

ep

EPIDEMIOLOGIA & PREVENZIONE

Autori: Giuseppe Campagna, Annalisa Amato, Benedetta Salvucci, Fabio Majo, Gianluca Ferrari, Marco Cipolli, Benedetta Fabrizzi, Armando Magrelli, Daniela Pierannunzio, Giovanni Taccetti, Antonio Guarini, Gruppo di Lavoro RIFC, Rita Padoan, Marco Salvatore

Registro Italiano Fibrosi Cistica (RIFC) RAPPORTO 2023-2024

**Italian Cystic Fibrosis Registry (ICFR)
REPORT 2023-2024**



EPIDEMIOLOGIA & PREVENZIONE

Rivista dell'Associazione italiana di epidemiologia

Rivista fondata da Giulio A. Maccacaro

ANNO 50 (3) 2026

ESSN 2385-1937

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 digitale: 30,00 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 coop. Società Benefit per la consegna 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 coop. Società Benefit, responsabile dati,
via privata del Gonfalone 3, 20123 - Milano



via privata del Gonfalone 3, 20123 - Milano
segreteria@inferenze.it

Direttori Scientifici: Francesco Forastiere, Francesco Barone-Adesi
Past director: Benedetto Terracini, Eugenio Paci
Direttrice responsabile: Maria Luisa Clementi

Direzione scientifica

Carla Ancona, Erich Batzella, Annibale Biggeri, Laura Bonvicini,
Elisabetta Listorti, Lorenzo Richiardi, Giuseppe Traversa

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, Fabrizio Bianchi, Luigi Bisanti, Serena Broccoli, Silvia Candela, Riccardo Capocaccia, Michele Carugno, Cesare Cislighi, Dario Consonni, Giuseppe Costa, Francesca de' Donato, Andrea Evangelista, Pirous Fateh-Moghadam, Gianluigi Ferrante, Eliana Ferroni, Paolo Giorgi Rossi, Maria Teresa Greco, Silvia Maritano, Alice Masini, Flavia Mayer, Franco Merletti, Salvatore Panico, Davide Petri, Andrea Ranzi, Matteo Renzi, Fulvio Ricceri, Giuseppe Ru, Franca Rusconi, Antonio Giampiero Russo, Stefania Salmaso, Vittorio Simeon, Giorgia Stoppa, Mariachiara Tallacchini, Benedetto Terracini, Andreluna Ucciero, Francesco Venturelli, Giovanni Viegi, Nicolás Zengarini

Comitato editoriale

AIE: Lorenzo Richiardi, Dolores Catelan, Federica Asta, Valeria Belleudi, Alice Bernasconi, Simone Giannini, Tancredi Lo Presti, Giovenale Moirano, Sara Tunesi

Impresa sociale E&P Giulio A. Maccacaro: Franco Berrino, Luigi Bisanti, Annibale Biggeri, Paolo Chiodini, Gemma Gatta, 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 Si, 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 coop. Società Benefit,
via privata del Gonfalone 3, 20123 - Milano.

© Inferenze coop. Società Benefit, Milano

REGISTRO ITALIANO FIBROSI CISTICA (RIFC) RAPPORTO 2023-2024

ITALIAN CYSTIC FIBROSIS REGISTRY (ICFR) REPORT 2023-2024

AUTORI/AUTHORS

Giuseppe Campagna,^{1,2} Annalisa Amato,¹ Benedetta Salvucci,³ Fabio Majo,⁴ Gianluca Ferrari,¹ Marco Cipolli,⁵ Benedetta Fabrizzi,⁶ Armando Magrelli,⁷ Daniela Pierannunzio,⁸ Giovanni Taccetti,^{9,10} Antonio Guarini,¹ Gruppo di Lavoro RIFC, Rita Padoan,¹ Marco Salvatore³

¹ Lega Italiana Fibrosi Cistica OdV, Roma

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

³ Centro Nazionale Malattie Rare, Unità Interdipartimentale Malattie Rare Senza Diagnosi, Istituto Superiore di Sanità, Roma

⁴ Unità Operativa Complessa Fibrosi Cistica Ospedale Pediatrico "Bambino Gesù", Roma

⁵ Centro di Riferimento per la Fibrosi Cistica, Regione Veneto, Verona

⁶ Centro di Riferimento per la Fibrosi Cistica, Regione Marche, Ancona

⁷ Ufficio Relazioni Internazionali, Agenzia Italiana del Farmaco, Roma

⁸ Centro nazionale prevenzione delle malattie e promozione della salute, Istituto Superiore di Sanità, Roma

⁹ Centro di Riferimento per la Fibrosi Cistica, Regione Toscana, Firenze

¹⁰ Comitato Scientifico Registro Italiano FC

Corrispondenza: Marco Salvatore, Centro Nazionale Malattie Rare, Unità Interdipartimentale Malattie Rare Senza Diagnosi, Istituto Superiore di Sanità, e-mail: marco.salvatore@iss.it, telefono: 0649904363

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.

La LIFC OdV ha supportato finanziariamente parte delle attività di coordinamento del Registro e i centri FC.

Gruppo di lavoro RIFC

Donatella Aloisio Servizio di supporto per la fibrosi cistica, Regione Sicilia, Catania

Annalisa Amato Lega Italiana Fibrosi Cistica ONLUS, Roma

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

Francesco Blasi Università di Milano, Fondazione IRCCS Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico; Centro di riferimento per la fibrosi cistica, sezione adulti, Regione Lombardia, Milano

Federica Bellino Centro di riferimento per la fibrosi cistica, sezione adulti, Regione Lombardia, Milano

Matteo Botti Servizio di supporto per la fibrosi cistica, Regione Toscana, Livorno

Anotonia Bruno Centro di riferimento per la fibrosi cistica, Regione Sicilia, Palermo

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

Giulia Cordella Centro di riferimento per la fibrosi cistica, Regione Liguria, Genova

Leonardo Croci Servizio di supporto per la fibrosi cistica, Regione Toscana, Grosseto

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

Alessandra D'Elia Centro di riferimento per la fibrosi cistica, Regione Calabria, Lamezia Terme

Valeria Daccò Università di Milano, Fondazione IRCCS Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico; Centro di Riferimento per la Fibrosi Cistica, Sezione pediatrica, Regione Lombardia, Milano

Domenica De Venuto Centro di riferimento per la fibrosi cistica, Regione Puglia, Bari

Sara Demichelis Centro di riferimento per la fibrosi cistica, Regione Piemonte, Orbassano

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

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 Lega italiana fibrosi cistica ONLUS, Roma

Cristina Fevola Centro di riferimento per la fibrosi cistica, Regione Toscana, Firenze

Francesca Ficili Centro di riferimento per la fibrosi cistica, Regione Sicilia, Palermo

Michela Francalanci 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

Francesco Longo Centro di riferimento per la fibrosi cistica, Regione Emilia-Romagna, Parma

Maria Cristina Lucanto Centro di riferimento per la fibrosi cistica, Regione Sicilia, Messina

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

Armando Magrelli Ufficio Relazioni Internazionali, Agenzia Italiana del Farmaco, Roma

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

Massimo Maschio Centro di riferimento per la fibrosi cistica, Regione Friuli Venezia Giulia, Trieste

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 Lega Italiana Fibrosi Cistica ONLUS, Roma

Nicola Palladino Centro di riferimento per la fibrosi cistica, Regione Umbria, Gubbio

Daniela Pierannunzio Centro nazionale prevenzione delle malattie e promozione della salute, Istituto Superiore di Sanità, Roma

Laura Pini Centro di supporto per la fibrosi cistica Regione Lombardia, ASST Spedali Civili Brescia, Brescia

Emily Pintani Centro di riferimento per la fibrosi cistica, Regione Veneto, Verona

Angela Pepe Centro di riferimento per la fibrosi cistica, Regione Basilicata, Potenza

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)

Sabrina Quinti Servizio di riferimento per la fibrosi cistica, Regione Toscana, Livorno

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

Stefano Rottigni Centro di supporto per la fibrosi cistica, Regione Lombardia, ASST Spedali Civili Brescia, Brescia

Donatello Salvatore Lega Italiana Fibrosi Cistica ONLUS, Roma

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

Benedetta Salvucci 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 Centro di riferimento per la fibrosi cistica, Regione Toscana, Firenze; Comitato scientifico italiano fibrosi cistica

Vito Terlizzi Centro di riferimento per la fibrosi cistica, Regione Toscana, Firenze

Silvana Timpano Centro di supporto per la fibrosi cistica, Regione Lombardia, ASST Spedali Civili Brescia, Brescia

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

Lista delle abbreviazioni utilizzate nel Rapporto

BMI: body mass index (indice di massa corporea)

CF: cystic fibrosis

CFF: Cystic Fibrosis Foundation

CFTR gene: Cystic Fibrosis Transmembrane Regulator gene

CFTR-RD: Cystic Fibrosis Transmembrane Regulator gene-related disorders

CRMS: Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator-related Metabolic Syndrome

CFSPID: cystic fibrosis screen-positive, inconclusive diagnosis

CRR: Centro Regionale di Riferimento

DS: deviazione standard

ECFS: European Cystic Fibrosis Society

ECFSPs' Registry: European Cystic Fibrosis Society Patients Registry

EP: esacerbazioni polmonari

ETI: ellexacaftor/tezacaftor/ivacaftor

FC: fibrosi cistica

FEV₁: volume di aria espirata durante il primo secondo di un'inspirazione forzata

FEV₁%p: percentuale del valore predetto di FEV₁ in soggetti sani, della stessa età, altezza e sesso

GDPR: General Data Protection Regulation (Regolamento generale sulla protezione dei dati)

GLI: Global Lung Function Initiative

ISS: Istituto Superiore di Sanità

ICFR: Italian Cystic Fibrosis Registry

LIFC-OrdV: Lega Italiana Fibrosi Cistica, ONLUS

NTM: nontuberculous mycobacteria

RIFC: Registro Italiano Fibrosi Cistica

SIFC: Società Italiana Fibrosi Cistica

SSR: Servizio di Supporto Regionale

Indice

Contents

Riassunto / Abstract	5
Introduzione / Introduction	9
Cosa si sapeva già / What was already known	
Cosa si aggiunge di nuovo / What this Report adds	
Materiali e metodi / Materials and methods	10
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 / Information on Privacy	
Limiti dello studio / Limits of the study	
Elenco dei centri di riferimento e servizi di supporto regionale	
Italian regional referral and support centers for cystic fibrosis	11
I dati RIFC 2023-2024 in breve	
2023-2024 ICFR data in brief	12
Risultati / Results	13
sezione 1. Demografia / demography	14
sezione 2. Diagnosi / diagnoses	17
sezione 3. Genetica / genetics	20
sezione 4. Funzione respiratoria / lung function	23
sezione 5. Nutrizione / nutrition	28
sezione 6. Complicanze / complications	33
sezione 7. Trapianti polmonari / Pulmonary transplants	35
sezione 8. Microbiologia / Microbiology	36
sezione 9. Mortalità / Mortality	38
sezione 10. Maternità e paternità / Maternity and Paternity	40
Conclusioni / Conclusions	41
Bibliografia / References	43
Appendice 1 / Appendix 1	
Elenco delle pubblicazioni scientifiche prodotte con dati RIFC	
List of scientific publications based on ICFR data	44

La copertina scelta per rappresentare le tematiche illustrate in questo Rapporto è stata selezionata in occasione del XXI Congresso della Società Italiana per lo Studio della Fibrosi Cistica, tenutosi a Milano dal 27 al 29 novembre 2025. Durante la Lettura dedicata al Registro Italiano Fibrosi Cistica, i partecipanti hanno potuto esprimere la propria preferenza attraverso un sondaggio in tempo reale (tramite piattaforma Mentimeter), scegliendo quale tra le cinque opzioni proposte rappresentasse al meglio il concetto di un Rapporto dedicato alle persone con fibrosi cistica.

Le bolle raffigurate nell'immagine evocano i temi del respiro, della fragilità e della cura, elementi profondamente connessi alla fibrosi cistica. I colori utilizzati richiamano invece l'ottimismo e il futuro, sottolineando il ruolo fondamentale della ricerca, dell'innovazione e dell'energia delle nuove generazioni.

Riteniamo che la comunità scientifica presente al congresso abbia pienamente colto l'intento di questa scelta visiva: sintetizzare l'essenza del Registro, ovvero prendersi cura delle persone con fibrosi cistica attraverso la qualità dei dati condivisi, contribuendo così al miglioramento della loro qualità di vita.



Riassunto

Abstract

Introduzione

Il Registro Italiano Fibrosi Cistica (RIFC) raccoglie dati di persone con fibrosi cistica e provenienti dai centri di riferimento Regionale (CRR), dai servizi di supporto regionale (SSR) istituiti dalla legge 548 del 1993 (Disposizioni per la prevenzione e la cura della fibrosi cistica) nonché dall'ospedale pediatrico bambino Gesù di Roma (OPBG). 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 patologia e il contributo all'identificazione delle necessità assistenziali sul territorio nazionale, utili anche per la programmazione sanitaria e per la distribuzione delle risorse (condivisione della popolosità dei centri FC con il Ministero della Salute). Non da ultimo, il RIFC condivide parte dei suoi dati con l'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) per la miglior definizione del numero di persone con fibrosi cistica con accesso precoce a specifici trattamenti con terapie innovative.

Infine, i dati del registro sono condivisi con il Registro Europeo FC (ECFSPs' Registry) al fine di contribuire alla stima dell'incidenza europea della patologia, colmare i *gap* di conoscenza su specifiche tematiche e adottare strategie comuni per la raccolta standardizzata di dati su persone con fibrosi cistica.

Obiettivi

Obiettivo del presente rapporto è l'aggiornamento puntuale dei dati estrapolati dal RIFC e riferiti agli anni 2023 e 2024. È fondamentale tenere in considerazione che le analisi e gli specifici studi effettuati si riferiscono a un numero limitato di variabili raccolte nel Registro e che la scelta degli argomenti in cui si articolano i capitoli di questo rapporto sono stati concordati all'interno del comitato scientifico del RIFC.

Disegno

Le elaborazioni e le analisi del presente Rapporto si riferiscono alle persone con fibrosi cistica in carico presso i CRR, SS e OPBG. I dati sono raccolti attraverso l'impiego di un software *web-based* in adozione presso la quasi totalità dei centri partecipanti, eccezion fatta per i centri di Verona (al quale confluiscono anche i dati di Treviso e Rovereto) e Messina, effettuata attraverso un altro software. I dati immessi sono sottoposti a due controlli di qualità (CQ), uno quantitativo e uno qualitativo, atti a verificare la consistenza e la coerenza di quanto inviato e condiviso con il Registro europeo FC negli anni precedenti.

Setting e partecipanti

Negli anni 2023 e 2024, un totale di 28 e 27 Centri FC, rispettivamente, hanno inviato i dati al RIFC. Restano ancora parziali le informazioni dai Centri operanti in Sardegna, riferibili ad oggi a un esiguo numero di persone con fibrosi cistica per l'anno 2023.

Risultati

Il Rapporto si articola in dieci sezioni, alle quali si somma una sezione dedicata alle conclusioni e ai commenti generali.

1. Demografia: nel 2023 e nel 2024, il numero di persone con fibrosi cistica censite è stato, rispettivamente, di 6.127 e 6.182 (età mediana 24,1 e 24,9 anni). In media, il 52,2% è di sesso maschile e la maggior parte della popolazione (65,3%) ha un'età maggiore di >18 anni. A fronte di un aumento ormai certo della popolazione adulta, il numero di persone con fibrosi cistica in età pediatrica rimane pressoché invariato rispetto agli anni precedenti.

2. Diagnosi: nel 2024, il 61,8% delle persone con fibrosi cistica ha ricevuto la diagnosi entro il primo anno di vita e il 66,5% entro il secondo anno, mentre il 15,5% delle diagnosi è stato effettuato in età adulta (>18 anni). Le nuove diagnosi sono state 103 nel 2023 e 134 nel 2024, con un'incidenza pari a 1 caso ogni 5.587 nati vivi nel 2023 e 1 ogni 8.808 nel 2024.

3. Genetica: l'analisi genetica delle persone con fibrosi cistica è stata effettuata nel 99,9% dei casi. I risultati hanno permesso di caratterizzare almeno uno dei due alleli in 6.040 soggetti (97,7%). La variante più frequente in Italia, in linea con gli anni precedenti, è F508del, presente nel 43,6% dei casi. Si conferma, inoltre, una maggiore frequenza, rispetto ad altri Paesi europei, delle varianti genetiche N1303K, G542X e 2789+5G>A. Solo l'1,3% degli alleli presenta una variante del gene CFTR non ancora identificata (*unknown*).

4. Funzione respiratoria: i valori di FEV₁%p declinano progressivamente a partire dalla tarda adolescenza, in accordo con la storia naturale della malattia. In particolare, il 96,4% (di età compresa tra 6 e 17 anni) nel 2023 e il 95,6% nel 2024 presenta un valore di FEV₁%p ≥70%, mentre la percentuale di soggetti pediatrici con funzione respiratoria gravemente compromessa (FEV₁%p <40%) è pari allo 0,2% nel 2023 e allo 0,1% nel 2024. Un dato incoraggiante emerge dall'analisi dei valori di FEV₁%p nella popolazione adulta, dove si osserva un incremento del valore medio percentuale (85,7% nel 2023 e 87,1% nel 2024).

In questo rapporto è stato introdotto anche un breve

focus sulle esacerbazioni polmonari, di cui si è osservata una diminuzione tra il 2023 e il 2024 (dal 19,8% al 15,4%; forme ricorrenti dall'8,6% al 4,9%), con cali in tutte le età, ma meno marcati negli over 40. Restano più colpiti i bambini (1-6 anni) e gli over 55; il 4,9% con episodi ricorrenti è la priorità terapeutica.

In generale, l'andamento osservato per la funzione respiratoria suggerisce un progressivo miglioramento dello stato di salute nella popolazione adulta, verosimilmente associato alla crescente diffusione delle nuove terapie farmacologiche mirate.

5. Nutrizione: i dati del RIFC confermano la criticità dei primi mesi di vita, generalmente precedenti alla diagnosi definitiva di FC e alla conseguente presa in carico. Nella fascia di età 12-17 anni, lo z-score medio dell'indice di massa corporea (BMI) è prossimo allo zero, indicando uno stato nutrizionale adeguato per circa la metà dei casi. In questa fascia, la percentuale di soggetti maschi malnutriti è pari al 6,2% nel 2023 e al 5% nel 2024, mentre tra le femmine è del 2,3% e del 2,6%, rispettivamente, nei due anni. Nella popolazione adulta (≥ 18 anni) si osserva, invece, una maggiore percentuale di BMI sottopeso tra le femmine, pari al 9% nel 2023 e all'8% nel 2024, rispetto al 4,2% e al 4,4% nei maschi, rispettivamente, nel 2023 e nel 2024.

6. Complicanze: nel 2024, sia nella popolazione pediatrica sia in quella adulta, le complicanze più frequenti risultano le stesse, sebbene con prevalenze differenti: epatopatia (24,1% nei soggetti pediatrici e 49,4% negli adulti), diabete (3,8% e 26%, rispettivamente) e osteoporosi (4,2% e 18,7%).

Nel 2023 e nel 2024 sono stati, inoltre, registrati complessivamente 50 persone con fibrosi cistica con tumore, di cui 4 in età pediatrica.

7. Trapianti polmonari: nel 2023 e nel 2024, un totale di 21 persone con fibrosi cistica è stata sottoposta a trapianto bipolmonare. L'età mediana al momento del trapianto è stata di 36,2 anni nel 2023 e di 36,8 anni nel 2024, con un range compreso tra 15,1 e 64,7 anni.

8. Microbiologia: nel 2024, la prevalenza di adulti con infezione cronica da *Pseudomonas aeruginosa* è del 30,1%, mentre nei soggetti in età pediatrica è del 5,5%. La prevalenza di *Staphylococcus aureus* è 28,7% e 26,4% rispettivamente, per l'età adulta e pediatrica, mentre quella di *Burkholderia cepacia* è 1,6% e 0,2%.

9. Mortalità: i dati del RIFC mostrano che, nel biennio in esame, sono deceduti 36 individui (16 maschi e 20 femmine); escludendo i soggetti trapiantati, l'età mediana al decesso è stata nel 2023 di 48,3 anni e di 57,2 anni nel 2024. Il tasso grezzo di mortalità varia dal 3,1‰ nel 2023 al 2,7‰ nel 2024; se si escludono i trapiantati, il tasso grezzo passa dal 1,6‰ all'1,0‰, rispettivamente, negli anni in esame.

10. Maternità e paternità: nel corso dei due anni, sono state registrate 80 gravidanze, di cui 62 portate a termine con successo (77,5%). Inoltre, 22 gravidanze erano ancora in corso al 31.12.2024.

Nel 2024, sono 25 le persone con fibrosi cistica che sono diventate padri.

Conclusioni

Il presente rapporto rappresenta un aggiornamento dei dati pubblicati negli anni precedenti e riassume i principali dati epidemiologici e clinici relativi alle persone con fibrosi cistica negli anni 2023 e 2024.

Nel biennio, il RIFC conferma una copertura della popolazione stabile e molto elevata, pari a circa il 98%, con un lieve incremento delle persone registrate (da 6.127 a 6.182). Prosegue il progressivo invecchiamento della popolazione con FC: aumentano, infatti, sia il numero sia la quota di soggetti adulti, che nel 2024 rappresentano il 65,3% del totale, con un'età mediana salita a 24,9 anni. Le nuove diagnosi annuali rimangono sostanzialmente stabili rispetto al biennio precedente, mentre cresce la quota di diagnosi effettuate in età adulta. L'età mediana alla diagnosi si mantiene molto precoce e la maggior parte dei casi viene identificata entro il primo anno di vita, prevalentemente grazie allo screening neonatale, che continua a rappresentare uno strumento fondamentale per la diagnosi tempestiva della FC.

L'analisi dei diversi genotipi del gene CFTR nella popolazione italiana con FC conferma l'elevata variabilità allelica presente nel nostro Paese, con una quota non trascurabile di soggetti non eleggibili alla terapia con modulatori.

Per quanto riguarda la funzione respiratoria, si conferma una quota sempre maggiore di soggetti di età inferiore ai 18 anni con funzione respiratoria nella norma. Il marcato miglioramento osservato nella popolazione adulta sembra essere associato principalmente all'introduzione – nel nostro Paese dal 2021 – delle terapie con modulatori CFTR ad alta efficacia.

Nel 2024, si conferma una riduzione della prevalenza dell'infezione cronica da *Pseudomonas aeruginosa*, mentre l'epatopatia rappresenta la complicanza più frequente sia in età pediatrica sia adulta. La mortalità pediatrica resta estremamente rara e, per la prima volta, il rapporto mette in luce dati incoraggianti su maternità e paternità, con oltre il 77% delle gravidanze concluse con esito favorevole. Vengono presentate anche prime stime sull'incidenza dei tumori e delle esacerbazioni polmonari come possibili complicanze della malattia.

Parole chiave: fibrosi cistica, registro, centro di riferimento FC, centro di supporto FC, FEV, BMI, F508del

Abstract

Introduction

Italian Cystic Fibrosis Registry (ICFR) collects data of people with cystic fibrosis 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 programs and resource allocation (sharing the population of FC centres with the Ministry of Health). Finally, the RIFC shares some of its data with the Italian Medicines Agency (*Agenzia Italiana del Farmaco*, AIFA) to better define the number of people with cystic fibrosis with early access to specific treatments with innovative therapies. Moreover, ICFR data are shared with the European CF Patients' Registry (ECFSPs' Registry) to contribute to the estimation of the European incidence of the pathology and to bridge knowledge gaps on specific topics as well as to the adoption of common strategies for the standardized collection of data on people with cystic fibrosis.

Objectives

The objective of this report is to provide updated data from ICFR for the years 2023 and 2024. It is essential to consider that the analyses and specific studies carried out refer to a limited number of variables collected in the Registry, and that the selection of the topics covered in the chapters of this report was agreed by the scientific committee of the ICFR.

Study design

The analyses and results presented in this report pertain to people with cystic fibrosis currently under care Italian National Referral Centres (CRR) and Support Centres (SS) for Cystic Fibrosis and Paediatric Hospital 'Bambino Gesù' (OPBG). Data are collected using web-based software adopted by almost all participating centres, except for the centres in Verona (which also includes the data from Treviso and Rovereto) and Messina, where data collection is carried out using a different software. The submitted data are then subject to both quantitative and qualitative quality control (QC) procedures, aimed at verifying the consistency and continuity of the information previously transmitted and shared with the European CF Registry.

Setting and participants

In the two-year period 2023–2024, 28 and 27 CF Centres, respectively, submitted their data to ICFR. However, the information from the two CF centres in Sardin-

ia is still partial, since the data provided is limited to a small number of people with cystic fibrosis from 2023.

Results

The results section provides a comprehensive overview of various aspects of CF epidemiology and people with cystic fibrosis characteristics.

1. Demography: in 2023 and 2024, 6,127 and 6,182 people with cystic fibrosis were, respectively, included in the ICFR (median ages of 24.1 and 24.9 years). On average, 52.2% of people with cystic fibrosis are male, and most of the population (65.3%) is older than 18 years. This reflects the growth of the adult population, the number of paediatric people with cystic fibrosis remains almost unchanged compared to previous years.

2. Diagnoses: in 2024, 66.5% of the Italian CF population received a diagnosis before reaching two years of age, 61.8% within the first year of life, while 15.5% of diagnoses were made in adulthood (>18 years). New diagnoses were 103 in 2023 and 134 in 2024, with an incidence of 1 in 5,587 live births in 2023 and 1 in 8,808 in 2024.

3. Genetics: the genetic analysis of people with cystic fibrosis was performed in 99.9% of cases. The results allowed the characterization of at least one of the two alleles in 6,040 individuals (97.7%). The most frequent variant in Italy, consistent with previous years, is F508del, present in 43.6% of cases. A higher frequency, compared with other European countries, is also confirmed for the genetic variants N1303K, G542X, and 2789+5G>A. Only 1.3% of alleles carry a CFTR gene variant that has not yet been identified (unknown).

4. Lung function: lung function, measured by percent predicted FEV₁%p, declined progressively before adulthood. In detail, 96.4% (in 2023) and 95.5% (in 2024) of paediatric people with cystic fibrosis aged between 6 and 17 maintain a FEV₁%p≥70%. On the other hand, the percentage of paediatric people with cystic fibrosis with severely impaired respiratory function (FEV₁%p<40%) is 0.2% (2023) and 0.1% (2024). In the adult population, FEV₁%p values are encouraging, with an increasing proportion of people with cystic fibrosis showing preserved lung function (85.7% in 2023 and 87.1% in 2024).

This report introduces a brief focus on pulmonary exacerbations, which decreased between 2023 and 2024 (from 19.8% to 15.4%; recurrent forms from 8.6% to 4.9%), with reductions across all age groups, though less marked in those over 40. The most affected remain children (1–6 years) and those over 55; the 4.9%

with recurrent episodes represent the priority for therapeutic optimization.

Overall, trends in respiratory function suggest a progressive improvement in health status among the adult population, likely associated with the increasing use of new targeted pharmacological therapies.

5. Nutrition: ICFR data confirm the critical nature of the first months of life, which usually precede the definitive diagnosis of CF and the subsequent initiation of specialized care. In the 12-17 years age group, the median body mass index (BMI) z-score is close to zero, documenting an adequate nutritional status in half of the subjects. The proportion of malnourished males was 6.2% and 5%, while among females it was 2.3% and 2.6%, respectively, in 2023 and 2024. In the ≥ 18 years age group, a higher percentage of underweight BMI is observed among females (9% in 2023 and 8% in 2024) compared with males (4.2% and 4.4% in 2023 and 2024, respectively).

6. Complications: in 2024, in both paediatric and adult people with cystic fibrosis, the most frequent complications were the same, but occurred at different rates, such as CF-related liver disease (24.1% and 49.4%, respectively), diabetes (3.8% and 26%), and osteoporosis (4.2% and 18.7%). A total of 50 people with cystic fibrosis with cancer were recorded in 2023 and 2024, of whom 4 were of paediatric age.

7. Transplantation: over the two-year period, 21 people with cystic fibrosis underwent double-lung transplantation, with median ages of 36.2 e 36.8 years in 2023 and 2024, respectively, with ages ranging from 15.1 to 64.7 years across the two years.

8. Microbiology: in 2024, the prevalence of adult people with cystic fibrosis with chronic *Pseudomonas aeruginosa* infection is 30.1%, while in paediatric people with cystic fibrosis is 5.5%. The prevalence of *Staphylococcus aureus* infections is 28.7% and 26.4%, respectively, in adults and paediatric people with cystic fibrosis; prevalence of infections of *Burkholderia cepacia* is 1.6% and 0.2%.

9. Mortality: in the two-year period, ICFR data show that 36 people with cystic fibrosis died (16 males and 20 females), with median ages at death of 48.3 years in 2023 and 57.2 years in 2024 (excluding transplanted people with cystic fibrosis). The crude mortality rate ranged from 3.1‰ in 2023 to 2.8‰ in 2024; excluding transplant recipients, the crude rate was 1.6‰ and 1.0‰ in the respective years.

10. Motherhood and fatherhood: over the two-year period, 80 pregnancies were recorded, of which 62 were successfully completed (77.5%). Additionally, 22 pregnancies were still ongoing as of 31.12.2024. In 2024, 25 people with cystic fibrosis became fathers.

Conclusions

The present report updates data published in previous years thus summarizing 2023 and 2024 results. The number of registered people with cystic fibrosis was 6,127 in 2023 and 6,182 in 2024. Population coverage estimates for 2024 to be around 98%.

Over the two-year period 2023-2024, the number and percentage of people with cystic fibrosis aged over 18 years increased. In detail, the ICFR recorded 3,927 adult people with cystic fibrosis (64.1%) in 2023 and 4,034 (65.3%) in 2024. An increase in the median age of Italian people with cystic fibrosis has been observed over time, reaching 24.9 years in 2024. The absolute number of new diagnoses per year is comparable with that of the previous biennium (237 vs 234); the percentage of new diagnosis in adulthood was 39.6% in 2024. In 2024, the median age at diagnosis was 3.9 months; 61.8% of subjects are diagnosed within the first year of life; 95.1% of them were identified through neonatal screening.

Analysis of different CFTR genotypes in the Italian CF population confirms the high allelic variability observed in Italy, with a substantial proportion of subjects not eligible for CFTR modulator therapy.

Regarding respiratory function, findings are consistent with previous reports, showing an increasing percentage of subjects under the age of 18 with a normal respiratory function. This marked improvement observed in the adult population seems to be mainly due to the introduction of highly effective CFTR modulator therapies in Italy from 2021.

In 2024, a reduction in the percentage of chronic *Pseudomonas aeruginosa* infection was observed in both adults (30.1% vs 38.8% in 2020) and paediatric people with cystic fibrosis (5.5% vs 7.6% in 2020).

Liver disease remains the most frequent complication in both paediatric and adult populations, affecting 24.1% and 49.4% of people with cystic fibrosis, respectively. During the two-year period, 36 people with cystic fibrosis died with a median age at death between 48.3 and 57.2 years (transplant people with cystic fibrosis excluded). Only one transplanted people with cystic fibrosis under the age of 18 died in the period 2023 and 2024, confirming once again that mortality in paediatric age is a rare event.

Finally, for the first time, this report introduces data related to maternity and paternity, highlighting that in more than 77% of cases pregnancies were successful; as well as estimates of tumour and pulmonary exacerbations incidence as possible complications.

Keywords: cystic fibrosis, registry, CF referral centre, CF support centre, FEV, BMI, *F508del*

Introduzione

Introduction

Il Registro Italiano Fibrosi Cistica (RIFC) si fonda su un accordo di collaborazione scientifica tra l'Istituto Superiore di Sanità (ISS) (Centro Nazionale Malattie Rare), i Centri di Riferimento Regionali (CRR) e i Servizi di Supporto Regionale (SSR) per la fibrosi cistica in Italia, istituzionalmente riconosciuti dall'articolo 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 ODV (LIFC-ODV).

Il RIFC contribuisce all'analisi delle tendenze di medio e lungo periodo delle caratteristiche clinico-epidemiologiche della fibrosi cistica (FC), all'identificazione delle necessità assistenziali sul territorio nazionale e al confronto con i dati epidemiologici internazionali. Da diversi anni i dati del registro sono condivisi con il Registro europeo della European Cystic Fibrosis Society (ECFS) e, dal 2021, sono impiegati anche per il monitoraggio della sicurezza e dell'efficacia dei farmaci modulatori del gene CFTR nell'ambito di studi di farmacovigilanza registrati presso l'Agenzia Europea del Farmaco (EMA).

Cosa si sapeva già

I Rapporti precedenti descrivono dati relativi a demografia, diagnosi, genetica, funzione respiratoria, nutrizione, trapianti, microbiologia e mortalità riferiti a specifici anni di raccolta.

In particolare, il Rapporto relativo agli anni 2021-2022 descriveva la condizione clinica di circa il 95% della popolazione totale stimata con FC. Il restante 5% era rappresentato da persone con fibrosi cistica senza consenso informato o afferenti a centri che non inviavano dati al RIFC.

Circa il 58% aveva ricevuto 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% nei due anni, rappresentando una quota non trascurabile.

Nel biennio 2021-2022, 27 persone con fibrosi cistica, con età mediana di circa 29 anni, erano state sottoposte a trapianto bipolmonare; il tempo medio di attesa al trapianto era stato rispettivamente di 9,4 e 11,6 mesi.

Cosa si aggiunge di nuovo

Il presente Rapporto aggiorna i dati disponibili nel RIFC per gli anni 2023 e 2024, introducendo nuove informazioni relative alle gravidanze avvenute nel biennio, all'incidenza delle patologie tumorali e a un focus sulle terapie in corso con farmaci modulatori del gene CFTR. Inoltre, il Rapporto si arricchisce di una breve descrizione relativa alle esacerbazioni polmonari nelle persone con fibrosi cistica.

Nel periodo considerato, viene confermato il costante aumento del numero di persone con fibrosi cistica incluse nel RIFC negli ultimi 14 anni: dalle 4.159 persone con fibrosi cistica del 2010 alle 6.182 persone con fibrosi cistica del 2024, con un incremento complessivo di 2.023 soggetti.

La qualità dei dati raccolti e analizzati è nettamente migliorata, anche grazie all'impiego di tecnologie *web-based* per la raccolta sicura delle informazioni. La percentuale di dati mancanti (*missing data*) è ormai ridotta a meno del 2% del totale.

Si conferma il continuo aumento dell'età mediana delle persone con FC incluse nel RIFC (24,9 anni nel 2024), così come dell'età mediana al decesso nelle persone con fibrosi cistica non trapiantate (46 anni nel 2022 vs 57 anni nel 2024). La rarità del decesso in età pediatrica riflette il miglioramento della qualità delle cure erogate nei centri FC.

Infine, è importante sottolineare che la comunità scientifica sta assistendo a una progressiva transizione della popolazione con FC dall'età pediatrica a quella adulta, un fenomeno già ampiamente discusso in ambito scientifico e istituzionale, al quale il RIFC intende contribuire con i propri dati.

Materiali e metodi

Materials and methods

Criteri di inclusione ed esclusione

Nel presente Rapporto sono inclusi, per ciascun anno analizzato, tutti i casi prevalenti degli anni precedenti e tutti i casi incidenti dell'anno in corso. Le analisi sono state effettuate esclusivamente sui record relativi a persone con fibrosi cistica per le quali erano disponibili informazioni sulla presa in carico (follow-up, visita di consulenza o cogenestione).

Sono state pertanto escluse persone con fibrosi cistica decedute nell'anno precedente a quello di riferimento delle analisi e quelle per le quali non era disponibile alcuna informazione. Le persone con fibrosi cistica cogenestite (casi doppi o tripli) sono state identificate attraverso un codice univoco loro attribuito; la raccolta dei dati fa riferimento al centro presso il quale la persona con fibrosi cistica ha effettuato il maggior numero di controlli nell'anno considerato.

Le analisi sono state condotte su persone con fibrosi cistica con diagnosi confermata di FC. Nel RIFC sono, tuttavia, confluite anche informazioni relative a soggetti con condizioni correlate al gene CFTR (CFTR-Related Disorders, CFTR-RD) o soggetti positivi allo screening neonatale per FC con diagnosi inconclusiva (CFSPID/CRMS).

Controllo della completezza e qualità dei dati

I dati che confluiscono nel RIFC sono inviati all'ISS tramite un software dedicato adottato dalla quasi totalità dei CRR, dai SSR e dall'OPBG (in questo Rapporto riportati anche come "centri FC"), a eccezione dei centri di Verona (al quale confluiscono anche i dati di Treviso e Rovereto) e Messina.

I dati inclusi nel RIFC e utilizzati per le analisi sono sottoposti a una serie di controlli di qualità (CQ), che comprendono:

- rilevazione di eventuali incongruenze al momento dell'inserimento dei dati;
- impossibilità di inserire dati non coerenti;
- impiego di nomenclature internazionali aggiornate (per esempio, per le varianti del gene CFTR e per i diversi tipi di tumori);

- segnalazione dell'eventuale assenza di dati;
- impossibilità di modificare autonomamente informazioni relative alla diagnosi e alle date di inizio o interruzione delle terapie con modulatori del gene CFTR senza previa autorizzazione dell'*help desk* del RIFC.

Un secondo controllo di qualità viene effettuato a livello del registro europeo (ECFSPs' Registry) tramite il software impiegato (ECFS-Tracker), al quale i dati nazionali vengono inviati annualmente, contribuendo alla stima epidemiologica internazionale. Questo controllo verifica la congruenza dei dati inseriti negli anni precedenti in maniera longitudinale (*core data* già presenti nel database europeo) e trasversale (coerenza dei dati inseriti *ex novo*).

Tutte le definizioni delle variabili utilizzate nel presente Rapporto, a eccezione della "colonizzazione cronica" (si rimanda alla sezione 8 relativa alla Microbiologia), sono conformi a quelle concordate con i responsabili del registro europeo.

Privacy

Le persone con fibrosi cistica o i loro tutori legali nel caso di soggetti minorenni firmano un consenso informato per la trasmissione dei dati, anonimizzati dai Centri FC, al RIFC e per il loro utilizzo ai fini del Registro.

Dal 2020, il RIFC ha adottato tutte le misure necessarie per conformarsi al regolamento europeo sulla protezione dei dati personali (GDPR; Regolamento UE 2016/679 del Parlamento Europeo e del Consiglio), aggiornando il modulo per il consenso informato. Queste procedure sono state ulteriormente aggiornate nel 2023.

Limiti dello studio

Nonostante la copertura stimata dei dati del RIFC sia ormai prossima al 98%, la mancanza di informazioni relative alle persone con fibrosi cistica che non hanno firmato il consenso informato e a quelle seguite presso i centri FC operanti in Sardegna rappresenta tuttora la principale causa di incompletezza del Rapporto.

Elenco dei centri di riferimento e di supporto regionale

Italian Regional Referral and Support Centers for cystic fibrosis

Città (regione)	Denominazione del centro per la fibrosi cistica	Responsabili (anni 2023-2024)
Ancona (Marche)	Centro di Riferimento Regionale per la Fibrosi Cistica	Benedetta Fabrizzi
Bari (Puglia)	Centro di Riferimento Regionale per la Fibrosi Cistica	Paola Giordano
Brescia (Lombardia)	Servizio Regionale di Supporto per la Fibrosi Cistica	Raffaele Badolato
Cagliari* (Sardegna)	Centro di Riferimento Regionale per la Fibrosi Cistica	Maurizio Zanda
Catania (Sicilia)	Servizio Regionale di Supporto per la Fibrosi Cistica (Spoke II Liv)	Salvatore Leonardi
Cerignola (Puglia)	Servizio Regionale di Supporto per la Fibrosi Cistica	Pamela Vitullo
Cesena (Emilia-Romagna)	Centro di Riferimento Regionale per la Fibrosi Cistica	Maura Ambroni
Firenze (Toscana)	Centro di Riferimento Regionale per la Fibrosi Cistica	Giovanni Taccetti
Genova (Liguria)	Centro di Riferimento Regionale per la Fibrosi Cistica	Carlo Castellani
Grosseto (Toscana)	Servizio Regionale di Supporto per la Fibrosi Cistica	Susanna Falorni
Gubbio (Umbria)	Centro di Riferimento Regionale per la Fibrosi Cistica	Nicola Palladino
Lamezia Terme (Calabria)	Centro di Riferimento Regionale per la Fibrosi Cistica	Mimma Caloiero
Livorno (Toscana)	Servizio Regionale di Supporto per la Fibrosi Cistica	Sabrina Quinti
Messina (Sicilia)	Centro Hub per la fibrosi cistica	Maria Cristina Lucanto
Milano (Lombardia)	Centro di Riferimento Regionale per la Fibrosi Cistica	Giovanna Pizzamiglio, Francesco Bruno A. Blasi
Milano (Lombardia)	Centro di Riferimento Regionale per la Fibrosi Cistica	Valeria Daccò
Napoli (Campania)	Centro di Riferimento Regionale per la Fibrosi Cistica	Angela Sepe
Napoli (Campania)	Centro di Riferimento Regionale per la Fibrosi Cistica	Vincenzo Carnovale
Orbassano (Piemonte)	Centro di Riferimento Regionale per la Fibrosi Cistica	Elisabetta Bignamini, Barbara Messori
Palermo (Sicilia)	Centro di Riferimento Regionale per la Fibrosi Cistica	Francesca Ficili
Parma (Emilia-Romagna)	Centro di Riferimento Regionale per la Fibrosi Cistica	Giovanni Pisi
Potenza (Basilicata)	Centro di Riferimento Regionale per la Fibrosi Cistica	Donatello Salvatore
Roma (Lazio)	Centro di Riferimento Regionale per la Fibrosi Cistica	Giuseppe Cimino
Roma (Lazio)	UOC Pneumologia e Fibrosi Cistica, Ospedale pediatrico "Bambino Gesù"	Renato Cutrera
Teramo (Abruzzo)	Centro di Riferimento Regionale per la Fibrosi Cistica	Pietro Ripani
Torino (Piemonte)	Centro di Riferimento Regionale per la Fibrosi Cistica	Elisabetta Bignamini, Irene Esposito
Trieste (Friuli Venezia Giulia)	Centro di Riferimento Regionale per la Fibrosi Cistica	Massimo Maschio
Verona (Veneto)	Centro di Riferimento Regionale per la Fibrosi Cistica	Marco Cipolli

*Il centro di Cagliari ha inviato i dati solo per il 2023 / The Centre of Cagliari (Sardinia) sent data only for 2023.

Tabella 1. Elenco dei centri regionali per la fibrosi cistica. Anni 2023-2024.
Table 1. Italian regional cystic fibrosis centres. Years 2023-2024.

I dati RIFC 2023-2024 in breve

2023-2024 ICFR data in brief

In **tabella 2** sono sintetizzati i principali dati relativi agli anni 2023-2024.

Caratteristiche		2023			2024		
		Maschi	Femmine	Totale	Maschi	Femmine	Totale
Pazienti inclusi nel RIFC con diagnosi di fibrosi cistica		n. 3.189	2.938	6.127	3.238	2.944	6.182
		(%) (52,0)	(48,0)	(100,0)	(52,4)	(47,6)	(100,0)
Etnia	Africana	n. 17	13	30	16	14	30
		(%) (0,53)	(0,44)	(0,49)	(0,49)	(0,48)	(0,49)
	Amerinda	n. 6	1	7	4	1	5
		(%) (0,19)	(0,03)	(0,11)	(0,12)	(0,03)	(0,08)
	Caucasica	n. 3.150	2.908	6.058	3.203	2.911	6.114
		(%) (98,78)	(98,98)	(98,87)	(98,92)	(98,88)	(98,90)
	Nord-Est asiatica	n. 1	0	1	1	2	3
		(%) (0,03)	(0,00)	(0,02)	(0,03)	(0,07)	(0,05)
Età mediana dei pazienti	Anni	n. 24,7	23,5	24,1	25,5	24,0	24,9
		(min-max) (0,13-86,5)	(0,13-91,1)	(0,13-91,1)	(0,04-87,5)	(0,29-92,1)	(0,04-92,1)
Età alla diagnosi	Mediana mesi		4,2	3,4	3,84	4,2	3,4
	(min-max)		(0,0-902,4)	(0,0-931,2)	(0,0-931,2)	(0,0-902,4)	(0,0-931,2)
	Mediana anni		0,35	0,28	0,32	0,38	0,30
	(min-max)		(0,0-75,2)	(0,0-77,6)	(0,0-77,6)	(0,0-75,2)	(0,0-77,6)
	Media anni ± DS		7,1±13,2	6,4±13,1	6,8±13,1	7,6±13,9	6,8±13,6
	Missing		n. 53	69	122	51	70
		(%) (1,66)	(2,35)	(1,99)	(1,58)	(2,38)	(1,96)
Pazienti di età ≥18 anni		n. 2.079	1.848	3.927	2.147	1.887	4.034
		(%) (65,2)	(62,9)	(64,1)	(66,3)	(64,1)	(65,3)
Pazienti con almeno una mutazione <i>F508del</i> su un allele		n. 2.149	1.991	4.140	2.162	1.998	4.160
		(%) (67,4)	(67,8)	(67,6)	(66,8)	(67,9)	(67,3)
Età mediana alla diagnosi dei pazienti pediatrici	Mesi		1,6	1,6	1,6	1,6	1,6
	(min-max)		(0,0-156,3)	(0,0-207,6)	(0,0-207,6)	(0,0-185,3)	(0,0-164,4)
Età mediana alla diagnosi dei pazienti adulti	Anni		1,2	1,0	1,1	1,4	1,0
	(min-max)		(0,0-75,2)	(0,0-77,6)	(0,0-77,6)	(0,0-75,2)	(0,0-77,6)
Nuove diagnosi		n. 62	41	103	76	58	134
		(%) (1,9)	(1,4)	(1,7)	(2,3)	(2,0)	(2,2)
Pazienti deceduti		n. 9	10	19	7	10	17
		(%) (0,28)	(0,34)	(0,31)	(0,22)	(0,34)	(0,27)
Età mediana al decesso	Anni		43,0	45,1	43,0	51,7	50,4
	(min-max)		(28,9-63,0)	(23,9-83,3)	(23,9-83,3)	(19,5-58,6)	(15,2-84,5)
Età mediana al decesso esclusi i pazienti che hanno subito un trapianto	Anni		45,0	48,5	48,3	51,7	63,5
	(min-max)		(28,9-63,0)	(23,9-83,3)	(23,9-83,3)	(19,5-58,6)	(55,7-84,5)
Età mediana al decesso inclusi i pazienti che hanno subito un trapianto < 18 anni	Anni		0,00	0,00	0,00	0,00	15,2
	(min-max)		(0,00-0,00)	(0,00-0,00)	(0,00-0,00)	(0,00-0,00)	(15,2-15,2)
Pazienti con trapianto bipolmonare		n. 6	6	12	4	5	9
		(%) (0,19)	(0,20)	(0,20)	(0,12)	(0,17)	(0,15)
Pazienti con patologie correlate a <i>CFTR</i>		n. 279	237	516	301	274	575
		(%) (8,0)	(7,5)	(7,8)	(8,5)	(8,5)	(8,5)
Pazienti con patologie correlate a <i>CFSPID</i>		n. 7	5	12	5	3	
		(%) (0,22)	(0,17)	(0,20)	(0,15)	(0,10)	(0,13)

Tabella 2. Sintesi dei dati del Registro Italiano Fibrosi Cistica per gli anni 2023-2024.
Table 2. Summary of Italian Register Cystic Fibrosis data for the years 2023-2024.

Risultati

Results

1 Demografia

Demography

La **tabella 3** mostra la numerosità delle persone con fibrosi cistica e in follow-up, per centro partecipante.

La **figura 1** e la **figura 2** descrivono le principali caratteristiche epidemiologiche della popolazione italiana con FC. In particolare, non sono evidenti differenze nella distribuzione per classi di età tra i due anni (**figura 1**), neanche se paragonate a quanto pubblicato in precedenza.¹⁻⁶

Le classi più popolate rimangono le classi di età 18-35 e ≥36 per quanto riguarda la popolazione adulta, mentre la classe 7-17 per quanto riguarda quella pe-

diatrica. Il 52,4% di persone con fibrosi cistica nella popolazione totale è di sesso maschile; nella popolazione pediatrica, questa percentuale è pari al 50,8%.

La **figura 2** punta l'attenzione sull'aumento di adulti con FC nell'arco temporale 2014-2024: è evidente che la quota di persone con fibrosi cistica pediatrici rimane relativamente costante, mentre la popolazione adulta risulti quasi raddoppiata (rapporto persone con fibrosi cistica in età pediatrica / persone con fibrosi cistica in età adulta nel 2014 = 2.215/2.766; rapporto persone con fibrosi cistica in età pediatrica / persone con fibrosi cistica in età adulta nel 2024 = 2.148/4.034).

Regione	Centro	2023			2024		
		<18 anni	≥18 anni	Totale	<18 anni	≥18 anni	Totale
Piemonte	Orbassano (Adulti)	0	137	137	0	165	165
	Torino	182	85	267	174	94	268
Liguria	Genova	89	170	259	86	176	262
Lombardia	Brescia	91	88	179	88	90	178
	Milano (adulti)*	0	343	343	0	345	345
	Milano (pediatrico)	306	205	511	309	157	466
Veneto	Verona	166	553	719	153	553	706
Friuli Venezia Giulia	Trieste	31	66	97	31	66	97
Emilia-Romagna	Cesena	91	111	202	88	118	206
	Parma	51	115	166	55	125	180
Toscana	Grosseto	2	17	19	0	8	8
	Firenze	138	230	368	129	239	368
	Livorno	6	12	18	7	13	20
Marche	Ancona	70	105	175	75	119	194
Umbria	Gubbio	29	35	64	23	33	56
Lazio	Roma (CRR)**	117	307	424	120	329	449
	Roma (OPBG)***	157	197	354	162	202	364
Abruzzo	Teramo (Atri)	50	64	114	49	72	121
Campania	Napoli (adulti)	0	236	236	1	279	280
	Napoli (pediatrico)	133	6	139	129	5	134
Basilicata	Potenza	39	105	144	40	105	145
Puglia	Bari	99	177	276	85	181	266
	Cerignola	49	91	140	47	91	138
Calabria	Lamezia Terme	51	70	121	53	77	130
Sicilia	Messina	100	147	247	98	146	244
	Palermo	87	169	256	90	165	255
	Catania	61	82	143	56	81	137
Sardegna	Cagliari§	5	4	9	0	0	0
Italia		2.200	3.927	6.127	2.148	4.034	6.182

* non sono presenti i dati su persone trasferite dalla sezione pediatrica alla sezione adulti del CRR di Milano nel corso del biennio 2023-2024. / There are no records of patients transferred from the paediatric ward to the adult ward of the CRR in Milan during the two-year period 2023-2024.

** CRR Policlinico Università "Sapienza" (Roma) / National Referral Centres University Hospital 'Sapienza' (Rome)

*** Ospedale pediatrico "Bambin Gesù" (Roma) / Paediatric Hospital 'Bambin Gesù' (Rome)

§ Dati riferibili solo all'anno 2023 / Data referred only to 2023.

Tabella 3. Numero di persone in età pediatrica e adulta con diagnosi di FC e in follow-up, per Centro e anno.

Table 3. Number of people with cystic fibrosis in paediatric and adults age, by Centre and year.

Si osserva, inoltre, un aumento costante del numero di persone con fibrosi cistica in età adulta per entrambi i sessi: nel 2024, infatti, il 65,3% ha più di 18 anni. Questo incremento è attribuibile al quasi completo azzeramento della mortalità in età pediatrica, nonché al contemporaneo miglioramento dell'efficacia delle terapie e della sensibilità diagnostica nell'età adulta.

Pur rimanendo inferiore al 40% del totale, la numerosità della popolazione pediatrica resta sostanzialmente stabile nel tempo (con oltre 2.000 unità). Parallelamente, il 35,3% delle persone con fibrosi cistica ha un'età compresa tra i 18 e i 35 anni, mentre il 30% del totale ha più di 36 anni, in aumento rispetto al 24,6% registrato nel 2020.

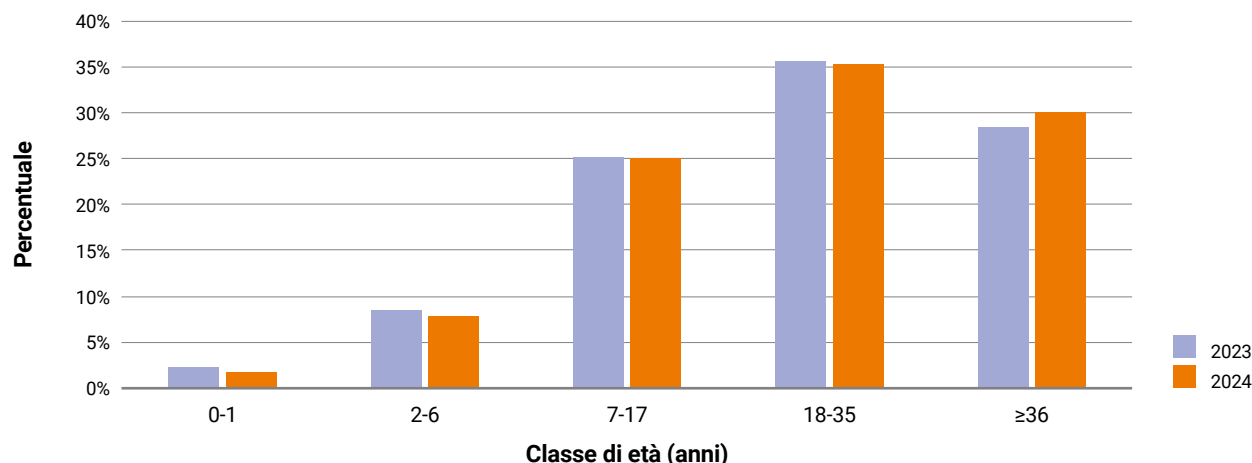


Figura 1. Persone con diagnosi di FC, per classi di età. Anni 2023 e 2024.

Figure 1. People with cystic fibrosis per year, by age classes. Years 2023-2024.

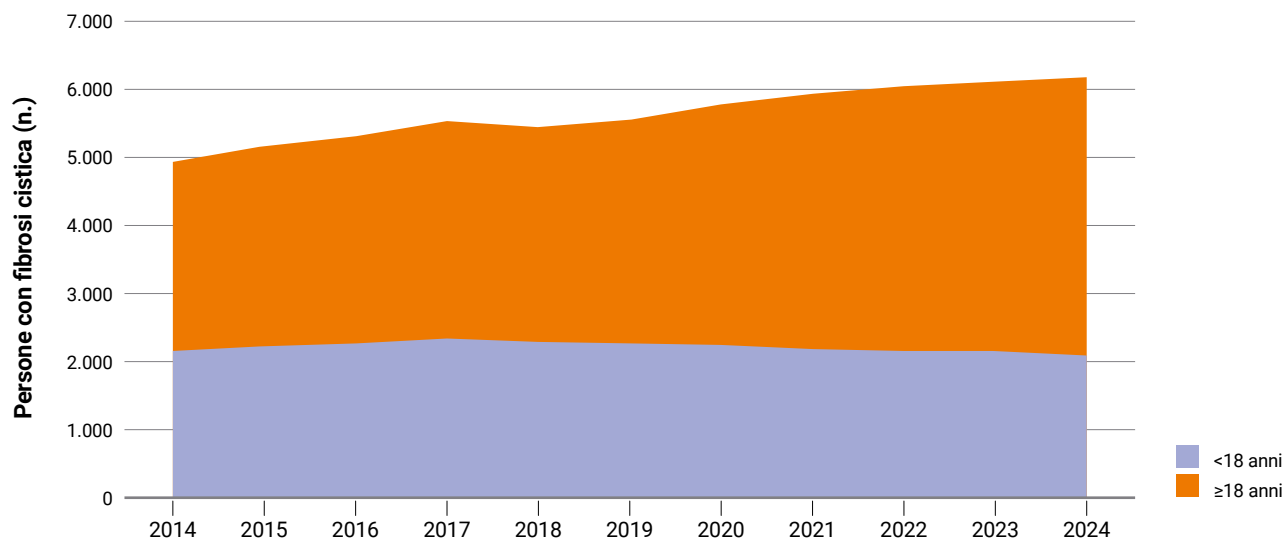
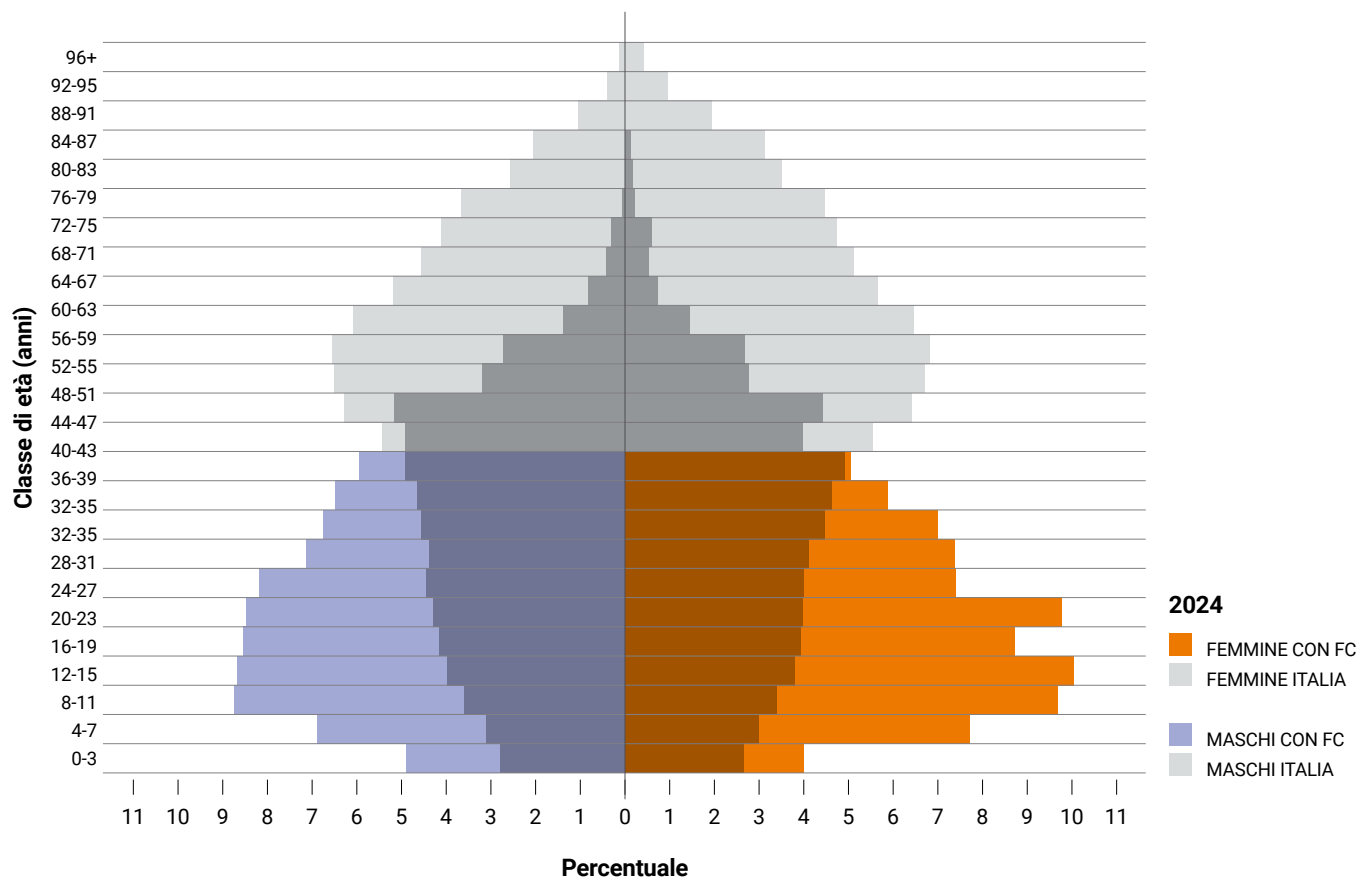


Figura 2. Numerosità dei soggetti pediatrici e adulti con fibrosi cistica negli anni 2014-2024.

Figure 2. Number of paediatric and adult patients with cystic fibrosis in the period 2014-2024.

La **figura 3** mostra la distribuzione per età della popolazione con FC paragonata a quella italiana (fonte: Istat 2024). Da questo confronto è evidente che, nonostante sia rappresentata anche nella sesta e setti-

ma decade di vita, la popolazione FC è decisamente più giovane rispetto a quella generale italiana, nella quale, al contrario, si riscontra un generale invecchiamento.



Fonte: Istat 2024. / Source: Italian National Institute of Statistics 2024

Figura 3. Piramide delle età: persone con fibrosi cistica vs popolazione italiana. Anno 2024.
Figure 3. Distribution by age of people with cystic fibrosis vs Italian population. Year 2024.

2 Diagnosi

Diagnosis

La maggior parte delle persone con FC incluse nel RIFC riceve una diagnosi, indipendentemente dal sesso, entro il compimento del primo (61,8%) o secondo (66,5%) anno di vita (**figura 4**). Rispetto agli anni precedenti, si conferma il dato sulle numerose diagnosi effettuate in età avanzata (>18 anni), corrispondenti al 15,5% del totale di diagnosi riportate nel registro e relative all'anno 2024.

Nelle **figure 5 e 6** vengono riportati i dati riferiti alle nuove diagnosi effettuate nel biennio 2023-2024.

In particolare, la **figura 5** mostra che 103 e 134 nuo-

ve diagnosi sono state effettuate nel 2023 e 2024, rispettivamente, con una tendenza in aumento se paragonato al dato del 2022 (n. 121)¹. La maggior parte delle diagnosi avviene entro il compimento del primo anno di vita (62,1% nel 2023 e 44,5% nel 2024). Anche in relazione al dato riferito alle nuove diagnosi, si osserva la maggiore sensibilità, da parte della comunità medica, a porre il sospetto diagnostico di FC anche in età adulta (nel 2023 il 20,4% delle nuove diagnosi è avvenuto su soggetti con età superiore ai 18 anni, nel 2024 il 39,6%), cioè su una fascia di popolazione non sottoposta precedentemente a screening neonatale.

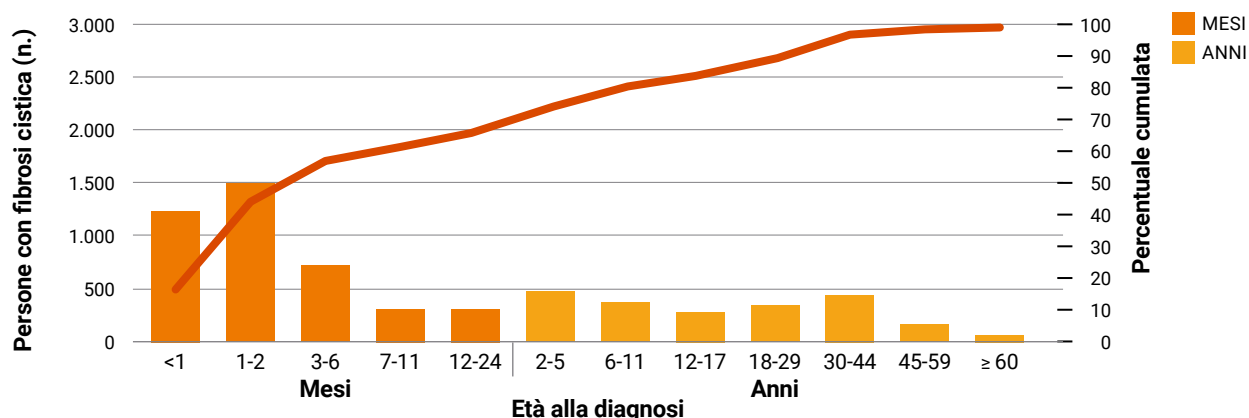


Figura 4. Età alla diagnosi delle persone con fibrosi cistica* presenti nel RIFC (n. 6,061). Anno 2024.

* Dalle analisi sono escluse 121 persone con fibrosi cistica i cui dati risultano missing per l'informazione "età alla diagnosi".

Figure 4. Age at diagnosis of people with cystic fibrosis included within ICFR (n. 6,061). Year 2024.

* The analysis excludes 121 people with cystic fibrosis for whom data on 'age at diagnosis' is missing.

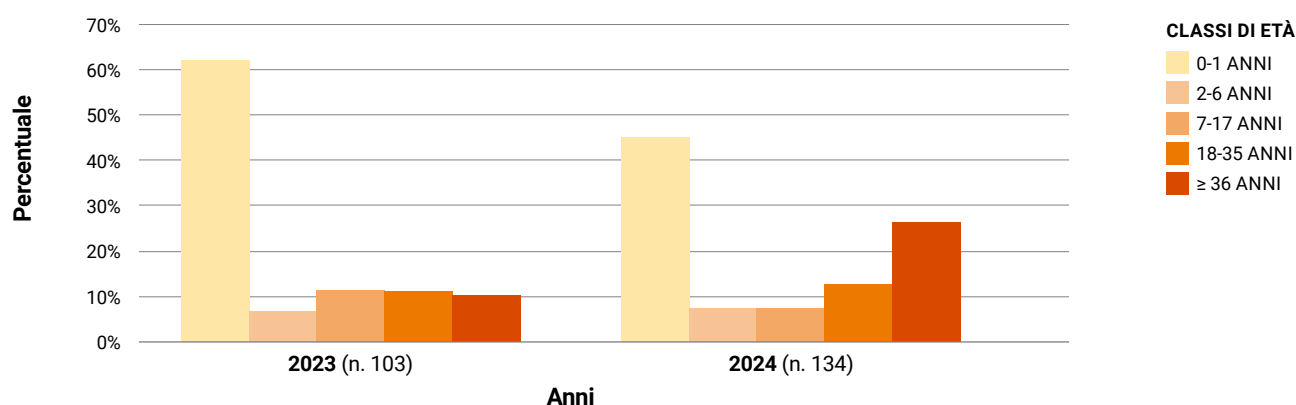


Figura 5. Nuove diagnosi: distribuzione per età e anno. Anni 2023-2024.

Figure 5. New diagnoses: distribution per age and year. Period 2023-2024.

2 Diagnosi
Diagnosis

La **tabella 4** mostra il dato di incidenza per FC (confronto con dati Istat 2023-2024). Nel 2023 è stata stimata un'incidenza di FC di 1 su 5.587 nati vivi (17,9 per 100.000); nel 2024, invece, un'incidenza di 1 su 8.808 (11,4 per 100.000) nati vivi.

I dati 2011-2024 mostrano una progressiva riduzione dell'incidenza di FC in Italia, specie nel periodo 2020-2024. Questo dato potrebbe essere spiegato da diversi fattori, tra cui la maggiore accessibilità alla diagnostica prenatale e l'offerta sempre più ampia dello screening del portatore. Questi dati vanno comun-

que interpretati con cautela, anche in considerazione di un precedente studio⁷ che, nel periodo 1988-2011, mostrava un'incidenza più bassa (1: 4.238) rispetto all'incidenza complessiva degli ultimi 14 anni (1: 3.938). Il valore di incidenza riscontrato per il 2024 (1:8.808) non tiene conto delle nascite di persone con fibrosi cistica nell'ultimo trimestre dell'anno, soggetti che verranno diagnosticati successivamente.

La maggior parte delle diagnosi entro i primi 24 mesi di vita (**figura 6**) avviene attraverso lo screening neonatale⁶ effettuato nel 93,8% e 95,1% dei casi.

Anno	Nati vivi*	Incidenza per malattia per 100.000 nati vivi	Nati nell'anno	Incidenza
2011	530.770	27,3	145	1 su 3.660
2012	521.855	27,8	145	1 su 3.599
2013	498.172	25,9	129	1 su 3.862
2014	494.550	29,9	148	1 su 3.342
2015	480.292	30,4	146	1 su 3.290
2016	468.345	31,2	146	1 su 3.208
2017	453.628	28,7	130	1 su 3.489
2018	440.780	27,9	123	1 su 3.584
2019	417.614	26,3	110	1 su 3.796
2020	404.892	22,2	90	1 su 4.499
2021	400.249	20,0	80	1 su 5.003
2022	392.598	21,9	86	1 su 4.565
2023	379.890	17,9	68	1 su 5.587
2024	369922	11,4	42	1 su 8.808
Totale	6.253.557	25,4	1.588	1 su 3.938

Fonte: Istat / Source: Italian National Institute of Statistics

Tabella 4. Incidenza di fibrosi cistica in Italia nel periodo 2011-2024.

Table 4. Italian incidence of cystic fibrosis per year (2011-2024).

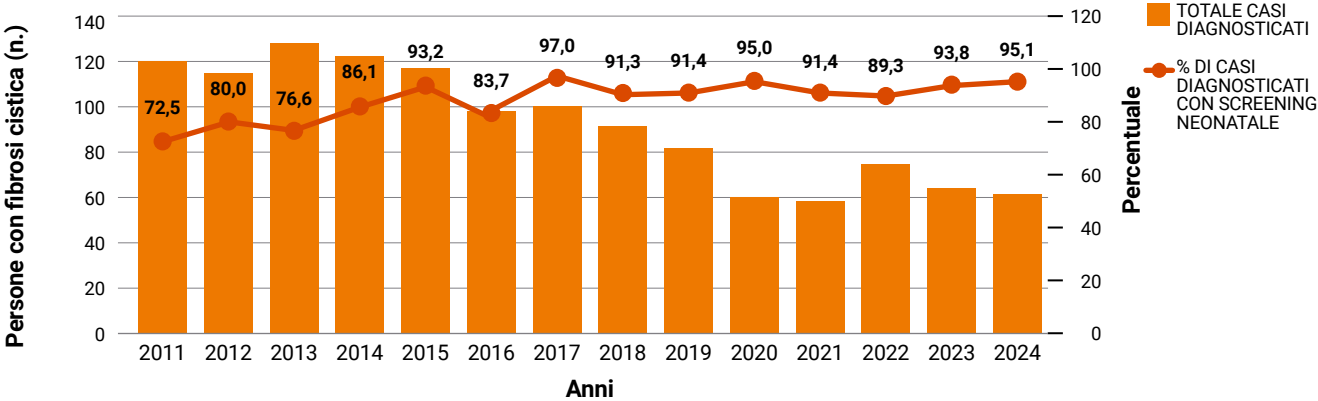


Figura 6. Nuovi casi diagnosticati mediante screening neonatale in bambini di età 0-24 mesi. Anni 2011-2024.

Figure 6. New diagnoses by neonatal screening distribution per year in children aged 0-24 months. Years 2011-2024.

La **figura 7** riporta la distribuzione dei neonati con fibrosi cistica diagnosticati per la presenza di ileo da meconio. Nel periodo in esame sono nati 91 soggetti

con FC, di cui 5 diagnosticati per ileo da meconio, pari al 5,5% dei nati. Il dato è in linea con la letteratura.^{1,2,8-11}

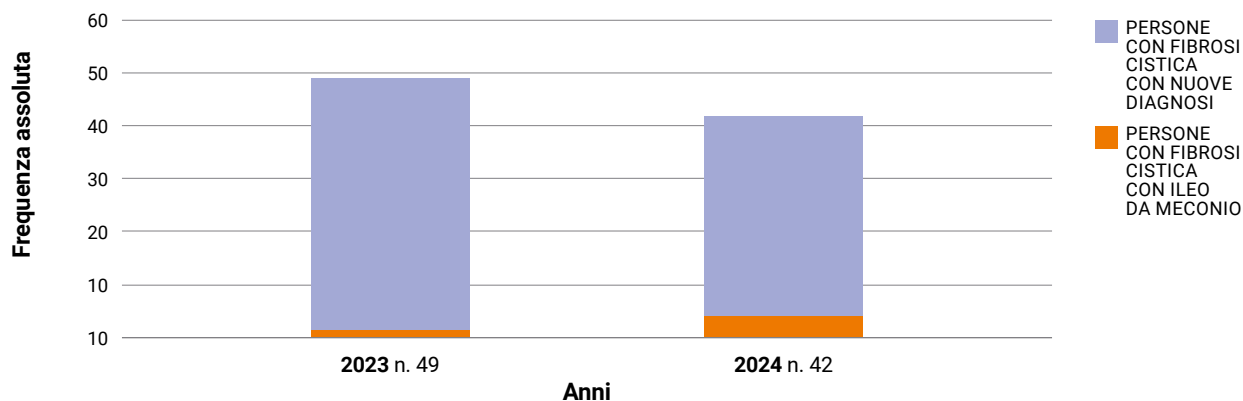


Figura 7. Numerosità delle nuove diagnosi di fibrosi cistica per anno di nascita e numerosità dei soggetti con ileo da meconio (2023-2024)*.
Figure 7. Number of new diagnoses per year of birth and number of people with cystic fibrosis with meconium ileus (2023-2024)*.

*La numerosità fra parentesi rappresenta il numero di persone con fibrosi cistica nate nell'anno. / Figures in brackets represent the number of people with cystic fibrosis born in that year.

3 Genetica

Genetics

I dati relativi alla sezione genetica non mostrano differenze significative tra gli anni 2023 e 2024; pertanto, in questa sezione vengono presentati esclusivamente i dati relativi al 2024.

L'analisi genetica delle persone con fibrosi cistica è stata effettuata nel 99,9% dei casi. I risultati di queste analisi hanno consentito la caratterizzazione di almeno un allele (su due) in un totale di 6.040 soggetti, pari al 97,7% della popolazione.

Frequenza allelica delle mutazioni presenti nel RIFC
La frequenza allelica (o genica) rappresenta la proporzione percentuale di una specifica variante di un gene (allele) rispetto al totale degli alleli presenti in un determinato locus all'interno di una popolazione. La **tabella 5** riporta le mutazioni con una frequenza allelica maggiore o uguale allo 0,5%.

La popolazione in esame per l'anno 2024 è costituita da 6.182 individui; di questi, due non sono stati caratterizzati geneticamente e sono pertanto esclusi dal calcolo, portando il denominatore finale a 6.180 soggetti. Il numero totale di alleli su cui è stata stimata la frequenza allelica è, quindi, pari al doppio degli individui (n. 12.360).

In linea con quanto osservato negli anni precedenti,¹⁻⁶ la variante più frequente in Italia è F508del, con una frequenza del 43,6%.

Rispetto ai dati del Registro europeo,¹² alcune varianti genetiche risultano più frequenti nella popolazione italiana, in particolare N1303K, G542X e 2789+5G>A. Infine, solo l'1,3% degli alleli presenta una variante del gene CFTR non ancora identificata (*unknown*).

Mutazione	cDNA	Proteina	Classe mutazione	Alleli	
				n.	%
F508del	c,1521_1523delCTT	p,Phe508del	2	5.394	43,6
N1303K	c,3909C>G	p,Asn1303Lys	2	656	5,3
G542X	c,1624G>T	p,Gly542X	1	563	4,6
2789+5G>A	c,2657+5G>A		5	363	2,9
5T;TG12	c,[1210-12[5];1210-34TG[12]]			279	2,3
D1152H	c,3454G>C	p,Asp1152His	4	274	2,2
W1282X	c,3846G>A	p,Trp1282X	1	243	2,0
2183AA->G	c,2051_2052delAAinsG	p,Lys684SerfsX38	1	214	1,7
1717-1G>A	c,1585-1G>A		1	188	1,5
3849+10kbC->T	c,3718-2477C>T		5	171	1,4
G85E	c,254G>A	p,Gly85Glu		143	1,2
R553X	c,1657C>T	p,Arg553X	1	140	1,1
R1162X	c,3484C>T	p,Arg1162X	1	138	1,1
L1077P	c,3230T>C	p,Leu1077Pro	2	110	0,9
G1244E	c,3731G>A	p,Gly1244Glu	3	94	0,8
R347P	c,1040G>C	p,Arg347Pro	4	94	0,8
4382delA	c,4251delA	p,Glu1418ArgfsX14	6	85	0,7
P5L	c,14C>T	p,Pro5Leu	2	79	0,6
R1066H	c,3197G>A	p,Arg1066His	2	73	0,6
T338I	c,1013C>T	p,Thr338Ile	4	69	0,6
4016insT				63	0,5
Unknown				156	1,3
Mutazioni con frequenza allelica <0,5%				2.771	22,4

Tabella 5. Varianti genetiche con frequenza allelica ≥0,5% (n. 6.180; alleli 12.360) *. Anno 2024.
Table 5. Genetic variants with allelic frequency ≥0,5% (N. 6,180; alleles 12,360) *. Year 2024.

La **tabella 6** indica il numero dei portatori di almeno una variante con frequenza allelica $\geq 1\%$. Il 68% presenta, su uno dei due alleli, di almeno una variante *F508del* del gene *CFTR*. In 140 soggetti (2,29%) le analisi genetiche non hanno portato alla caratterizzazione di almeno un allele.

Va comunque sottolineato che la mancata identificazione di un allele può dipendere dalla metodica utilizzata, ovvero dal livello di approfondimento diagnostico. Non tutti i laboratori, infatti, eseguono un'indagine approfondita mediante il sequenziamento del gene *CFTR*.

Mutazione	Persone con fibrosi cistica	
	n.	%
<i>F508del</i>	4.160	67,9
<i>N1303K</i>	627	10,2
<i>G542X</i>	531	8,7
<i>2789+5G>A</i>	350	5,7
<i>5T-TG12</i>	274	4,5
<i>D1152H</i>	268	4,4
<i>W1282X</i>	230	3,7
<i>2183AA->G</i>	209	3,4
<i>1717-1G->A</i>	183	3,0
<i>3849+10kbC->T</i>	163	2,7
<i>G85E</i>	138	2,2
<i>R553X</i>	135	2,2
<i>R1162X</i>	127	2,1
<i>L1077P</i>	108	1,8
<i>G1244E</i>	91	1,5
<i>R347P</i>	87	1,4
<i>4382delA</i>	83	1,3
<i>P5L</i>	79	1,3
<i>R1066H</i>	70	1,1
<i>T338I</i>	69	1,1
<i>unknown</i>	140	2,3

Tabella 6. Numero di portatori di almeno una mutazione con frequenza allelica $\geq 1\%$ (n. 6180). Anno 2024.

Table 6. Number of carriers of at least one mutation with an allelic frequency $\geq 1\%$ (N. 6180). Year 2024.

La **tabella 7** mostra la frequenza dei soggetti con mutazione *F508del* in omozigosi (*F508del* / *F508del* = 20%) e in eterozigosi composta (*F508del* / altro + *F508del* / funzione residua = 47,3%). Questa frequenza si discosta dai dati europei che mostrano circa il 40% dei soggetti omozigoti e circa il 41% eterozigoti composti per la mutazione *F508del*.¹² Complessivamente il 18,8% presenta almeno una mutazione con funzione residua.

Genotipo	n.	%
<i>F508del</i> / <i>F508del</i>	1.234	20,0
<i>F508del</i> / Funzione residua	564	9,1
<i>F508del</i> / Funzione Minima	1.571	25,4
<i>F508del</i> / Gating	117	1,9
<i>F508del</i> / Stop codon	487	7,9
<i>F508del</i> / Unknown	44	0,7
<i>F508del</i> / Altro*	2.362	38,2
Funzione residua / Funzione residua	65	1,1
Funzione residua / Altro*	528	8,5
Funzione Residua / Altro**	1.092	17,7
Funzione Minima/ Funzione Minima	665	10,8
Funzione Minima / Altro**	2.553	41,3
Gating / Altro**	207	3,3
Altri genotipi	1.427	23,1

* "Altro" include tutte le mutazioni non *F508del* e non funzione residua / 'Altro' includes all mutations that are neither *F508del* nor have residual function

** "Altro" include tutte le altre mutazioni / 'Altro' includes all other mutations

Tabella 7. Prevalenza dei genotipi con mutazione *F508del*, funzione residua, funzione minima e gating in persone con fibrosi cistica (n. 6,180). Anno 2024.

Table 7. Prevalence of genotypes with *F508del* mutation, residual function, minimal function, and gating mutations in person with cystic fibrosis (N. 6,180). Year 2024.

Nella **tabella 8** sono elencati i soggetti portatori di almeno una delle varianti stop codon (classe I).

La **tabella 9** riporta il numero e la percentuale di persone con fibrosi cistica in età pediatrica e adulta in trattamento con un farmaco modulatore (Ivacaftor, Lumacaftor/Ivacaftor, Tezacaftor/Ivacaftor, Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor) nel 2024. Per ciascun farmaco sono indicati, per lo stesso anno, il numero e la relativa percentuale di persone eleggibili al trattamento.

Dai dati emerge che, nel 2024, indipendentemente dal tipo di farmaco prescrivibile, non tutte le persone con fibrosi cistica eleggibili risultavano effettivamente in trattamento. In particolare, per quanto riguarda la combinazione Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor (ETI), è utile considerare che tra le 3.034 persone con fibrosi cistica in trattamento con ETI, 138 sono in terapia *off-label*.

Mutazione di stop	n.	%
G542X	531	8,6
W1282X	230	3,7
R553X	135	2,2
R1162X	127	2,1
E585X	55	0,9
R1158X	54	0,9
E831X	29	0,5
S1455X	22	0,4
Q1476X	16	0,3
R709X	11	0,2
Y849X	9	0,1
L732X	8	0,1
Q220X	8	0,1
R785X	7	0,1
omozigosi: 65	1.242	20,1

Tabella 8. Numero di portatori di almeno una delle varianti “non-senso” (*stop codon* n. 1.242; 20,1%) con frequenza allelica $\geq 0,1\%$ (n. 6.180). Anno 2024.

Table 8. Number of carriers of at least one “non-sense” mutation (*stop codon* N. 1,242; 20.1%) with allelic frequency $\geq 0.1\%$ (N. 6,180). Year 2024.

Modulatori	Pediatrici		Adulti		Totale		Eleggibili	
	n.	%	n.	%	n.	%	n.	%
Ivacaftor	42	15,8	94	35,3	136	51,1	266	4,3
Lumacaftor/Ivacaftor	70	5,7	11	0,9	81	6,6	1.234	20,0
Tezacaftor/Ivacaftor	10	7,3	34	25,0	44	32,3	1.366	22,1
Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor	887	21,3	2.147	51,6	3.034	77,9	4.160	67,3

* percentuale sugli eleggibili alla terapia / *percentage on patients eligible for treatment*
** percentuale sul totale (n. 6.182) / *percentage on total (N. 6,182)*

Tabella 9. Numero e percentuale di persone con fibrosi cistica in età pediatrica e adulta in terapia con un farmaco modulatore nel 2024.

Table 9. Number and percentage of people with cystic fibrosis undergoing modulator treatment in 2024.

4 Funzione respiratoria

Lung function

Come noto, la funzione respiratoria è classificata come **gravemente compromessa** quando il FEV₁%p è <40% (FEV₁<40%p; in inglese definito *severe*); **moderatamente compromessa** quando il FEV₁%p è compreso tra il 40% e il 70% (FEV₁40–70%p; in inglese *moderate*); **normale o lievemente compromessa** quando il FEV₁%p è uguale o superiore al 70% (FEV₁≥70%p; in inglese *mild/normal*). Il calcolo di FEV₁%p predetto si basa sulle equazioni di riferimento della Global Lung Function Initiative edite nel 2012 (GLI).¹³

La **figura 8** mostra l'andamento del FEV₁%p per classi di età nel periodo 2020-2024. In tutti gli anni si osserva una progressiva riduzione dei valori medi con l'aumentare dell'età, con livelli più elevati nelle classi

pediatriche e un declino più marcato nelle età adulte. Il confronto temporale mette in evidenza, tuttavia, un progressivo miglioramento del FEV₁%p nel corso degli anni, particolarmente evidente nel biennio 2023-2024. Questo miglioramento è osservabile in quasi tutte le fasce di età, inclusi gli adulti e i soggetti di età superiore ai 45 anni.

In particolare, si osserva che nelle classi di età superiori ai 18 anni, negli anni 2023 e 2024, il valore medio di FEV₁%p risulta superiore al 70%. Tale andamento coincide con l'immissione in commercio e il progressivo utilizzo del modulatore di CFTR ETI (elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor).

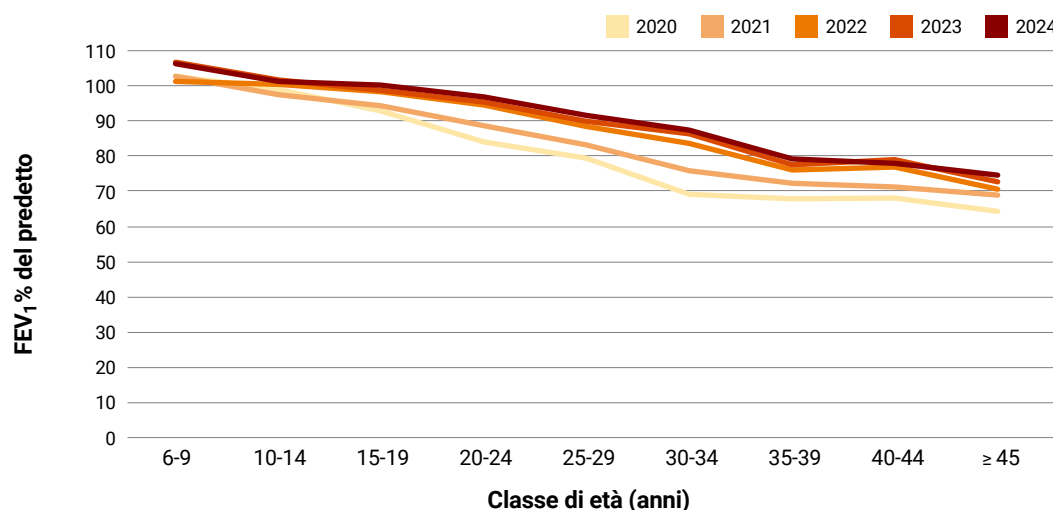


Figura 8. FEV₁%p: valori medi di persone con fibrosi cistica per classi di età ≥6 anni non sottoposti a trapianto polmonare. Anni 2020-2024.

Figure 8. FEV₁%p: median values by age classes in people with cystic fibrosis aged ≥6 years who have never had a lung transplant. Years 2020-2024.

Le **figura 8a** e **8b** mostrano l'andamento del FEV₁% per classi di età in soggetti di età ≥6 anni non sottoposti a trapianto polmonare, rispettivamente, trattati e non trattati con modulatori nel periodo 2020-2024. Nella **figura 8a** si osserva un marcato miglioramento dei valori mediani di FEV₁% nelle coorti più giovani, particolarmente evidente dopo il 2021, anno di introduzione di ETI in Italia. Il miglioramento appare soprattutto rilevante nelle classi di età comprese tra i 15 e i 34 anni.

Nella **figura 8b**, le coorti più giovani delle persone con fibrosi cistica non trattate con modulatori mostrano comunque un miglioramento dei valori mediani di FEV₁%, sebbene molto meno pronunciato.

Il confronto tra i dati della **figura 8a** e quelli della **figura 8b** indica che le persone con fibrosi cistica non trattate con modulatori presentano valori di funzionalità polmonare mediamente migliori, in particolare dopo i 40 anni. Sebbene questo Rapporto non analizzi le cause di questa osservazione, una possibile spiegazione potrebbe risiedere nel diverso genotipo dei due gruppi di persone con fibrosi cistica, con una probabile maggiore rappresentazione nel gruppo non trattato di soggetti con mutazioni a funzione residua e con esordio e progressione della malattia più tardivi.

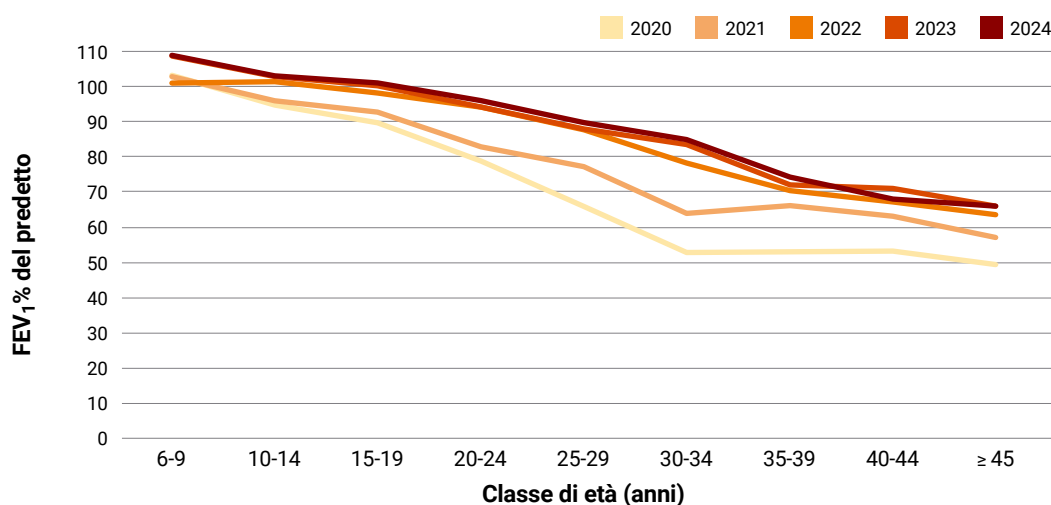


Figura 8a. FEV₁% del predetto: valori mediani per classi di età in soggetti con fibrosi cistica di età ≥6 anni non sottoposti a trapianto polmonare in terapia con modulatori. Anni 2020-2024.

Figure 8a. FEV₁% predicted: median values by age group in people with cystic fibrosis aged ≥6 years who have not undergone lung transplantation and are receiving modulator therapy. Years 2020-2024

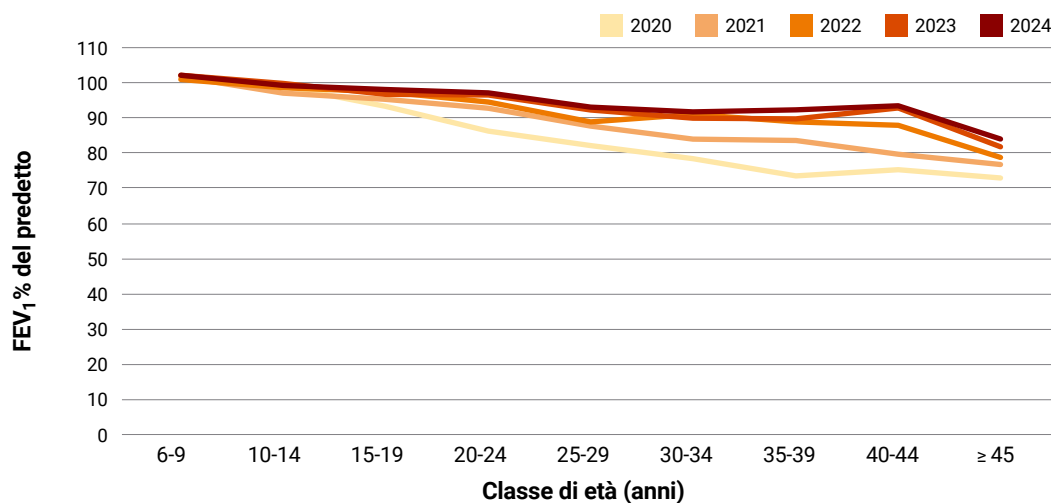


Figura 8b. FEV₁% del predetto: valori mediani per classi di età in soggetti con fibrosi cistica di età ≥6 anni non sottoposti a trapianto polmonare senza terapia con modulatori. Anni 2020-2024.

Figure 8b. FEV₁% predicted: median values by age group in people with cystic fibrosis aged ≥6 years who have not undergone lung transplantation and are not receiving modulator therapy. Years 2020-2024.

La **figura 9** mostra la distribuzione in età pediatrica (6-11 anni) e adolescenziale (12-18 anni) per fasce di gravità di funzione respiratoria nel periodo in esame. In entrambe le popolazioni studiate, prevale nettamente la classe normale/lieve ($FEV_1 > 70\%p$). Le forme moderate ($FEV_1 40\text{--}70\%p$) risultano poco frequenti e sostanzialmente stabili tra i due anni, mentre le forme severe ($FEV_1 < 40\%p$) sono rare in tutti i gruppi. Nel confronto temporale si osserva una lieve ulteriore riduzione delle forme più severe nel 2024, più evidente negli adolescenti, suggerendo un complessivo miglioramento o mantenimento della funzione respiratoria nella popolazione pediatrica.

La **figura 10** descrive la distribuzione delle fasce di gravità della funzione respiratoria ($FEV_1\%$ del predetto) in soggetti adulti nel 2024, stratificata per classi di età. Si osserva un chiaro gradiente dipendente dall'età: la quota di individui con funzione normale/lieve ($\geq 70\%$) diminuisce progressivamente passando dai 18-21 anni alle età più avanzate, mentre aumenta parallelamente la prevalenza delle forme moderate ($40\text{--}70\%$) e, in misura minore, severe ($< 40\%$). Nelle classi più giovani prevale nettamente una funzione respiratoria conservata, mentre a partire dai 30 anni si rileva una maggiore eterogeneità clinica, con oltre un terzo dei soggetti in classe moderata o severa.

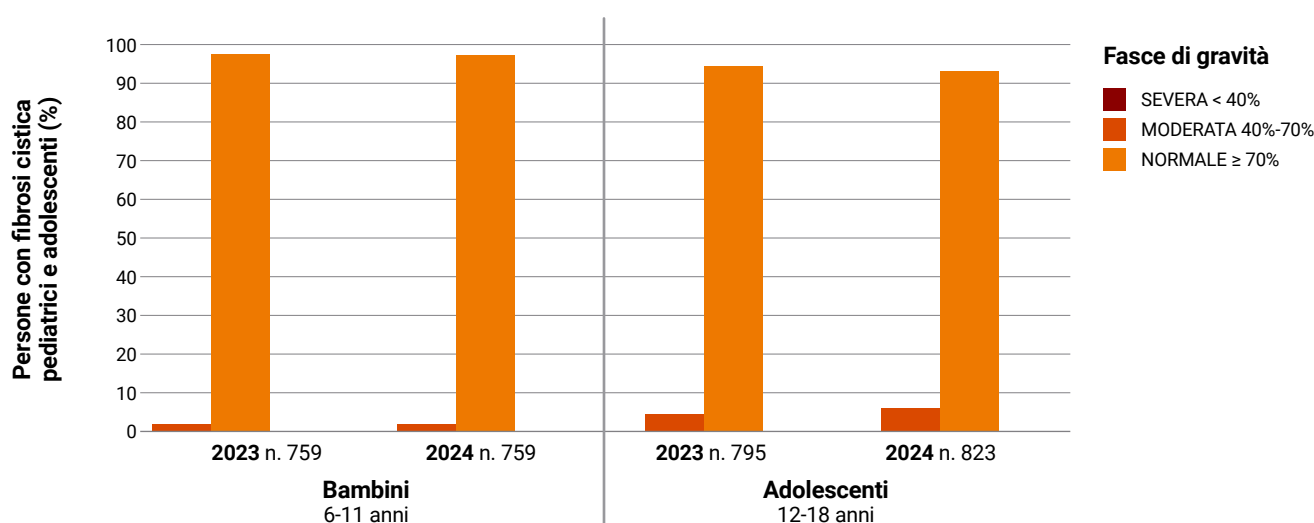


Figura 9. Distribuzione dei soggetti con fibrosi cistica di età 6-11 e 12-18 anni, per fasce di gravità. Anni 2023-2024.

Figure 9. Distribution of people with cystic fibrosis aged 6-11 and 12-18 years, by disease severity. Years 2023-2024.

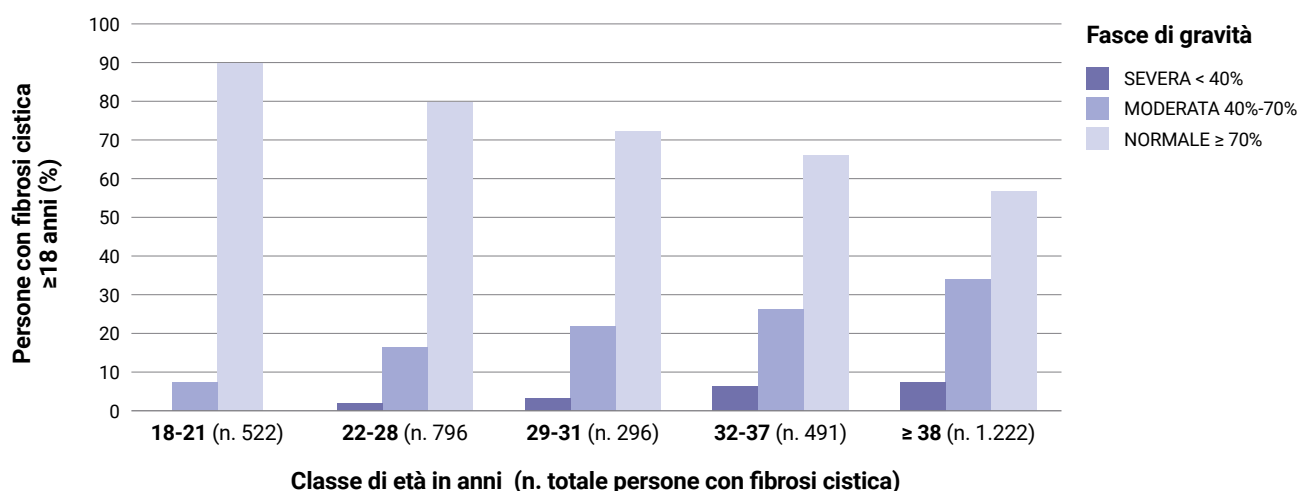


Figura 10. Distribuzione di adulti (≥ 18 anni) con fibrosi cistica per fasce di gravità della funzione respiratoria ($FEV_1\%$) e per classi di età. Anno 2024.

Figure 10. Distribution of adult people (≥ 18 years) with cystic fibrosis, by class of disease severity of lung function ($FEV_1\%$) and age group. Year 2024.

I violin plot relativi agli anni 2023 (figura 10a) e 2024 (figura 10b) permettono di osservare un quadro complessivamente stabile nelle fasce di età più giovani e un segnale di miglioramento nella popolazione adulta.

Nella fascia pediatrica compresa tra 6 e 12 anni (parte inferiore della figura 10a), la funzionalità polmonare si mantiene su livelli eccellenti: la mediana del FEV₁% risulta stabilmente superiore al 100% sia nel 2023 sia nel 2024. Questo dato conferma come, in questa fase della vita, la patologia sia generalmente ben controllata e la funzionalità respiratoria rimanga pienamente sovrapponibile a quella dei soggetti sani. Il dato rimane solido anche nella fascia adolescenziale tra i 12 e i 18 anni, sebbene con valori medi di FEV₁% leggermente inferiori al 100%.

Il violin plot relativo alla popolazione adulta mostra, invece, una coda sinistra più pronunciata rispetto alle altre due fasce di età, indicativa della presenza di una quota non trascurabile di persone con fibrosi cistica con malattia polmonare di grado moderato o severo. Tuttavia, dal 2023 al 2024 si osserva un lieve incremento della mediana del FEV₁%, che passa dal 79,7% all'83,8%. Parallelamente, la distribuzione tende ad ampliarsi verso valori più elevati, suggerendo un progressivo spostamento della popolazione adulta verso livelli migliori di funzionalità respiratoria, verosimilmente associato alla crescente diffusione delle nuove terapie farmacologiche mirate.

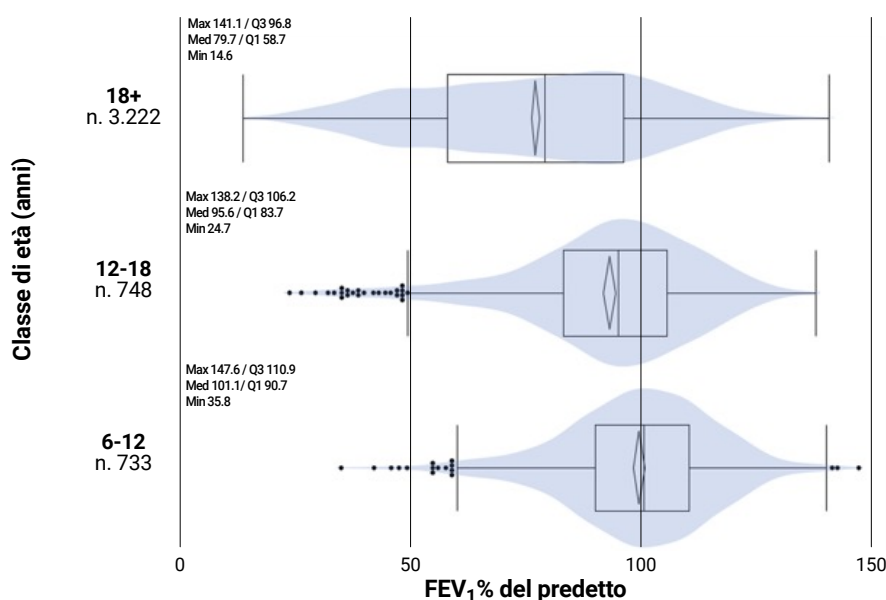


Figura 10a. Valori di FEV₁% per le persone con fibrosi cistica di età 6-12, 12-17 e 18+ anni. Anno 2023.

Figure 10a. FEV₁% for people with cystic fibrosis 6-12, 12-17 and 18+ years. Year 2023.

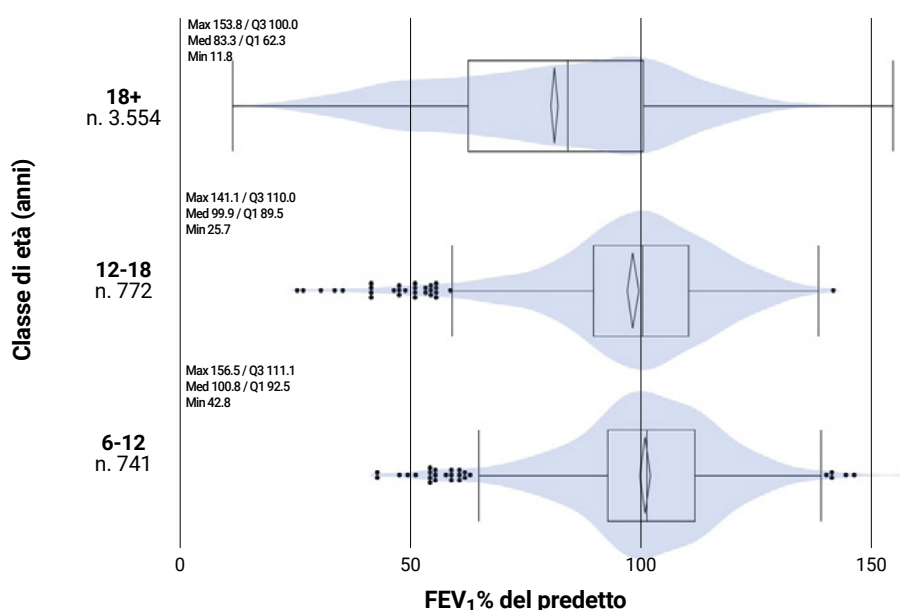


Figura 10b. Valori di FEV₁% per le persone con fibrosi cistica di età 6-12, 12-17 e 18+ anni. Anno 2024.

Figure 10b. FEV₁% for people with cystic fibrosis 6-12, 12-17 and 18+ years. Year 2024.

Nel biennio 2023-2024 si è registrata una riduzione significativa delle esacerbazioni polmonari (EP) nelle persone con fibrosi cistica riscontrata, nel 2023, nel 19,8% dei soggetti; nel 2024 questa quota è scesa al 15,4%. Ancora più marcato il calo delle EP ricorrenti (≥ 2 episodi/anno): dall'8,6% al 4,9% (figura 11 e figura 12).

La riduzione ha riguardato tutte le fasce d'età, sebbene gli individui con più di 40 anni abbiano mostrato un miglioramento proporzionalmente minore; questo effetto è probabilmente imputabile a un danno strutturale preesistente, dovuto alla minore eleggibilità ai modulatori CFTR e alla lunga storia di co-

lonizzazione da *Pseudomonas aeruginosa*. Dal punto di vista epidemiologico, i bambini tra 1 e 6 anni mostrano la prevalenza più alta di EP (25-35%), verosimilmente legata alla maggiore suscettibilità alle infezioni respiratorie in età scolare. Un secondo picco si osserva negli over 55, per progressione del danno polmonare e maggiore comorbidità. La tendenza italiana è coerente con quella statunitense,¹⁴ dove l'introduzione di ETI ha già dimostrato un forte impatto sulla prevenzione delle riacutizzazioni. Il residuo 4,9% di pazienti con EP ricorrente rappresenta la popolazione prioritaria per l'ottimizzazione terapeutica.

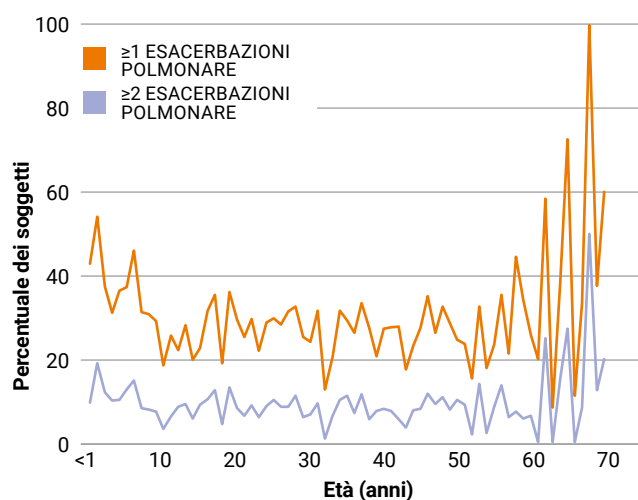
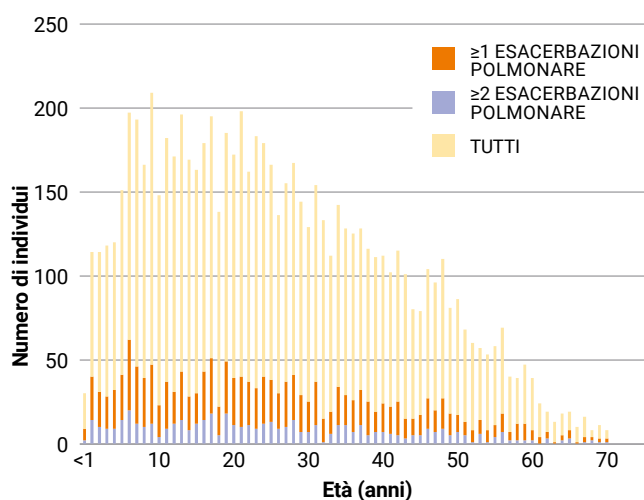


Figura 11. Numero (A) e percentuale (B) di persone con fibrosi cistica con una o più esacerbazioni polmonari. Anno 2023.

Figure 11. Number (A) and percentage (B) of people with cystic fibrosis with one or more pulmonary exacerbations. Year 2023.

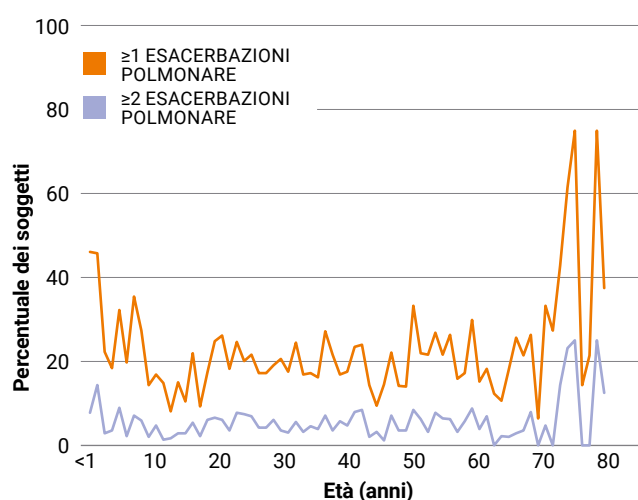
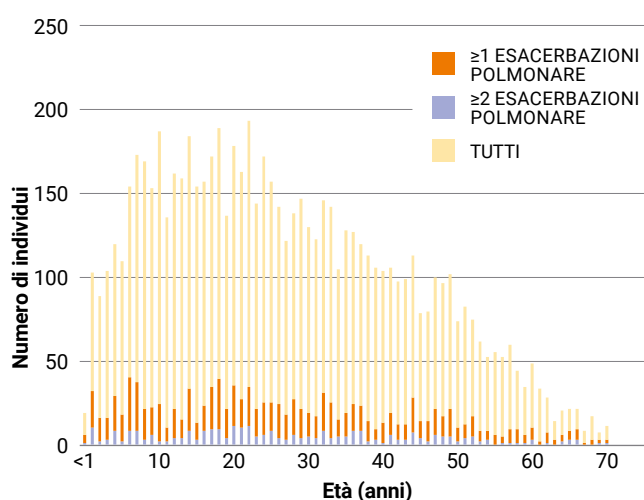


Figura 12. Numero (A) e percentuale (B) di persone con fibrosi cistica con una o più esacerbazioni polmonari. Anno 2024.

Figure 12. Number (A) and percentage (B) of people with cystic fibrosis with one or more pulmonary exacerbations. Year 2024.

5 Nutrizione

Nutrition

In questa sezione vengono presentati gli indicatori principali utilizzati per descrivere lo stato nutrizionale delle persone con fibrosi cistica presenti nel RIFC. L'analisi è articolata in tre ambiti: lo stato pancreatico, gli indicatori nutrizionali nelle diverse fasce di età (0-24 mesi, età pediatrica e adulta) e la relazione tra stato nutrizionale e funzione respiratoria.

Stato pancreatico

Come noto, l'insufficienza pancreatica non trattata o non adeguatamente corretta può rappresentare una causa rilevante di malnutrizione nei soggetti con fibrosi cistica.

Nel RIFC l'indicatore relativo all'insufficienza pancreatica viene stimato *by proxy*, ovvero si impiega una variabile indiretta, nota e misurabile, per la stima di un fenomeno o una variabile di interesse che non è direttamente osservabile (in questo caso, è stata utilizzata l'informazione relativa alla terapia sostitutiva con enzimi pancreatici).

La prevalenza di individui con insufficienza pancreatica risulta inferiore rispetto a quella riportata in altri registri internazionali,¹⁵⁻¹⁷ verosimilmente come conseguenza delle differenze genetiche tra le diverse popolazioni (figura 13).

Stato nutrizionale

Gli indicatori utilizzati per valutare lo stato nutrizionale di persone con fibrosi cistica,^{18,19} derivati dalle linee guida internazionali e in linea con quelli adottati nei registri nazionali e internazionali di patologia, sono i seguenti:

- bambini di età inferiore ai 24 mesi: centile (o z-score) del peso per lunghezza e centile (o z-score) della lunghezza per età; il valore desiderabile per i bambini con FC è superiore al 10° centile per entrambi gli indicatori;
- persone con fibrosi cistica di età compresa tra 2 e 17 anni: centile dell'indice di massa corporea (BMI), espresso come kg/altezza in metri quadrati, oppure lo z-score del BMI; il valore mediano considerato ottimale è il 50° centile del BMI;
- persone con fibrosi cistica di età ≥18 anni: BMI (kg/m²); i valori target sono pari a 23 per i maschi e 22 per le femmine.

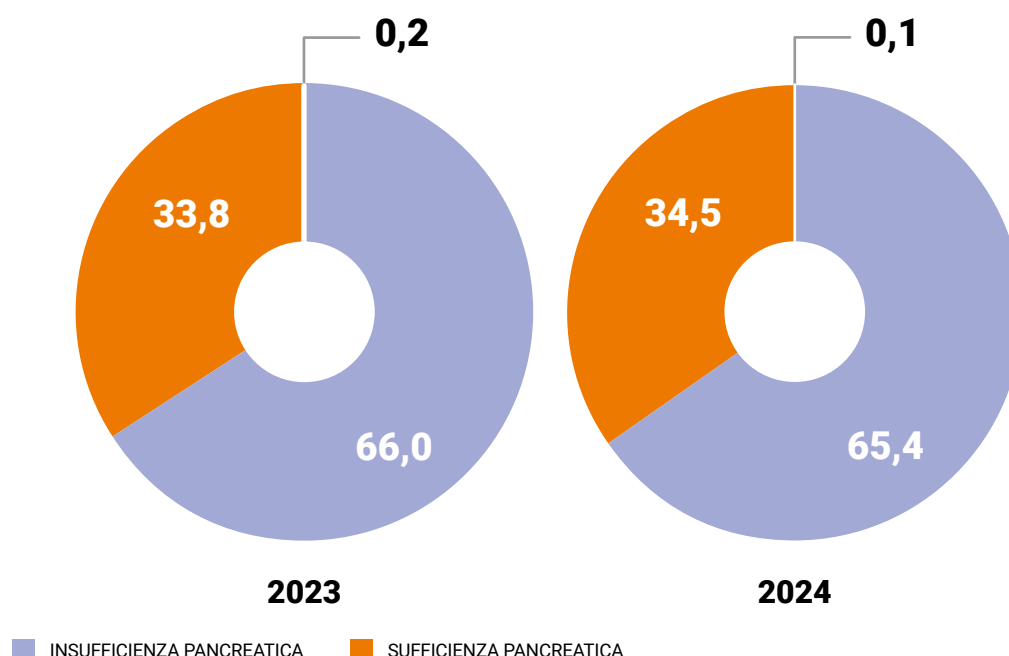


Figura 13. Distribuzione di persone con fibrosi cistica con e senza insufficienza pancreatica. Anni 2023-2024.
Figure 13. Distribution of people with cystic fibrosis with pancreatic insufficiency and sufficiency. Years 2023-2024.

Persone con fibrosi cistica di età 0-24 mesi

La **figura 14** mostra la distribuzione dei percentili dell'indicatore peso/lunghezza nei bambini fino ai 24 mesi nei due anni considerati.

La percentuale più elevata di soggetti al di sotto del 10° percentile (soglia associata a rischio nutrizionale) si osserva nei primi sei mesi di vita, con valori pari al 35% nel 2023 e al 44,4% nel 2024. Questo periodo coincide generalmente con la fase della diagnosi, della presa in carico e dell'avvio della terapia sostitutiva con enzimi pancreatici.

Nelle successive classi di età, questa percentuale tende a ridursi progressivamente, fino a raggiungere il

20,6% nel 2023 e l'8,7% nel 2024 nei bambini di età superiore ai 18 mesi.

Complessivamente, la percentuale di bambini con indicatore peso/lunghezza superiore al 50° percentile è pari al 38,8% nel 2023 e al 43,3% nel 2024.

La **figura 15** rappresenta il centile dell'indicatore lunghezza/età in persone con fibrosi cistica di età compresa fra 0 e 24 mesi; in questo periodo, l'indicatore lunghezza/età inferiore al 10° centile nel 30% dei casi è esplicativo di un basso pattern di crescita nei bambini con FC.

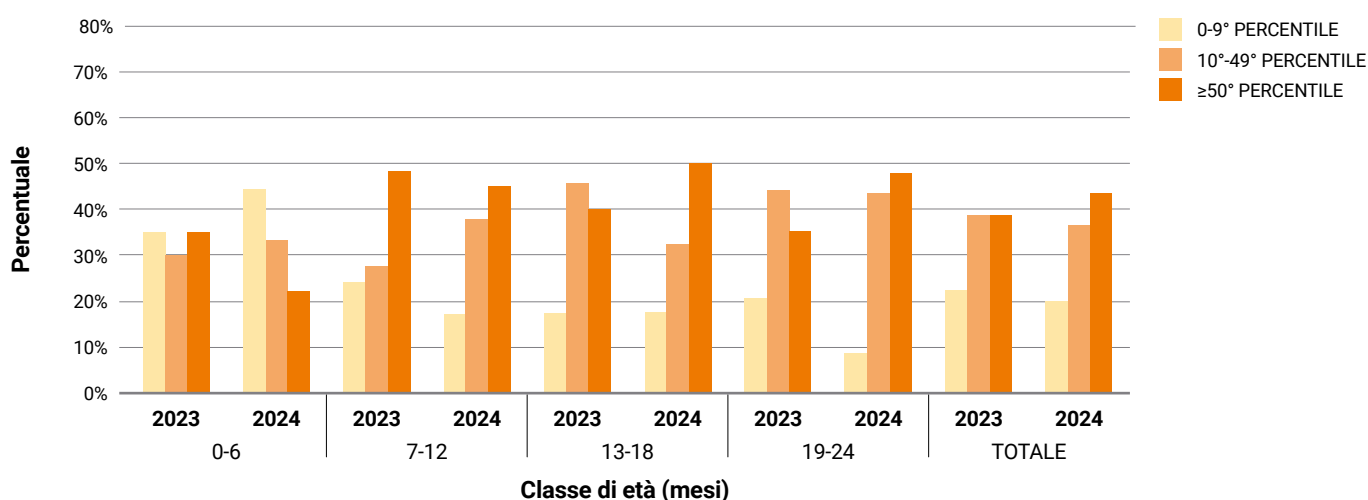


Figura 14. Centile del peso per lunghezza in persone con fibrosi cistica di età 0-24 mesi: percentili per classi di età (in mesi) e per anno. Anni 2023-2024.

Figure 14. Weight for length centile for people with cystic fibrosis aged 0-24 months: percentiles by age group (months) and years. Years 2023-2024.

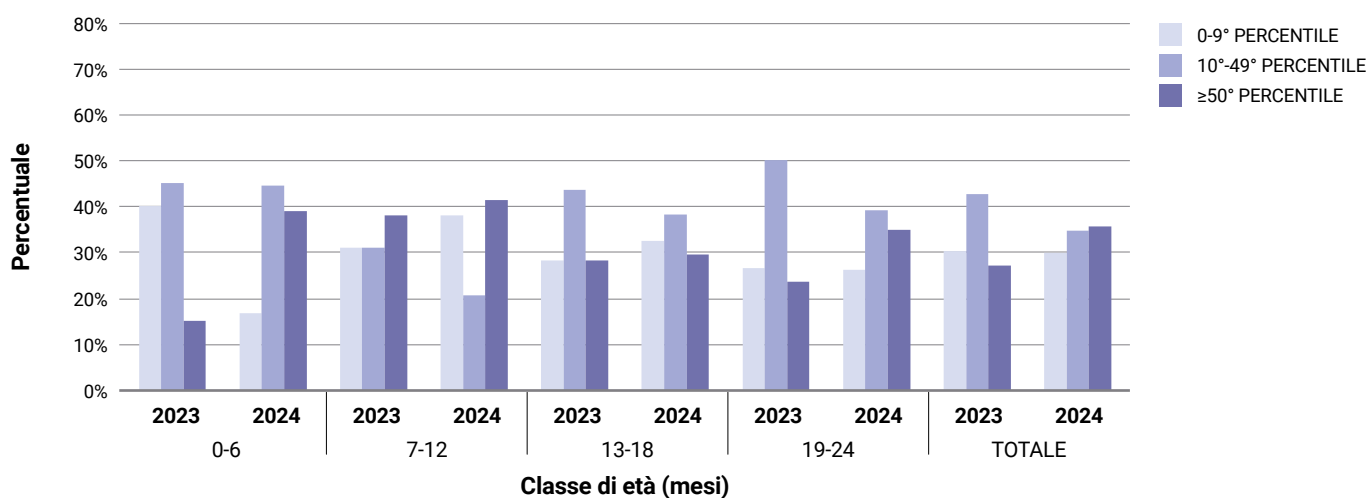


Figura 15. Centile della lunghezza per età in persone con fibrosi cistica di età 0-24 mesi: percentili per classi di età (in mesi) e per anno. Anni 2023-2024.

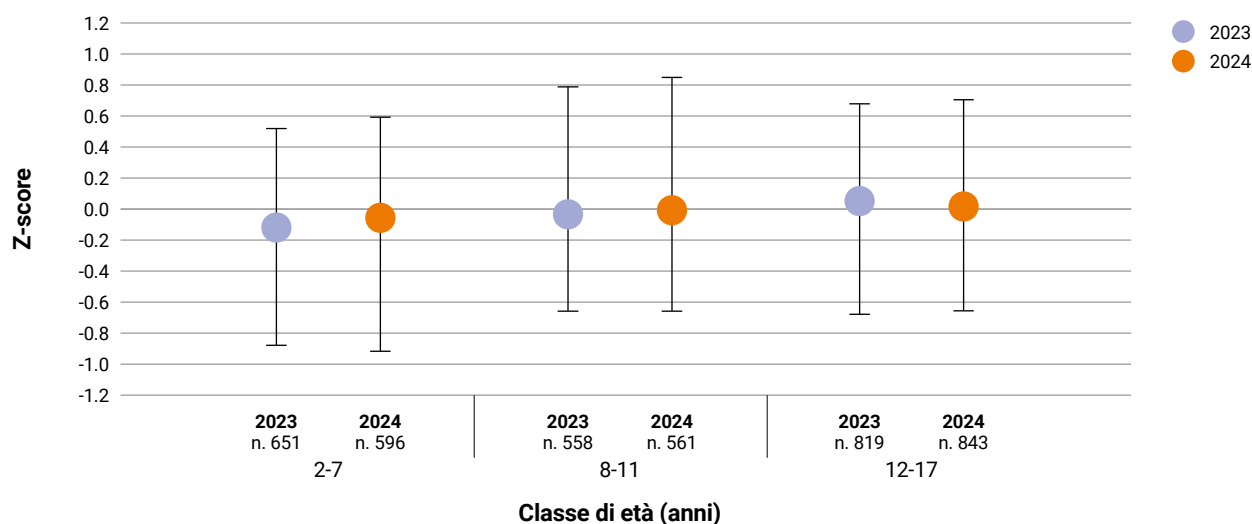
Figure 15. Length for people with cystic fibrosis aged 0-24 months: percentiles by age group (months) and year. Years 2023-2024.

Persone con fibrosi cistica di età compresa fra 2 e 17 anni

La **figura 16** presenta lo z-score del BMI nelle classi di età 2-7 anni, 8-11 anni e 12-17 anni.

Come già sottolineato negli anni precedenti,¹⁻⁷ il valore mediano dello z-score del BMI risulta prossimo allo zero in tutte le classi di età, indicando uno stato nutrizionale complessivamente adeguato in circa la metà della popolazione pediatrica con FC.

La **figura 17** mostra che, nella popolazione pediatrica, la percentuale di soggetti malnutriti è inferiore all'8% in entrambi i sessi. Nel biennio considerato, solo nella fascia di età 2-7 anni la prevalenza di malnutrizione risulta leggermente più elevata tra le femmine rispetto ai maschi; nelle fasce successive (8-11 anni e 12-17 anni), la prevalenza risulta maggiore tra i maschi.



Nota: il pallino indica la mediana, i trattini orizzontali inferiori e superiori rappresentano, rispettivamente, il 25° e il 75° percentile. / **Note:** the dot indicates the median; the lower and upper horizontal lines represent the 25th and 75th percentiles, respectively.

Figura 16. Z-score del BMI in persone con fibrosi cistica di età 2-17 anni: quartili per anno e per classi di età. Anni 2023-2024.
Figure 16. BMI z-score: quartiles per age and years group. People with cystic fibrosis aged 2-17 years. Years 2023-2024.

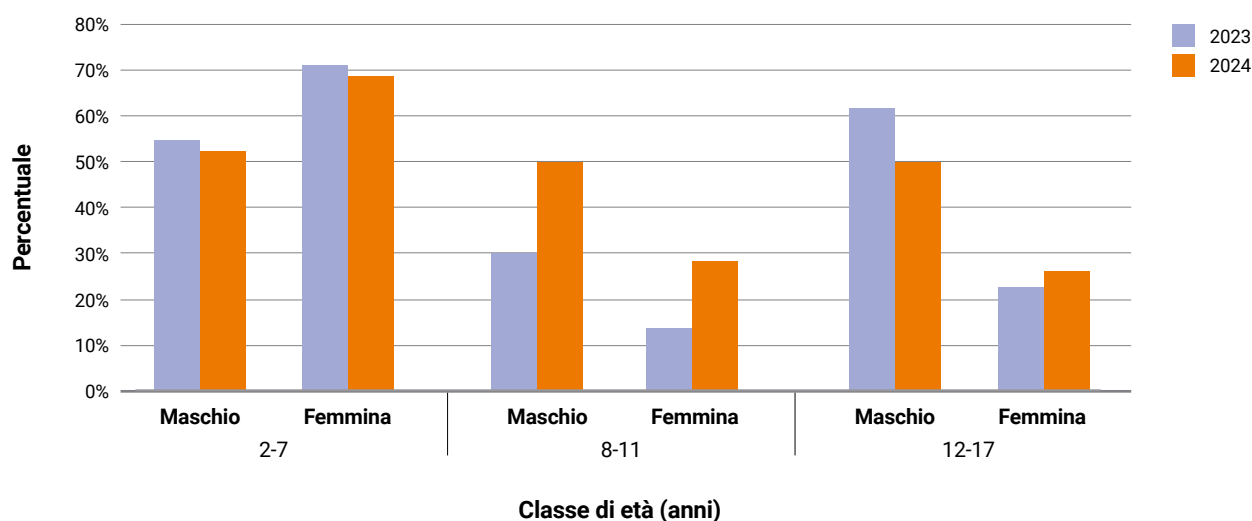


Figura 17. Persone con fibrosi cistica malnutrite (z-score BMI < -2 DS) di età compresa fra 2 e 17 anni, per sesso e anno. Anni 2023-2024.
Figure 17. Percentage of malnourished people with cystic fibrosis: (z-score BMI < -2 SD) in people with cystic fibrosis aged 2-17 years, per sex and year. Years 2023-2024.

Persone con fibrosi cistica in età adulta

Per la popolazione adulta, l'indicatore utilizzato è il BMI (kg/m^2). I valori target sono 23 per i maschi e 22 per le femmine.

Le categorie nutrizionali sono definite come segue:

- sottopeso: BMI <18,5;
- normopeso: BMI 18,5-24,9;
- sovrappeso: BMI 25-29,9;
- obesità: BMI ≥ 30 .

La **figura 18** riporta la distribuzione delle categorie nutrizionali nei due anni considerati. Si osserva una maggiore percentuale di soggetti sottopeso tra le donne (9,0% nel 2023 e 8,0% nel 2024) rispetto agli uomini (4,2% nel 2023 e 4,4% nel 2024), sebbene i valori risultino in diminuzione rispetto agli anni precedenti.¹⁻⁷

Tra le donne si registra, inoltre, una maggiore frequenza di normopeso, mentre tra gli uomini si osserva una quota più elevata e in crescita di soggetti in sovrappeso oppure obesi.

Un recente studio basato sui dati del RIFC¹⁵ ha analizzato i cambiamenti nella distribuzione delle classi nutrizionali nella popolazione italiana con fibrosi cistica, mettendo in luce negli ultimi anni un aumento significativo della percentuale di soggetti in sovrappeso oppure obesi.

Relazione fra stato nutrizionale e funzione respiratoria

È ampiamente riconosciuto che un adeguato stato nutrizionale rappresenta un fattore fondamentale per il mantenimento di una buona funzione respiratoria in persone con fibrosi cistica di tutte le età.

La **figura 19** mostra, per il 2024, la relazione tra stato nutrizionale (percentile di BMI) e valore medio di FEV₁%p in persone con fibrosi cistica di età inferiore ai 18 anni. L'analisi permette di osservare che, nella popolazione pediatrica, anche in presenza di valori di BMI inferiori al 50° percentile si mantiene generalmente una buona funzione respiratoria, con un FEV₁%p medio superiore all'86% in entrambi i sessi.

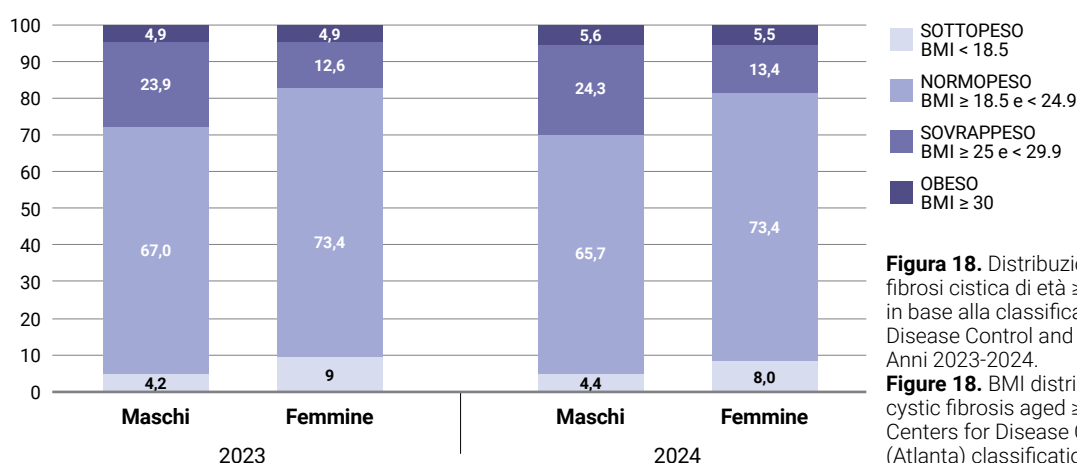


Figura 18. Distribuzione BMI in persone con fibrosi cistica di età ≥ 18 anni, per sesso, in base alla classificazione del Centers for Disease Control and Prevention (Atlanta). Anni 2023-2024.

Figure 18. BMI distribution in people with cystic fibrosis aged ≥ 18 , per sex, according to Centers for Disease Control and Prevention (Atlanta) classification. Year 2023-2024.

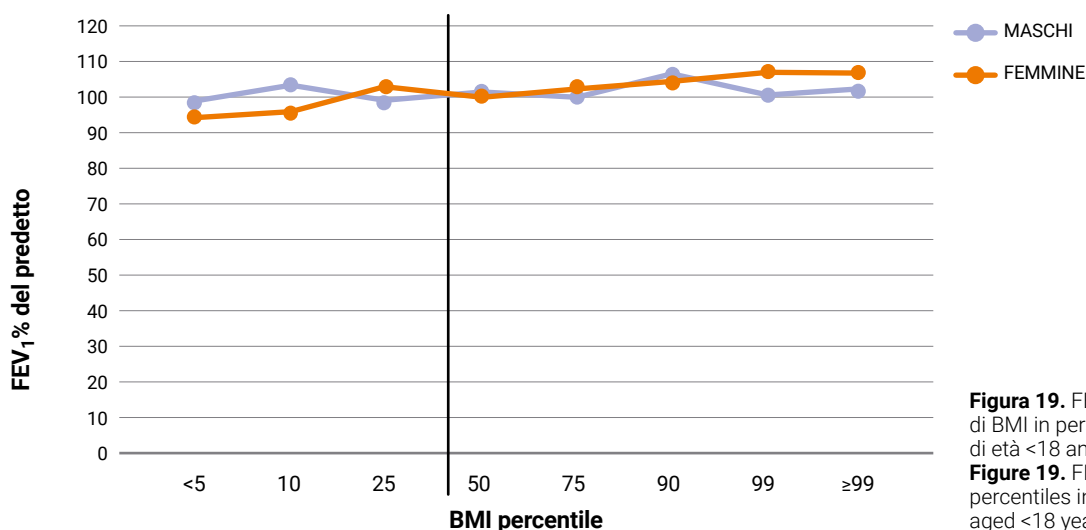


Figura 19. FEV₁%p medio vs percentile di BMI in persone con fibrosi cistica di età <18 anni. Anno 2024.

Figure 19. FEV₁%p medio vs BMI percentiles in people with cystic fibrosis aged <18 years. Year 2024.

La **figura 20** illustra, invece, per l'anno 2024, la relazione tra BMI e FEV₁% medio in persone con fibrosi cistica di età superiore ai 18 anni. A differenza di quanto osservato nella popolazione pediatrica, negli adulti emerge una chiara correlazione tra stato nutrizionale e funzione respiratoria. In particolare, il

FEV₁% medio supera l'80% nelle persone con fibrosi cistica con BMI nel range di normalità sia nei maschi sia nelle femmine. Al contrario, nei soggetti malnutriti (BMI <18,5) il FEV₁% medio scende al di sotto del 70% e tende a ridursi ulteriormente con il diminuire del BMI, soprattutto nel sesso femminile.

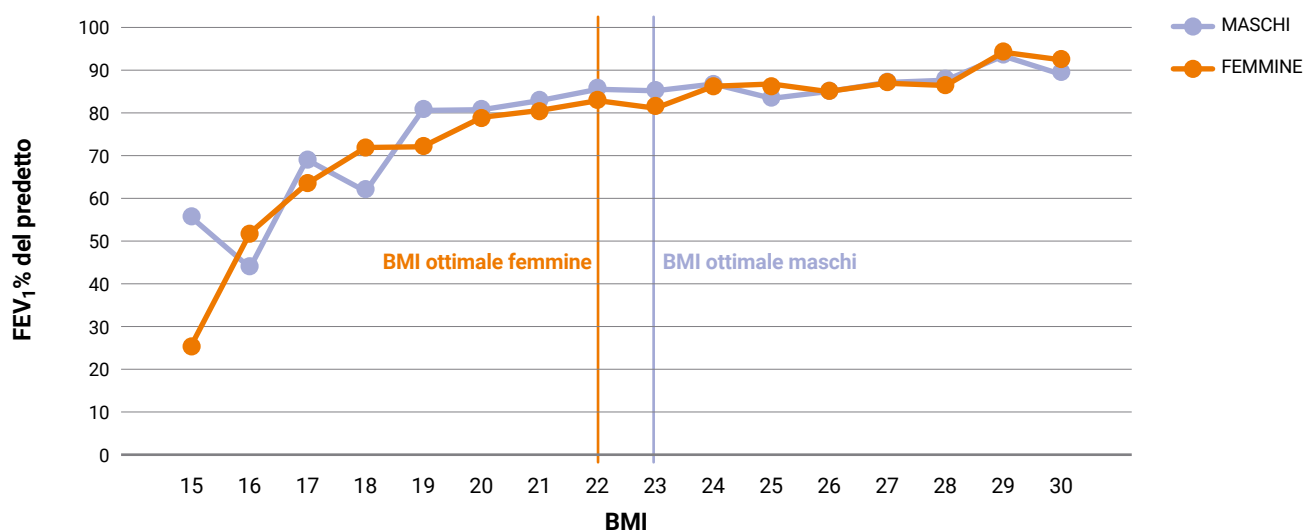


Figura 20. FEV₁% medio vs BMI in persone con fibrosi cistica di età ≥18 anni. Anno 2024.

Figure 20. FEV₁% vs BMI percentiles (people with cystic fibrosis aged ≥18 years). Year 2024.

6 Complicanze

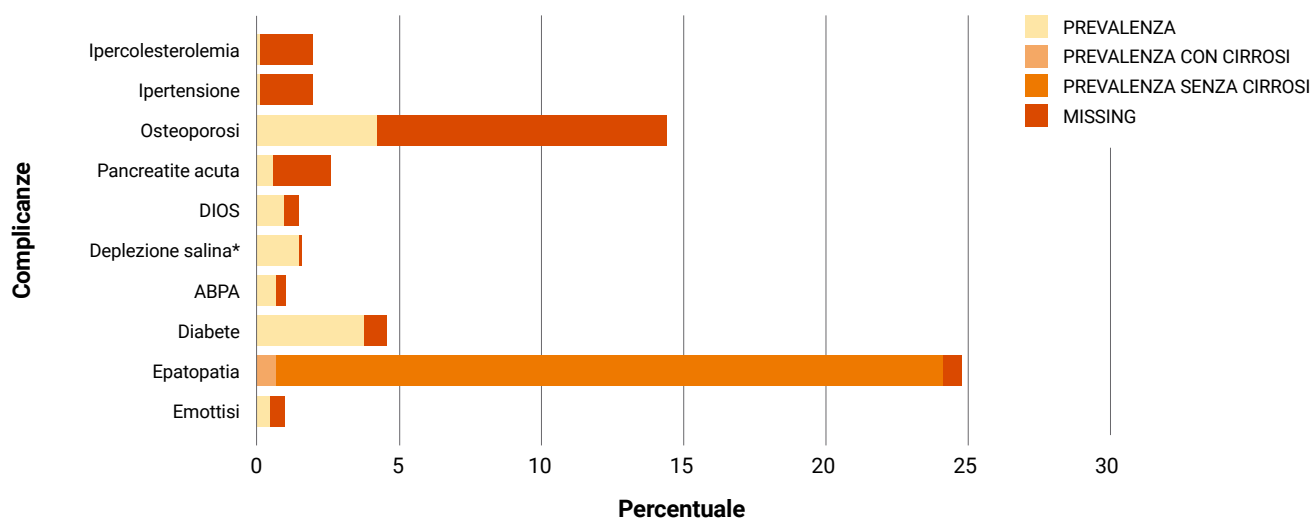
Complications

In questo paragrafo vengono riportati i dati che descrivono la frequenza delle diverse complicanze presenti in persone con fibrosi cistica, sia nell'età pediatrica sia in quella adulta (**figura 21a** e **figura 21b**).

Nel 2024, sia nella popolazione pediatrica sia in quella adulta, le complicanze più frequentemente riscontrate

te risultano sostanzialmente sovrapponibili a quelle osservate nel 2023.

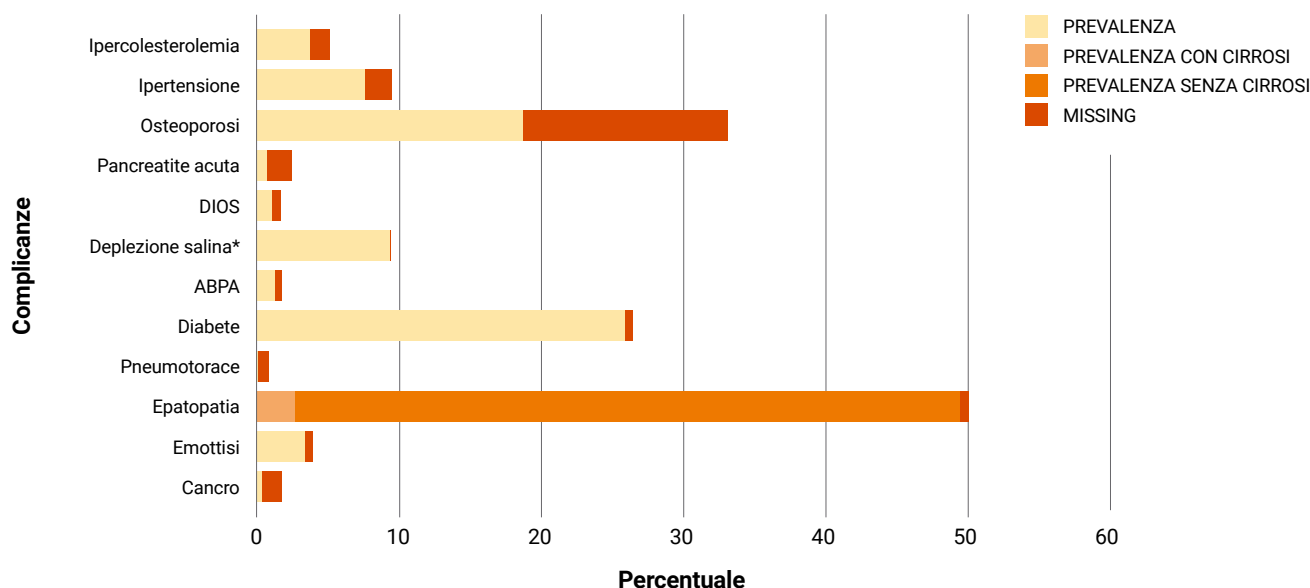
In particolare, l'epatopatia è presente nel 24,1% dei casi pediatrici e nel 49,4% degli adulti; il diabete nel 3,8% dei casi pediatrici e nel 26% di quelli adulti; l'osteoporosi nel 4,2% dei soggetti in età pediatrica e nel 18,7% degli adulti.



* Mancano i dati del Centro di Verona / Data from Verona Centre are missing

Figura 21a. Prevalenza delle complicanze più comuni in soggetti pediatrici (n. 2.148). Anno 2024.

Figure 21a. Prevalence of the most common complications in pediatric people with cystic fibrosis (N. 2,148). Year 2024.



* Mancano i dati del Centro di Verona / Data from Verona Centre are missing

Figura 21b. Prevalenza delle complicanze più comuni in soggetti adulti (n. 4.034). Anno 2024.

Figure 21b. Prevalence of the most common complications in adult people with cystic fibrosis (N. 4,034). Year 2024.

Patologia tumorale

In questo Rapporto vengono presentati per la prima volta anche i dati relativi all'insorgenza di tumori nei soggetti con FC inclusi nel RIFC. La **figura 22a** e la **figura 22b** riportano il numero di nuovi casi diagnosticati nei due anni considerati, distinti tra popolazione pediatrica e adulta.

È ormai ampiamente documentato che le persone con fibrosi cistica presentano un rischio aumentato di carcinoma del colon retto rispetto alla popolazione generale²⁰ e che quelle sottoposte a trapianto polmonare mostrano un'incidenza più elevata di neoplasie anche a un'età più precoce rispetto ai soggetti non trapiantati²¹.

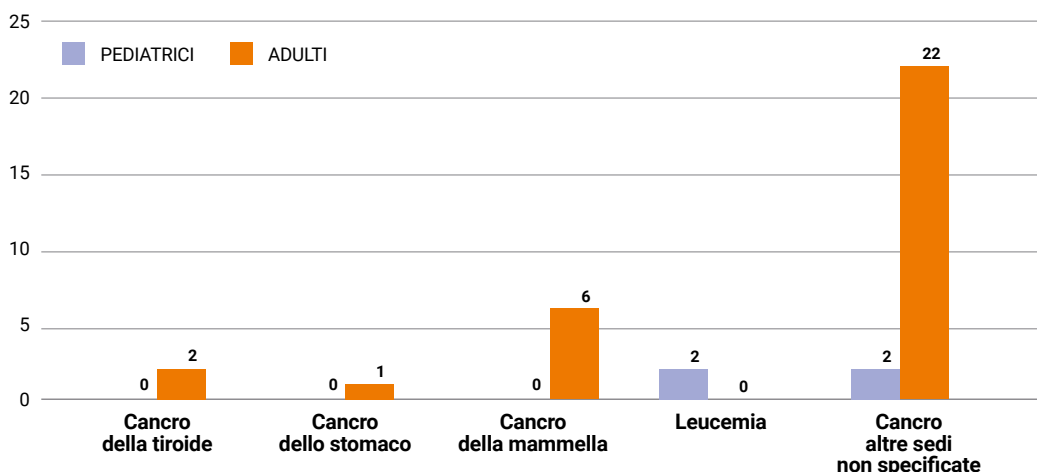


Figura 22a. Numero e tipo di tumore in soggetti pediatrici e adulti con fibrosi cistica. Anno 2023.

Figure 22a. Number and type of tumors in paediatric and adult people with cystic fibrosis. Year 2023.

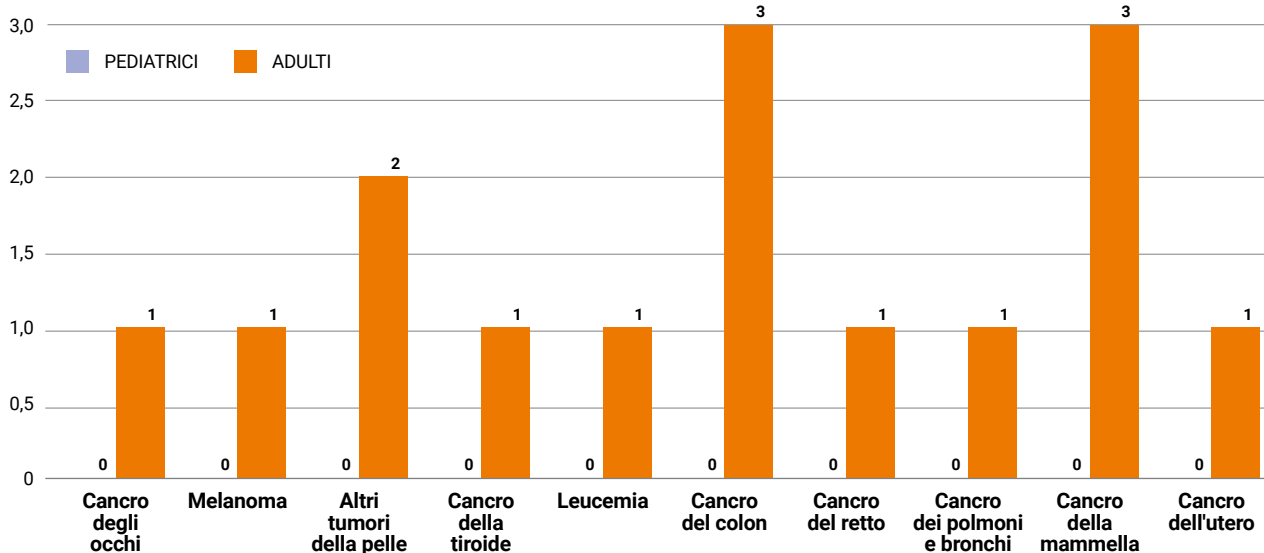


Figura 22b. Numero e tipo di tumore in soggetti pediatrici e adulti con fibrosi cistica. Anno 2024

Figure 22b. Number and type of tumors in paediatric and adult people with cystic fibrosis. Year 2024.

7 Trapianti Transplants

La **figura 23** riporta il numero di persone con fibrosi cistica sottoposte a trapianto bipolmonare nel periodo considerato. Complessivamente, sono stati effettuati 21 trapianti: 12 nel 2023 e 9 nel 2024. La **figura 24** illustra, invece, i centri presso cui sono stati eseguiti gli interventi.

L'età mediana dei soggetti al momento del trapianto è risultata pari a 36,2 anni nel 2023 e 36,8 anni nel 2024. Anche l'intervallo di età al trapianto è sovrapponibile nei due anni: 15,5-52,3 anni nel 2023 e 15,1-64,7 anni nel 2024. Il tempo di permanenza in lista d'attesa varia da 1 a 33 mesi in entrambi gli anni.

I dati, oltre a mettere in evidenza il numero esiguo di trapianti in età pediatrica (2 nel biennio), documentano una marcata riduzione rispetto agli anni precedenti. Nel biennio 2019-2020, infatti, 64 soggetti avevano ricevuto un trapianto bipolmonare,² mentre nel biennio 2021-2022 i trapianti erano stati 27¹. Questo andamento conferma il miglioramento del quadro clinico osservato in una parte della popolazione con fibrosi cistica, verosimilmente correlato all'introduzione nella pratica terapeutica dei modulatori della proteina CFTR.

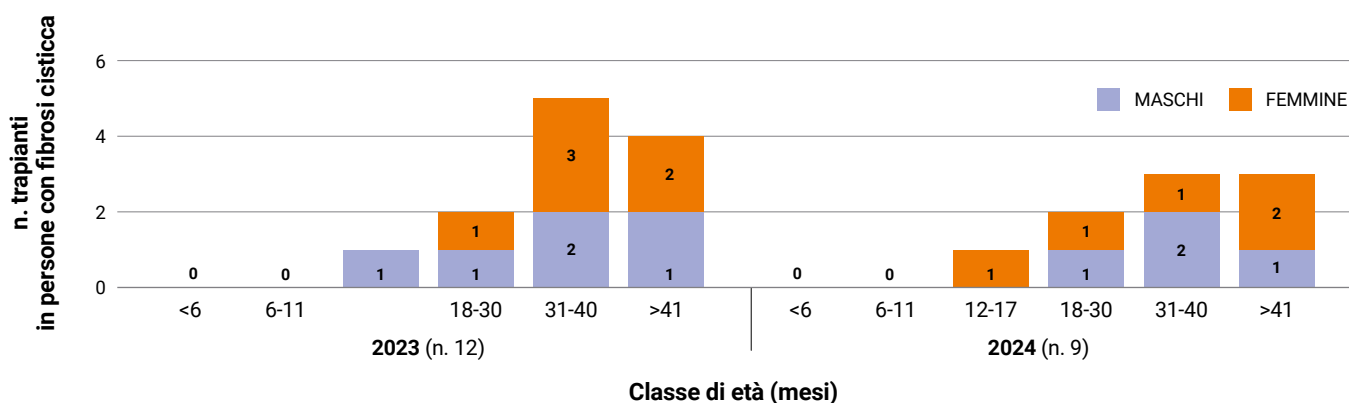
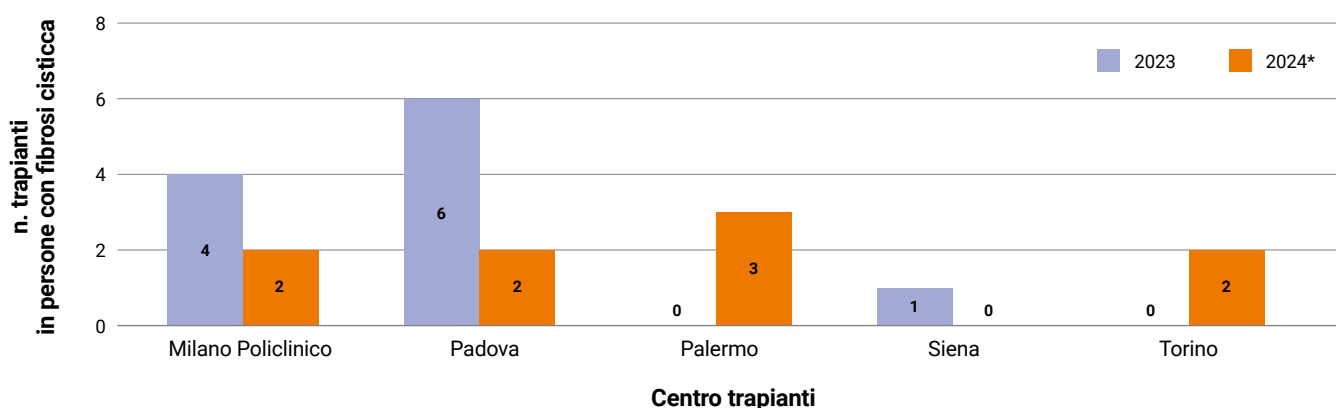


Figura 23. Numero di trapianti bipolmonari eseguiti nell'anno, per classi di età e sesso. Anni 2023-2024.
Figure 23. Number of people with cystic fibrosis with a double lung transplant, by age and sex. Years 2023-2024.



* Manca un centro trapianti / One transplantation centre is missing

Figura 24. Numero di trapianti bipolmonari, per anno e centro in cui è stato eseguito il trapianto. Anni 2023-2024.
Figure 24. Number of people with cystic fibrosis with a double lung transplant, per year and transplantation centre. Years 2023-2024.

8 Microbiologia

Microbiology

In questa sezione viene riportata la prevalenza delle infezioni croniche da *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*, *Burkholderia cepacia complex*, micobatteri non tubercolari (NTM) e *Stenotrophomonas maltophilia* nei due anni considerati.

In questo contesto, è utile ricordare che il RIFC adottata, come criterio di cronicità della colonizzazione, la positività in oltre il 50% dei campioni analizzati; per ciascuna persona con fibrosi cistica, sono richieste almeno tre colture all'anno.

Le **figure 25a** e **25b** forniscono una stima della prevalenza delle diverse colonizzazioni nelle popolazioni pediatrica e adulta. Per quanto riguarda l'infezione da *Pseudomonas aeruginosa*, il confronto con il Rapporto riferito al biennio 2021-2022¹ mostra che, nel 2024, la percentuale di adulti con infezione cronica è pari al 30,1% (36% nel 2022) (**figura 25b**), mentre nei soggetti pediatrici (0-18 anni) è pari al 5,5% (6,5% nel 2022) (**figura 25a**).

Allo stesso modo, le infezioni croniche da *Staphylococcus aureus* mostrano percentuali simili nelle due popolazioni (28,7% negli adulti e 26,4% nei pediatrici) (**figura 25a** e **25b**), ma riportano una riduzione rispetto agli anni precedenti (36,7% e 34,4%, rispettiva-

mente, nella popolazione adulta e in quella pediatrica nel 2022). Anche per *Burkholderia cepacia complex* si osserva una diminuzione rispetto al passato: l'infezione interessa prevalentemente la popolazione adulta (1,6% nel 2024 vs 2,3% nel 2022) (**figura 25b**), mentre in età pediatrica è riscontrata solo nello 0,2% dei casi (nel 2022 era pari a 0,3%) (**figura 25a**).

Nel 2024, la frequenza delle infezioni da micobatteri non tubercolari risulta contenuta nella popolazione italiana: meno del 2% degli adulti (**figura 25b**) e lo 0,5% dei bambini (**figura 25a**) presentano infezione da *Mycobacterium abscessus complex*, *Mycobacterium avium complex* o da altri NTM.

Nel biennio considerato, si osserva, inoltre, un'ulteriore riduzione della prevalenza di *Stenotrophomonas maltophilia*, pari all'1,2% nella popolazione adulta (1,7% nel 2022) (**figura 25b**) con un valore pressoché stabile se riferito alla popolazione pediatrica (0,8% nel 2024 vs 0,7% nel 2022) (**figura 25a**). Una tendenza analoga si rileva anche per le specie di *Achromobacter* spp., con una prevalenza del 2,4% negli adulti (4,7% nel 2022) (**figura 25b**) e dello 0,3% nei casi pediatrici (1,4% nel 2022) (**figura 25a**).

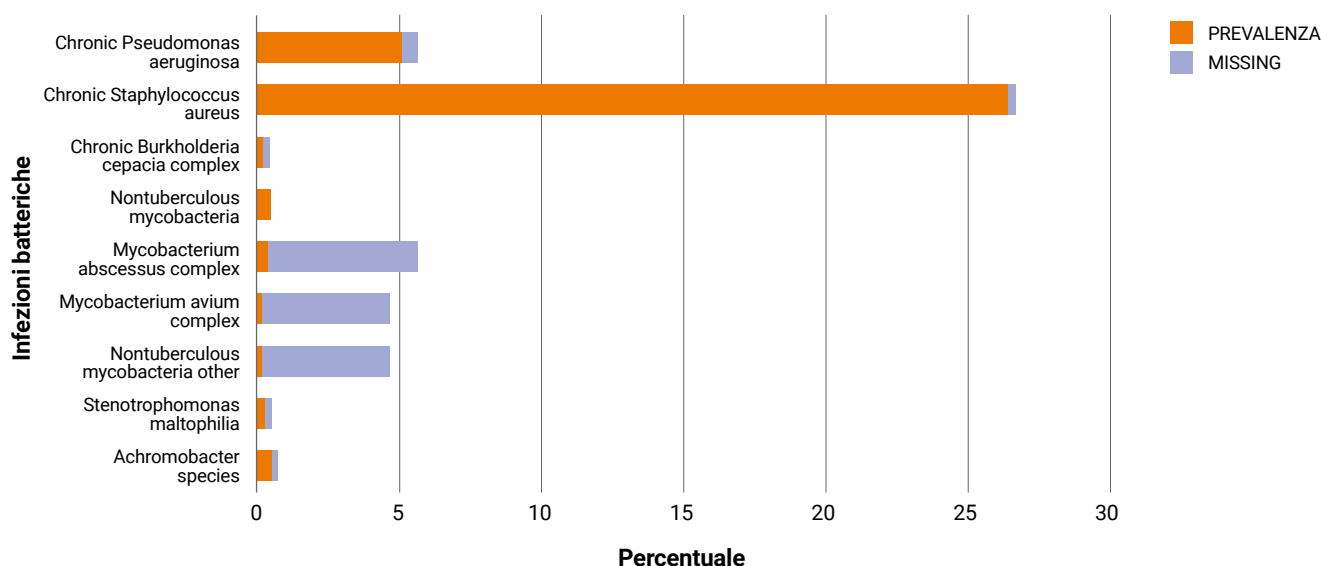


Figura 25a. Prevalenza delle infezioni croniche più comuni in soggetti pediatrici (0-17 anni) con fibrosi cistica (n. 2.148). Anno 2024.

Figure 25a. Prevalence of the most common chronic infections in paediatric people (0-17 years) with cystic fibrosis (N. 2,148). Year 2024

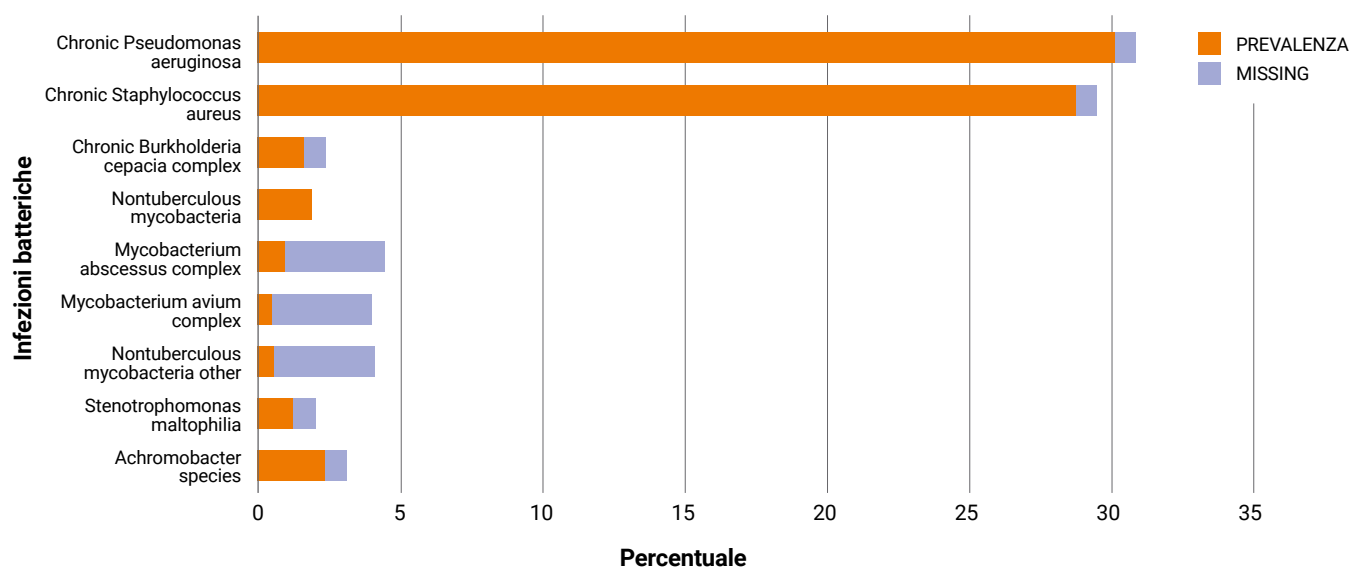


Figura 25b. Prevalenza delle infezioni croniche più comuni in soggetti adulti (≥ 18 anni) con fibrosi cistica (n. 4.034). Anno 2024.

Figure 25b. Prevalence of the most common chronic infections in adult people (≥ 18 years) with cystic fibrosis (N. 4,034). Year 2024.

9 Mortalità

Mortality

Nel biennio 2023-2024 si sono registrati complessivamente 36 decessi: 19 nel 2023 e 17 nel 2024, di cui 16 maschi e 20 femmine (figura 26). È stato segnalato un solo decesso tra i soggetti di età inferiore ai 18 anni (tabella 10), a conferma del fatto che la mortalità in età pediatrica rappresenta un evento sempre più raro. L'età mediana al decesso, calcolata escludendo i sottoposti a trapianto, è risultata pari a 48,3 anni nel 2023 e a 57,2 anni nel 2024.

La figura 27 mostra l'andamento del tasso grezzo di mortalità nella popolazione con FC dal 2011 al 2024. Sono state analizzate sia la popolazione complessiva, comprensiva dei soggetti trapiantati, sia quella non sottoposta a trapianto. Si osserva chiaramente una riduzione netta e progressiva del tasso grezzo di mortalità a partire dal 2018, correlata all'introduzione della terapia con modulatori della proteina CFTR.

Età al decesso (anni)	Maschi	Femmine	Totale
0-1	0	0	0
2-6	0	0	0
7-17	0	1(1)	1
18-35	7	4	11
≥36	9	15	24
Totale	16 (8)	20 (12)	36 (20)

Nota: in parentesi, il numero dei decessi nei soggetti sottoposti a trapianto. / Note: in brackets, number of transplanted people deceased.

Tabella 10. Distribuzione di persone con fibrosi cistica (incluse quelle sottoposte a trapianto) decedute, per età e sesso. Anni 2023-2024.

Table 10. Distribution of deceased people with cystic fibrosis (including transplanted), by age and sex. Years 2023-2024.

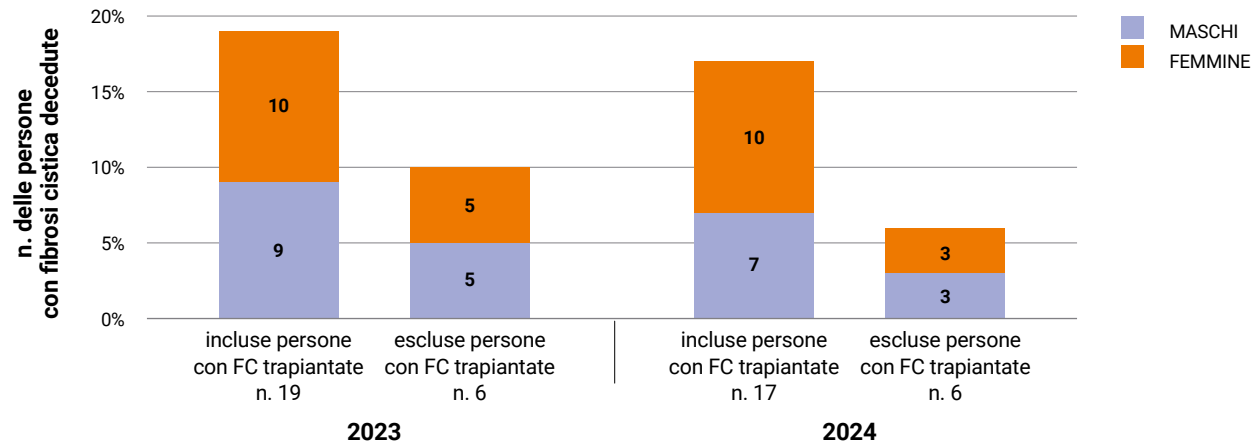


Figura 26. Decessi in persone con fibrosi cistica, per anno e trapianto. Anni 2023-2024.
Figure 26. Deaths in people with cystic fibrosis, per year and transplantation. Years 2023-2024.

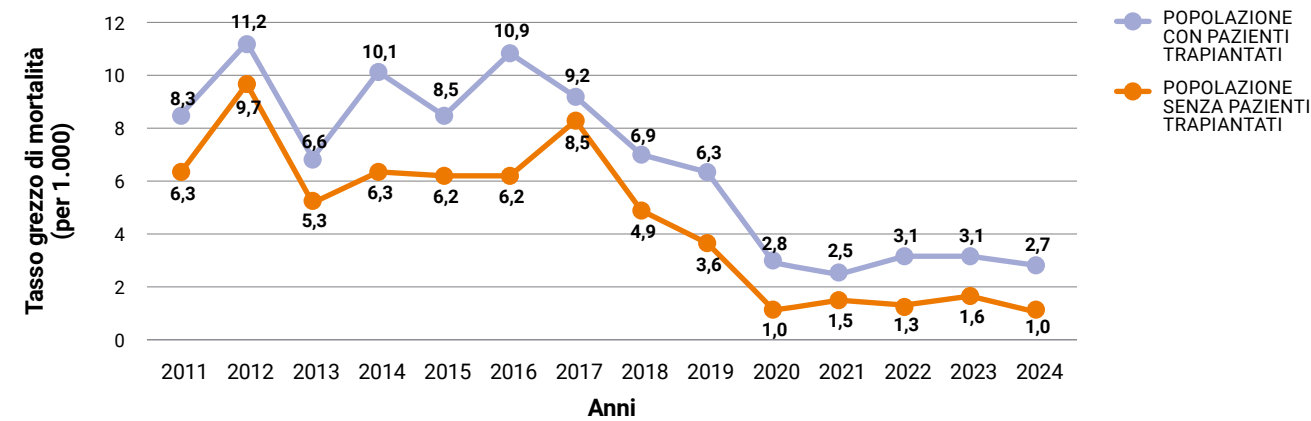


Figura 27. Tasso grezzo di mortalità in persone con fibrosi cistica. Anni 2011-2024.
Figure 27. Crude mortality rate in people with cystic fibrosis. Years 2011-2024.

La **tabella 11** mostra le cause principali di decesso per il 2023 e il 2024; nel periodo considerato, le principali cause di morte sono state le complicanze

post-trapianto (31,58% e 29,41%, rispettivamente) e l'insufficienza respiratoria (21,05% e 29,41%, rispettivamente).

Causa di decesso	2023		2024	
	n.	(%)	n.	(%)
Insufficienza respiratoria	4	(21,0)	5	(29,4)
Non inerenti alla fibrosi cistica	3	(15,8)	2	(11,8)
Cancro	3	(15,8)	3	(17,7)
Complicanze post-trapianto	6	(31,6)	5	(29,4)
Insufficienza epatica	1	(5,3)	1	(5,9)
Altro inerenti alla fibrosi cistica	1	(5,3)	1	(5,9)
Unknown	1	(5,3)	0	(0,0)
Totale	19	(100,0)	17	(100,0)

Tabella 11. Distribuzione dei decessi in persone con fibrosi cistica, per causa. Anni 2023-2024.
Table 11. Distribution of causes of death in people with cystic fibrosis, per years. Years 2023-2024.

10 Maternità e paternità

Maternity and paternity

Per la prima volta, il Rapporto presenta anche i dati relativi a maternità e paternità. Le informazioni sulle gravidanze sono raccolte nel RIFC a partire dal 2010 e hanno permesso di approfondire negli anni diversi aspetti: la situazione clinica delle donne che diventano madri,²² gli esiti delle gravidanze sia per i neonati (prematunità, peso alla nascita, modalità del parto) sia per le madri, in termini di funzione respiratoria e stato nutrizionale nell'anno successivo alla gravidanza,²³

e più recentemente le modifiche intervenute negli ultimi anni con l'introduzione della terapia con modulatori della proteina CFTR²⁴. Nel biennio 2023-2024 sono state registrate 80 gravidanze, di cui 62 nati vivi (77,5%); 18 sono state le interruzioni di gravidanza (principalmente per aborto spontaneo o terapeutico). A fine 2024, sono 22 le gravidanze ancora in corso. Per quanto riguarda le paternità, nel corso del 2024, 25 uomini con fibrosi cistica sono diventati padri.

**62**

nati vivi

18 interruzioni
di gravidanza**22**gravidanze
in corso
al 31.12.2024**25**uomini
con fibrosi cistica
sono diventati
padri nel 2024

Conclusioni

Conclusions

Negli anni, il RIFC è diventato un punto di riferimento per la comunità scientifica, gli organi decisori e le persone con fibrosi cistica. In questo contesto è fondamentale il costante aggiornamento dei dati epidemiologici attraverso il Report RIFC che, in questa edizione, si arricchisce anche di informazioni riguardanti la genitorialità, le nuove terapie farmacologiche e un monitoraggio più ampio delle complicanze, che comprende anche l'insorgenza di tumori.

Il numero di individui censiti nel 2023 è pari a 6.127, mentre nel 2024 è di 6.182. La stima della copertura della popolazione nel 2024 continua ad attestarsi intorno al 98%. Ancora una volta è necessario segnalare che l'assenza di alcuni consensi informati, unitamente alla mancanza dei dati provenienti dai centri operanti in Sardegna, non consente di raggiungere il 100% della copertura attesa a livello nazionale.

I dati relativi all'incidenza mostrano che, dal 2011, si osserva una progressiva riduzione di questa stima, che passa da 1: 3.660 nel 2011 a 1: 5.587 nel 2023; nel 2024 questa stima è pari a 1: 8.808, ma ancora non definitiva, in quanto perfezionabile con le analisi dei dati 2025 (al momento della redazione del presente Rapporto, ancora in fase di raccolta).

Si conferma, inoltre, il dato positivo relativo all'incremento numerico delle persone con fibrosi cistica in età adulta, che dal 2011 a oggi risultano quasi raddoppiate. Attualmente, il 65,3% ha più di 18 anni e l'età mediana della popolazione inclusa nel RIFC è pari a 24,9 anni, con alcuni soggetti che superano l'ottava decade di vita. La popolazione pediatrica, invece, rimane numericamente stabile.

Il numero assoluto di nuove diagnosi annuali è coerente con quanto riportato negli anni precedenti: nel periodo in esame, sono state registrate complessivamente 237 nuove diagnosi. L'età mediana alla diagnosi nel 2024 è pari a 3,9 mesi; il 61,8% dei soggetti viene diagnosticato entro il primo anno di vita e il 66,5% entro il secondo. La quasi totalità dei nuovi casi nel biennio (95,1%) viene identificata tramite screening neonatale. Tuttavia, è importante sottolineare che una quota non trascurabile di diagnosi continua a essere effettuata in età adulta (20,4% nel 2023 e 39,6% nel 2024).

Questi dati portano inevitabilmente a riflettere sull'importante tema di transizione dall'età pediatrica a quella adulta. In Italia, infatti, solo tre regioni dispongono di centri dedicati specificamente alla cura di adulti (Lombardia, Piemonte e Campania).

Non emergono particolari novità in tema di caratterizzazione genetica delle persone con fibrosi cisti-

ca, effettuata nel 99,9% dei casi. Nel 2024, il 67,9% dei soggetti presenta almeno un allele con la mutazione F508del. La completezza e la qualità del dato genetico rimangono determinanti per una più accurata definizione del trattamento farmacologico con i modulatori del gene CFTR, introdotti in maniera significativa nel nostro Paese negli ultimi anni (dal 2021). In questo contesto, per la prima volta, il Rapporto mostra che il 53,5% della popolazione eleggibile totale è in trattamento con un farmaco modulatore del gene CFTR (Ivacaftor, Lumacaftor/Ivacaftor, Tezacaftor/Ivacaftor, Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor).

Particolarmente interessante è anche il dato relativo alle persone con fibrosi cistica non eleggibili al trattamento con modulatori (n. 65; 1,1%), in quanto portatori di un genotipo caratterizzato da due mutazioni di classe I.

Al momento della stesura del presente Rapporto relativo agli anni 2023-2024, le persone con fibrosi cistica eleggibili al trattamento con la tripla combinazione ETI risultano essere 4.160, a fronte dei 3.034 effettivamente trattati (inclusendo 138 casi di utilizzo *off-label*). A partire da gennaio 2026, in seguito alla negoziazione tra AIFA e Vertex Pharmaceuticals, è stata approvata l'estensione dell'impiego di ETI a una popolazione più ampia di persone con fibrosi cistica, includendo ulteriori genotipi e fasce di età precedentemente non eleggibili (Determinazione AIFA PRES/168/2026, pubblicata nella Gazzetta Ufficiale della Repubblica Italiana n. 40 del 18 febbraio 2026). Questo aggiornamento incoraggiante comporterà, nel prossimo futuro, una revisione delle stime qui presentate.

Per quanto riguarda la funzione respiratoria, la popolazione italiana con fibrosi cistica continua a presentare una curva che declina progressivamente con l'età: da valori prossimi al 100% in età pediatrica a valori poco superiori al 70% del FEV₁%p in età adulta (dato 2024). È importante sottolineare che l'introduzione delle terapie con modulatori del gene CFTR, in particolare della tripla combinazione ETI, ha contribuito in generale al suo miglioramento.

È noto da tempo che la funzione respiratoria è strettamente correlata a uno stato nutrizionale adeguato, fondamentale per preservarne l'efficienza nelle persone con fibrosi cistica di tutte le età. I dati RIFC 2023-2024 mostrano che nella popolazione pediatrica, anche in presenza di valori di percentile di BMI inferiori a quello considerato ideale (50° percentile), si mantiene una buona funzione respiratoria, con un FEV₁%p medio superiore all'86% in entrambi i sessi. Al

contrario, negli adulti il valore medio di FEV₁%p supera l'80% nei soggetti con BMI compreso nell'intervallo di normalità, sia nei maschi sia nelle femmine, mentre nei soggetti malnutriti (BMI <18,5) il FEV₁%p medio scende al di sotto del 70% e tende a diminuire ulteriormente con il progressivo calo del BMI, soprattutto nel sesso femminile.

Per quanto riguarda le complicanze, nel 2024 le più frequenti nei casi pediatrici e adulti rimangono, come negli anni precedenti, l'epatopatia (24,1% nei pediatrici; 49,4% negli adulti), il diabete (3,8% nei pediatrici; 26% negli adulti) e l'osteoporosi (4,2% nei pediatrici; 18,7% negli adulti).

Tra le complicanze, per la prima volta nel Rapporto RIFC vengono riportati anche i dati relativi all'insorgenza di tumori. È ormai ampiamente documentato che le persone con fibrosi cistica presentano un rischio aumentato di carcinoma del colon retto rispetto alla popolazione generale e che gli individui sottoposti a trapianto polmonare mostrano un'incidenza più elevata di neoplasie, spesso anche a un'età più precoce rispetto ai soggetti non sottoposti a trapianto.²¹ Nel 2023, la patologia tumorale ha interessato lo 0,8% della popolazione adulta, con 31 casi registrati, mentre nel 2024 la percentuale si riduce allo 0,37%, con 15 casi.

In tema di microbiologia, nel 2024 si osserva una riduzione delle principali infezioni respiratorie croniche in persone con fibrosi cistica rispetto agli anni precedenti. L'infezione cronica da *Pseudomonas aeruginosa* rimane più frequente negli adulti (30,1%) rispetto agli individui in età pediatrica (5,5%), mentre *Staphylococcus aureus* mostra percentuali simili tra adulti (28,7%) e bambini (26,4%), ma in calo rispetto al passato. Le altre infezioni (*Burkholderia cepacia complex*, micobatteri non tubercolari, *Stenotrophomonas maltophilia* e *Achromobacter spp.*) risultano poco frequenti e prevalentemente presenti nella popolazione adulta.

Nel biennio in esame, sono stati effettuati 21 trapianti bipolmonari. Questo dato è in calo rispetto agli anni precedenti, sottolineando ancora una volta i vantaggi della terapia farmacologica con modulatori del gene CFTR e confermando quanto riportato anche nella letteratura internazionale.²⁵

Nel biennio, sono stati registrati 36 decessi, con un'età mediana al decesso di 48,3 e 57,2, rispettivamente, nel 2023 e nel 2024 (trapiantati esclusi). Solo un soggetto di età inferiore ai 18 anni è deceduto per complicanze post-trapianto, confermando la progressiva riduzione della mortalità in età pediatrica.

Si conclude con una notizia positiva legata al tema della genitorialità nelle persone con fibrosi cistica. Per la prima volta, il Rapporto presenta anche dati relativi a maternità e paternità: nel biennio 2023-2024 sono state registrate 80 gravidanze, di cui 62 portate a termine (77,5%). Nello stesso anno, inoltre, 25 persone con fibrosi cistica sono diventate padri.

Il tema delle gravidanze è stato, inoltre, approfondito negli ultimi anni dal Comitato Scientifico e Tecnico del RIFC attraverso specifici studi dedicati alla situazione clinica delle donne che diventano madri,²² agli esiti delle gravidanze sia per i neonati sia per le madri²³ e alla relazione tra gravidanza e terapia con modulatori del gene CFTR²⁴.

I dati presentati in questo Rapporto confermano che il Registro rappresenta un punto di riferimento nazionale e internazionale per le persone con fibrosi cistica e per la comunità scientifica. Il RIFC costituisce, infatti, uno strumento fondamentale per descrivere l'evoluzione della popolazione italiana con fibrosi cistica nel tempo, promuovere approfondimenti epidemiologici e studi clinici e supportare la valutazione e l'implementazione di politiche sanitarie volte a migliorare la qualità di vita delle persone con fibrosi cistica.

Bibliografia

References

- Campagna G, Amato A, Majo F et al. Registro Italiano Fibrosi Cistica (RIFC). Rapporto 2021-2022. *Epidemiol Prev* 2024;48(2) Suppl 2:1-41. doi: 10.19191/EP24.2.S2.031. Erratum in: *Epidemiol Prev* 2024;48(3):192. doi: 10.19191/EP24.3.ERRATA.053.
- Campagna G, Amato A, Majo F et al. Registro Italiano Fibrosi Cistica (RIFC): Rapporto 2019-2020. *Epidemiol Prev* 2022;46(4) Suppl 2:1-38. doi: 10.19191/EP22.4S2.060.
- 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
- 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. Italian. doi: 10.19191/EP19.4.S1.067.
- 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.
- Amato A, Ferrigno L, Salvatore M, Toccaceli V; Gruppo di lavoro RIFC. Registro italiano fibrosi cistica – Rapporto 2010. *Epidemiol Prev* 2016;40(2) Suppl 2:1-47. doi: 10.19191/EP16.2S2.P001.074.
- 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. doi: 10.1353/hub.2004.0040
- Società Italiana per lo studio delle Malattie Metaboliche Ereditarie e lo Screening Neonatale. Rapporto tecnico sui Programmi di Screening Neonatale in Italia. Anno 2024. Disponibile all'indirizzo: <https://www.osservatorioscreening.it/screening-neonatale-in-italia-il-rapporto-simmesn-2024-tra-eccellenze-e-disparita-regionali/>
- Società Italiana per lo Studio della Fibrosi Cistica. Il test del sudore. Raccomandazioni per una corretta esecuzione ed interpretazione dei risultati (Terza edizione). 2022. Disponibile all'indirizzo: <https://www.sifc.it/wp-content/uploads/2022/06/Raccomandazioni-Italiane-sul-Test-del-Sudore-Aprile-2022.pdf>
- Sathe M, Houwen R. Meconium ileus in Cystic Fibrosis. *J Cyst Fibros* 2017;16 Suppl 2:S32-39. doi: 10.1016/j.jcf.2017.06.007
- 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.
- Zolin A, Adamoli A, Bakkeheim E. (eds). ECFSPR 2023 Annual Data Report. 2025. Disponibile all'indirizzo: <https://www.ecfs.eu/news/ecfs-ctn-annual-report-2023>
- 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. doi:10.1183/09031936.00080312
- Cystic Fibrosis Foundation. 2023 Patient Registry. Annual Data Report. Bethesda (Maryland), Cystic Fibrosis Foundation, 2024. Disponibile all'indirizzo: <https://www.cff.org/about-us/2023-annual-report>
- Salvatore D, Padoan R, Amato A, Salvatore M, Campagna G, On Behalf of The Italian Cf Registry Working Group. Nutritional Trends in Cystic Fibrosis: Insights from the Italian Cystic Fibrosis Patient Registry. *J Clin Med* 2024;13(13):3652. doi: 10.3390/jcm13133652.
- 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. doi: 10.1016/j.jpeds.2005.04.031
- 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.
- World Health Organization. Child Growth Standards. Disponibile all'indirizzo: <https://www.who.int/tools/child-growth-standards>
- Kuczmarski RJ, Ogden CL, Guo SS et al. 2000 CDC Growth Charts for the United States: Methods and Development. *Vital Health Stat* 2002;11(246):1-190.
- Birch RJ, Peckham D, Wood HM et al. The risk of colorectal cancer in individuals with mutations of the cystic fibrosis transmembrane conductance regulator (CFTR) gene: An English population-based study. *J Cyst Fibros* 2023;22(3):499-504. doi: 10.1016/j.jcf.2022.10.001
- Rousset-Jablonski C, Dalon F, Reynaud Q et al. Cancer incidence and prevalence in cystic fibrosis patients with and without a lung transplant in France. *Front Public Health* 2022;10:1043691. doi: 10.3389/fpubh.2022.1043691
- 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;145:200-5. doi: 10.1016/j.rmed.2018.11.009
- Padoan RF, 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):1439-44. doi: 10.1111/aogs.14190
- Salvatore M, Campagna G, Amato A et al. Pregnancies in women with cystic fibrosis in the era of CFTR modulators: Current challenges and future perspectives. Insights from the Italian cystic fibrosis registry. *J Cyst Fibros* 2025;25(1):86-91. doi: 10.1016/j.jcf.2025.12.002
- Martin C, Legeai C, Regard L et al. Major Decrease in Lung Transplantation for PwCF with Cystic Fibrosis in France. *Am J Respir Crit Care Med* 2022;205(5):584-86. doi: 10.1164/rccm.202109-2121LE

Appendice 1

Appendix

Elenco pubblicazioni scientifiche prodotte con dati RIFC

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, Floridia G, Puppo Fornaro G, Taruscio D, Salvatore M.
Italian Cystic Fibrosis Register (ICFR): Report 2011-2014
Ital J Pediatr 2018;44(Suppl 1):6. Poster 19.
- Padoan R, Giordani B, Amato A, Majo F, Ferrari G, Quattrucci S, Minicucci L, Floridia 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. Presentazione orale 7.
- Padoan R, Giordani B, Amato A, Majo F, Ferrari G, Quattrucci S, Minicucci L, Floridia 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. S6.
- 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, Floridia 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, Floridia 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, Mc Bennett 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, Floridia 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 LVRF, 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
- Naehrlich 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, Párnitzky A, McKone EF, Mei-Zahav M, Salvatore M, Colombo C, Aleksejeva 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.
- 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(2):442-449. doi: 10.1002/ppul.25179
- Padoan RF, 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. **Elxacaftor/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.

- Carr SB, McClenaghan E, Elbert A, Faro A, Cosgriff R, Abdrakhmanov O, Brownlee K, Burgel PR, Byrnes CA, Cheng S, Colombo C, Corvol H, Daneau G, Goss CH, Gulmans V, Gutierrez H, Harutyunyan S, Helmick M, Jung A, Kashirskaya N, McKone E, Melo J, Middleton PG, Mondejar-Lopez P, de Monestrol I, Nährlich L, Padoan R, Parker M, Pastor-Vivero MD, Rizvi S, Ruseckaite R, Salvatore M, da Silva-Filho LVRF, Versmessen N, Zampoli M, Marshall BC, Stephenson AL, on behalf of the CF Registry Global Collaboration.
Factors associated with clinical progression to severe COVID-19 in people with cystic fibrosis: a global observational study
J Cyst Fibros 2022;21(4):e221-31. doi: 10.1016/j.jcf.2022.06.006.
- Campagna G, Amato A, Majo F, Ferrari G, Quattrucci S, Padoan R, Floridia G, Salvatore D, Carnovale V, Puppo Fornaro G, Taruscio D, Gruppo di lavoro RIFC Salvatore M.
Registro italiano Fibrosi Cistica (RIFC). Rapporto 2019-2020
Epidemiol Prev 2022;46(4) Suppl 2:1-38. doi: 10.19191/EP22.4S2.060.
- V Terlizzi, R Padoan, A Amato, G Campagna, C Castellani, M Salvatore.
Hidden CFSPID in CF patient registries? The Italian CF Registry experience
J Cyst Fibros 2023;22(6):112-119. doi: 10.1016/j.jcf.2023.07.010.
- J. Semenchuk, Y Naito, SC Charman, SB Carr, SY Cheng, BC Marshall, A Faro, A Elbert, HH Gutierrez, CH Goss, B Karadag, PR Burgel, C Colombo, M Salvatore, R Padoan, Daneau G, Harutyunyan S, Kashirskaya N, Kirwan L, Middleton PG, Ruseckaite R, de Monestrol I, Naehrlich L, Mondejar-Lopez P, Jung A, van Rens J, Bakkeheim E, Orenti A, Zomer-van Ommen D, da Silva-Filho LVRF, Fonseca Fernandes F, Zampoli M, Stephenson AL; Global CF Registry Collaboration
Impact of COVID-19 infection on lung function and nutritional status amongst individuals with cystic fibrosis: a global cohort study
J Cyst Fibros 2024;23(5):815-22. doi: 10.1016/j.jcf.2024.07.019.
- D. Salvatore, R. Padoan, A. Amato, M. Salvatore, G. Campagna.
Nutritional trends in cystic fibrosis: insights from the Italian Cystic Fibrosis Patient Registry
J Clin Med 2024;13(13):3652. doi: 10.3390/jcm13133652.
- 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.
Registro italiano Fibrosi Cistica (RIFC). Rapporto 2021-2022
Epidemiol Prev 2024;48(2) Suppl 2:1-41. doi: 10.19191/EP24.2.S2.031.
- Salvatore D, Campagna G, Padoan R, Pepe A, Amato A, Salvatore M.
Real-world effectiveness of elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor in cystic fibrosis: a 24-month Italian national registry study
J Clin Med 2026;15(7):2699. doi: 10.3390/jcm15072699.
- Semenchuk J, Naito Y, Charman SC, Carr SB, Duckers J, Cheng SY, Marshall BC, Faro A, Elbert A, Goss CH, Burgel PR, Colombo C, Salvatore M, Kashirskaya N, Kirwan L, Middleton PG, Naehrlich L, Pastor-Vivero MD, Jung A, Bakkeheim E, Zolin A, Orenti A, Zomer-van Ommen DD, Zampoli M, Stephenson AL; Global CF Registry Collaboration.
Outcomes of SARS-CoV-2 infection post-solid organ transplantation in the cystic fibrosis population
J Cyst Fibros 2026:S1569-1993(26)00038-X. doi: 10.1016/j.jcf.2026.02.009.
- Salvatore M, Campagna G, Amato A, Pierannunzio D, Ripani P, Taccetti G, Fabrizzi B, Majo F, Padoan R.
Pregnancies in women with cystic fibrosis in the era of CFTR modulators: current challenges and future perspectives. Insights from the Italian cystic fibrosis registry
J Cyst Fibros 2026;25(1):86-91. doi: 10.1016/j.jcf.2025.12.002.

e&p

UN TUFFO NELLA SOSTENIBILITÀ



MENO CARTA PIÙ E&P

Nuove tariffe abbonamenti 2026

Rivista e supplementi in formato digitale

Privati	1 anno	80 €
	2 anni	150 €
	3 anni	210 €
Enti ad accesso unico	1 anno	155 €
	2 anni	290 €
	3 anni	410 €
Enti ad accesso multiplo	da concordare con l'editore scrivendo all'indirizzo abbonamenti@ inferenze.it	

EPIDEMIOLOGIA & PREVENZIONE

ABBONAMENTO ALLA RIVISTA
A PARTIRE DAL PRIMO NUMERO RAGGIUNGIBILE

SCRIVI A: abbonamenti@inferenze.it

TELEFONA: 02 48702283

INFERENZE coop. Società Benefit

via privata del Gonfalone, 3 - 20123 Milano

DATA / /

TIPO DI ABBONAMENTO

EURO

MODALITÀ DI PAGAMENTO

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

☐ BONIFICO BANCARIO
BPER BANCA, Piazza Wagner, 8
20145 - Milano
IBAN IT83Z0538701612000035010623
intestato a:
Inferenze coop. Società Benefit
via privata del Gonfalone, 3
20123 - Milano
(per velocizzare, inoltra anche via mail
la richiesta allegando la contabile)

☐ CARTA DI CREDITO ☐ Carta Si ☐ Master Card ☐ Eurocard ☐ VISA

COGNOME E NOME

AZIENDA

INDIRIZZO

CAP / LOCALITÀ / PROVINCIA

TEL. / FAX

E-MAIL

NUMERO

SCADENZA

COD.CV2
(ULTIME 3 CIFRE STAMPATE SUL RETRO DELLA CARTA)

FIRMA

eio