappresentano, rispettivamente, il 25° e il 75° percentile.
Figura 20. Indice di massa corporea nelle pazienti femmine di età ≥18 anni: quartili, per classi di età e anno. Anni 2021-2022.
Figure 20. Body mass index for female patients aged ≥18 years: quartiles, by age group and year. Period: 2021-2022.

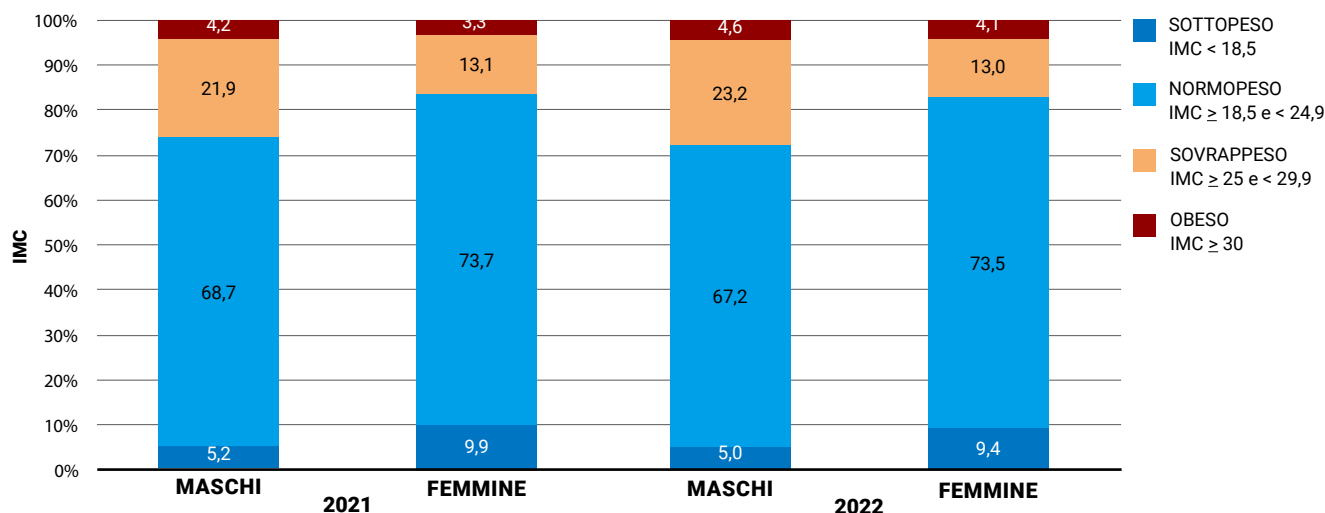


Figura 21. Distribuzione IMC in pazienti di età ≥18 anni, per sesso in base alla classificazione CDC. Anni 2021-2022.
Figure 21. BMI distribution in patients aged ≥18 years, by sex according to CDC classification. Period: 2021-2022.

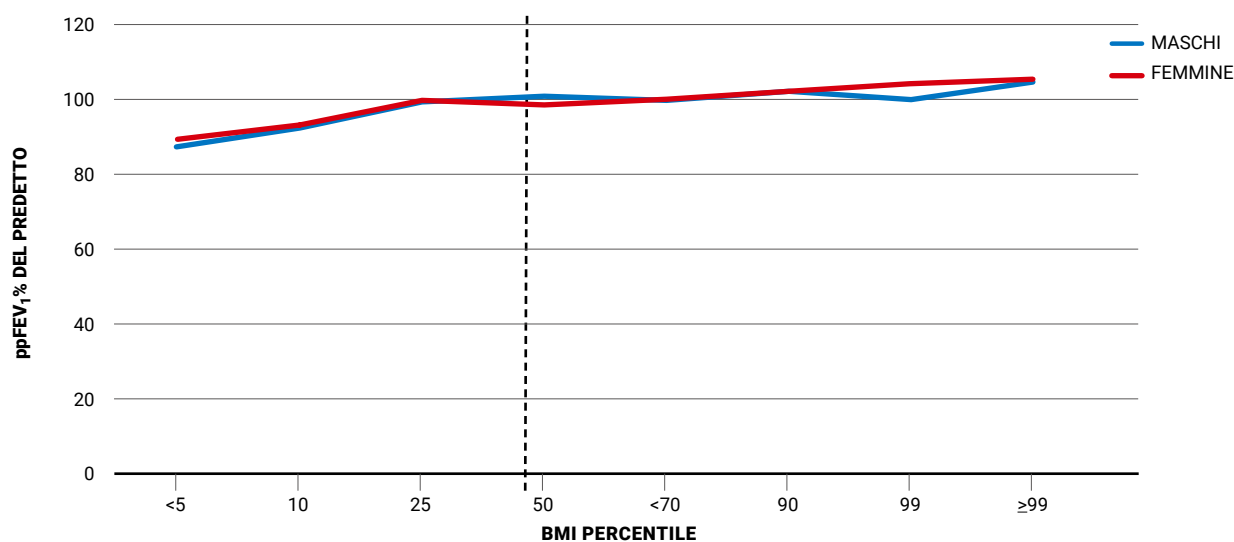


Figura 22. ppFEV₁% medio vs percentile degli indici di massa corporea in pazienti di età <18 anni. Anno 2022.
Figure 22. ppFEV₁% vs body mass index percentiles (patients aged <18 years). Year 2022.

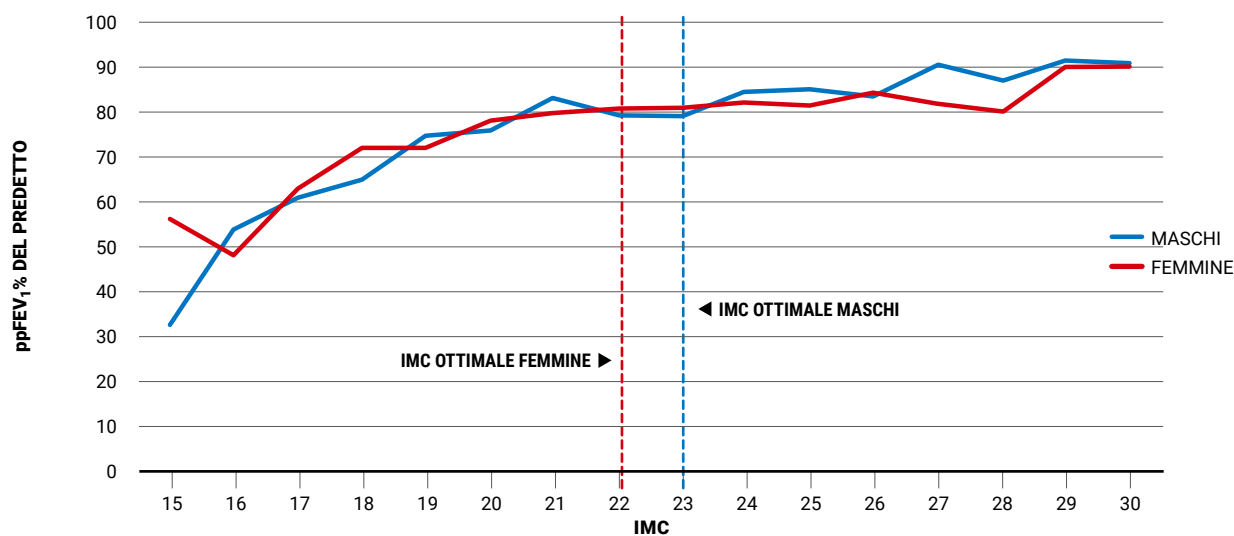


Figura 23. FEV₁% medio vs indici di massa corporea in pazienti di età ≥18 anni. Anno 2022.
Figure 23. FEV₁% vs body mass index percentiles (patients aged ≥18 years). Year 2022.

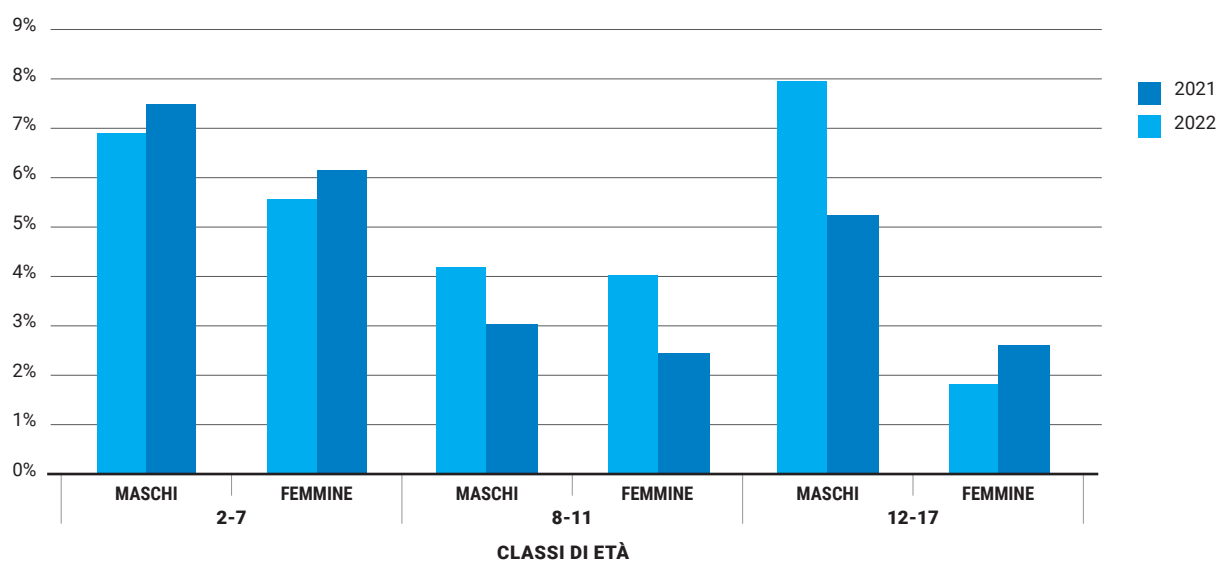


Figura 24. Pazienti malnutriti (z-score dell'indice di massa corporea <-2 SD) di età compresa fra 2 e 17 anni, per sesso e anno. Anni 2021-2022.
Figure 24. Percentage of malnourished patients (z-score of body mass index <-2 SD) aged 2-17 years, by gender and year. Period: 2021-2022.

SEZIONE 7 / COMPLICANZE

SECTION 7 / COMPLICATIONS

Il continuo miglioramento della qualità dei dati e la conseguente riduzione dei dati *missing* rispetto agli anni precedenti,²⁻⁶ attualmente compresi fra lo 0,5% e l'1,9%, permettono di trarre stime stabili circa la prevalenza delle complicanze nel gruppo di pazienti affetti da FC in Italia. Questi dati sono presentati nella **figura 25**. Nella popolazione pediatrica, la complicanza più frequente è l'epatopatia, presente nel 21,2% dei soggetti, mentre la frequenza delle altre complicanze non supera l'1%, tranne il diabete, che è presente nel 3,6% dei soggetti.

Anche nella popolazione adulta la complicanza più frequente è l'epatopatia, presente nel 41,3% dei soggetti, seguita dal diabete, nel 24,2% dei soggetti. L'indicatore sull'insufficienza pancreatica viene calcolato per *proxy*: viene utilizzato il dato "in terapia sostitutiva con enzimi pancreatici". La prevalenza dei pazienti "pancreas insufficienti" è inferiore rispetto a quella indicata in altri registri,^{17,18} verosimilmente come conseguenza della diversità genetica fra le diverse popolazioni. Come già messo in evidenza in precedenza, dal 2015, con il recupero della quasi totalità dei dati *missing*, la percentuale di pazienti con insufficienza pancreatica è costante e si assesta intorno al 66,5%.

ABPA

PAZIENTI PEDIATRICI 1,0

PAZIENTI ADULTI 2,1

DIABETE

PAZIENTI PEDIATRICI 3,6

PAZIENTI ADULTI 24,2

PNEUMOTORACE

PAZIENTI PEDIATRICI 0,1

PAZIENTI ADULTI 0,2

EPATOPATIA

PAZIENTI PEDIATRICI 1,2 21,2

PAZIENTI ADULTI 2,7 41,3

EMOTTISI

PAZIENTI PEDIATRICI 0,6

PAZIENTI ADULTI 3,4

TUMORI MALIGNI

PAZIENTI PEDIATRICI 0,4

PAZIENTI ADULTI 0,8

PREVALENZA
PREVALENZA CON CIRROSI
PREVALENZA SENZA CIRROSI
MISSING

0% 5% 10% 15% 20% 25% 30% 35% 40% 45%

Figura 25. Prevalenza delle complicanze più comuni in pazienti pediatrici (0-17 anni; n. 2.217) e adulti (≥18 anni; n. 3.860). Anno 2022.

Figure 25. Prevalence of the most common complications in paediatric (0-17 years; No. 2,217) and adult (≥18 years; No. 3,860) patients. Year 2022.



Figura 26. Distribuzione dei pazienti con e senza insufficienza pancreatica, per anno. Anni 2011-2022.
Figure 26. Distribution of patients with pancreatic insufficiency and sufficiency per year. Period: 2011-2022.

INSUFFICIENZA PANCREATICA
SUFFICIENZA PANCREATICA
MISSING

SEZIONE 8 / TRAPIANTI

SECTION 8 / TRANSPLANTS

La **figura 27** riporta il numero di pazienti sottoposti a trapianto bipolmonare nel periodo in esame. Complessivamente, sono stati registrati 27 trapianti bipolmonari: 15 nel 2021 e 13 nel 2022. I pazienti sottoposti a trapianto hanno un'età mediana di 29,1 anni nel 2021 e 35,4 anni nel 2022. Il range di età al trapianto nei due anni in esame va dai 16,9 anni ai 62,5

nel 2021 e dai 15,5 anni ai 47,9 anni nel 2022. Il tempo mediano di attesa è stato di 9,4 mesi nel 2021 e di 11,6 mesi nel 2022.

Si conferma il dato secondo cui la maggior parte degli interventi è eseguito presso centri operanti al Nord Italia (principalmente Milano e Padova) (**figura 28**).

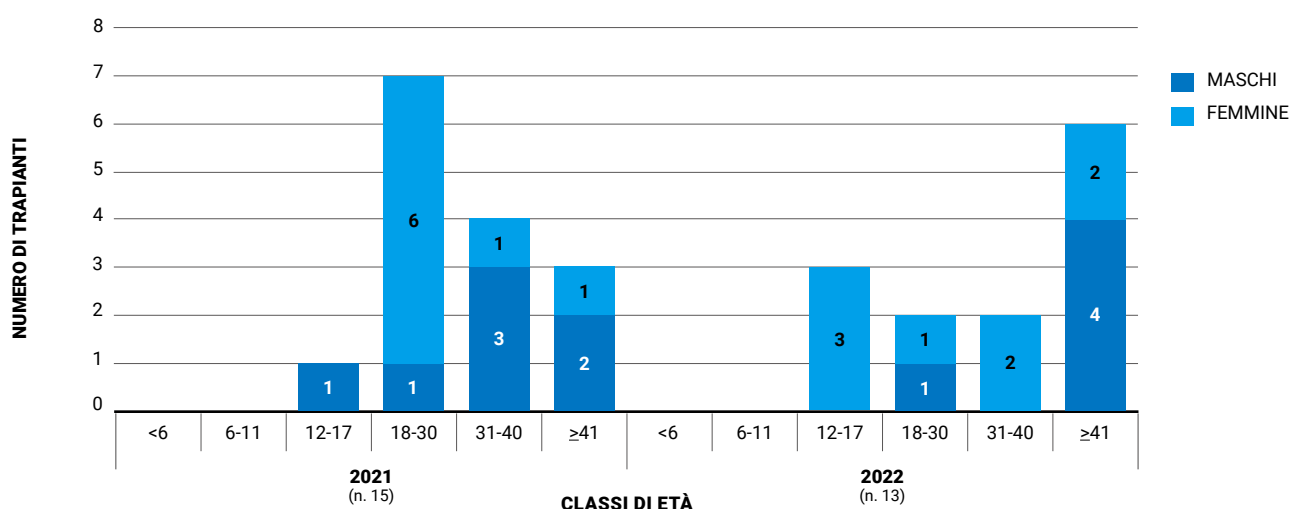


Figura 27. Numero di trapianti bipolmonari eseguiti nell'anno, per classi di età e sesso. Anni 2021-2022.

Figure 27. Number of patients with a double lung transplant, by age and sex. Period: 2021-2022.

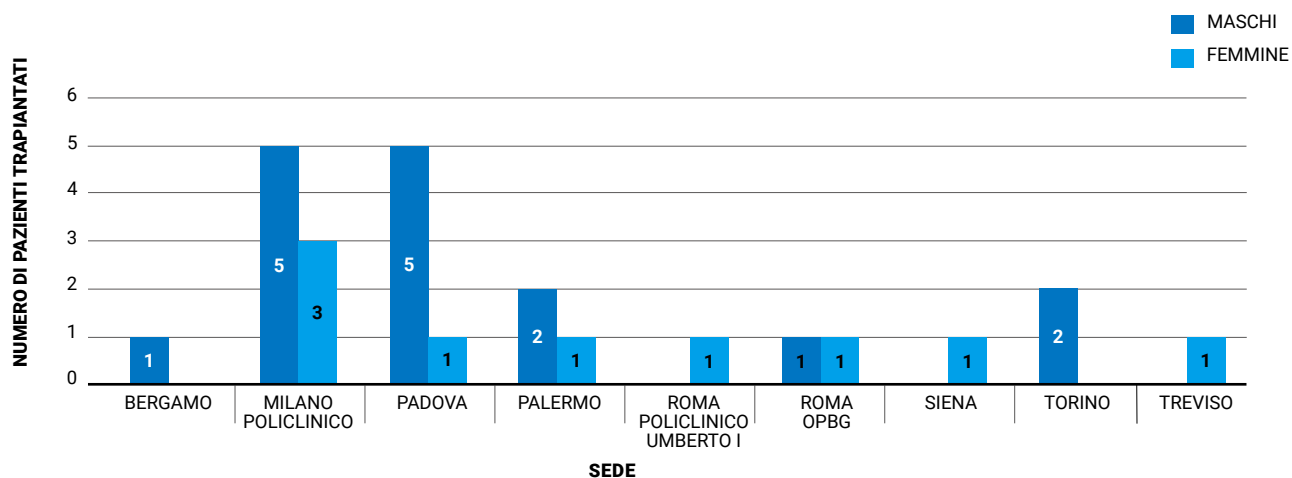


Figura 28. Numero di trapianti bipolmonari eseguiti nell'anno, per sede del trapianto. Anni 2021-2022.

Figure 28. Number of patients with a double lung transplant, by year and transplantation centre. Period: 2021-2022.

SEZIONE 9 / MICROBIOLOGIA

SECTION 9 / MICROBIOLOGY

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

La **figura 29** fornisce una stima della prevalenza delle diverse infezioni. In particolare, per quanto riguarda l'infezione da *Pseudomonas aeruginosa*, nel 2022, la percentuale degli adulti con infezione cronica è del 36% (nel 2020 era 38,8%) contro il 6,5% (nel 2020 era il 7,6%) dei pazienti in età pediatrica (0-18 anni non compiuti). Le percentuali di infezioni croniche causate da *Staphylococcus aureus* non variano in maniera rilevante né nelle due popolazioni né rispetto ai valori evidenziati nel Rapporto precedente⁶ (adulti: 36,7%; età pediatrica: 34,4%). Per quanto riguarda *Burkholderia cepacia com-*

plex, l'infezione cronica è un evento che si manifesta prevalentemente in età adulta (2,3%); infatti, in età pediatrica viene identificata solo nello 0,3% dei soggetti.

Nel 2022 la percentuale di pazienti con infezione da *Mycobacterium abscessus complex* è presente nello 0,5% della popolazione pediatrica contro l'1,6% di quella adulta. L'infezione da *Mycobacterium avium complex* è presente nello 0,1% della popolazione pediatrica contro lo 0,2% di quella adulta. L'infezione da *Non-tuberculous mycobacteria (other)* è presente nello 0,1% dei bambini e nello 0,5% degli adulti.

La prevalenza di *Stenotrophomonas maltophilia* è pari a 1,7% (nel 2020 era 7,6%) per la popolazione adulta e a 0,7% (nel 2020 era 7,6%) per quella pediatrica.

Infine, la prevalenza di *Achromobacter species* nei bambini è l'1,4% contro il 4,7% negli adulti.

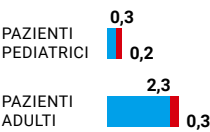
CHRONIC PSEUDOMONAS AERUGINOSA



CHRONIC STAPHYLOCOCCUS AUREUS



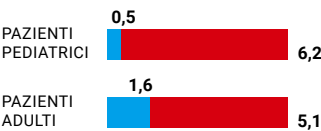
CHRONIC BURKHOLDERIA CEPACIA COMPLEX



NONTUBERCULOUS MYCOBACTERIA



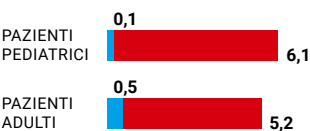
MYCOBACTERIUM ABSCESSUS COMPLEX



MYCOBACTERIUM AVIUM COMPLEX



NONTUBERCULOUS MYCOBACTERIA OTHER



STENOTROPHOMO NAS MALTOPHILLA

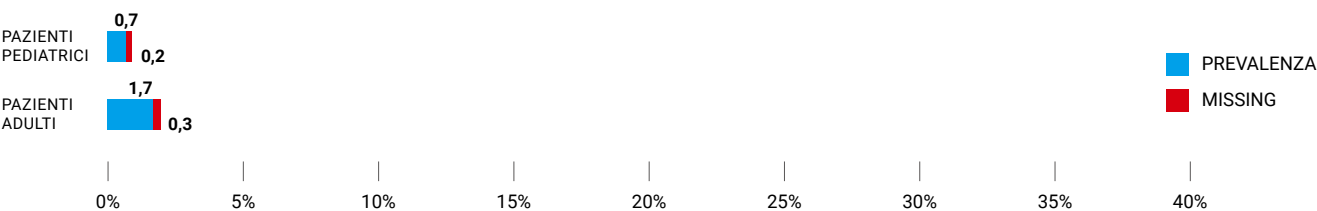


Figura 29. Prevalenza delle infezioni batteriche più comuni in pazienti in età pediatrica (0-17 anni; n. 2.217) e in pazienti adulti (≥18 anni; n. 3.860). Anno 2022.
Figure 29. Prevalence of the most common chronic infections in paediatric (0-17 years; No. 2,217) and adult (≥18 years; No. 3,860) patients. Year 2022.

SEZIONE 10 / MORTALITÀ
SECTION 10 / MORTALITY

Nel biennio 2021-2022, sono deceduti 34 pazienti (19 maschi e 15 femmine); si registrano solo 2 decessi fra i pazienti di età inferiore ai 18 anni (**tabella 11**); dato che conferma che la mortalità in età pediatrica è un evento sempre più raro. L'età mediana al decesso è stata di 43,7 anni nel 2021 e di 46 nel 2022 (con l'esclusione dei pazienti che avevano ricevuto un trapianto).

La **figura 30** mette in evidenza il tasso grezzo di mortalità, che varia dal 2,5 per mille nel 2021 al 3,1 per mille nel 2022. Se si escludono i trapiantati, il tasso grezzo varia dal 1,5 all'1,3 per mille nel 2021 e 2022, rispettivamente.

ETÀ AL DECESSO (ANNI)	MASCHI	FEMMINE	TOTALE
0-1	0	0	0
2-6	0	0	0
7-17	1	1	2
18-35	6	6	12
≥36	12	12	20
Totale	19	15	34

Tabella 11. Distribuzione dei decessi, per età e sesso. Anni 2021-2022.
Table 11. Distribution of deceased patients, by year and sex. Period: 2021-2022.

La **tabella 12** mostra le cause principali di decesso per il 2021 e il 2022; le cause di morte principali nel periodo considerato sono state l'insufficienza respiratoria (66,7% nel 2021 e 31,58% nel 2022) e cause «non inerenti alla fibrosi cistica» (13,33 nel 2021 e 26,32 nel 2022).

CAUSA DEL DECESSO	2019		2020	
	n.	%	n.	%
Insufficienza respiratoria	10	66,67	6	31,58
Non inerenti alla fibrosi cistica	2	13,33	5	26,32
Cancro	0	0,00	5	26,32
Complicanze post-trapianto	1	6,67	2	10,52
Insufficienza epatica	1	6,67	1	5,26
Altro inerenti alla fibrosi cistica	1	6,67	0	0,00
Totale	15	100,00	19	100,00

Tabella 12. Distribuzione dei decessi, per causa e anno. Anni 2021-2022.
Table 12. Distribution of causes of death, by year. Period 2021-2022.

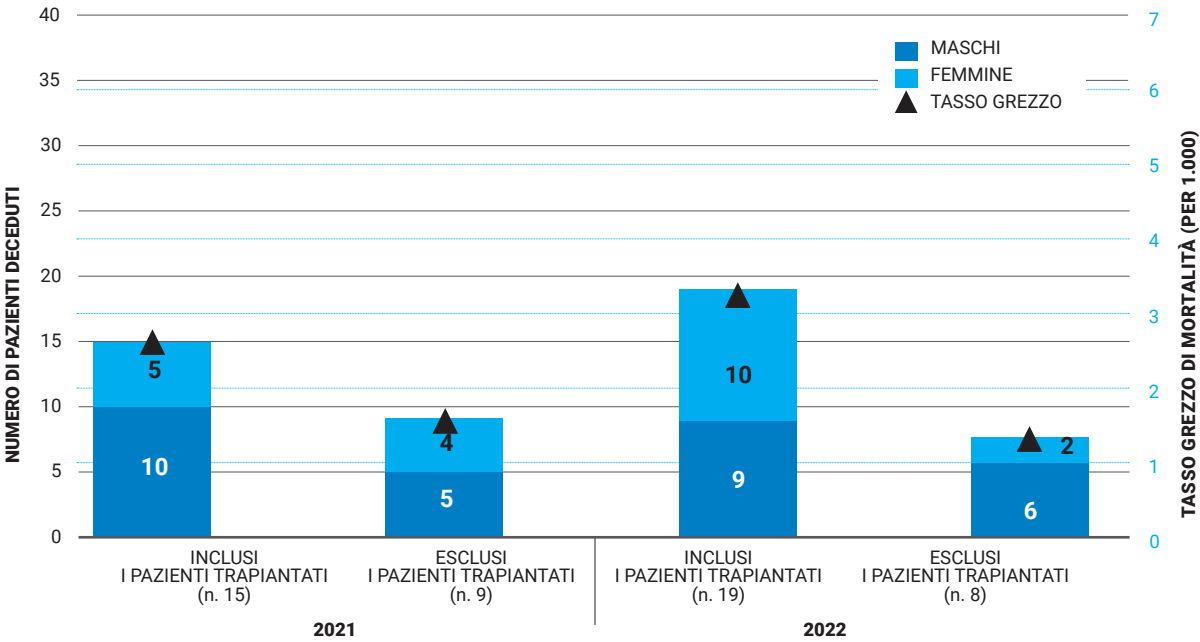


Figura 30. Decessi, per anno e per trapianto. Anni 2021-2022.
Figure 30. Deaths, per year and transplantation. Period: 2021-2022.

CONCLUSIONI

CONCLUSIONS

Il presente Rapporto è un aggiornamento dei dati pubblicati negli anni passati e riassume i principali dati epidemiologici e clinici riguardanti i pazienti affetti da FC negli anni 2021 e 2022.

Per quanto riguarda i dati sulla demografia, il numero di pazienti censiti nel 2021 era 5.977, mentre nel 2022 era 6.077. La stima della copertura della popolazione al 2022 continua a essere intorno al 97%; non si è ancora raggiunta una copertura del 100% a causa della mancanza (per alcuni pazienti) del consenso informato, nonché dell'assenza dell'invio dei dati da parte dei Centri FC operanti in Sardegna.

Nel 2020, il 60,5% dei pazienti aveva un'età superiore ai 18 anni, nel 2022 la quota di pazienti adulti è pari al 63,5% della popolazione italiana. Negli anni, pertanto, si osserva un aumento dell'età mediana dei pazienti italiani, che nel 2022 risulta essere di 23,7 anni. Nonostante il progressivo aumento della popolazione adulta, in Italia solo tre Regioni hanno centri dedicati specificatamente alla cura dei pazienti adulti (Lombardia, Piemonte e Campania).

Il numero assoluto di nuove diagnosi per anno resta sostanzialmente invariato negli anni (nel periodo in esame sono in totale 234). L'età mediana alla diagnosi nel 2022 è pari a 2,5 mesi, il 62,6% dei soggetti viene, infatti, diagnosticato entro il primo anno di vita e quasi il 90% di essi è diagnosticato mediante screening neonatale.

La stima della incidenza di FC per il 2022 è pari a 1 su 6.232; l'incidenza cumulativa dal 2011 è di 1 su 4.923. Un ulteriore dato che merita di essere sottolineato è la quota non trascurabile di nuove diagnosi poste in età adulta, nel 2021 pari al 35,4% e nel 2022 pari al 25,6%.

L'analisi dei diversi genotipi CFTR della popolazione italiana con FC conferma la grande variabilità allelica presente nel nostro Paese. Nel 2022, l'ormai quasi totalità dei pazienti è sottoposta ad analisi genetica (99,9%) e il 67,4% dei soggetti presenta almeno un allele con la mutazione [*delta*]F508; il 18,3% dei pazienti è portatore di almeno una variante del gene CFTR con funzione residua; il 3,4% ha almeno una variante genica cosiddetta *gating*. I soggetti portatori di almeno una mutazione di classe I (del tipo *stop-codon*) sono il 19,7%.

Per quanto riguarda la funzione respiratoria, si conferma quanto riportato nei precedenti Rapporti, con una sempre maggiore percentuale di soggetti di età inferiore ai 18 anni che ha una funzione respiratoria nella norma. L'andamento del ppFEV₁ nelle diverse classi di età mostra un progressivo miglioramento nel tempo, pur permanendo il declino del ppFEV₁ presente nelle fasce d'età adulta. Il deciso miglioramento di questo indicatore nella popolazione adulta sembra essere principalmente dovuto all'introduzione nel nostro Paese dal 2021 della terapia con CFTR modulatori ad alta efficacia.

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

Per quanto riguarda l'infezione cronica da *Pseudomonas aeruginosa*, si osserva, nel 2022, una riduzione della percentuale dell'infezione cronica sia fra gli adulti (36% vs 38,8% riportata nel 2020) sia nei pazienti in età pediatrica (6,5% vs 7,6% nel 2020).

La complicanza più frequente sia nella popolazione pediatrica sia in quella adulta è l'epatopatia (rispettivamente, nel 24,2 % e nel 41,3% dei soggetti). Il diabete è una complicanza presente nel 24,2% della popolazione adulta.

Per quanto riguarda i trapianti eseguiti, complessivamente si registrano 28 trapianti bipolmonari in pazienti di età mediana di circa 35 anni. Si stima che il tempo mediano in lista di attesa per il trapianto sia stato di circa 9 mesi nel 2021 e 11 mesi nel 2022.

Nel biennio sono deceduti 34 pazienti di età mediana al decesso compresa fra i 43 e i 46 anni (esclusi i pazienti che hanno ricevuto un trapianto); solo 2 pazienti di età inferiore ai 18 anni sono deceduti nel periodo 2021 e 2022, confermando nuovamente che la mortalità in età pediatrica è un evento sempre più raro.

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

BIBLIOGRAFIA

REFERENCES

1. Bossi A, Casazza G, Padoan R, Milani S, Assemblea dei direttori dei Centri. What is the incidence of cystic fibrosis in Italy? Data from the National Registry (1988-2001). *Hum Biol* 2004;76(3):455-67.
2. Campagna G, Amato A, Majo F et al. Registro Italiano Fibrosi Cistica (RIFC): Rapporto 2019-2020. *Epidemiol Prev*. 2022 Jul-Aug;46(4 Suppl 2):1-38. doi: 10.19191/EP22.4S2.060.
3. Campagna G, Amato A, Majo F et al. Registro Italiano Fibrosi Cistica (RIFC): Rapporto 2017-2018. *Epidemiol Prev* 2021;45(3) Suppl 1:1-37. doi: 10.19191/EP21.3.S1.050
4. Giordani B, Amato A, Majo F et al. Registro italiano Fibrosi Cistica (RIFC). Rapporto 2015-2016. *Epidemiol Prev* 2019;43(4) Suppl 1:1-36. doi: 10.19191/EP19.4.S1.067
5. Giordani B, Amato A, Majo F et al. Registro italiano Fibrosi Cistica. Rapporto 2011-2014. *Epidemiol Prev* 2018;42(1) Suppl 1:1-32. doi: 10.19191/EP18.1-S1.P001.001
6. Amato A, Ferrigno L, Salvatore M et al. Registro italiano fibrosi cistica - Rapporto 2010. *Epidemiol Prev* 2016;40(2) Suppl 2:1-47. doi: 10.19191/EP16.2S2.P001.074
7. Società italiana per lo studio delle malattie metaboliche ereditarie e lo screening neonatale. Rapporto tecnico sui Programmi di Screening neonatale in Italia. Anno 2022. Disponibile all'indirizzo: <https://www.simmesn.it/it/documenti/rapporti-tecnici-screening-neonatale.raw?view=document&id=236>
8. Società italiana per lo studio della fibrosi cistica. Raccomandazioni italiane sul test del sudore. Terza edizione, aprile 2022. Disponibile all'indirizzo: https://www.sifc.it/wp-content/uploads/2022/06/Raccomandazioni-Italiane-sul-Test-del-Sudore-_Aprile-2022.pdf
9. Houwen R. Meconium ileus in Cystic Fibrosis. *J Cyst Fibros* 2017;16 Suppl 2:S32-39. doi: 10.1016/j.jcf.2017.06.007
10. Boczar M, Sawicka E, Zybert K. Meconium ileus in newborns with cystic fibrosis - results of treatment in the group of patients operated on in the years 2000-2014. *Dev Period Med* 2015;19(1):32-40.
11. Zolin A, Orenti A, Jung A et al. ECFS Patient Registry. Annual Data Report 2021. ECFS 2023. Disponibile all'indirizzo: https://www.ecfs.eu/sites/default/files/Annual%20Report_2021_09Jun2023.pdf
12. Quanjer PH, Stanojevic S, Cole TJ et al. Multi-ethnic reference values for spirometry for the 3-95-yr age range: the global lung function 2012 equations. *Eur Respir J* 2012;40(6):1324-43.
13. World Health Organization. Child Growth Standards. Disponibile all'indirizzo: <http://www.who.int/childgrowth/en>
14. Kuczmarski RJ, Ogden CL, Guo SS et al. 2000 CDC Growth Charts for the United States: Methods and Development. *Vital Health Stat* 11 2002;(246):1-190.
15. Festini F, Taccetti G, Repetto T et al. Gestational and neonatal characteristic of children with cystic fibrosis: a cohort study. *J Pediatr* 2005;147(3):316-20.
16. Atteih SE, Raraigh KS, Blackman SM, Cutting GR, Collaco JM. Predictive effects of low birth weight and small for gestational age status on respiratory and nutritional outcomes in cystic fibrosis. *J Cyst Fibros* 2020;19(6):888-95. doi: 10.1016/j.jcf.2020.02.003
17. Cystic Fibrosis Foundation Patient Registry. 2021 Annual Data Report. Bethesda (Maryland), Cystic Fibrosis Foundation, 2022.
18. French CF Registry. Annual Data Report 2020. Vaincre la Mucoviscidose and French Institute for Demographic Studies (Ined). Paris 2022.

APPENDICE 1. Elenco pubblicazioni scientifiche prodotte con dati RIFC

APPENDIX 1. List of scientific publications based on RIFC data

- Amato A, Ferrigno L, Salvatore M, Toccaceli V; Gruppo di lavoro RIFC/ICFR Working Group.
Italian Cystic Fibrosis Register. Report 2010
Epidemiol Prev 2016;40(2) Suppl 2:1-47. doi: 10.19191/EP16.2S2.P001.074
- Giordani B, Amato A, Majo F, Ferrari G, Quattrucci S, Minicucci L, Padoan R, Florida G, Puppo Fornaro G, Taruscio D, Salvatore M.
Italian Cystic Fibrosis Register (ICFR): Report 2011-2014
Ital J Pediatr 2018;44(Suppl 1):6.
- Padoan R, Giordani B, Amato A, Majo F, Ferrari G, Quattrucci S, Minicucci L, Florida G, Puppo Fornaro G, Taruscio D, Salvatore M.
Pregnancy in CF women: an observational study from the Italian Cystic Fibrosis Registry (ICFR)
Ital J Pediatr 2018;44(Suppl 1):6.
- Padoan R, Giordani B, Amato A, Majo F, Ferrari G, Quattrucci S, Minicucci L, Florida G, Puppo Fornaro G, Taruscio D, Salvatore M.
Growth in Italy in the first two years of life. Data from the Italian Cystic Fibrosis Registry
Ital J Pediatr 2018;44(Suppl 1):6.
- Giordani B, Quattrucci S, Amato A, Salvatore M, Padoan R.
A case-control study on pregnancy in Italian Cystic Fibrosis women. Data from the Italian Registry
Respir Med 2018;145:200-205. doi: 10.1016/j.rmed.2018.11.009
- Giordani B, Amato A, Majo F, Ferrari G, Quattrucci S, Minicucci L, Padoan R, Florida G, Puppo Fornaro G, Taruscio D, Salvatore M; Gruppo di lavoro RIFC.
Italian Cystic Fibrosis Registry. Report 2011-2014
Epidemiol Prev 2018;42(1) Suppl 1:1-32. doi: 10.19191/EP18.1-S1.P001.001
- Giordani B, Amato A, Majo F, Ferrari G, Quattrucci S, Minicucci L, Padoan R, Florida G, Salvatore D, Carnovale V, Puppo Fornaro G, Taruscio D, Salvatore M; Gruppo di lavoro RIFC.
Italian Cystic Fibrosis Registry (ICFR). Report 2015-2016
Epidemiol Prev 2019;43(4) Suppl 1:1-36. doi: 10.19191/EP19.4.S1.067
- Salvatore D, Padoan R, Buzzetti R, Amato A, Giordani B, Ferrari G, Majo F.
Patients with cystic fibrosis having a residual function mutation: Data from the Italian registry
Pediatr Pulmonol 2019;54(2):150-157. doi: 10.1002/ppul.24215
- Mc Clenaghan E, Cosgriff R, Brownlee K, Ahern S, Burgel PR, Byrnes CA, Colombo C, Corvol H, Cheng SY, Daneau G, Elbert A, Faro A, Goss CH, Gulmans V, Gutierrez H, de Monestrol I, Jung A, Nährlich Justus L, Kashirskaya N, Marshall B, McKone E, Middleton PG, Mondejar-Lopez P, Pastor-Vivero MD, Padoan R, Rizvi S, Ruseckaite R, Salvatore M, Stephenson A, Vicente R da Silva Filho L, Melo J, Zampoli M, Carr SB.
The global impact of SARS-CoV-2 in 181 people with cystic fibrosis
J Cyst Fibros 2020;19(6):868-871. doi: 10.1016/j.jcf.2020.10.003
- Cosgriff R, Ahern S, Bell SC, Brownlee K, Burgel PR, Byrnes C, Corvol H, Cheng SY, Elbert A, Faro A, Goss CH, Gulmans V, Marshall BC, McKone E, Middleton PG, Ruseckaite R, Stephenson AL, Carr SB; Global Registry Harmonization Group (Reid D, Wark P, Daneau G, Boussaud V, Brinchault G, Coirier-Duet E, Dubus JC, Grenet D, de Miranda S, Beaumont L, Kanaan R, Lauraens M, Martin C, Mittaine M, Prévotat A, Reynaud-Gaubert M, Sermet-Gaudelus I, Tatopoulos A, Nährlich L, Plant B, Gunaratnam C, Jackson A, de Winter-de Groot KM, Luijk B, Wesseling G, Allenby M, Duckers J, Gunn E, Jones A, Ian Ketchell R, Madge SL, Maitra A, Mujtaba G, Rodgers H, Shafi N, Simmonds N, Southern K, Watson D, Rizvi S, Seguin J, Garbarz J, Rosamilia K, Berdella M, Nick JA, Belkin R, Gilmore D, McBennett K, Padoan R, Salvatore M).
A multinational report to characterise SARS-CoV-2 infection in people with cystic fibrosis
J Cyst Fibros 2020;19(3):355-358. doi: 10.1016/j.jcf.2020.04.012
- Bain R, Cosgriff R, Zampoli M, Elbert A, Burgel PR, Carr SB, Castaños C, Colombo C, Corvol H, Faro A, Goss CH, Gutierrez H, Jung A, Kashirskaya N, Marshall BC, Melo J, Mondejar-Lopez P, de Monestrol I, Naehrlich L, Padoan R, Pastor-Viveros MD, Rizvi S, Salvatore M, da Silva Filhot LVR, Brownlee KG, Haq IJ, Brodli M.
Clinical characteristics of SARS-CoV-2 infection in children with cystic fibrosis: An international observational study
J Cyst Fibros 2020;19(6):868-871. doi: 10.1016/j.jcf.2020.11.021
- Salvatore D, Carnovale V, Majo F, Padoan R, Salvatore M, Taruscio D, Amato A, Ferrari G, Campagna G.
Cystic fibrosis with non-G551D gating mutations in Italy: Epidemiology and clinical characteristics
Pediatr Pulmonol 2021;56(2):442-449. doi: 10.1002/ppul.25179
- Padoan R, Carnovale V, Salvatore D, Quattrucci S, Taruscio D, Florida G, Amato A, Ferrari G, Campagna G, Salvatore M.
First and second wave of SARS-CoV2 in Italian Cystic Fibrosis patients: Data from Italian Cystic Fibrosis Registry
J Cyst Fibros 2021;S1569-1993(21)00027-8. doi: 10.1016/j.jcf.2021.01.008
- Padoan R, Quattrucci S, Amato A, Carnovale V, Salvatore D, Salvatore M, Campagna G.
The Diagnosis of Cystic Fibrosis in Adult Age. Data from the Italian Registry
Diagnostics (Basel) 2021;11(2):321. doi: 10.3390/diagnostics11020321

- Carr SB, Cosgriff R, Harutyunyan S, Middleton PG, Ruseckaite R, Ahern S, Daneau G, da Silva Filho LVR, Stephenson AL, Cheng SY, Melo J, Corvol H, Burgel OR, Nährlich L, McKone E, Colombo C, Salvatore M, Padoan R, Abdrakhmanov O, Gulmans V, Byrnes CA, Amelina E, Kondratyeva E, Zhekayte E, Kashirskaya N, Zampoli M, Pastor-Vivero MD, Mondejar-Lopez P, de Monestrol I, Jung A, McClenaghan E, Brownlee K, Rizvi S, Goss CH, Elbert A, Faro A, Gutierrez H, Marshall BC.
COVID-19 vaccine prioritisation for people with cystic fibrosis
J Cyst Fibros 2021;20(4):715-716. doi: 10.1016/j.jcf.2021.03.028
- Nährlich L, Orenti A, Dunlevy F, Kasmi I, Harutyunyan S, Pflieger A, Keegan S, Daneau G, Petrova G, Tješić-Drinkovic D, Yiallourous P, Bilkova A, Vebert Olesen H, Burgel PR, Parulava T, Diamantea F, Párnicky A, McKone EF, Mei-Zahav M, Salvatore M, Colombo C, Alekseeva E, Malakauskas K, Schlessner M, Fustik S, Turcu O, Zomer-van Ommen D, Senstad Wathne A, Wozniacki L, Pereira L, Pop L, Kashirskaya N, Rodic M, Kayserova H, Krivecs U, Mondejar-Lopez P, de Monestrol I, Dogru D, Makukh H, Cosgriff R, van Koningsbruggen-Rietschel S, Jung A, European Cystic Fibrosis COVID project group.
Incidence of SARS-CoV-2 in people with cystic fibrosis in Europe between February and June 2020
J Cyst Fibros 2021;20(4):566-577. doi: 10.1016/j.jcf.2021.03.017
- Salvatore M.
Registro Italiano Fibrosi Cistica (RIFC): lo stato attuale e lo sviluppo futuro. (editoriale)
Orizzonti FC 2021;18(1):2-3.
- Padoan R, Quattrucci S, Amato A, Salvatore M, Salvatore D, Campagna G.
Perinatal outcomes in women with cystic fibrosis: Data from the Italian Cystic Fibrosis Registry
Acta Obstet Gynecol Scand 2021;100(8):1439-1444. doi: 10.1111/aogs.14190
- Campagna G, Amato A, Majo F, Ferrari G, Quattrucci S, Padoan R, Floridia G, Salvatore D, Carnovale V, Puppo Fornaro G, Taruscio D, Salvatore M; Gruppo di lavoro RIFC.
Italian Cystic Fibrosis Registry (ICFR). Report 2017-2018
Epidemiol Prev 2021;45(3) Suppl 1:1-37. doi: 10.19191/EP21.3.S1.050
- Salvatore D, Carnovale V, Majo F, Padoan R, Quattrucci S, Salvatore M, Taruscio D, Amato A, Ferrari G, Campagna G.
Disease characterization of people with cystic fibrosis and a minimal function mutation: Data from the Italian registry
Pediatr Pulmonol 2021;56(10):3232-3241. doi: 10.1002/ppul.25616
- Padoan R, Quattrucci S, Carnovale V, Salvatore S, Floridia G, Taruscio D, Salvatore M (comitato scientifico RIFC); Amato A, Majo F, Ferrari G, Campagna G (Comitato Tecnico RIFC).
Valutazione dell'indicatore FEV1pp nella popolazione con fibrosi cistica in età pediatrica (6-18 anni) e con insufficienza pancreatica negli anni 2016-2019. Confronto fra centri (rubrica)
Orizzonti FC 2021;18(2):6-10.
- Salvatore M, Padoan R.
Anticipazioni dal Registro Italiano Fibrosi Cistica. COVID-19 e fibrosi cistica: com'è andato il 2021.
Notiziario Fondazione Ricerca Fibrosi Cistica Onlus 2021;59:6.
- Padoan R, Quattrucci S, Carnovale V, Salvatore S, Floridia G, Taruscio D, Salvatore M (comitato scientifico RIFC).
Valutazione comparativa dello stato nutrizionale mediante lo Z-score del BMI e dell'altezza nella popolazione con Fibrosi Cistica con insufficienza del pancreas di età compresa tra 6 e 18 anni. Confronto fra centri attraverso i dati del Registro Italiano Fibrosi Cistica (rubrica)
Orizzonti FC 2021;18(3):7-12.
- Salvatore D, Pepe A, Carnovale V, Majo F, Padoan R, Quattrucci S, Salvatore M, Taruscio D, Amato A, Ferrari G, Campagna G.
Elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor for CFTR variants giving rise to diagnostic uncertainty: personalised medicine or over-medicalisation? (lettera)
J Cyst Fibros 2022;21(3):544-548. doi: 10.1016/j.jcf.2021.09.011
- Mondejar-Lopez P, Zolin A, Garcia-Marcos PW, Pastor-Vivero MD, Silvestre MR, de Asis Sanchez-Martinez F, Salvatore D, Cimino G, Majo F, Sole-Jover A, de la Cruz OA, Calderazzo MA, Pizzamiglio G, Castillo-Corullon S, Alvarez-Fernandez A, Gartner S, Padoan R, Carnovale V, Salvatore M, Moya-Quiles MR, Orenti A, Glover G, Sanchez-Solis M.
Geographic distribution and phenotype of European people with cystic fibrosis carrying A1006E mutation
Respiratory Medicine 2022;192:106736. doi: 10.1016/j.rmed.2022.106736
- Padoan R, Quattrucci S, Carnovale V, Salvatore S, Floridia G, Taruscio D, Salvatore M (comitato scientifico RIFC).
La popolazione FC adulta in Italia: confronto fra Centri (rubrica)
Orizzonti FC 2022;19(1):7-12.
- Sepe A, Taccetti G, Tosco A, Amato A, Campagna G, Comitato Tecnico e Scientifico del Registro Italiano Fibrosi Cistica.
"Centri a confronto". Epidemiologia delle colonizzazioni respiratorie nei soggetti con Fibrosi Cistica in età pediatrica (Dati dal 2018 al 2022 del RIFC) (rubrica)
Orizzonti FC 2023;20(3):9-11.
- Salvatore D, Campagna G, Salvatore M, Padoan R.
"Centri a confronto". Obesità (e non solo) in fibrosi cistica: prevalenza, tendenze e dati sui fattori associati. (rubrica)
Orizzonti FC 2023;20(2):7-11.
- Terlizzi V, Padoan R, Amato A, Campagna G, Castellani C, Salvatore M.
"Centri a confronto". Obesità (e non solo) in fibrosi cistica: prevalenza, tendenze e dati sui fattori associati. (rubrica)
Orizzonti FC 2023;20(2):7-11.
- Padoan R, Salvatore M (comitato scientifico RIFC).
"Centri a confronto". La positiva esperienza del Registro Fibrosi Cistica in Turchia. (rubrica)
Orizzonti FC 2023;20(1):6-8.

epi

EPIDEMIOLOGIA & PREVENZIONE

ABBONAMENTI 2022

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

35€

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

40€

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

50€

Ai **GENEROSI
EPIDEMIOLOGI
GIÀ ABBONATI**,
regalare un abbonamento
per il 2021 costa solo
50 euro per l'edizione
on-line e 60 euro per avere
anche il cartaceo.

0€

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

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

EPIDEMIOLOGIA & PREVENZIONE

ABBONAMENTO ALLA RIVISTA A PARTIRE DAL PRIMO NUMERO RAGGIUNGIBILE

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

INFERENZE scarl via Ricciarelli, 29 - 20148 Milano

DATA / TIPO DI ABBONAMENTO EURO

MODALITÀ DI PAGAMENTO

☐ **PAYPAL**
fai tutto on-line con alla pagina
www.epiprev.it/abbonamenti

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

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

COGNOME E NOME

AZIENDA

INDIRIZZO

CAP / LOCALITÀ / PROVINCIA

TEL. / FAX

E-MAIL

NUMERO
CARTA)

SCADENZA

COD.CV2 (ULTIME 3 CIFRE STAMPATE SUL RETRO DELLA

FIRMA

eio