

INTRODUZIONE

INTRODUCTION

Il 27 novembre 2017 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 con durata triennale. Questo accordo regola il flusso dei dati verso il Registro italiano fibrosi cistica (RIFC) da parte di tutti i centri FC e stabilisce le modalità mediante le quali ricercatori, clinici dei centri, industrie farmaceutiche e associazioni di pazienti possono accedere ai dati in esso contenuti.

COSA SI SAPEVA GIÀ

Il precedente rapporto¹ descriveva dati su demografia, diagnosi, genetica, funzione respiratoria, nutrizione, trapianti, microbiologia e mortalità relativi a 4 anni di raccolta (2011-2014) e che rappresentavano mediamente il 93% della popolazione totale stimata. Il restante 7% era rappresentato da pazienti dei quali non si disponeva del consenso informato o afferenti a un centro che non inviava dati al RIFC. Il 66% dei pazienti riceveva una diagnosi di FC prima del compimento del secondo anno di vita. La percentuale di diagnosi effettuate

in età adulta ammontava a poco più del 12%. Nel periodo 2011-2014, 135 pazienti erano stati sottoposti a 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 era di 11 mesi. Di tutti i pazienti che nel RIFC risultavano trapiantati nel periodo 2011-2014 (n. 135), 94 erano in vita al 31.12.2014 (70%); 6 pazienti erano deceduti nel periodo perioperatorio (entro un mese dal trapianto).

COSA SI AGGIUNGE DI NUOVO

Il presente Rapporto rappresenta un aggiornamento dei dati pubblicati in precedenza e riassume i principali risultati riguardanti i pazienti FC negli anni 2015 e 2016. Un controllo di qualità ulteriormente più accurato ha consentito di ridurre (circa l'1%) la quota di *missing* che sminuiva la stima delle prevalenze delle complicanze, dei pazienti pancreas insufficienti e delle infezioni batteriche; ciò ha portato a stime stabili su cui effettuare confronti temporali delle prevalenze.

Infine, un controllo longitudinale dei dati ha permesso di recuperare una buona quota delle mutazioni *unknown* la cui frequenza allelica, rispetto al 2014, si è ridotta dal 5,7% al 4,0%; nel contempo, una parte delle mutazioni indicate come *Poly-T-tract variation* sono state correttamente identificate (per esempio: 5T;TG12).

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.¹ Le analisi sono state effettuate solo sui record relativi a pazienti che riportavano l'informazione sul tipo di presa in carico, per ciascuno degli anni esaminati: follow-up, visita per consulenza e gestione. Sono stati esclusi, quindi, i pazienti deceduti

nell'anno precedente a quello cui si riferiscono le analisi e i pazienti per i quali non si disponeva di alcuna informazione. I pazienti cogestiti (casi doppi o tripli) sono stati individuati attraverso il codice univoco; il criterio della raccolta dei dati fa riferimento al centro presso il quale il paziente ha eseguito più controlli nell'anno in esame. Le analisi sono state condotte sui pazienti con diagnosi confermata di fibrosi cistica (FC). Nel RIFC confluisco-

no anche informazioni su soggetti affetti da *CFTR-Related Disease*, che non sono state considerate nella stesura di questo Rapporto.

CONTROLLO COMPLETEZZA E QUALITÀ DEL DATO

I dati che afferiscono al RIFC sono stati inviati all'ISS dai CRR, dai SS e OPBG (da qui in poi indicati come "centri FC") prevalentemente attraverso l'impiego di un software dedicato (Camilla, Ibis informatica).

I dati ricevuti sono sottoposti a un controllo sulla completezza e sulla qualità del dato. Questo processo è attuato mediante l'impiego di una piattaforma creata ad hoc che garantisce la verifica della completezza dei dati ricevuti. In particolare, il software segnala all'utente che inserisce i dati (attraverso specifiche "bandierine" rosse e verdi), l'assenza o la presenza di specifiche informazioni riguardanti variabili che vengono raccolte dal RIFC. Inoltre, lo stesso software è in grado di segnalare l'eventuale incongruenza fra variabili inserite e correlate fra di loro; per esempio, «diagnosi di FC pancreas insufficiente» e «enzimi pancreatici». In questo specifico caso, qualora non sia stata indicata l'assunzione degli enzimi, il software indica l'eventuale incongruenza segnalando in rosso l'anomalia.

Sulla base delle segnalazioni inviate dal software (incompleto e/o incongruente), gli utenti dei Centri FC attuano le opportune modifiche restituendo il dato aggiornato.

Il software sin qui descritto e utilizzato ha due limiti: il primo è dovuto al fatto che non è uno strumento *web-based*, cioè in grado di potersi aggiornare automaticamente attraverso specifici comandi inviati da remoto, ma piuttosto necessita di altrettanto specifici comandi installati in loco.

Il secondo limite è rappresentato dal fatto che inserimento, modifica e recupero del dato inserito non sono effettuati in tempo reale, ma richiede un dispendio di tempo quantificabile in circa 3 mesi.

Il secondo controllo di qualità (CQ) è effettuato in seguito all'invio dei dati italiani al Registro Europeo Fibrosi Cistica (ECFSPR, ECFSTracker): questo controllo consente una puntuale verifica della congruenza di 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).

Anche in questo caso, l'invio di specifiche *query* da parte del registro europeo al RIFC consente la correzione e/o

conferma di errori o anomalie rilevate, nonché il recupero di eventuali dati mancanti.

In aggiunta ai due controlli di qualità, il RIFC si avvale di un prezioso servizio di *helpdesk* che garantisce un costante e continuo dialogo con gli addetti all'inserimento dei dati da parte di ciascun Centro FC e l'eventuale recupero di informazioni mancanti e/o errate.

LIMITI DELLO STUDIO

L'esperienza acquisita in questi anni di gestione del RIFC consente di indicare quali sono, a nostro avviso, i principali limiti relativi alla raccolta e alle analisi dei dati.

Sicuramente è necessario avvalersi dell'impiego di un software dedicato e sempre aggiornato che consenta di:

1. raccogliere un numero ristretto di variabili utili agli scopi di un registro;
2. rilevare eventuali incongruenze nell'inserimento dei dati;
3. impedire l'inserimento di dati non consistenti;
4. utilizzare nomenclature internazionali aggiornate in tempo reale (per esempio, quelle relative alla genetica delle mutazioni del gene CFTR);
5. segnalare l'eventuale assenza di dati.

In conseguenza di ciò, abbiamo lavorato negli ultimi anni sullo sviluppo di un nuovo software (denominato RIFC) che sostituirà l'attuale software in uso (Camilla, Ibis informatica) a partire dalla raccolta dei dati riferiti al 2018. Il nuovo sistema si avvale di una tecnologia *web-based* che permette l'invio di eventuali nuovi aggiornamenti a tutti gli utenti in tempi reali. Inoltre, la peculiarità del software consiste nel fatto che i controlli di qualità (di cui si è parlato nei punti 1-5 sopra descritti) sono integrati nel software stesso ed effettuati al momento dell'inserimento del dato da parte dell'utente, consentendo di eludere ulteriori controlli a valle dell'inserimento.

Altro limite nell'esecuzione di studi effettuati su dati derivanti da registri è rappresentato dalla necessità della corretta formazione del personale (sia essa in sede o a distanza) che è dedicato all'inserimento dei dati.

Infine, è necessario considerare che l'inserimento di un paziente all'interno di un registro è inscindibilmente correlato alla presenza del suo consenso informato; nel caso del RIFC abbiamo ottenuto sinora una copertura del 95% imputando parte del 5% residuo alla mancanza del consenso informato dichiarato dai Centri FC e all'assenza dell'invio dei dati da parte dei Centri FC operanti in Sardegna.