

RIASSUNTO

ABSTRACT

INTRODUZIONE

Il 4 ottobre 2016, l'Istituto superiore di sanità (ISS), i Centri di riferimento regionali (CRR) e i Servizi di supporto (SS) per la fibrosi cistica in Italia (istituzionalmente riconosciuti dall'articolo n. 3 della legge 548/93), l'Unità operativa complessa fibrosi cistica dell'Ospedale pediatrico "Bambino Gesù" (OPBG), la Società italiana per lo studio della fibrosi cistica (SIFC) e la Lega italiana fibrosi cistica ONLUS (LIFC) hanno rinnovato l'accordo di collaborazione scientifica che regola il flusso dei dati verso il Registro italiano fibrosi cistica (RIFC).

OBIETTIVI

Lo scopo del presente Rapporto è di approfondire la conoscenza della malattia mediante la caratterizzazione epidemiologica dei pazienti in Italia.

I componenti del Comitato scientifico e tecnico del RIFC hanno il dovere di elaborare un Rapporto sui dati archiviati nel registro e provenienti da CRR, SS e OPBG, al fine di contribuire alla verifica del raggiungimento dell'obiettivo principale del RIFC: migliorare la gestione del paziente affetto da fibrosi cistica (FC). Obiettivi particolari del RIFC, che il Rapporto contribuisce a mettere in evidenza, sono:

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

DISEGNO

Le elaborazioni e le analisi del presente Rapporto si riferiscono ai pazienti affetti da fibrosi cistica in carico a CRR, SS e OPBG negli anni 2011-2014. I dati sono stati inviati dai centri FC prevalentemente attraverso l'impiego del software Camilla (Ibis informatica) e sono stati sottoposti a un doppio controllo di qualità (CQ): uno presso l'ISS e uno a livello europeo (European Cystic Fibrosis Society Registry, ECFS), questi controlli garantiscono la completezza e la correttezza dei dati ricevuti a livello centrale da ISS, nonché la verifica della congruenza e della coerenza dei dati inseriti con il *core data* già presente nel database europeo.

SETTING E PARTECIPANTI

Ventinueve centri FC (regionali di riferimento, regionali di supporto e UOC Bambino Gesù) hanno inviato i dati relativi agli anni 2011-2014 direttamente al RIFC. Mancano informazioni riguardanti i pazienti seguiti presso i centri FC in Sardegna. I dati relativi al Centro di riferimento per la fibrosi cistica di Campobasso (Molise) si riferiscono solo all'anno 2014.

RISULTATI

Il Rapporto è articolato in 10 sezioni.

1. Demografia: il numero di pazienti censiti nel 2014 è 4.981; la loro età mediana, sempre nello stesso anno, è 20,4 anni. La

INTRODUCTION

The Italian Cystic Fibrosis Registry (ICFR) is based on a new agreement about the data flow towards the Registry signed on October, 4th 2016 by the Centre for Rare Diseases of the Italian National Institute of Health (NIH), the clinicians of the Italian National Referral and Support Centres for Cystic Fibrosis, the Paediatric Hospital "Bambino Gesù" (Rome), the Italian Cystic Fibrosis Society, and the Italian League for Cystic Fibrosis.

OBJECTIVES

The aim of the present Report is to improve the knowledge on cystic fibrosis (CF) through the epidemiological description of Italian patients.

The members of the Scientific and Technical Committee have to write a report on data collected by ICFR, in order to contribute to achieve the aims of ICFR itself; i.e., to improve the care of CF patients. In particular, the Report should contribute to the following objectives:

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

DESIGN

Analyses and results described in the present Report are referred to patients in charge to the Italian National Referral and Support Centres for Cystic Fibrosis in the period 2011-2014. Data were sent by Centres by means of a specific software (Camilla, Ibis Informatica) and has undergone a double quality control (QC): the first by NIH and the second at a European level (before the inclusion of the Italian data within the European Cystic Fibrosis Registry). These QCs assure the completeness and accuracy of data as well as their consistency with European core data.

SETTING AND PARTICIPANTS

A total of 29 different CF centres (referral, support, and Paediatric Hospital "Bambino Gesù") sent their data to ICFR; data referred to the period 2011-2014. Data regarding Sardinia Region (Southern Italy) are missing; data from Molise (Southern Italy) CF centre refer only to 2014.

RESULTS

The present Report has been organized into 10 sections.

1. Demography: *number of Italian patients with cystic fibrosis (CF) in 2014 was 4,981 and their median age was 20.4 years; estimated 2014 CF prevalence was 8.2/100,000 residents in Italy; on average, 52.1% of the patients were male and CF distribution showed higher frequency in patients aged from 7 to 35 years. On average, 53.7% of CF patients are aged more than 18 years.*

2. Diagnoses: *most of the CF patients were diagnosed before two*

prevalenza di FC stimata nel 2014 è di 8,2 malati su 100.000 residenti. In media, dal 2011 al 2014 il 52,1% dei pazienti è di sesso maschile, la frequenza maggiore di FC è nelle classi di età comprese fra i 7 e i 35 anni. In media, il 53,7% dei pazienti ha più di 18 anni.

2. Diagnosi: la maggior parte dei pazienti ha ricevuto una diagnosi di FC prima del compimento del secondo anno di vita (circa il 66%), mentre una quota non trascurabile (intorno al 12%) delle diagnosi è avvenuta in età adulta.

3. Nuove diagnosi: le nuove diagnosi sono state 187 nel 2011, 200 nel 2012, 160 nel 2013 e 135 nel 2014. Nel 2011 si stima un'incidenza di 1 su 4.052 nati vivi; nel 2012 di 1 su 4.313; nel 2013 di 1 su 5.189 e nel 2014 di 1 su 8.243.

4. Genetica: il 99,5% dei pazienti è stato sottoposto ad analisi genetica e il 90,1% delle alterazioni del gene *Cystic Fibrosis Transmembrane Regulator* (CFTR) sono state identificate. La mutazione più frequente è la [delta]F508 (44,8% nel 2014).

5. Funzione respiratoria: i valori del FEV₁ (*forced expiratory volume in the first second*) si riducono progressivamente poco prima dell'inizio dell'età adulta, in accordo con la storia naturale della malattia. In particolare, la maggior parte dei pazienti di età compresa fra i 6 e i 17 anni ha un valore di FEV₁% superiore o uguale al 70% del predetto, mentre la percentuale di soggetti con funzione respiratoria gravemente compromessa (FEV₁% <40% del predetto) è inferiore al 2% e costante negli anni 2011-2014.

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 decresce gradualmente nel periodo considerato, pur risultando sempre maggiore rispetto alla prevalenza delle femmine malnutrite. Nella fascia di età superiore o uguale ai 18 anni si osserva, per entrambi i sessi, una maggiore percentuale di pazienti con un indice di massa corporea non ottimale.

years of age (around 66%); a significant proportion of patients (on average, 12%) was diagnosed in adult age.

3. New diagnoses: new diagnoses were 187 in 2011, 200 in 2012, 160 in 2013, and 135 in 2014. Estimated incidence was 1/4,052 live births in 2011; 1/4,313 in 2012; 1/5,189 in 2013 and 1/8,243 in 2014.

4. Genetics: 99.5% of patients was studied at the molecular level, with identification of 90.1% of *Cystic Fibrosis Transmembrane Regulator* CFTR mutations; [delta]508F was the most frequent mutation (44.8% in 2014).

5. Lung function: FEV₁ (*Forced Expiratory Volume in the first second*) scores progressively decreased shortly before the start of adult age, in accordance with the natural history of the disease. Most of the patients between 6 and 17 years of age reported a FEV₁% ≥70% of the predicted value, while the proportion of patients with severe lung disease (FEV₁% <40% of the predicted value) is <2% over the period 2011-2014.

6. Nutrition: most critical periods come out during the first 6 months of life and during adolescence. Prevalence of malnourished male aged 12-17 years decreases over the period 2011-2014; an increasing percentage of patient (both male and female) with a suboptimal body mass index value is observed among patients aged more than 18 years

7. Complications: the presence of missing data represents an obstacle in the correct evaluation of prevalence value of complications related to Italian patients within ICFR. Nevertheless, it was estimated that, in 2014, the principal complication in patients aged <18 years was hepatopathies (15%), while in patients aged more than 18 years the principal complications were due to hepatopathies (25%) and diabetes (22%).

8. Transplantation: during the period 2011-2014, 135 patients aged between 7 and 53 years received a double lung transplant; median age at transplantation was 32.5 years. Median

COSA SI SAPEVA GIÀ

Il Rapporto del Registro italiano fibrosi cistica (RIFC) pubblicato nel 2016 (dati del 2010) descriveva demografia, diagnosi, genetica, funzione respiratoria, nutrizione, trapianti, microbiologia e mortalità del 93% della popolazione italiana con fibrosi cistica (4.159 pazienti). Il restante 7% includeva pazienti di cui non si disponeva del consenso informato o afferenti a un centro che non inviava dati al RIFC. La maggior parte dei pazienti descritti riceveva una diagnosi di fibrosi cistica prima del compimento del secondo anno di vita (66,7%). La percentuale, non trascurabile, di diagnosi effettuate in età adulta ammontava all'11,4%. Le mutazioni genetiche più frequenti nei pazienti con FC inclusi nel registro erano la [delta]F508 (45,1%), la N1303K (5,3%) e la G542X (5,0%). Trentaquattro pazienti risultavano deceduti dopo un trapianto bipolmonare; dei 20 pazienti (10 maschi e 10 femmine) sottoposti a trapianto bipolmonare in età compresa tra 11 e 46 anni (età mediana al trapianto: 27,5), 11 risultavano vivi al 31.12.2010.

COSA SI AGGIUNGE DI NUOVO

Il presente Rapporto costituisce un aggiornamento dei dati pubblicati nel 2016:

- riferisce dati relativi a 4 anni di raccolta del RIFC (2011-2014);
- riassume i principali risultati riguardanti 4.611 pazienti nel 2011, 4.678 nel 2012, 4.765 nel 2013 e 4.981 nel 2014;
- presenta per la prima volta i dati di correlazione fra stato nutrizionale e funzione respiratoria sia per la popolazione pediatrica sia per quella adulta, confermando quanto un buono stato nutrizionale sia importante per una buona funzione respiratoria;
- indica gli ambiti in cui è necessario un miglioramento della qualità delle cure.

7. Complicanze: l'elevato numero di dati mancanti non permette di trarre conclusioni circa la reale prevalenza delle complicanze nel gruppo di pazienti FC in Italia. Tuttavia, per l'anno 2014 si stima che in pazienti di età inferiore a 18 anni la complicanza principale sia l'epatopatia (15%), mentre in pazienti di età superiore ai 18 anni le complicanze principali siano rappresentate dall'epatopatia (25%) e dal diabete (22%).

8. Trapianti: nel periodo 2011-2014, 135 pazienti hanno subito un trapianto bipolmonare in età compresa tra 7 e 53 anni, con un'età mediana al trapianto pari a 32,5 anni. Il tempo mediano di attesa al trapianto è stato di 11 mesi.

9. Microbiologia: i dati inclusi nel Rapporto sono riferiti al 2014 a causa dell'elevato numero di dati mancanti riscontrato negli anni precedenti. Per *Pseudomonas aeruginosa*, la prevalenza nei pazienti adulti con infezione cronica è del 49,4% contro il 14,5% in età pediatrica; per *Staphylococcus aureus* la prevalenza è pari al 48% e 45,6% per l'età adulta e pediatrica, rispettivamente; per *Burkholderia Cepacia complex*, l'infezione cronica è un evento che si manifesta prevalentemente in età adulta (4,9%); *Nontuberculous mycobacteria* è presente nello 0,9% della popolazione adulta contro lo 0,3% di quella pediatrica; per *Stenotrophomonas maltophilia* la prevalenza di infezioni croniche è quasi sovrapponibile nelle due popolazioni (4,6%).

10. Mortalità: i dati del RIFC mostrano che, nel periodo 2011-2014, sono deceduti complessivamente 176 pazienti (81 maschi e 95 femmine); l'età mediana al decesso è pari a 32 anni.

CONCLUSIONI

Il presente Rapporto mostra che la popolazione affetta da FC sta crescendo in età, dunque la mortalità in età infantile sta diventando un evento sempre più raro. La popolazione in età pediatrica presenta, solo in piccola percentuale, una grave compromissione polmonare, mentre in età adulta la gravità della malattia si rispecchia nell'età mediana al decesso (superiore a 30 anni). Il Rapporto può fornire spunti per ulteriori approfondimenti sulle diverse problematiche della FC e della sua cura, indicare gli ambiti in cui un miglioramento della qualità delle cure è necessario, favorire e sostenere il continuo processo di avanzamento della qualità dell'assistenza ai pazienti con FC.

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

duration of waiting list for transplantation is estimated in 11 months.

9. Microbiology: *analyses were referred to test performed in 2014. Prevalence of adult patients with Pseudomonas aeruginosa chronic infection is 49.4% compared to 14.5% of paediatric patients; Staphylococcus aureus chronic infection is present in 48% of adult patients and 45.6% of paediatric patients; Burkholderia Cepacia complex is present almost exclusively in adult patients (4.9%); Nontuberculous mycobacteria is present in 0.9% and 0.3% of adult and paediatric patients, respectively; Stenotrophomonas maltophilia infection is present in 4.6% of patients (both adults and paediatric).*

10. Mortality: *RIFC data show that 176 patients (median age 32 years; 81 males and 95 females) died in the period 2011-2014.*

CONCLUSIONS

The present Report shows that CF population is growing (median age), so paediatric mortality is decreasing. A very low percentage of paediatric population is characterized by complication of pulmonary functions; adult patients are characterized by an increase of age at death (more than 30 years of age). IC-FR Report may represent an important tool to analyze clinical and epidemiological trends of the disease as well as to identify the main healthcare needs at regional and national level to contribute to the healthcare programmes and to the distribution of the resources.

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