

RIASSUNTO

ABSTRACT

INTRODUZIONE

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.

OBIETTIVI

Lo scopo del presente Rapporto è di approfondire, di anno in anno, la conoscenza della malattia mediante la caratterizzazione epidemiologica dei pazienti in Italia. Inoltre, con il presente rapporto, si intende contribuire al miglioramento della 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 2015 e 2016. Per gli anni analizzati nel presente rapporto, i dati sono stati inviati dai centri FC prevalentemente attraverso l'impiego del software Camilla (Ibis informatica). Tutti i record raccolti 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 negli anni (CQ dell'ECFS

INTRODUCTION

On the 27th of October 2017 the National Center for Rare Diseases of the Italian National Health Institute (NHI), clinicians of the Italian National Referral and Support Centres for Cystic Fibrosis, Paediatric Hospital "Bambino Gesù", Italian Cystic Fibrosis Society, and the Italian League for Cystic Fibrosis renewed the agreement about FC data flow for a 3 years period. The possibility to access data by third parties is among the most important new introduced within the agreement.

OBJECTIVES

Aim of the present report is to improve the know-how on cystic fibrosis (CF) through a better characterization of Italian patients. Furthermore, the present Report aims at improving the care of CF patient. In particular, the Report should contribute to the following objectives:

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

DESIGN

Analyses and results described in the present Report are referred to patients in charge to the Italian National Referral and Support Centers for Cystic Fibrosis in the period 2015-2016. Data were sent by Centres by means of a specific software (Camilla, Ibis Informatica). Data underwent to a double quality control (QC): the first by NHI 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 the accuracy of data as well as their consistency with European core data. Finally, in 2017, an additional CQ was performed to further reduce the number of missing data and consequently improve the precision and the consistency in the nomenclature adopted for genetic mutations.

SETTING AND PARTICIPANTS

A total of 29 different CF Centres (referral, support, and Paediatric Hospital "Bambino Gesù") sent their data referred to 2015-2016 years to ICFR. Data regarding Sar-

Patients' Registry). Nel 2017 è stato attuato un ulteriore CQ sui dati del 2015-16 volto a ridurre la numerosità dei dati *missing* e una maggiore precisione nella nomenclatura delle alterazioni genetiche.

SETTING E PARTECIPANTI

Ventinueve centri FC (regionali di riferimento, regionali di supporto e UOC FC dell'Ospedale "Bambino Gesù") hanno inviato i dati relativi agli anni 2015-2016 direttamente al RIFC. Mancano informazioni riguardanti i pazienti seguiti presso i centri FC in Sardegna. Inoltre, i centri FC di Treviso e Rovereto inviano i loro dati attraverso il Centro FC di Verona.

RISULTATI

Il Rapporto si articola in 10 sezioni.

1. Demografia: il numero di pazienti censiti è 5.204 nel 2015 e 5.362 nel 2016; la loro età mediana è, rispettivamente, di 20,6 e 21,0 anni. La prevalenza di FC stimata è di 8,6 malati per 100.000 residenti nel 2015 e di 8,8 nel 2016. Negli anni 2015-2016, mediamente il 51,6% dei pazienti è di sesso maschile, la quota maggiore di FC è nelle classi di età comprese fra i 7 e i 35 anni. In media, negli anni 2015-2016, il 56,5% 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 68%), mentre una quota non trascurabile (intorno al 13%) delle diagnosi è avvenuta in età adulta (>18 anni).

3. Nuove diagnosi: le nuove diagnosi sono state 169 e 153 rispettivamente nel 2015 e 2016. Si stima un'incidenza di 1 su 4.176 nati vivi nel 2015 e di 1 su 5.510 nel 2016.

4. Genetica: Il 99,5% dei pazienti è stato sottoposto ad analisi genetica, e il 96,0% delle alterazioni del gene *Cystic Fibrosis Transmembrane Regulator* (CFTR) sono state identificate. La mutazione più frequente è la [delta]F508 (44,7% nel 2016). Inoltre, emerge che circa il 16% dei pazienti è portatore di almeno una mutazione che determina una funzione residua di CFTR, il 3,4% è portatore di almeno una mutazione che altera la funzione di *gating*, il 21% è portatore di almeno una mutazione STOP CODONS (classe I).

5. Funzione respiratoria: i valori mediani 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 dei soggetti pediatrici con funzione respiratoria gravemente compromessa (FEV₁% <40% del predetto) è inferiore al 2% e costante negli anni 2015-2016.

dinia (Southern Italy) are missing and those from Treviso (Veneto Region, Northern Italy) and Rovereto (Trentino-Alto Adige Region, Northern Italy) are sent through Verona CF Centre.

RESULTS

The present Report has been organized into 10 sections.

1. Demography: *estimated CF patients is 5,204 in 2015 and 5,362 in 2016; median age is 20.6 and 21.0, respectively. Prevalence is 8.6/100,000 residents in Italy in 2015 and 8.8 in 2016. Male percentage is 51.6% on average for 2015 and 2016; CF distribution showed higher frequency in patients aged from 7 to 35 years. The mean of patients aged more than 18 years is 56.5% on average in 2015 and 2016.*

2. Diagnoses: *most of the CF patients were diagnosed before 2 years of age (median value: 68%); a significant percentage of patients (median value: 13%) was diagnosed in adult age.*

3. New diagnoses: *new diagnoses were 169 in 2015 and 153 in 2016. Estimated incidence in 2015 was 1/4,176 living births in 2015 and 1/5,510 in 2016.*

4. Genetics: *99.5% of patients underwent genetic analyses and in 96% of patients a mutation in Cystic Fibrosis Transmembrane Regulator (CFTR) gene was identified. [delta]508F was the most frequent mutation (44,7% in 2016). Furthermore, 16.0% and 3.4% of patients was characterized by the presence of at least one "residual function" mutation and gating, respectively. Finally, 21% of patients was a stop codons (class I mutation) carrier.*

5. Lung function: *FEV₁ (forced expiratory volume in the first second) scores progressively decreased before adult age, in accordance with the natural history of the disease. FEV₁% values in patients between 6 and 17 years of age is ≥70%; patients with a FEV₁% value of 40% are less than 2% in the period 2015-2016.*

6. Nutrition: *most critical periods are during the first 6 months of life and during adolescence. Prevalence of malnourished male aged 12-17 years is constant in 2015-2016 and is always more than the prevalence observed in female. An increasing percentage of female patient with a suboptimal BMI value (35.5%) is observed among patients aged more than 18 years*

7. Complications: *it was estimated that, in 2016, hepatopathies without cirrhosis (17.7%) is the principal complications in patients aged less than 18 years; in patients aged more than 18 years the principal complication was due to hepatopathies without cirrhosis (29.5%) and diabetes (23.3%).*

8. Transplantation: *in 2015-2016, 74 patients were bipulmonary transplanted; age was comprised between 8 and 52 years, median age at transplantation was 29,6 years. Median waiting times for transplantation is estimated in 17 months (24 months in 2015 and 14 months in 2016).*

9. Microbiology: *analyses were referred to test performed*

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 rimane costante nel periodo considerato, risultando sempre maggiore rispetto alla prevalenza delle femmine malnutrite. Nella fascia di età superiore o uguale ai 18 anni si osserva, per le femmine, una maggiore percentuale con un indice di massa corporea (IMC) non ottimale (35,5%).

7. Complicanze: per l'anno 2016 si stima che, in pazienti di età inferiore ai 18 anni, la complicanza principale sia l'epatopatia senza cirrosi (17,7%), mentre in pazienti di età superiore ai 18 anni le complicanze principali siano rappresentate dall'epatopatia senza cirrosi (29,5%) e dal diabete (23,3%).

8. Trapianti: nel periodo 2015-2016, sono stati sottoposti a un trapianto bipolmonare 74 pazienti in età compresa tra 8 e 52 anni, con un'età mediana al trapianto pari a 29,6 anni. Negli anni 2015-2016, il tempo mediano di attesa al trapianto è stato di circa 17 mesi (24 mesi nel 2015 e 14 mesi nel 2016).

9. Microbiologia: nel 2016, la prevalenza di *Pseudomonas aeruginosa* nei pazienti adulti con infezione cronica è del 52,1% contro il 15,2% in età pediatrica; per *Staphylococcus aureus* la prevalenza è pari al 53,2% e 52,8% rispettivamente per l'età adulta e pediatrica; per *Burkholderia Cepacia complex*, l'infezione cronica è un evento che si manifesta prevalentemente in età adulta (4,3%); *Nontuberculous mycobacteria* è presente nell'1,2% della popolazione adulta contro lo 0,4% di quella pediatrica; per *Stenotrophomonas maltophilia* la prevalenza dell'infezione è pari a 6,1% e 4,9% rispettivamente per la popolazione adulta e pediatrica.

10. Mortalità: i dati del RIFC mostrano che, nel periodo 2015-2016, sono deceduti complessivamente 102 pazienti (49 maschi e 53 femmine); escludendo i pazienti trapiantati, l'età mediana al decesso è di 36,9 anni nel 2015 e di 36,5 anni nel 2016. Il tasso grezzo di mortalità varia dall'8,5 per mille nel 2015 al 10,9 per mille nel 2016; se si escludono i trapiantati, il tasso grezzo rimane costantemente uguale al 6,2 per mille.

CONCLUSIONI

Il presente rapporto mostra una popolazione che sta crescendo in età, in cui la mortalità in età pediatrica sta diventando un evento sempre più raro. La popolazione 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 36 anni nel 2016).

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

in 2016. Percentage of adult patients with chronic Pseudomonas aeruginosa infection is 52.1% compared to 15.2% of paediatric patients; Staphylococcus aureus infection is present in 53.2% of adult patients and 52.8% of paediatric ones; Burkholderia Cepacia complex is present almost exclusively in adult patients (4.3%); Nontuberculous mycobacteria is present in 1.2% and 0.4% of adult and paediatric patients, respectively; Stenotrophomonas maltophilia infection is present in the 6.1% of adult patients and 4.9% of paediatric patients.

10. Mortality: 102 patients (49 males and 53 females; median age 36.9 years in 2015 and 36.5 in 2016) died in 2015-2016 (transplanted patients are not included).

CONCLUSIONS

The present Report shows that Italian CF population is growing (median age) and paediatric mortality is decreasing. A very low percentage of paediatric population is characterized by complication of pulmonary function; adult patients are characterized by an increase of age at death (more than 36 years of age in 2016).

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

