

40  
anni

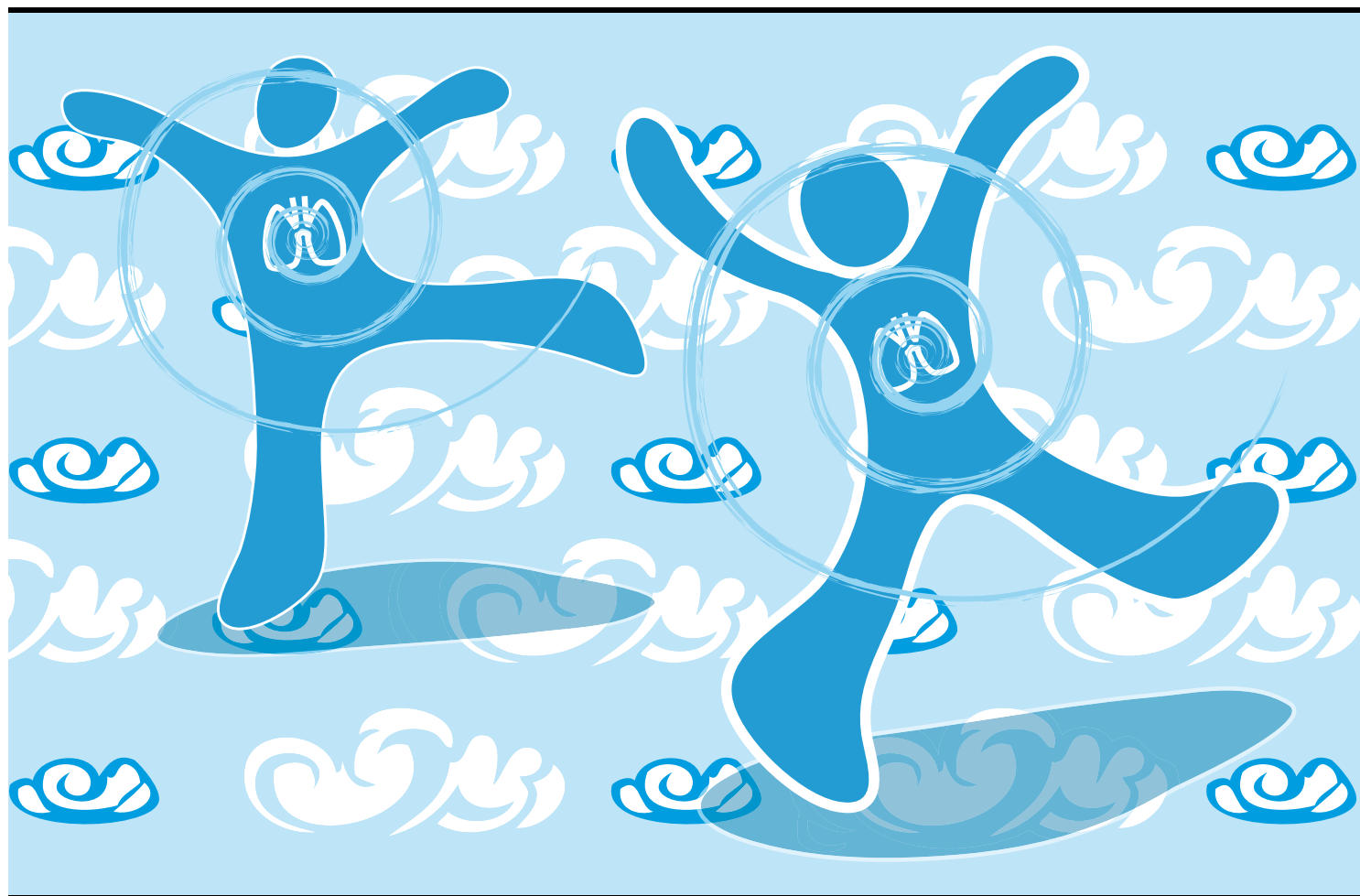
supplemento 2  
numero **2** anno 40  
marzo  
aprile  
2016

# EPIDEMIOLOGIA & PREVENZIONE

Rivista dell'Associazione italiana di epidemiologia

e&p

A CURA DI: Annalisa Amato, Luigina Ferrigno,  
Marco Salvatore, Virgilia Toccaceli



## REGISTRO ITALIANO FIBROSI CISTICA RAPPORTO 2010

Italian Cystic Fibrosis Register - Report 2010





# EPIDEMIOLOGIA & PREVENZIONE

Rivista dell'Associazione italiana di epidemiologia

Rivista fondata da **Giulio A. Maccacaro**

## ANNO 40 (2) 2016

**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: 13,50 euro**

**Abbonamento annuo:** informazioni e condizioni sul sito  
[www.epiprev.it](http://www.epiprev.it)

**Gestione abbonamenti:** ufficio abbonamenti  
tel. 02 48702283, fax 02 48706089

I dati necessari per l'invio della rivista sono trattati elettronicamente e utilizzati dall'editore Inferenze scarl per la spedizione della presente pubblicazione e di altro materiale medico-scientifico.

Ai sensi dell'art.13 Legge 675/96 è possibile in qualsiasi momento e gratuitamente consultare, modificare e cancellare i dati, o semplicemente opporsi al loro utilizzo scrivendo a:  
Inferenze scarl, responsabile dati, via Ricciarelli 29, 20148 Milano.

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

Testata associata  
**A.N.E.S.**

ASSOCIAZIONE NAZIONALE  
EDITORIA PERIODICA SPECIALIZZATA

### **Stampa**

Arti grafiche Ancora srl - Milano



via Ricciarelli 29, 20148 Milano  
[segreteria@inferenze.it](mailto:segreteria@inferenze.it)

**Direttore scientifico**  
Eugenio Paci

**Vicedirettore scientifico**  
Francesco Forastiere

**Past director**  
Benedetto Terracini

**Direttrice responsabile**  
Maria Luisa Clementi

**Segreteria scientifica**  
Liliana Cori

**Redazione**  
Marco Crespi, Cinzia Tromba, Maria Cristina Porro

**Segreteria di redazione**  
via Giusti 4, 21053 Castellanza (VA)  
e-mail: [epiprev@inferenze.it](mailto:epiprev@inferenze.it)

**Copertina**  
JoLisa

**Impaginazione**  
Giovanna Smiriglia

**Comitato di direzione**  
Fabio Barbone, Annibale Biggeri, Dolores Catelan, Dario Consonni, Emanuele Crocetti, Marina Davoli, Paolo Giorgi Rossi, Chiara Marinacci, Andrea Ranzi, Lorenzo Richiardi, Antonia Stazi, Giuseppe Traversa.

**Comitato editoriale**  
Elias Allara, Fabrizio Faggiano, Manuele Falcone, Gianluigi Ferrante, Barbara Pacelli, Roberta Pirastu, Patrizia Schifano, Carlo Senore, Maria Serinelli (AIE); Franco Berrino, Annibale Biggeri, Pietro Comba, Gemma Gatta, Luigi Mara, Alberto Martinelli, Enzo Merler, Franco Merletti, Salvatore Panico, Silvano Piffer (Coop. Epidemiologia & Prevenzione Giulio A. Maccacaro); Fabio Barbone, Pier Alberto Bertazzi, Fabrizio Bianchi, Piero Borgia, Silvia Candela, Franco Carnevale, Ugo Fedeli, Stefano Ferretti, Alba Finarelli, Livia Giordano, Roberto Grilli, David Kriebel, Andrea Micheli, Roberta Pirastu, Renato Pizzuti, Walter Ricciardi, Roberto Romizi, Stefania Salmaso, Rodolfo Saracci, Salvatore Scondotto, Paolo Vineis, Marco Zappa (membri invitati dalla Direzione Scientifica, non in rappresentanza della proprietà).

**Modalità di abbonamento**  
Pagamento con carta di credito (American Express, Carta Sì, VISA, Eurocard, Master Card) telefonando allo 02-48702283 dal lunedì al venerdì dalle 9 alle 13 oppure utilizzando il servizio PayPal sul sito web della rivista [www.epiprev.it](http://www.epiprev.it)  
Versamento su conto corrente postale n. 55195440 intestato a Inferenze scarl, via Ricciarelli n. 29, 20148 Milano (segnalare la causale del versamento).  
Accredito tramite c/c bancario presso:  
UNIPOL BANCA Piazza Wagner n. 8, 20145 Milano, IBAN: IT53P 03127 01600 00000003681 intestato all'impresa editoriale Inferenze scarl, via Ricciarelli n. 29, 20148 Milano.

Si ringrazia la Fondazione IRCCS Istituto nazionale dei tumori di Milano che ospita la Cooperativa.

© Inferenze scarl, Milano

# Registro Italiano Fibrosi Cistica Rapporto 2010

## Italian Cystic Fibrosis Register Report 2010

A cura di:

Annalisa Amato, Luigina Ferrigno, Marco Salvatore, Virgilia Toccaceli  
*Istituto superiore di sanità*

---

### Ringraziamenti

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.

Si ringraziano tutti coloro che operano nell'ambito della Lega italiana fibrosi cistica (LIFC) e in particolare Gianna Puppo Fornaro, Franco Berti e Silvana Mattia Colombi. La LIFC ha supportato finanziariamente l'attività di coordinamento del Registro e i centri FC.

Si ringrazia il Centro Nazionale Malattie Rare dell'Istituto Superiore di Sanità per aver sostenuto le spese di pubblicazione del presente Rapporto.



## Gruppo di lavoro RIFC / ICFR Working Group

- Carlo Albera**, Centro di riferimento per la fibrosi cistica, Sezione adulti – Regione Piemonte, Orbassano
- Annalisa Amato**, Centro nazionale malattie rare, Istituto superiore di sanità, Roma
- Baroukh Maurice Assael**, Centro di riferimento per la fibrosi cistica Regione Veneto, Verona
- Ermanno Baldo**, Servizio di supporto per la fibrosi cistica – Regione Trentino Alto Adige, Rovereto (TN)
- Fiorella Battistini**, Centro di riferimento per la fibrosi cistica – Regione Emilia Romagna, Cesena
- Cristina Bena**, Centro di riferimento per la fibrosi cistica, Sezione adulti – Regione Piemonte, Orbassano
- Maria Grazia Bernardi**, Servizio di supporto per la fibrosi cistica – Regione Toscana, Grosseto
- Serenella Bertasi**, Centro di riferimento per la fibrosi cistica – Regione Lazio, Roma
- Elisabetta Bignamini**, Centro di riferimento per la fibrosi cistica – Regione Piemonte, Torino
- Arianna Bisogno**, Centro di riferimento per la fibrosi cistica – Regione Lombardia, Milano
- Cesare Braggion**, Centro di riferimento per la fibrosi cistica – Regione Toscana, Firenze
- Loredana Cannata**, Centro di riferimento per la fibrosi cistica – Regione Piemonte, Torino
- Angela Carnicella**, Centro di riferimento per la fibrosi cistica, Sezione adulti – Regione Lombardia, Milano
- Vincenzo Carnovale**, Centro di riferimento per la fibrosi cistica, Sezione adulti – Regione Campania, Napoli
- Maria Antonietta Ciciretti**, Servizio di supporto per la fibrosi cistica – Regione Puglia, Cerignola (FG)
- Natalia Cirilli**, Centro di riferimento per la fibrosi cistica – Regione Marche, Ancona
- Mirella Collura**, Centro di riferimento per la fibrosi cistica – Regione Sicilia, Palermo
- Carla Colombo**, Centro di riferimento per la fibrosi cistica – Regione Lombardia, Milano
- Benedetta Contoli**, Centro nazionale di epidemiologia, sorveglianza e promozione della salute, Istituto superiore di sanità, Roma
- Rodolfo Cotichini**, Istituto di fisiologia clinica – Consiglio nazionale delle ricerche, Pisa
- Simona Cristadoro**, Centro di riferimento per la fibrosi cistica – Regione Sicilia, Messina
- Salvatore Cucchiara**, Centro di riferimento per la fibrosi cistica – Regione Lazio, Roma
- Gianluca Ferrari**, Centro nazionale malattie rare, Istituto superiore di sanità, Roma
- Luigina Ferrigno**, Centro nazionale di epidemiologia, sorveglianza e promozione della salute, Istituto superiore di sanità, Roma
- Francesca Ficili**, Centro di riferimento per la fibrosi cistica – Regione Sicilia, Palermo
- Donatella Fogazza**, Centro di riferimento per la fibrosi cistica – Regione Sicilia, Palermo
- Fabio Rocco Forte**, Servizio di Supporto per la Fibrosi Cistica – Regione Basilicata, Matera
- Michela Francalanci**, Centro di riferimento per la fibrosi cistica – Regione Toscana, Firenze
- Rolando Gagliardini**, Centro di riferimento per la fibrosi cistica – Regione Marche, Ancona
- Patrizia Iansa**, Centro di riferimento per la fibrosi cistica – Regione Veneto, Verona
- Caterina Laezza**, Centro di riferimento per la fibrosi cistica – Regione Campania, Napoli
- Mario La Rosa**, Servizio di supporto per la fibrosi cistica – Regione Sicilia, Catania
- Vincenzina Lucidi**, U.O.C. fibrosi cistica, Ospedale Pediatrico Bambin Gesù, Roma
- Giuseppe Magazzù**, Centro di riferimento per la fibrosi cistica – Regione Sicilia, Messina
- Fabio Majo**, U.O.C. fibrosi cistica, Ospedale Pediatrico Bambin Gesù, Roma
- Antonio Manca**, Centro di riferimento per la fibrosi cistica – Regione Puglia, Bari
- Daniela Mascotto**, Centro di riferimento per la fibrosi cistica – Regione Liguria, Genova
- Valeria Mencarini**, Centro di riferimento per la fibrosi cistica – Regione Umbria, Gubbio
- Laura Minicucci**, Centro di riferimento per la fibrosi cistica – Regione Liguria, Genova
- Paolo Moretti**, Centro di riferimento per la fibrosi cistica – Regione Abruzzo, Teramo
- Rita Padoan**, Servizio di supporto per la fibrosi cistica – Regione Lombardia, Brescia
- Emily Pintani**, Centro di riferimento per la fibrosi cistica – Regione Veneto, Verona
- Giovanna Pisi**, Centro di riferimento per la fibrosi cistica – Regione Emilia Romagna, Parma
- Giovanna Pizzamiglio**, Centro di riferimento per la fibrosi cistica, Sezione adulti – Regione Lombardia, Milano
- Furio Poli**, Centro di riferimento per la fibrosi cistica – Regione Friuli Venezia Giulia, Trieste
- Serena Quattrucci**, Centro di riferimento per la fibrosi cistica – Regione Lazio, Roma
- Valeria Raia**, Centro di riferimento per la fibrosi cistica – Regione Campania, Napoli
- Luigi Ratclif**, Servizio di Supporto per la fibrosi cistica – Regione Puglia, Cerignola (FG)
- Mirco Ros**, Servizio di supporto per la fibrosi cistica – Regione Veneto, Treviso
- Donatello Salvatore**, Centro di riferimento per la fibrosi cistica – Regione Basilicata, Potenza
- Marco Salvatore**, Centro nazionale malattie rare, Istituto superiore di sanità, Roma
- Manuela Seia**, Fondazione IRCCS Ca' Granda, Ospedale Maggiore Policlinico, Università degli studi di Milano
- Cinzia Spaggiari**, Centro di riferimento per la fibrosi cistica – Regione Emilia Romagna, Parma
- Maria Antonietta Stazi**, Centro nazionale di epidemiologia, sorveglianza e promozione della salute, Istituto superiore di sanità, Roma
- Domenica Taruscio**, Centro nazionale malattie rare, Istituto superiore di sanità, Roma
- Virgilia Toccaceli**, Centro nazionale di epidemiologia, sorveglianza e promozione della salute, Istituto superiore di sanità, Roma
- Tiziana Tonelli**, Centro di riferimento per la fibrosi cistica – Regione Lazio, Roma
- Giuseppe Tuccio**, Centro di riferimento per la fibrosi cistica – Regione Calabria, Soverato
- Lucia Zavatario**, Centro di riferimento per la fibrosi cistica – Regione Toscana, Firenze

### Comitato scientifico RIFC:

Natalia Cirilli, Rita Padoan, Serena Quattrucci, Maria Antonietta Stazi, Domenica Taruscio, Virgilia Toccaceli

### Membri dei precedenti comitati scientifici RIFC:

Carla Colombo, Vincenzina Lucidi, Valeria Raia

# Indice

## Contents

<b>Prefazione / Foreword</b> .....	<b>4</b>
<b>Riassunto / Abstract</b> .....	<b>5</b>
<b>Introduzione / Introduction</b> .....	<b>7</b>
<b>Il Rapporto RIFC 2010 / ICFR Report 2010</b>	
Sezione 1 - <b>DEMOGRAFIA</b> / Demography .....	<b>11</b>
Sezione 2 - <b>DIAGNOSI</b> / Diagnoses .....	<b>14</b>
Sezione 3 - <b>NUOVE DIAGNOSI. ANNO 2010</b> / New diagnoses. Year 2010 .....	<b>15</b>
Sezione 4 - <b>GENETICA</b> / Genetics .....	<b>17</b>
Sezione 5 - <b>FUNZIONE RESPIRATORIA</b> / Respiratory function .....	<b>18</b>
Sezione 6 - <b>NUTRIZIONE</b> / Nutrition .....	<b>19</b>
Sezione 7 - <b>TRAPIANTI</b> / Transplants .....	<b>26</b>
Sezione 8 - <b>MICROBIOLOGIA</b> / Microbiology .....	<b>27</b>
Sezione 9 - <b>MORTALITÀ</b> / Mortality .....	<b>28</b>
<b>Bibliografia / References</b> .....	<b>29</b>
<b>Appendice 1 / Appendix 1</b>	
Note tecniche / Technical notes .....	<b>31</b>
<b>Appendice 2 / Appendix 2</b>	
Controllo qualità dati RIFC. Anno 2010 / ICFR data quality control. Year 2010 .....	<b>32</b>
<b>Appendice 3 / Appendix 3</b>	
La tutela della privacy e la confidenzialità del dato nel Registro italiano fibrosi cistica Personal data protection and confidentiality in the Italian Cystic Fibrosis Register .....	<b>39</b>

## Prefazione

### Foreword

Il Registro italiano fibrosi cistica (RIFC) si concretizza grazie a un accordo di collaborazione scientifica tra l'Istituto superiore di sanità (ISS), i centri di riferimento regionale e i servizi di supporto per la fibrosi cistica in Italia. I centri di riferimento regionale e i servizi di supporto sono istituzionalmente riconosciuti dall'articolo 3 della legge 548/93, la cui funzione è riportata rispettivamente ai commi 2 e 5:

«2 - Le regioni istituiscono, a livello ospedaliero o universitario, un centro regionale specializzato di riferimento con funzioni di prevenzione, di diagnosi, di cura e di riabilitazione dei malati, di orientamento e coordinamento delle attività sanitarie, sociali, formative ed informative e, dove ne esistano le condizioni adeguate, di ricerca sulla fibrosi cistica, per le finalità di cui all'articolo 1. Le regioni con popolazione inferiore a un milione e cinquecentomila abitanti, per ragioni di efficienza, qualificazione ed economia di risorse, possono costituire un consorzio con regioni limitrofe per l'istituzione del centro specializzato di riferimento».

«5 - Il centro di cui al comma 2 può valersi del supporto assistenziale di servizi ospedalieri o territoriali da esso individuati nell'ambito della regione o delle regioni consorziate; esso coordina le funzioni e le attività dei servizi di supporto inerenti l'assistenza ai malati di fibrosi cistica sulla base di piani e protocolli unitari».

Il presente Rapporto è il frutto del lavoro avviato nel 2009 dal gruppo multidisciplinare che collabora alla realizzazione di questo registro.

Le elaborazioni e le analisi presentate si riferiscono ai pazienti affetti da fibrosi cistica in carico ai centri e ai servizi nell'anno 2010 e costituiscono nel loro insieme il primo rapporto ufficiale italiano dopo un lungo periodo di "assenza" che si estende fino al 2006, anno in cui fu pubblicato dall'allora Registro italiano fibrosi cistica (gestito presso l'Istituto di statistica medica e biometria della facoltà di Medicina e chirurgia dell'Università degli studi di Milano) l'ultimo rapporto ufficiale che riferiva dei dati 2004.<sup>1</sup>

Nel periodo intercorso fra le due pubblicazioni è stato stipulato l'accordo di collaborazione scientifica tra la componente clinica, rappresentata dai centri di riferimento regionale e i servizi di supporto per la fibrosi cistica, e la componente di ricerca e sorveglianza in sanità pubblica rappresentata dall'Istituto superiore di sanità (Centro nazionale malattie rare e Centro nazionale epidemiologia, sorveglianza e promozione della salute). L'obiettivo primario di questo accordo è la realizzazione dei flussi informativi riguardanti i dati sociodemografici e clinici dei pazienti affetti da fibrosi cistica in Italia dai centri di riferimento regionale e dai servizi di supporto all'ISS. Nel corso degli ultimi quattro anni è maturata l'idea che questa collaborazione debba essere rafforzata e arricchita di stimoli conoscitivi sul versante della ricerca epidemiologica e clinica, in modo tale che entrambe le componenti del Registro possano offrire il massimo delle loro professionalità realizzando, al contempo, i rispettivi fini istituzionali.

Il presente Rapporto è stato pensato e redatto secondo il modello del report europeo<sup>2</sup> che prevede, ove possibile, una presentazione *patient-friendly*, mediante tabelle e grafici semplificati e il ricorso a specifiche note per facilitare la lettura e la comprensione dei dati. Il Rapporto vuole essere uno strumento efficace al servizio della intera comunità della fibrosi cistica, rivolgendo una particolare attenzione ai bisogni dei pazienti e dei loro familiari.

*Il Comitato scientifico RIFC*



## Riassunto Abstract

### INTRODUZIONE

Il Registro italiano fibrosi cistica (RIFC) si concretizza con un accordo di collaborazione scientifica tra la componente clinica rappresentata dai centri regionali di riferimento e i servizi di supporto per la fibrosi cistica (FC) e la componente di ricerca e sorveglianza in sanità pubblica rappresentata dall'Istituto superiore di sanità (Centro nazionale malattie rare e Centro nazionale epidemiologia, sorveglianza e promozione della salute).

### OBIETTIVO

L'obiettivo principale del RIFC è contribuire al miglioramento della gestione del paziente affetto da FC attraverso:

- i.** la stima della prevalenza e dell'incidenza della FC;
- ii.** l'analisi delle tendenze di medio e lungo periodo delle caratteristiche clinico-epidemiologiche della malattia;
- iii.** l'identificazione delle principali necessità assistenziali sul territorio nazionale utili per la programmazione sanitaria e per la distribuzione di risorse.

### MATERIALI E METODI

Le elaborazioni e le analisi presentate si riferiscono ai pazienti affetti da fibrosi cistica in carico ai centri di riferimento regionali e ai servizi di supporto per la fibrosi cistica nell'anno 2010.

I dati sono stati inviati dai centri FC prevalentemente attraverso l'impiego del software Camilla (Ibis informatica). I centri FC hanno inviato al registro un totale di 5.271 record individuali. L'applicazione dei criteri di esclusione ha portato all'eliminazione di 1.112 record, pertanto il numero totale di pazienti descritti nel presente Rapporto è 4.159.

### RISULTATI

Il database del RIFC include tutti i casi prevalenti all'1 gennaio 2010 e tutte le nuove diagnosi effettuate nel corso del 2010. Il Rapporto si articola in 9 sezioni.

**1. Demografia:** la prevalenza di FC stimata nel 2010 è di 7 malati su 100.000 residenti. Il 52% dei pazienti è di sesso maschile, la frequenza maggiore di FC è nelle classi di età comprese fra i 7 e i 35 anni. Nel 2010 il 48,9% dei pazienti ha più di 18 anni.

**2. Diagnosi:** la maggior parte dei pazienti ha ricevuto una diagnosi di FC prima del compimento del secondo anno di vita (66,7%), mentre una quota non trascurabile delle diagnosi è avvenuta in età adulta (11,4%).

**3. Nuove diagnosi anno 2010:** le nuove diagnosi relative all'anno 2010 sono 168. Il 65% dei pazienti è stato diagno-

### SUMMARY

*The Italian National CF Registry (INCFR) is based on the official agreement between the clinicians of the Italian National Referral Centers for Cystic Fibrosis and the researchers of the Istituto Superiore di Sanità (National Center for Rare Diseases; National Center for Epidemiology, Surveillance and Health Care Promotion).*

### OBJECTIVES

*The main aim of INCFR is to contribute to the improvement in CF patients health care and clinical management through:*

- i.** *the estimates of CF prevalence and incidence in Italy;*
- ii.** *the analyses of medium and long term clinical and epidemiological trends of the disease;*
- iii.** *the identification of the main health care needs at regional and national level to contribute to the Health Care programmes and to the distribution of resources.*

### MATERIALS AND METHODS

*Analyses and results described in the present Report are referred to patients in charge to the Italian National Referral Centers for Cystic Fibrosis in 2010. Data were sent by Centers by means of a specific software (Camilla, Ibis Informatica).*

*The Italian National Referral Centers for Cystic Fibrosis sent a total of 5,271 individual records; 1,112 records were excluded from the analyses due to restricted inclusion criteria. The total number of patients included in INCFR for analyses is 4,159.*

### RESULTS

*INCFR database includes all prevalent cases at 1th January 2010 as well as all new diagnoses done in 2010.*

*The present Report has been organized into 9 sections.*

**1. Demography:** *estimated 2010 CF prevalence was 7/100,000 residents in Italy; 52% of the patients were male, CF distribution showed higher frequency in patients aged 7 to 35 years. In 2010, 48.9% of the patients were more than 18 years old.*

**2. Diagnoses:** *most of the CF patients were diagnosed before two years of age (66.7%); a significant percentage of patients (11.4%) was diagnosed in adult-age.*

**3. New diagnoses (2010):** *new diagnoses were 168. Sixty-five percent of them was diagnosed before the second year of age and 17% in adulthood. No differences were observed between male and female. Incidence at birth was estimated 1/4,854 living births.*

**4. Genetics:** *in 95.9% of patients, 2 (or more) CFTR muta-*

sticato prima del compimento del secondo anno di vita, il 17% ha ricevuto la diagnosi da adulto. Non si riscontrano differenze tra maschi e femmine. L'incidenza alla nascita nel 2010 è stimata in 1 su 4.854 nati vivi.

**4. Genetica:** nel 95,9% dei pazienti si sono identificate due o più mutazioni parentali responsabili della FC. La mutazione più frequente è la [ $\Delta$ ]F508 (45,1%).

**5. Funzione respiratoria:** l'analisi per la funzione respiratoria è stata effettuata su 2.966 dei 3.341 pazienti di età uguale o superiore a 7 anni. I valori del FEV1 (*forced expiratory volume in the first second*, FEV1) si riducono progressivamente poco prima dell'inizio dell'età adulta, in accordo con la storia naturale della malattia.

**6. Nutrizione:** i periodi più critici per lo stato nutrizionale sono i primi sei mesi di vita e gli anni dell'adolescenza. Nella fascia d'età 2-18 anni, il 14% dei pazienti risulta malnutrito. Dai 18 anni in poi, si rileva un IMC (indice di massa corporea) ottimale nel 36,5% degli uomini e nel 28% delle donne, con un miglioramento con l'avanzare dell'età.

**7. Trapianti:** nel 2010, 20 pazienti (10 maschi e 10 femmine) sono stati sottoposti a trapianto bipolmonare in età compresa tra 11 e 46 anni, con un'età mediana al trapianto pari a 27,5 anni. 11 risultano vivi al 31 dicembre 2010.

**8. Microbiologia:** l'analisi dei dati è stata effettuata su 3.272 pazienti (per 887 mancano i dati microbiologici) e si riferisce esclusivamente all'anno 2010. Il 34% dei pazienti di età inferiore ai 18 anni riporta la presenza del batterio *Pseudomonas aeruginosa*, contro il 61,8% dei pazienti di età superiore. La prevalenza dei pazienti di età fino ai 17 anni infetti da *Burkholderia cepacia* è 0,8% contro il 6,8% dei soggetti con età superiore. Per i batteri *Staphylococcus aureus* *meticillino sensibile* (MSSA) la prevalenza risulta indipendente dall'età.

**9. Mortalità:** nel 2010 risultano deceduti 34 pazienti (16 maschi e 18 femmine), di età compresa tra 0 e 45 anni, nel 73,5% dei casi per insufficienza respiratoria.

## CONCLUSIONI

Il presente Rapporto vuole essere uno strumento efficace al servizio della intera comunità della fibrosi cistica, rivolgendo una particolare attenzione ai bisogni dei pazienti e dei loro familiari.

Le informazioni collezionate nel RIFC sono un importante punto di partenza per effettuare studi di pianificazione clinica e sanitaria. Inoltre, il RIFC è uno strumento essenziale per promuovere ricerche e trattamenti innovativi, in quanto la rarità della malattia costituisce un limite per la messa a punto di studi e trial clinici.

Una parte delle informazioni raccolte e validate sono inviate al Registro europeo fibrosi cistica.

Corrispondenza:

Luigina Ferrigno; e-mail: luigina.ferrigno@iss.it

*Epidemiol Prev* 2016; 40(2) Suppl. 2: 1-48

*tions were identified. [ $\Delta$ ]508F mutation was the most frequent (45.1%).*

**5. Respiratory function:** *analyses were performed on 2,966 out of 3,341 patients aged 7 years or older. FEV1 (Forced Expiratory Volume in the first second) scores progressively decreased before adult age, in accordance with the natural history of the disease.*

**6. Nutrition:** *most critical periods are during the first 6 months of life and during adolescence. Fourteen per cent of the patients within 2-18 years resulted malnourished. From 18 years onwards, optimal Body Mass Index (BMI) values were detected in 36.5% of males and in 28% of females. BMI also improved during age.*

**7. Transplantation:** *in 2010, 20 patients (10 males and 10 females) were bi-pulmonary transplanted; age was comprised between 11 and 46 years, median age at transplantation was 27.5 years. Eleven out of the 20 patients resulted still alive on the 31th December 2010.*

**8. Microbiology:** *analyses were performed on 3.272 patients (887 did not report these data) and were exclusively referred to tests performed in 2010. A percentage of 34 patients, younger than 18 years of age, was characterized by the presence of *Pseudomonas aeruginosa* compared to 61.8% of the older patients. Prevalence of *Burkholderia Cepacia* was 0.8% in patients aged up to 17 years; in patients aged more than 17 years, prevalence was 6.8%. *Staphylococcus aureus* *meticillino sensitive* prevalence was not correlated with patients' age.*

**9. Mortality:** *34 patients aged from 0 to 45 years died in 2010 (16 males and 18 females). Respiratory insufficiency was the main cause of death (73.5%).*

## CONCLUSIONS

*The report aims at being an instrument for CF community, with particular attention to the needs of patients and their families. Information collected within INCFR are an important starting point for further studies from health care perspectives. Finally, INCFR represents an important tool to foster research and innovative treatment for CF, as the rareness of the disease is a constraint to clinical trials and other studies set-up.*

*A significant subset of data are regularly sent to the European Registry of Cystic Fibrosis.*

Corresponding author:

Luigina Ferrigno; e-mail: luigina.ferrigno@iss.it

*Epidemiol Prev* 2016; 40(2) Suppl. 2: 1-48



## Introduzione Introduction

### LA FIBROSI CISTICA E I REGISTRI DI PATOLOGIA

La fibrosi cistica (FC) è la più comune delle malattie genetiche gravi della popolazione caucasica: si stima che nel mondo ne siano affette circa 100.000 persone. È una malattia ereditaria, che viene trasmessa con meccanismo autosomico recessivo (se entrambi i genitori sono portatori sani della malattia, esiste una possibilità su quattro che il figlio ne sia affetto) e che colpisce 1 neonato su 2.500-2.700.<sup>3</sup> Può dunque essere annoverata tra le malattie rare.

La cura e il follow-up del paziente affetto da FC è in costante evoluzione. Il continuo miglioramento nella sopravvivenza dei pazienti è il risultato principale della migliore comprensione dei meccanismi patogenetici, nonché degli sviluppi di nuovi protocolli e terapie. Le informazioni collezionate nel Registro italiano fibrosi cistica (RIFC) rappresentano, pertanto, un importante punto di partenza per effettuare studi di pianificazione clinica e sanitaria, promuovere nuove ricerche e trattamenti innovativi.

I registri di patologia, infatti, sono uno strumento fondamentale per ampliare le conoscenze relative a diagnosi, trattamenti ed esiti clinici di una determinata malattia. In particolare, le informazioni cliniche e demografiche raccolte in un registro concorrono alla migliore definizione dei profili clinici dei pazienti. Tali registri, inoltre, rappresentano uno strumento essenziale per la ricerca sulle malattie rare, in quanto l'esiguità dell'incidenza e della prevalenza di queste malattie costituisce un limite per la messa a punto di studi e trial clinici.<sup>4</sup>

### IL REGISTRO ITALIANO FIBROSI CISTICA TRA PASSATO E PRESENTE

Il RIFC è stato uno dei primi registri nazionali nel mondo per la FC. Fu infatti istituito nel 1988 da alcuni pediatri (Annamaria Giunta, Cesare Romano, Lore Marianelli, Mariano Antonelli) che a quel tempo si occupavano della malattia, con grande interesse e coinvolgimento, allo scopo di raccogliere i dati clinici dei pazienti italiani con diagnosi di FC (seguiti dagli allora esistenti centri FC italiani) per effettuare una caratterizzazione epidemiologica della malattia nel nostro Paese. Il trattamento e l'analisi statistica dei dati fu affidata all'Istituto di statistica medica e biometria della facoltà di Medicina e chirurgia dell'Università degli studi di Milano, diretto da una figura storica della statistica medica, Ettore Marubini. Quando il registro partì, nel gennaio 1988, vennero inseriti nel database i dati demografici e clinici di tutti i casi prevalenti, e da quel momento fino al 2004 vennero aggiunti tutti i casi incidenti.

Per molti anni la copertura raggiunta dal registro fu considerata molto soddisfacente, prossima alla quasi totalità della popolazione FC italiana. Questa valutazione si basa, sostanzialmente, sulla constatazione dell'efficacia organizzativa prodotta dalla legge 548/1993 (Disposizioni per la prevenzione e la cura della fibrosi cistica, *Gazzetta Ufficiale* del 30 dicembre 1993, n.305) che ha istituito i centri di riferimento regionali presso i quali un gruppo multidisciplinare si occupa dell'erogazione delle cure, inclusa la prescrizione di farmaci e presidi senza oneri di partecipazione alla spesa da parte dei pazienti affetti. Questo tipo di organizzazione rende molto improbabile, infatti, che le persone con diagnosi di FC non si rivolgano al centro di riferimento della propria regione di residenza almeno una volta nella vita.

Al fine di facilitare la raccolta dei dati, fino al 1998 venne raccolto un numero limitato di variabili: nome, data di nascita, genere, regione di nascita e di residenza, data e modalità di diagnosi, screening neonatale, sintomi tipici, ileo da meconio, storia familiare positiva, concentrazioni di cloro nel sudore, stato del pancreas (sufficiente o insufficiente), genotipo, data e causa di morte, o data dell'ultima visita per i pazienti persi al follow-up.

Allora i dati vennero raccolti su supporto cartaceo, alla fine di ogni anno solare, e inviati per posta entro i primi mesi dell'anno successivo all'Istituto di statistica medica che effettuava l'input e l'archiviazione dei dati su supporto magnetico. Nel tempo sono state apportate alcune modifiche per

quanto riguarda sia le variabili da inserire nel registro, sia le procedure per la raccolta e l'archiviazione dei dati.

Nel 1998 fu condotto uno studio pilota, al quale parteciparono solo alcuni centri, allo scopo di valutare la possibilità di inserire nel registro ulteriori informazioni inerenti lo stato clinico dei pazienti, da riportare con frequenza annuale: parametri antropometrici (peso e altezza), funzione respiratoria (FEV1 e FVC), microbiologia dell'espettorato, trapianto di organi, complicanze correlate alla malattia. A partire dal 2000 a tutti i centri fu chiesto di fornire tutte queste variabili al registro; ciò rese necessario redigere precise definizioni relative a condizioni ed eventi clinici, per garantire omogeneità e qualità dei dati.

Nel 2002 fu sviluppato un software specifico per consentire l'immissione diretta dei dati da parte dei centri e, allo stesso tempo, migliorare il controllo di qualità dei dati. Il database era costruito in modo da riconoscere automaticamente le informazioni prive di coerenza e plausibilità rispetto al tipo di dato di volta in volta richiesto per ciascun campo, allertando l'utente in caso di errori. Ciascun centro poteva altresì estrarre dati circa i propri pazienti interrogando il database.

Nel 2003, in previsione di fornire i dati al nuovo registro europeo, si programmò di chiedere ai centri ulteriori dati, soprattutto quelli inerenti il trattamento, che non erano mai stati inclusi nel registro italiano.

L'analisi dei dati del registro, che è stato attivo per sedici anni, ha permesso di definire il numero dei pazienti con FC in Italia e di descrivere le loro caratteristiche,<sup>5</sup> di stabilire l'incidenza della FC nel nostro Paese,<sup>3</sup> le sue variazioni nelle diverse regioni<sup>6</sup> e l'andamento delle diagnosi e della sopravvivenza nel periodo dal 1988 al 2004.<sup>7</sup> Il registro ha successivamente sospeso la sua attività in quanto – in quei primi anni di entrata in vigore di un complesso Testo unico sulla tutela dei dati personali (DLgs 196/2003) – non si era ancora in grado di garantire un'analisi efficace dell'impatto del decreto sul flusso dei dati FC già consolidato.

Quello che oggi viene nuovamente denominato RIFC include tutti i casi prevalenti all'1 gennaio 2010 e tutte le nuove diagnosi effettuate nel corso del 2010, anche se nasce nel 2009, anno in cui viene stipulato l'accordo di collaborazione scientifica tra la componente clinica del RIFC, rappresentata dai centri regionali di riferimento e dai servizi di supporto per la fibrosi cistica, e la componente di ricerca e sorveglianza in sanità pubblica, rappresentata dall'Istituto superiore di sanità, nello specifico dalla sinergia collaborativa del Centro nazionale malattie rare e del Centro nazionale epidemiologia, sorveglianza e promozione della salute dello stesso istituto.

Negli ultimi anni si è presentata sempre più stringente la necessità di interfacciarsi con il contesto europeo. In questa direzione, parte dei dati del RIFC viene condivisa a livello internazionale con il registro europeo della fibrosi cistica (<https://www.ecfs.eu/projects/ecfs-patient-registry/intro>) al fine di contribuire alla stima dell'incidenza e della prevalenza della malattia in Europa.

## IL RAZIONALE DEL RIFC

L'obiettivo principale del RIFC è contribuire al miglioramento della gestione del paziente affetto da FC attraverso:

- la raccolta di dati epidemiologici sulla prevalenza e incidenza della FC;
- l'analisi delle tendenze di medio e lungo periodo nelle caratteristiche clinico-epidemiologiche della malattia;
- l'identificazione delle principali necessità assistenziali sul territorio nazionale utili per la programmazione sanitaria e per la distribuzione di risorse.

## IL FLUSSO DEI DATI E IL CONTROLLO DI QUALITÀ

I dati che afferiscono al RIFC sono stati inviati dai centri FC prevalentemente attraverso l'impiego di un software (Camilla, Ibis informatica) scelto dalla maggioranza dei direttori dei centri e già in uso come cartella clinica nella maggioranza dei centri prima della stipula dell'accordo di collaborazione scientifica con l'Istituto superiore di sanità. I dati sono stati sottoposti a controllo di qualità (CQ), a cui è dedicata una specifica sezione di questo Rapporto (vd. [Appendice 2](#), pg 32). Il CQ ha prodotto una serie di quesiti e richieste che sono state inviate ai referenti dei centri per la correzione di errori o anomalie rilevate e per il recupero di eventuali dati mancanti.

L'adozione del CQ ha realizzato un parziale superamento delle problematiche relative a incompletezza e/o inaccuratezza del dato; è senz'altro auspicabile un ulteriore miglioramento che richiederà un più stretto contatto con i centri e un percorso di formazione all'inserimento, anche nella prospettiva dell'adozione di un nuovo software più idoneo alle finalità di un registro di patologia. I miglioramenti saranno, tuttavia, raggiungibili e valutabili solo a medio-lungo termine.

Una parte delle informazioni raccolte e validate sono state inviate al registro europeo.

## I CRITERI DI ESCLUSIONE

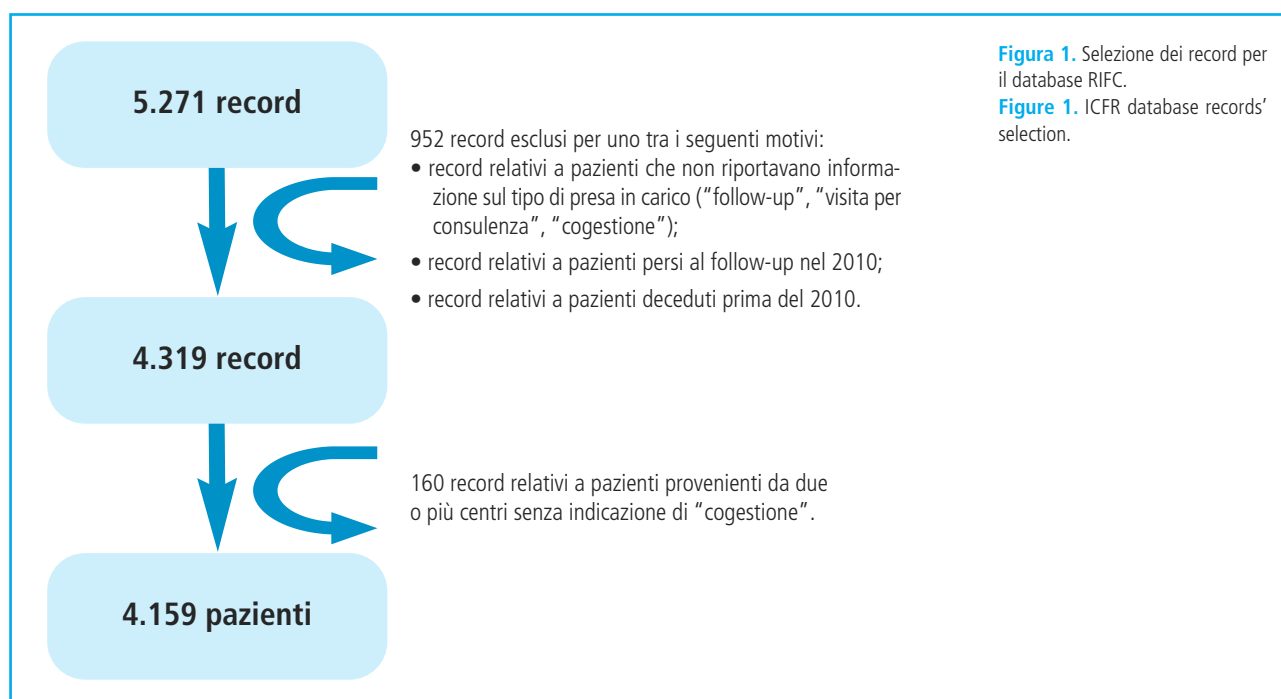
I centri FC hanno inviato al RIFC un totale di 5.271 record individuali ([figura 1](#)). Successivamente, sono stati esclusi 952 record per uno tra i seguenti motivi:

- record relativi a pazienti che non riportavano informazione sul tipo di presa in carico ("follow-up", "visita per consulenza", "cogestione");
- record relativi a pazienti persi al follow-up nel 2010;
- record relativi a pazienti deceduti prima del 2010.

Sono stati esclusi dall'analisi ulteriori 160 record relativi a pazienti provenienti da due o più centri per i quali non era indicata la "cogestione" e, pertanto, non imputabili con certezza ad alcuno dei centri in questione. Tale criterio di esclusione era stato dettato dalla strategia iniziale di stratificare tutte le analisi per centro di appartenenza. Il numero totale di pazienti descritti nel presente Rapporto è 4.159. La principale criticità evidenziata in corso di analisi è stata la presenza di numerosi dati mancanti (*missing*) che ha determinato una significativa variabilità dei denominatori.

In ciascuna sezione dei risultati è stata quindi riportata la numerosità dei pazienti effettivi inclusi in ogni specifica analisi al netto di eventuali *missing*.

In **Appendice 1** (pg 31) sono riportati i criteri di inclusione, le selezioni e le definizioni delle variabili demografiche e cliniche analizzate nel Rapporto.



**Figura 1.** Selezione dei record per il database RIFC.

**Figure 1.** ICFR database records' selection.

		Totale	Maschi	Femmine
Centri FC	N.	27		
Record individuali inviati dai centri	N.	5.271		
Pazienti registro italiano	N. %	4.159 100,0	2.161 52,0	1.998 48,0
Età mediana nel 2010	anni	17	17	17
Nuove diagnosi nel 2010	N. %	169 100,0	94 55,6	75 44,4
Età mediana alla diagnosi	mesi	5	6	5
Pazienti deceduti nel 2010	N. %	34 100,0	16 47,1	18 52,9
Età mediana al decesso	anni	25	27	24
Pazienti co-gestiti*	N.	29		
Pazienti di età ≥18 anni (% sul totale dei maschi, delle femmine, e tot generale)	N. %	2.034 48,9	1.070 49,5	964 48,2
Pazienti con almeno una mutazione [ <i>delta</i> ]F508 su un allele (% sul totale dei maschi, delle femmine, e totale generale)	N. %	2.799 67,3	1.463 67,7	1.336 66,9
Totale pazienti inclusi nel registro europeo <sup>§</sup>	N.	4.119 <sup>§</sup>	2.131	1.956

\* Pazienti presi in carico da più di un centro FC per i quali è disponibile l'informazione di co-gestione.

<sup>#</sup> La differenza nel numero di pazienti inviati dal RIFC al registro europeo e quelli realmente inclusi in quest'ultimo è da attribuirsi ai diversi criteri di inclusione adottati. Per ulteriori informazioni si consulti l'apposita sezione in Appendice 1 e il Report europeo 2010<sup>2</sup>.

<sup>§</sup> Il totale dei pazienti del registro europeo include 32 pazienti missing per la variabile sesso.

**Tabella 1.** Sintesi dei dati RIFC, anno 2010. / **Table 1.** Summary of ICFR data report, year 2010.

## Elenco dei centri di riferimento e dei servizi di supporto regionale Regional CF Centres

**Centri FC che hanno fornito i dati relativi al 2010. / FC Centres which sent data to the Italian National Registry for Cystic Fibrosis, year 2010.**

Città	Denominazione Centro FC	Responsabile.
Ancona	Centro di riferimento per la fibrosi cistica – Regione Marche	R. Gagliardini
Bari	Centro di riferimento per la fibrosi cistica – Regione Puglia	A. Manca
Brescia	Servizio di supporto per la fibrosi cistica – Regione Lombardia	R. Padoan
Catania	Servizio di supporto per la fibrosi cistica – Regione Sicilia	M. La Rosa
Cerignola	Servizio di supporto per la fibrosi cistica – Regione Puglia	L. Ratclif
Cesena	Centro di riferimento per la fibrosi cistica – Regione Emilia-Romagna	F. Battistini
Firenze	Centro di riferimento per la fibrosi cistica – Regione Toscana	C. Braggion
Genova	Centro di riferimento per la fibrosi cistica – Regione Liguria	L. Minicucci
Grosseto	Servizio di supporto per la fibrosi cistica – Regione Toscana	M. Bernardi
Gubbio	Centro di riferimento per la fibrosi cistica – Regione Umbria	V. Mencarini
Matera	Servizio di supporto per la fibrosi cistica – Regione Basilicata	F.R. Forte
Messina	Centro di riferimento per la fibrosi cistica – Regione Sicilia	G. Magazzù
Milano	Centro di riferimento per la fibrosi cistica, sezione adulti – Regione Lombardia	G. Pizzamiglio
Milano	Centro di riferimento per la fibrosi cistica – Regione Lombardia	C. Colombo
Napoli	Centro di riferimento per la fibrosi cistica – Regione Campania	V. Raia
Napoli	Centro di riferimento per la fibrosi cistica – Sezione Adulti – Regione Campania	V. Carnovale
Orbassano	Centro di riferimento per la fibrosi cistica, sezione adulti – Regione Piemonte	C. Albera
Palermo	Centro di riferimento per la fibrosi cistica – Regione Sicilia	M. Collura
Parma	Centro di riferimento per la fibrosi cistica – Regione Emilia Romagna	G. Pisi
Potenza	Centro di riferimento per la fibrosi cistica – Regione Basilicata	D. Salvatore
Roma	Centro di riferimento per la fibrosi cistica – Regione Lazio	S. Cucchiara
Roma	Unità operativa complessa fibrosi cistica, Ospedale pediatrico Bambino Gesù – Regione Lazio	V. Lucidi
Soverato	Centro di riferimento per la fibrosi cistica – Regione Calabria	G. Tuccio
Teramo	Centro di riferimento per la fibrosi cistica – Regione Abruzzo	P. Moretti
Torino	Centro di riferimento per la fibrosi cistica – Regione Piemonte	E. Bignamini
Trieste	Centro di riferimento per la fibrosi cistica – Regione Friuli-Venezia Giulia	F. Poli
Verona	Centro di riferimento per la fibrosi cistica – Regione Veneto	B. Assael

La tabella riporta i Centri di riferimento regionale per la fibrosi cistica che hanno inviato i dati relativi ai pazienti in cura presso le loro strutture nell'anno 2010.

Ventisette Centri FC hanno inviato i dati relativi all'anno 2010. Tre altri Centri (Campobasso, Cagliari e Livorno) non hanno inviato i dati relativi all'anno 2010 per motivi tecnici, mentre i Centri di Rovereto e di Treviso hanno inviato i propri dati attraverso il Centro di Verona.

Le denominazioni dei Centri sono state sostituite da un codice numerico che li rende anonimi. La scelta è stata dettata dall'esigenza di fornire la massima garanzia ai Centri stessi, nella consapevolezza che questo primo Rapporto è frutto di una gestione dei dati molto complessa, poiché le informazioni raccolte provengono da un flusso non completamente standardizzato in immissione.

Si auspica che nel prossimo futuro il RIFC possa essere governato da una serie di criteri di standardizzazione relativi all'immissione dei dati che permetta di presentare statistiche descrittive dettagliate a livello dei singoli Centri.

# Il Rapporto RIFC 2010

## ICFR Report 2010

### SEZIONE I - DEMOGRAFIA

In questa sezione vengono riportati i dati relativi ad alcune caratteristiche demografiche dei 4.159 pazienti presi in considerazione.

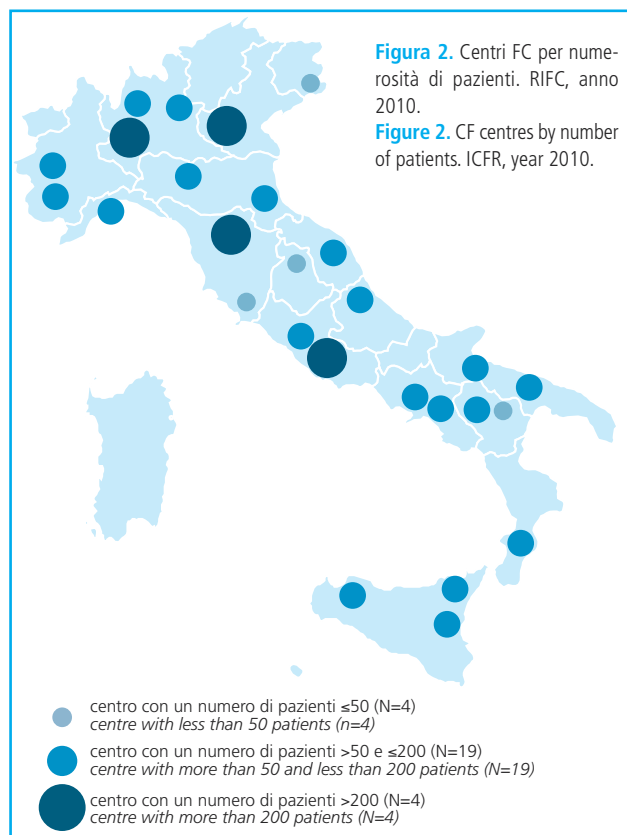
Considerando la popolazione media residente in Italia nel 2010 (fonte Istat), abbiamo stimato una prevalenza di FC nel Paese pari a 7 per 100.000 residenti. Si tratta di una sottostima, in quanto i criteri di selezione adottati hanno portato all'esclusione dal registro di un numero sensibile di pazienti (figura 1, pg 9). Inoltre, poiché la trasmissione dei dati al RIFC viene legittimata dalla sottoscrizione di un consenso informato, esiste un certo numero di pazienti non pervenuti per mancanza del consenso informato. Al riguardo, da una indagine per e-mail rivolta ai centri nell'aprile 2014, si stimano circa 500 pazienti non pervenuti.

La tabella 2 mostra la distribuzione dei pazienti per singolo centro FC. Si registra una notevole variabilità tra i centri FC rispetto al volume di pazienti in carico: 4 dei 27 centri seguono più di 200 pazienti, 19 hanno in carico un numero di pazienti compreso tra 50 e 200, mentre 4 centri si attestano su un numero di pazienti inferiore a 50 (figura 2, pg 12).

Regione	Città	N. pazienti / Centro	Totale Regione
Piemonte	Orbassano	96	255
	Torino	159	
Liguria	Genova	186	186
Lombardia	Brescia	101	743
	Milano (SS)	195	
	Milano (CRR)	447	
Veneto	Verona	544	544
Friuli-Venezia Giulia	Trieste	44	44
Emilia-Romagna	Cesena	139	265
	Parma	126	
Toscana	Grosseto	25	283
	Firenze	258	
Marche	Ancona	129	129
Umbria	Gubbio	47	47
Lazio	Roma (CRR)	322	512
	Roma (UOC)	190	
Abruzzo	Teramo	63	63
Campania	Napoli (CRR)	168	242
	Napoli (SS)	74	
Basilicata	Potenza	85	92
	Matera	7	
Puglia	Bari	165	257
	Cerignola (FG)	92	
Calabria	Soverato	65	65
Sicilia	Messina	177	432
	Palermo	180	
	Catania	75	
Sardegna		-	-
Molise		-	-
<b>Totale Italia</b>			<b>4.159</b>

Tabella 2. Numero di pazienti per centro FC, anno 2010.

Table 2. Number of patients by CF centre, year 2010.



Dal confronto su base regionale con i dati del 2004<sup>1</sup> si nota un lieve aumento del numero di casi (4.0%), probabilmente attribuibile all'aumentata sopravvivenza dei pazienti FC (tabella 3).<sup>8,9</sup> La stessa tabella mostra anche il confronto tra la distribuzione dei pazienti per regione di residenza e per regione di presa in carico nell'anno 2010. Per 55 pazienti non era disponibile l'informazione sulla residenza; 4 pazienti risultano residenti all'estero. Dal confronto emerge che in 6 delle 16 regioni che hanno inoltrato i dati 2010 al RIFC, il numero di pazienti presi in carico è superiore a quello dei pazienti che risultano effettivamente residenti. Questo fenomeno potrebbe essere spiegato sia da specifici accordi interregionali in vigore che determinano una migrazione sanitaria concordata, sia da una migrazione sanitaria di tipo spontaneo, fenomeno non molto rilevante, ma sicuramente presente. Inoltre, occorre ricordare che alcune regioni non hanno aderito all'invio dati 2010, quindi i pazienti riportati come residenti in queste regioni sono esclusivamente quelli in cura presso centri di altre regioni (esempio: 15 pazienti risultano residenti nella Regione Sardegna, che non ha inviato i dati 2010).

Per quanto riguarda la distribuzione per sesso, il 52% dei pazienti è di sesso maschile (figura 3). La maggiore frequenza di FC è concentrata nelle classi di età comprese fra i 7 e i 35 anni, mentre non si evidenziano differenze consistenti rispetto al sesso nelle diverse classi di età (figura 4).

Regione	N. pazienti residenti nella regione anno 2004	N. pazienti residenti nella regione anno 2010	N. pazienti afferenti ai centri FC per regione anno 2010
Piemonte	280	315	255
Liguria	91	115	186
Lombardia	666	788	743
Veneto	422	332	544
Friuli-Venezia Giulia	65	52	44
Emilia-Romagna	229	273	265
Toscana	239	268	283
Marche	97	130	129
Umbria	36	58	47
Lazio	431	441	512
Abruzzo	83	97	63
Campania	305	281	242
Basilicata	62	59	92
Puglia	268	260	257
Calabria	127	124	65
Sicilia	436	403	432
Sardegna	79	15 <sup>#</sup>	-
Valle d'Aosta	-	7 <sup>#</sup>	-
Molise	18	20 <sup>#</sup>	-
Trentino Alto Adige	-	62 <sup>#</sup>	^
<b>Totale</b>	<b>3.934*</b>	<b>4.100<sup>§</sup></b>	<b>4.159</b>

\* Report del Registro italiano fibrosi cistica.<sup>1</sup> / Italian Cystic Fibrosis Register Report.<sup>1</sup>

<sup>#</sup> Pazienti residenti che risultano al RIFC in cura presso centri FC di altre regioni. / Patients in charge to CF centres located outside the regions of residence.

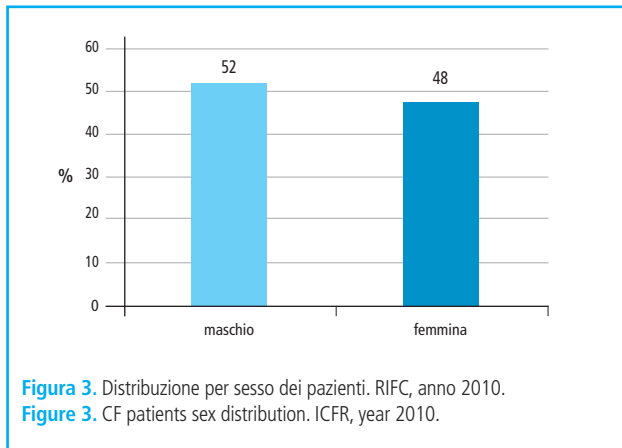
<sup>§</sup> 4 pazienti residenti all'estero e 55 missing. / 4 patients residing abroad and 55 missing.

<sup>^</sup> 2 centri FC del Trentino Alto Adige inviano i dati attraverso il centro FC di Verona. / In Trentino Alto Adige there are 2 CF centres, they send data by the Verona CF centre.

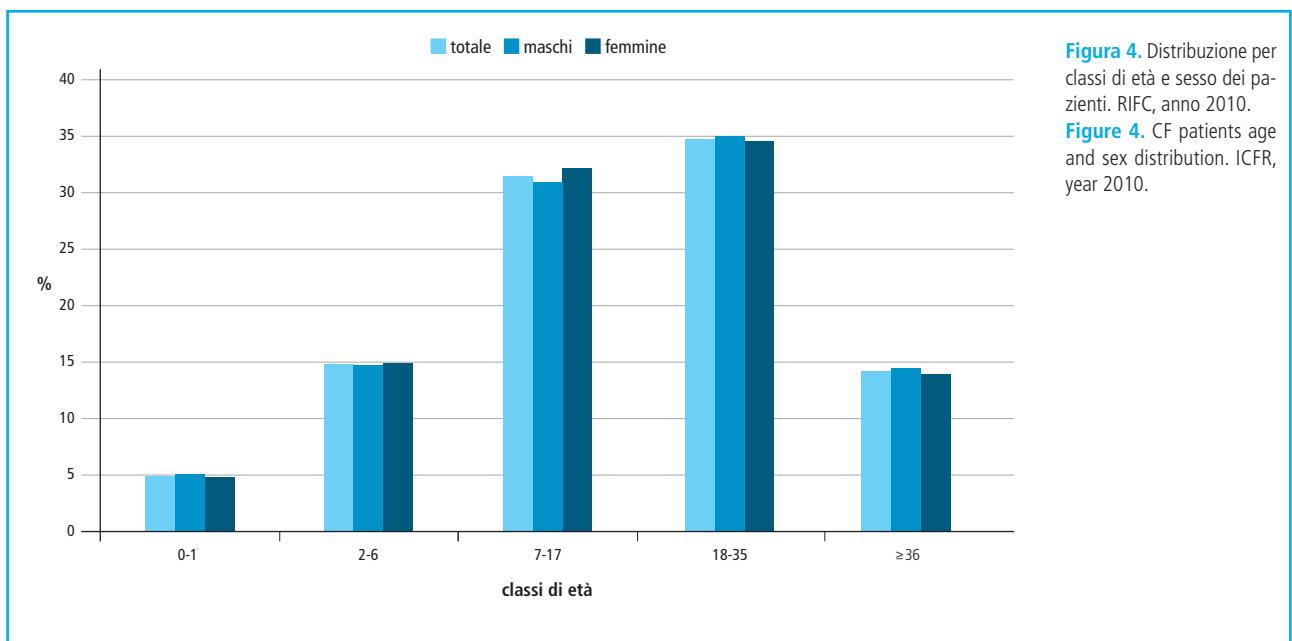
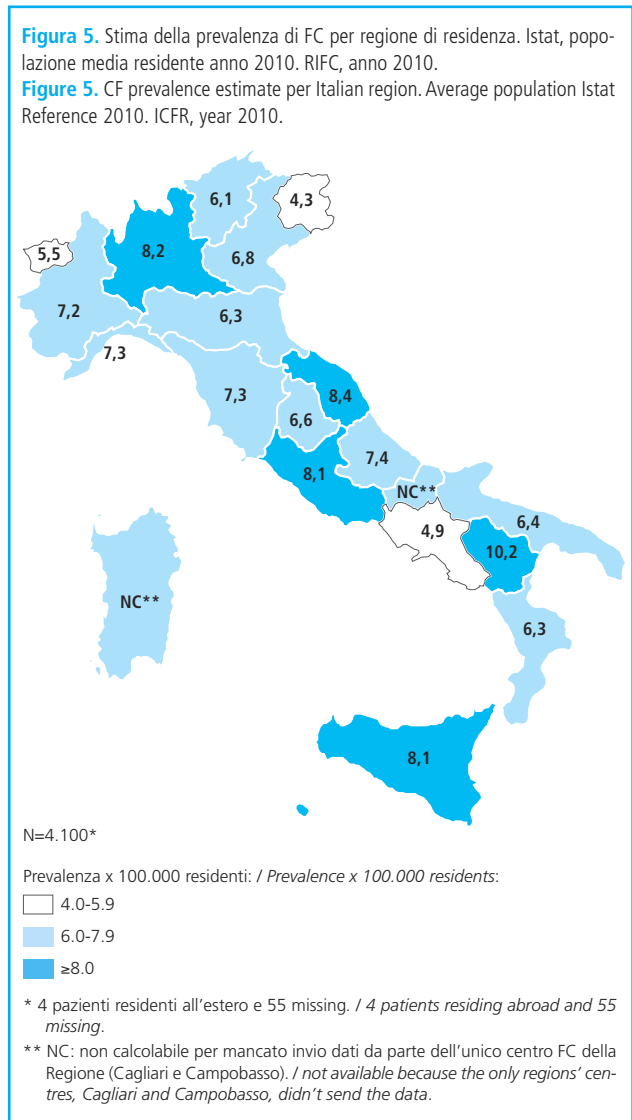
**Tabella 3.** Distribuzione dei pazienti per regione di residenza (anni 2004 e 2010) e per regione di presa in carico (anno 2010).

**Table 3.** Patients distribution according to region of residence (years 2004 and 2010) and according to CF centre region (year 2010).





Considerata l'aumentata sopravvivenza dei pazienti FC registrata in diversi studi,<sup>8,9</sup> rileviamo che nell'anno 2010 il 48,9% dei pazienti ha un'età superiore a 18 anni. La maggior parte dei centri gestisce sia pazienti adulti sia minori; 3 sono i centri che gestiscono esclusivamente pazienti adulti (Milano – Sezione adulti, Napoli – Sezione adulti e Orbassano) e 3 solo pazienti pediatrici (Torino, Milano e Napoli). Dall'analisi dei dati, una piccola quota di pazienti maggiorenni risulta essere ancora in carico ai centri pediatrici. Nella figura 5 viene riportata la prevalenza regionale di FC x 100.000 residenti. Si evidenzia una distribuzione non omogenea sul territorio nazionale che, oltre a essere dovuta a una reale differenza nella prevalenza della malattia,<sup>1</sup> potrebbe essere influenzata anche da un fenomeno di sottototifica.

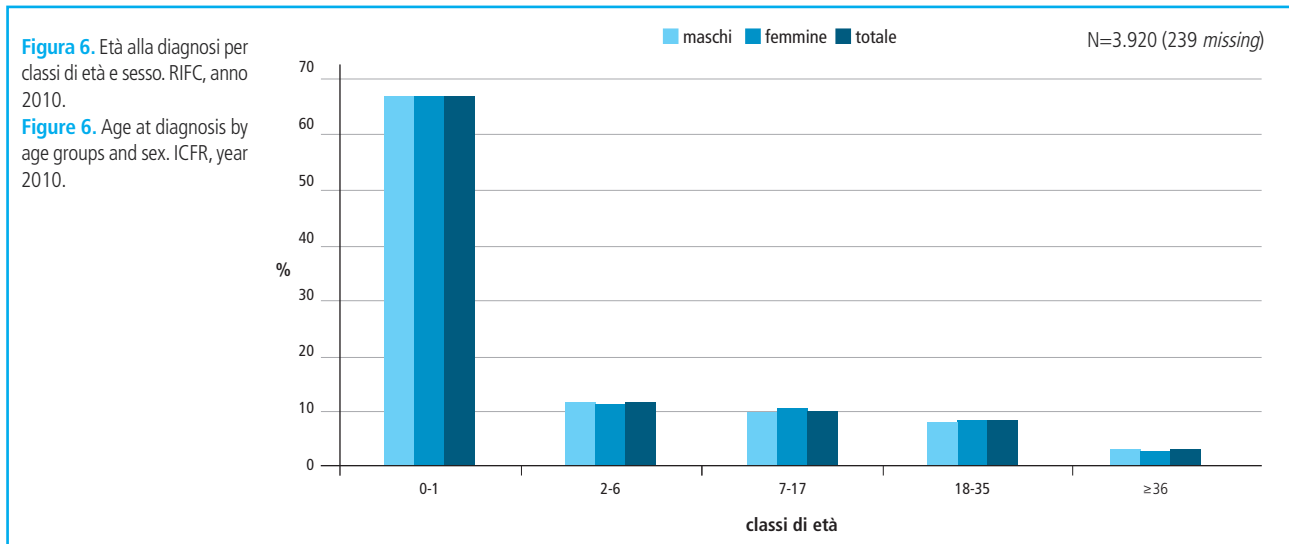


**SEZIONE 2 - DIAGNOSI**

Come atteso, la maggior parte dei pazienti ha ricevuto una diagnosi di FC prima del compimento del secondo anno di vita (66,7%). Non si registra alcuna differenza tra maschi e femmine nelle fasce di età alla diagnosi prese in

considerazione (figura 6). La percentuale di diagnosi effettuate in età adulta non è comunque trascurabile, ammontando a più del 10% (11,4%).

La tabella 4 riporta il dettaglio della distribuzione dell'età alla diagnosi disaggregata per centro FC e sul totale dei pazienti.



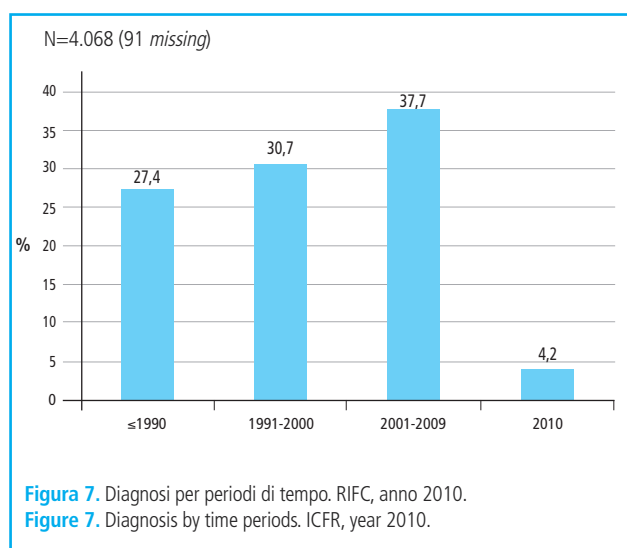
Centro FC	N.	Min	25° percentile	Mediana	75° percentile	Max
1	506	0	1	2	40	693
2	134	0	2	4	52	739
3	42	0	3	11,5	34	545
4	63	1	3	13	60	477
5	47	0	2	9	50	546
6*	101	0	0	0	3	783
7#	96	0	36,5	197	411,5	850
8	315	0	2	7	72	666
9	156	0	1,5	5	53,5	419
10	13	0	2	3	21	332
11	177	0	1	6	32	843
12	173	0	1	6	52	618
13#	195	0	31	206	370	783
14	446	0	1	2	10	378
15	168	1	3	7	30	264
16	125	1	5	15	121	820
17	85	0	3	9	93	451
18	7	1	5	8	192	220
19	91	0	3	7	49	392
20	185	0	3	10	90	704
21	65	0	3	8	33	506
22	75	0	1	3	62	481
23	256	0	1,5	3	45	572
24	159	0	2	3	7	162
25	122	0	2	4,5	59	656
26#	74	0	9	81,5	360	595
27	44	0	1	3,5	9,5	492
<b>Totale</b>	<b>3.920<sup>§</sup></b>	<b>0</b>	<b>2</b>	<b>5</b>	<b>63</b>	<b>850</b>

\* Il Centro ha subito un errore tecnico durante l'immissione dei dati, inficiando la corretta valutazione dell'età alla diagnosi dei pazienti seguiti. / A technical error occurred during data input prevents the correct evaluation of the age at diagnosis.  
 # Centri che gestiscono pazienti adulti. / Centres following adults patients.  
 § 239 missing.

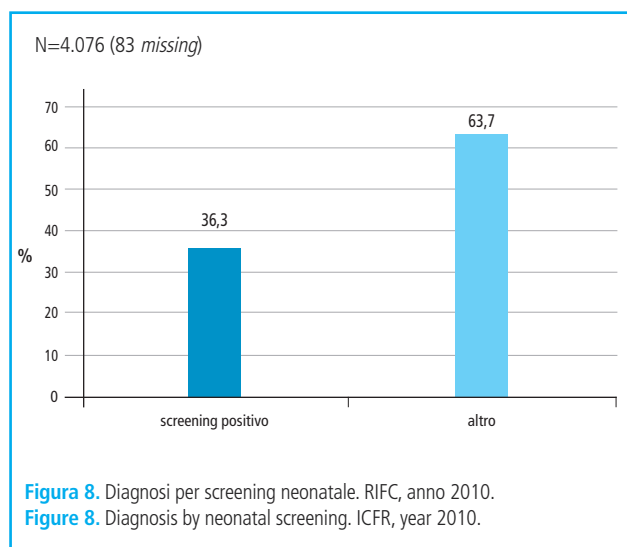
**Tabella 4.** Età alla diagnosi (in mesi) per centro FC: statistica descrittiva. RIFC, anno 2010.

**Table 4.** Age at diagnosis (months) by CF centre: descriptive statistics. ICFR, year 2010.

Il valore mediano dell'età alla diagnosi è di 5 mesi, con una variabilità notevole per ciascun centro e tra centri. In 22 centri su 27 l'età mediana alla diagnosi non supera i 12 mesi. Nella **figura 7** le diagnosi sono state riportate per periodi: fino al 1990, dal 1991 al 2000, dal 2001 al 2009 e 2010. Da questa analisi emerge che il 37,7% delle diagnosi riportate risale agli anni compresi fra il 2001 e il 2009; il 30,7% al periodo compreso fra il 1991 e il 2000 e il 27,4% alle diagnosi effettuate fino al 1990. Infine, il 4,2% dei pazienti è stato diagnosticato nel 2010 (nuove diagnosi). Nel 36,3% dei pazienti la diagnosi è stata effettuata mediante screening neonatale (**figura 8**). Nella categoria "Altro" è stato incluso l'insieme dei possibili motivi che hanno portato a una successiva diagnosi di FC (es: sintomi, familiarità etc.). Esiste una differenza notevole tra centri nella distribuzione di questi motivi; i centri in cui lo screening risulta essere la modalità di diagnosi più frequente sono quelli che operano nelle regioni con un programma di screening neonatale attivo da più tempo.



**Figura 7.** Diagnosi per periodi di tempo. RIFC, anno 2010.  
**Figure 7.** Diagnosis by time periods. ICFR, year 2010.



**Figura 8.** Diagnosi per screening neonatale. RIFC, anno 2010.  
**Figure 8.** Diagnosis by neonatal screening. ICFR, year 2010.



### SEZIONE 3 - NUOVE DIAGNOSI ANNO 2010

Le nuove diagnosi registrate dal RIFC relative all'anno 2010 sono 168. Il 65% dei pazienti è stato diagnosticato prima del compimento del secondo anno di vita, mentre il 17% ha ricevuto la diagnosi di FC in età adulta; questo ultimo dato è attribuibile all'aumento della capacità di diagnosi nei Centri per adulti (**figura 9**, pg 16). Non si registrano differenze tra maschi e femmine nelle fasce di età alla diagnosi prese in considerazione. Dei 105 pazienti diagnosticati prima del secondo anno di vita, per i quali si dispone dell'informazione sullo screening neonatale (**tabella 5**, **figura 11**, pg 16), 79 sono stati diagnosticati mediante screening alla nascita e 7, risultati negativi allo screening, sono poi stati diagnosticati prima del secondo anno di vita. Dei rimanenti 19 pazienti, 13 risultano nati in Regioni dove lo screening neonatale è attivo solo parzialmente (Puglia e Campania), mentre 6 – nati in Regioni dove lo screening neonatale risulta attivo – potrebbero essere stati monitorati nei primi due anni in attesa di una diagnosi definitiva occorsa negli anni successivi.

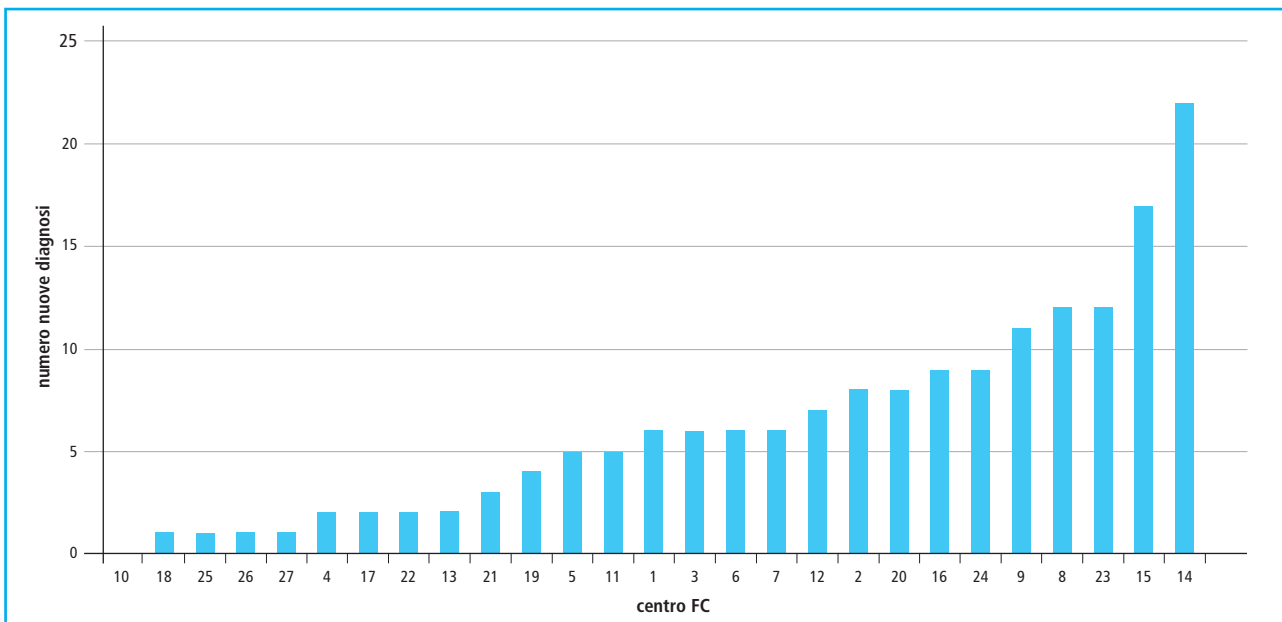
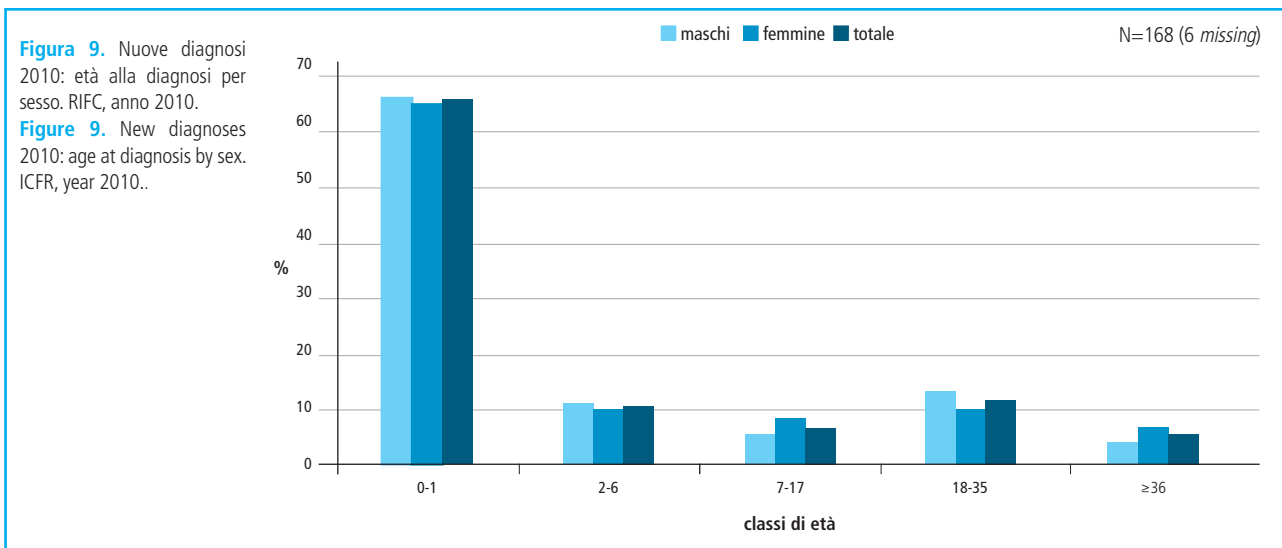
Considerando il numero dei nati vivi in Italia nel 2010 (N=549.794, fonte Istat) e un plausibile ritardo di diagnosi rispetto alla nascita che può arrivare fino a 24 mesi (nel 2010 sono stati diagnosticati: 81 nati nel 2010, 26 nati nel 2009 e 6 nati nel 2008), si stima una incidenza della FC in Italia di 20,6 per 100.000 nati vivi (1 su 4.854) ipotizzando un ritardo diagnostico per i nati 2010 analogo a quello del 2008 e del 2009. Sebbene questa stima debba tenere conto della mancanza dei dati relativi ai Centri di Campobasso, Cagliari e Livorno, nonché dei già citati criteri di esclusione, essa risulta comunque coerente con l'ultima stima disponibile. Tale stima, relativa agli anni 1988-2004, indica un'incidenza media alla nascita – calcolata sull'intero periodo di osservazione – pari a 1 su 4.079 nati vivi, con un valore minimo relativo all'anno 1998 di 1 su 4.762 e un valore massimo relativo all'anno 2000 di 1 su 3.425.<sup>1</sup>

Classi di età	No screening	Screening negativo	Screening positivo	Totale
0-1	19	7	79	105
2-17	18	4	6	28
≥18	26	0	0	26
<b>Totale</b>	<b>63</b>	<b>11</b>	<b>85</b>	<b>159*</b>

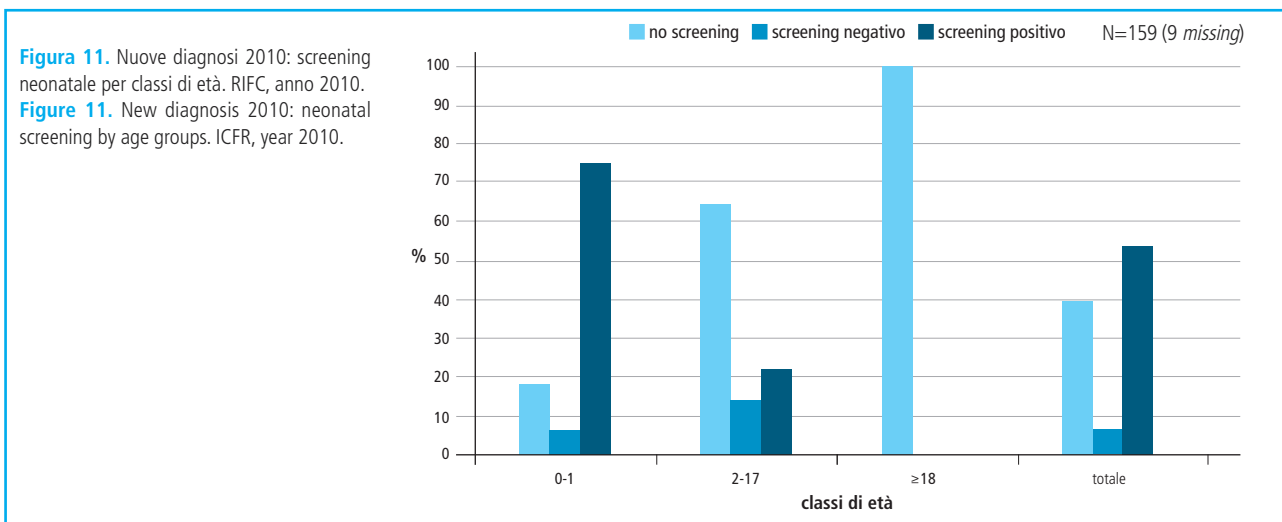
\* 9 missing.

**Tabella 5.** Nuove diagnosi 2010: screening neonatale per classi di età. RIFC, anno 2010.

**Table 5.** New diagnosis 2010: neonatal screening by age groups. ICFR, year 2010.



**Figura 10.** Nuove diagnosi 2010 per centro FC. RIFC, anno 2010. / **Figure 10.** New diagnosis 2010 by CF centre. ICFR, year 2010.



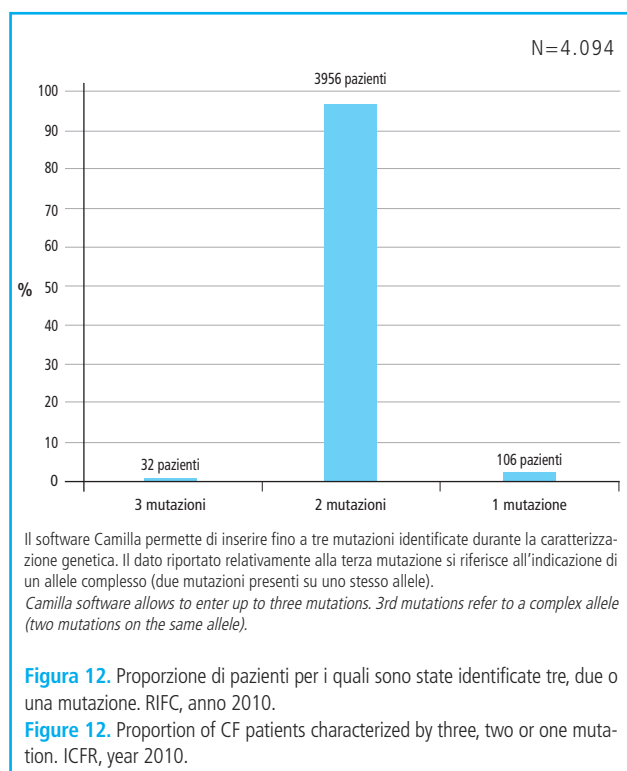
### SEZIONE 4 - GENETICA

La facilità di utilizzo di alcuni kit commerciali e l'impulso tecnologico hanno reso possibile l'identificazione delle mutazioni che causano la malattia nella quasi totalità dei pazienti: la caratterizzazione completa del genotipo è stata infatti possibile per 4.094 pazienti; il che significa che solo per l'1,6% (65 soggetti) tale informazione non esiste.

Sono state identificate due o più mutazioni parentali responsabili della FC nel 95,9% dei pazienti. La proporzione di soggetti per i quali sono state identificate tre, due, o una mutazione è riportata in figura 12. Per quanto riguarda la terza mutazione, si specifica che il software Camilla permette di inserire fino a tre mutazioni identificate durante la caratterizzazione genetica. Il dato riportato relativamente alla terza mutazione si riferisce all'indicazione di un allele complesso (due mutazioni presenti su uno stesso allele).

La tabella 6 descrive le mutazioni che hanno una frequenza allelica maggiore o uguale all'1%. La mutazione più frequente in Italia è la [delta]F508 (45,1%), un risultato in linea con le ultime rilevazioni di frequenza effettuate a livello sia italiano sia europeo.<sup>1,2</sup> A livello europeo la mutazione [delta]F508 è la più comunemente identificata, con una frequenza che varia dal 23,8% (Israele) all'82,6% (Danimarca).<sup>2</sup> Un altro dato interessante si osserva in relazione alla frequenza della mutazione N1303K. Dal presente Rapporto emerge infatti che la frequenza di questa mutazione è molto elevata in Italia (5,3%) e si conferma tra le più alte riportate nel Sud Europa (2,1%, media europea), mentre risulta molto rara nei Paesi del Nord.<sup>2</sup>

Entrambe le mutazioni appartengono alle cosiddette «mutazioni di classe 2» e sono responsabili dell'arresto della sin-



Mutazione	N	%
[delta]F508	3.694	45,1
N1303K	437	5,3
G542X	410	5,0
2789+5G->A	249	3,0
2183AA->G	167	2,0
W1282X	162	2,0
1717-1G->A	159	1,9
R1162X	108	1,3
G85E	107	1,3
R553X	104	1,3
D1152H	101	1,2

**Tabella 6.** Mutazioni con frequenza allelica ≥1% (N. alleli=8.188). RIFC, anno 2010.

**Table 6.** Mutations with allelic frequency ≥1% (N. alleles=8,188). ICFR, year 2010.

tesi e della modifica della proteina, tale da determinare una precoce degradazione della stessa (mutazioni di stop e mutazioni nonsense).

La tabella 7 riporta il numero dei pazienti portatori di almeno una mutazione con frequenza allelica ≥1%. In particolare, emerge che oltre il 68% dei pazienti è caratterizzato dalla mutazione [delta]F508 del gene CFTR, siano essi in omozigosi o in eterozigosi.

La tabella 8 mostra la prevalenza della mutazione [delta]F508, pari al 21,9% dei pazienti in omozigosi e al 46,5% di quelli in eterozigosi. La prevalenza complessiva del 67% è in linea con i dati riferiti a livello nazionale ed europeo.

Mutazione	N	%
[delta]F508	2.799	68,4
N1303K	411	10,0
G542X	386	9,4
2789+5G->A	236	5,8
2183AA->G	161	3,9
W1282X	154	3,8
1717-1G->A	155	3,8
R1162X	97	2,4
G85E	103	2,5
R553X	101	2,5
D1152H	94	2,3

**Tabella 7.** Numero di pazienti portatori di almeno una mutazione con frequenza allelica ≥1%. RIFC, anno 2010.

**Table 6.** Number of patients carrying at least one mutation with allelic frequency ≥1%. ICFR, year 2010.

Genotipo	N	%
[delta]F508 / [delta]F508	896	21,9
[delta]F508 / Altro	1.903	46,5
Altro / Altro	1.295	31,6
<b>Totale</b>	<b>4.094</b>	<b>100,0</b>

**Tabella 8.** Prevalenza dei pazienti omozigoti ed eterozigoti per la mutazione [delta]F508. RIFC, anno 2010.

**Table 8.** Prevalence of [delta]F508 homozygous and heterozygous patients. ICFR, year 2010.

La **tabella 9** mostra la prevalenza delle mutazioni di classe III (*gating mutations*) riscontrata in 122 pazienti, di cui 8 in omozigosi. Tali mutazioni sono di particolare interesse poiché recentemente sono stati identificati farmaci in grado di potenziare il canale CFTR in portatori di mutazioni *gating*.<sup>10</sup>

Mutazione gating	N	%
G178R	26	0,3
G551S	---	---
G970R	---	---
G1244E	55	0,7
G1349D	15	0,2
S549N	9	0,1
S549R	18	0,2
S1251N	2	0,02
S1255P	---	---
G551D	5	0,1
<b>Totale</b>	<b>130</b>	<b>1,6</b>

**Tabella 9.** Prevalenza delle mutazioni di classe III (*gating mutations*). RIFC, anno 2010.

**Table 9.** Prevalence of class III mutations (*gating mutations*). ICFR, year 2010.

## SEZIONE 5 - FUNZIONE RESPIRATORIA

L'indicatore preso in considerazione per misurare la funzione respiratoria dei pazienti è il volume espiratorio massimo nel primo secondo (*Forced Expiratory Volume in the first second*, FEV1), che rappresenta il volume di aria espirata durante il primo secondo di una espirazione forzata e riflette il diametro delle vie aeree centrali. Il FEV1 dipende dall'entità dello sforzo espiratorio, dall'età e dall'altezza delle persone e viene quindi espresso in valori percentuali (FEV1%) calcolati direttamente dagli spirometri usati nei centri FC che fanno riferimento alle linee guida ATS/ERS.<sup>11-13</sup>

Poiché l'adeguatezza dell'esecuzione dell'esame spirometrico non è sempre raggiunta per i soggetti di età inferiore a 7 anni, l'analisi per la funzione respiratoria è stata effettuata su 2.966 dei 3.341 pazienti di età uguale o superiore a 7 anni, selezionando la migliore prestazione registrata durante l'anno 2010. Sono stati esclusi dall'analisi 375 pazienti che riportavano valori di FEV1% ritenuti incongruenti o con dato mancante. Sono stati invece inclusi nell'analisi i dati provenienti da pazienti sottoposti a trapianto polmonare.

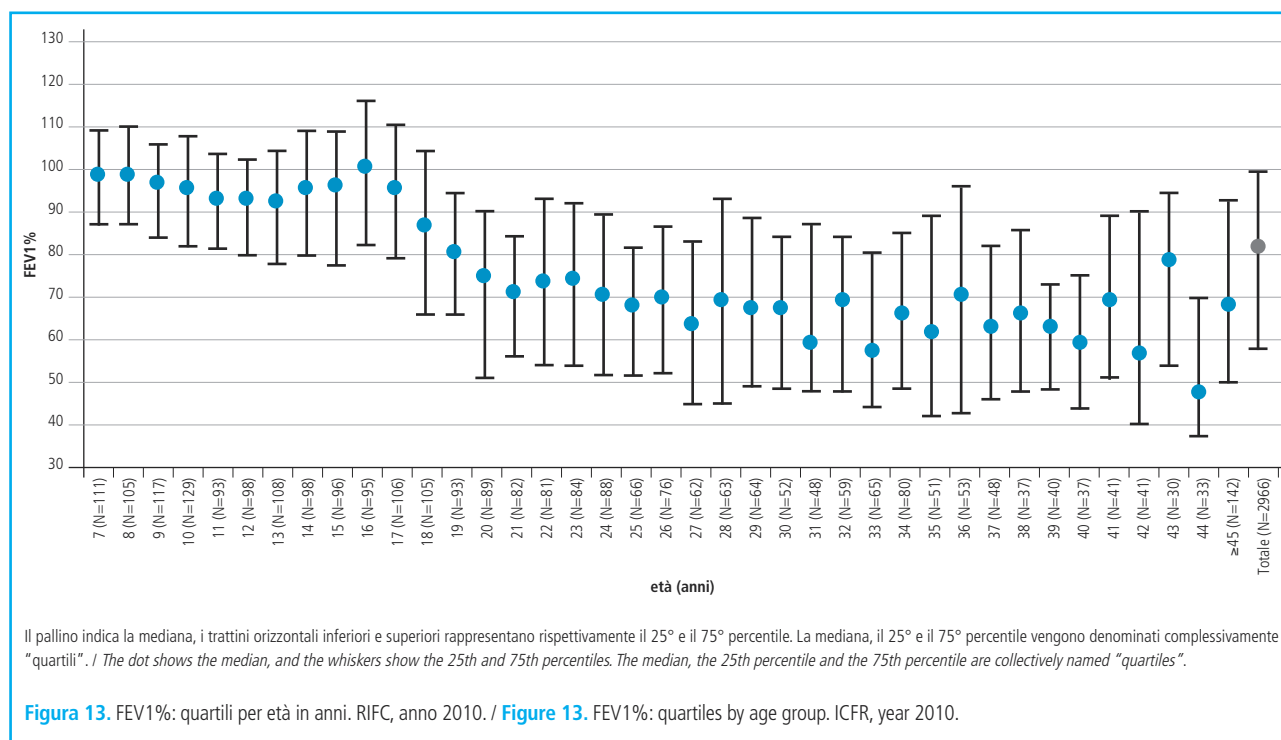
Età (anni)	N.	Min	25° percentile	Mediana	75° percentile	Max
7	111	55,0	87,0	99,0	109,2	141,0
8	105	29,8	87,0	99,0	110,0	146,7
9	117	49,7	84,4	97,2	106,0	129,0
10	129	11,8	82,0	96,0	108,0	143,0
11	93	31,0	81,5	93,0	103,9	140,0
12	98	33,6	80,0	93,3	102,3	125,0
13	108	22,4	78,0	92,6	104,5	147,3
14	98	23,0	80,0	96,0	109,1	138,9
15	96	36,4	77,7	96,5	109,0	144,8
16	95	26,0	82,5	100,8	116,0	146,0
17	106	20,0	79,0	96,0	110,5	140,4
18	105	25,7	65,9	87,1	104,4	138,3
19	93	30,0	66,0	81,0	94,6	127,0
20	89	29,9	51,0	75,0	90,0	139,0
21	82	19,0	56,0	71,0	84,4	118,0
22	81	24,0	54,1	74,0	93,0	115,0
23	84	19,0	53,9	74,0	91,9	125,8
24	88	20,0	51,6	70,4	89,6	120,0
25	66	21,5	51,7	68,5	81,7	127,0
26	76	21,0	52,2	69,8	86,5	121,2
27	62	18,7	45,0	63,5	83,0	113,0
28	63	8,0	45,0	69,0	93,0	142,0
29	64	20,4	49,0	67,6	88,5	128,0
30	52	18,0	48,5	67,2	84,0	114,0
31	48	23,0	48,0	59,5	87,0	111,0
32	59	24,7	48,0	69,0	84,0	127,0
33	65	21,0	44,0	58,0	80,4	116,0
34	80	23,0	48,7	66,5	85,0	128,0
35	51	24,7	42,0	62,0	89,0	121,0
36	53	24,0	42,5	71,0	96,0	127,0
37	48	19,0	46,0	63,0	82,0	127,4
38	37	25,0	48,0	66,0	86,0	113,0
39	40	27,0	48,5	63,0	73,0	108,0
40	37	22,0	44,0	59,0	75,0	110,7
41	41	19,0	51,0	69,0	89,0	110,0
42	41	24,0	40,0	57,0	90,0	126,0
43	30	34,2	54,0	79,0	95,0	138,0
44	33	20,7	37,1	48,0	70,0	124,0
≥45	142	10,8	50,0	68,1	93,0	140,0
<b>Totale</b>	<b>2.966*</b>	<b>8,0</b>	<b>58,0</b>	<b>81,9</b>	<b>99,9</b>	<b>147,3</b>

\* 375 missing.

**Tabella 10.** FEV1% per età: statistica descrittiva. RIFC, anno 2010.

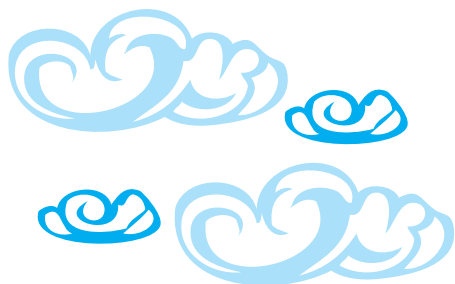
**Table 10.** FEV1% by age: descriptive statistics. ICFR, year 2010.





Nella **tabella 10** sono riportati i valori mediani e quartili di FEV1% nei diversi anni di età (con la numerosità dei pazienti per ogni anno d'età) mentre la **figura 13** mostra l'andamento del valore di FEV1% in relazione all'età dei pazienti, da cui emerge come i valori di questo indicatore vadano incontro a una progressiva riduzione poco prima dell'inizio dell'età adulta, in accordo con la storia naturale della malattia.

Per i pazienti di età compresa tra 25 e 35 anni il valore riportato di FEV1% può essere considerato una sovrastima del valore reale, poiché molti pazienti in attesa di trapianto polmonare con FEV1% minore del 30% non sono più in grado di eseguire la spirometria. Il FEV1% dei pazienti di età maggiore di 40 anni si riferisce per la maggior parte a pazienti con forme cosiddette *mild* di FC (fibrosi cistica con sufficienza pancreatica e minore compromissione respiratoria).



## SEZIONE 6 - NUTRIZIONE

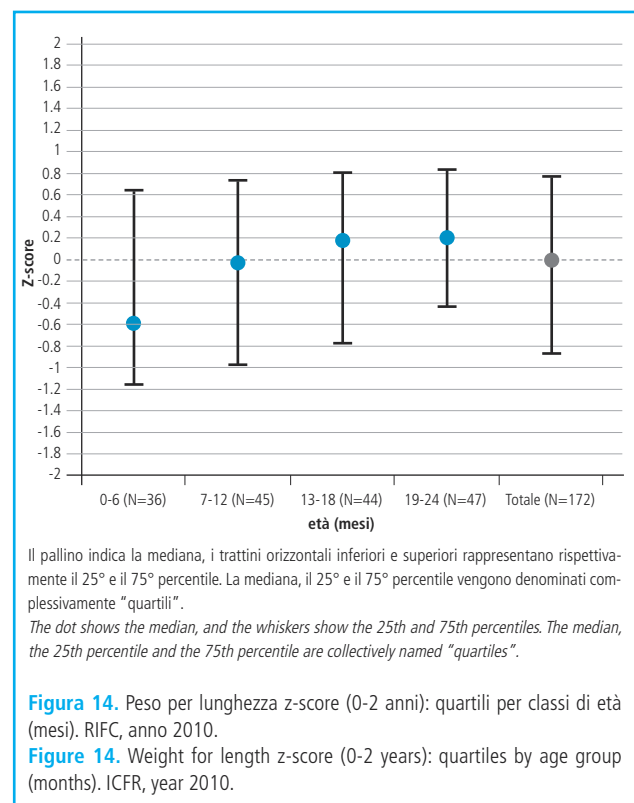
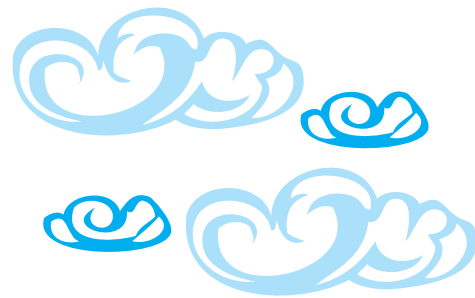
La ricchezza dei dati relativi allo stato nutrizionale dei pazienti e la disponibilità di strumenti per la loro lettura analitica (tabelle di crescita per vari indicatori e fasce di età) hanno permesso di realizzare un focus più dettagliato su questo importante aspetto clinico.

Gli indicatori presi in considerazione per valutare lo stato nutrizionale dei pazienti sono stati il «peso per lunghezza» e la «lunghezza per età» per i bambini fino a 24 mesi e l'indice di massa corporea (IMC) per tutti gli altri. Per tutti i pazienti con età inferiore ai 18 anni è stato necessario standardizzare i valori degli indicatori mediante il calcolo degli «Z-score», utilizzando le tabelle di crescita secondo le raccomandazioni del CDC (WHO Growth Standards<sup>14</sup> per 0-24 mesi e CDC Growth Charts<sup>15</sup> per età maggiore di 2 e minore di 18 anni). Ricordiamo che lo Z-score indica il rapporto tra il valore dell'indicatore preso in considerazione e quello relativo a una popolazione di riferimento, a parità di età e sesso. Z-score negativi denotano che i valori degli indicatori considerati sono inferiori a quelli della popolazione di riferimento; Z-score positivi indicano invece valori superiori a quelli della popolazione di riferimento. In una popolazione in buono stato di salute, la mediana degli z-score dovrebbe essere prossima al valore zero.

In accordo con la letteratura internazionale, si riporta l'analisi descrittiva dello stato nutrizionale separatamente in tre fasce di età: bambini fino a 24 mesi, con età maggiore di 2 e minore di 18 anni e, per ultimi, pazienti di età uguale o superiore ai 18 anni. Per le ultime due fasce di età è stato ulteriormente possibile, data la numerosità campionaria, disaggregare i risultati anche per centro FC e sesso. Ognuna delle fasce di età prese in considerazione (**tabella 11**, pg 20)

Centro FC	0-2 anni	>2 e <18 anni	≥18 anni	Totale
1	12	181	351	544
2	13	67	59	139
3	11	70	48	129
4	4	32	27	63
5	4	22	21	47
6	10	67	24	101
7	0	0	96	96
8	10	147	165	322
9	9	112	69	190
10	0	11	14	25
11	12	83	82	177
12	5	94	81	180
13	0	0	195	195
14	38	289	120	447
15	13	134	21	168
16	7	80	78	165
17	2	31	52	85
18	1	3	3	7
19	3	45	44	92
20	7	68	111	186
21	1	39	25	65
22	4	36	35	75
23	21	110	127	258
24	17	133	9	159
25	0	50	76	126
26	0	0	74	74
27	1	16	27	44
<b>Totale</b>	<b>205</b>	<b>1.920</b>	<b>2.034</b>	<b>4.159</b>

**Tabella 11.** Gruppi di età dei pazienti per centro FC. RIFC, anno 2010.  
**Table 11.** Patients age groups by CF centres. ICFR, year 2010.



Classi di età	N.	Min	25° percentile	Mediana	75° percentile	Max
0-6 mesi	36	-3,1	-1,1	-0,6	0,6	2,6
7-12 mesi	45	-2,3	-1,0	0,0	0,7	1,9
13-18 mesi	44	-1,8	-0,8	0,2	0,8	3,2
19-24 mesi	47	-2,3	-0,4	0,2	0,8	2,3
<b>Totale</b>	<b>172*</b>	<b>-3,1</b>	<b>-0,8</b>	<b>0,0</b>	<b>0,8</b>	<b>3,2</b>

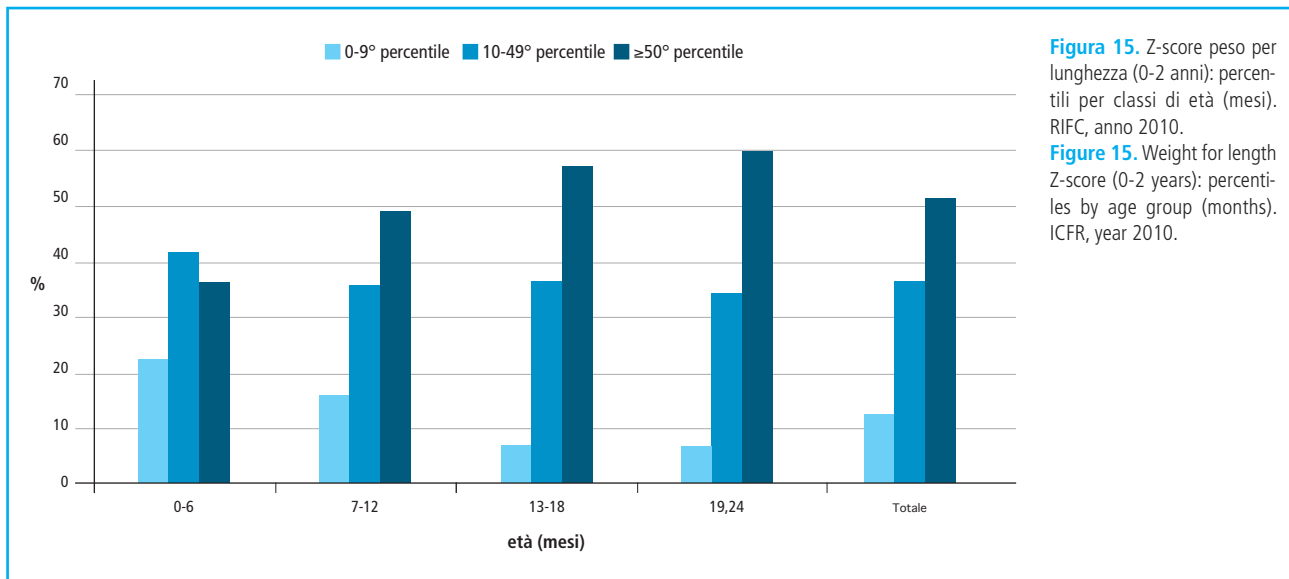
\* 33 missing.

**Tabella 12.** Z-score peso per lunghezza (0-2 anni): statistica descrittiva per classi di età (mesi). RIFC, anno 2010.  
**Table 12.** Weight for length z-score (0-2 years): descriptive statistics by age group (months). ICFR, year 2010.

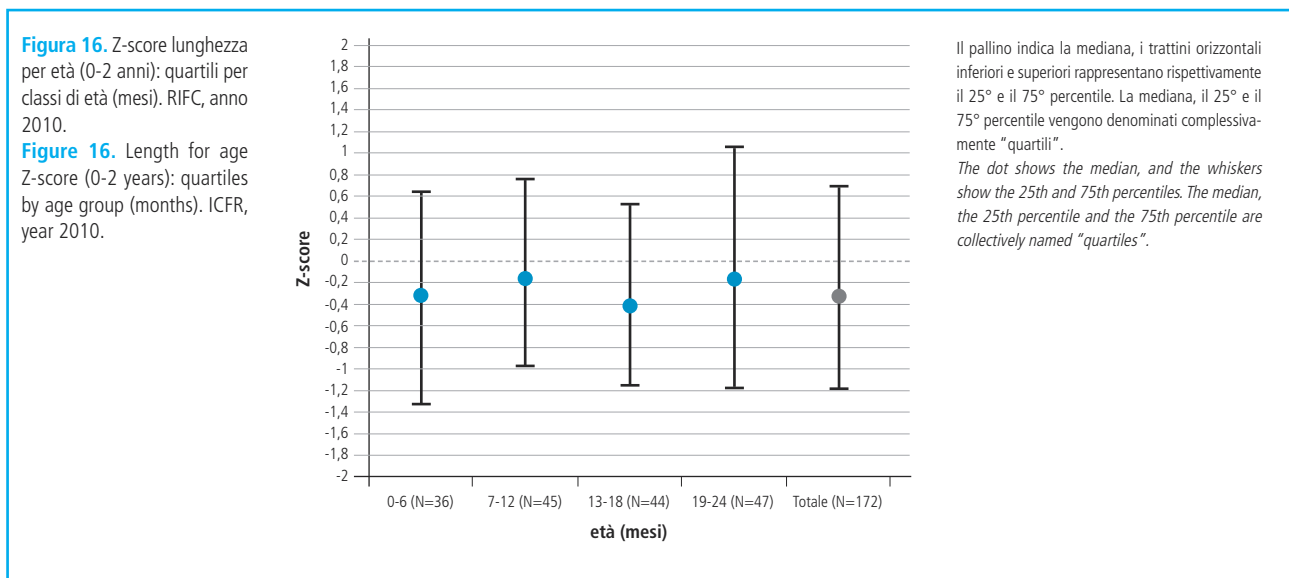
Classi di età	N.	Min	25° percentile	Mediana	75° percentile	Max
0-6 mesi	36	-4,2	-1,3	-0,3	0,6	3,0
7-12 mesi	45	-2,0	-1,0	-0,2	0,7	2,2
13-18 mesi	44	-5,7	-1,2	-0,4	0,5	2,5
19-24 mesi	47	-5,6	-1,2	-0,2	1,0	3,0
<b>Totale</b>	<b>172*</b>	<b>-5,7</b>	<b>-1,2</b>	<b>-0,3</b>	<b>0,7</b>	<b>3,0</b>

\* 33 missing.

**Tabella 13.** Z-score lunghezza per età (0-2 anni): statistica descrittiva per classi di età (mesi). RIFC, anno 2010.  
**Table 13.** Length for age Z-score (0-2 years): descriptive statistics by age group (months). ICFR, year 2010.

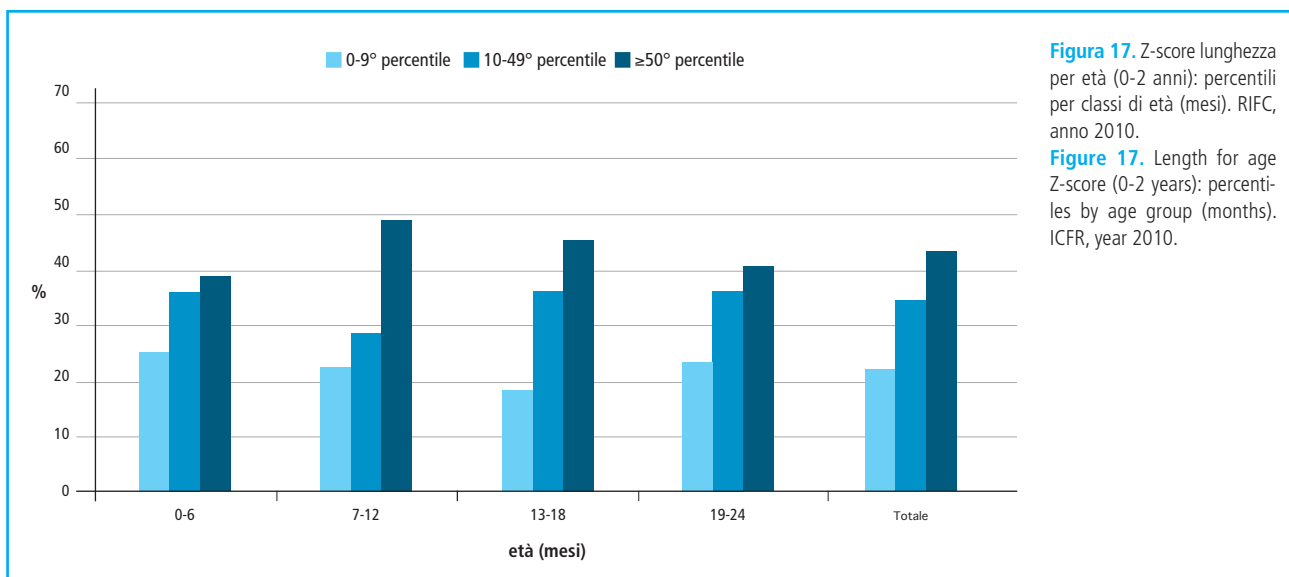


**Figura 15.** Z-score peso per lunghezza (0-2 anni): percentili per classi di età (mesi). RIFC, anno 2010.  
**Figure 15.** Weight for length Z-score (0-2 years): percentiles by age group (months). ICFR, year 2010.



**Figura 16.** Z-score lunghezza per età (0-2 anni): quartili per classi di età (mesi). RIFC, anno 2010.  
**Figure 16.** Length for age Z-score (0-2 years): quartiles by age group (months). ICFR, year 2010.

Il pallino indica la mediana, i trattini orizzontali inferiori e superiori rappresentano rispettivamente il 25° e il 75° percentile. La mediana, il 25° e il 75° percentile vengono denominati complessivamente "quartili".  
 The dot shows the median, and the whiskers show the 25th and 75th percentiles. The median, the 25th percentile and the 75th percentile are collectively named "quartiles".

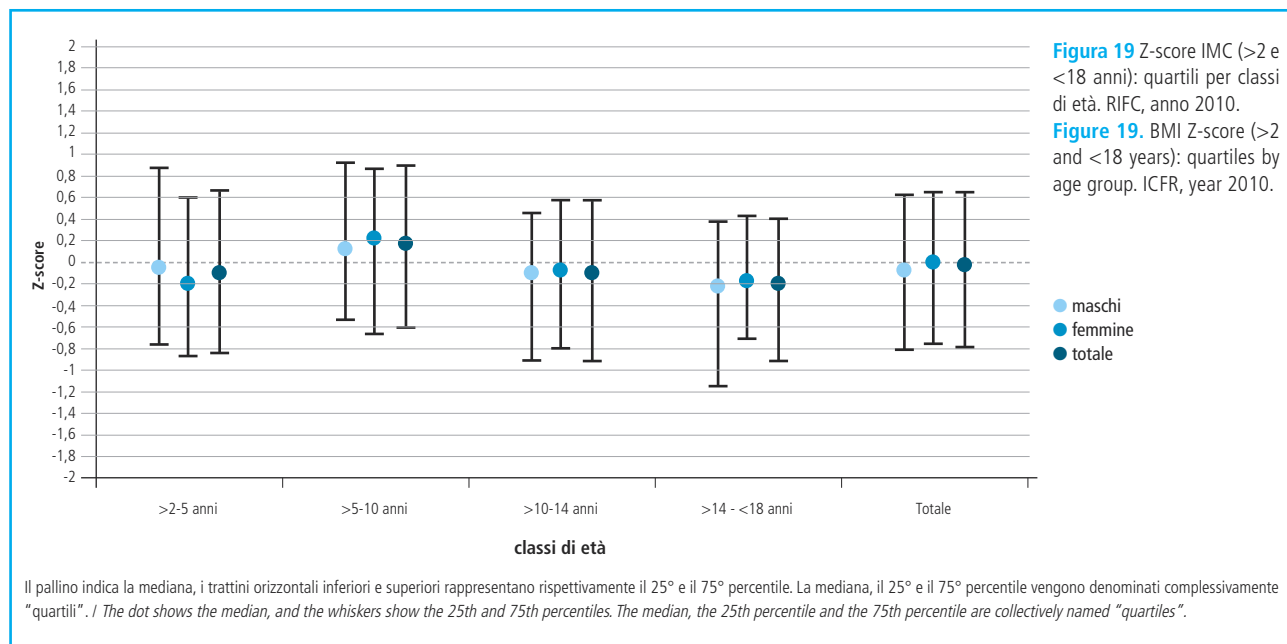
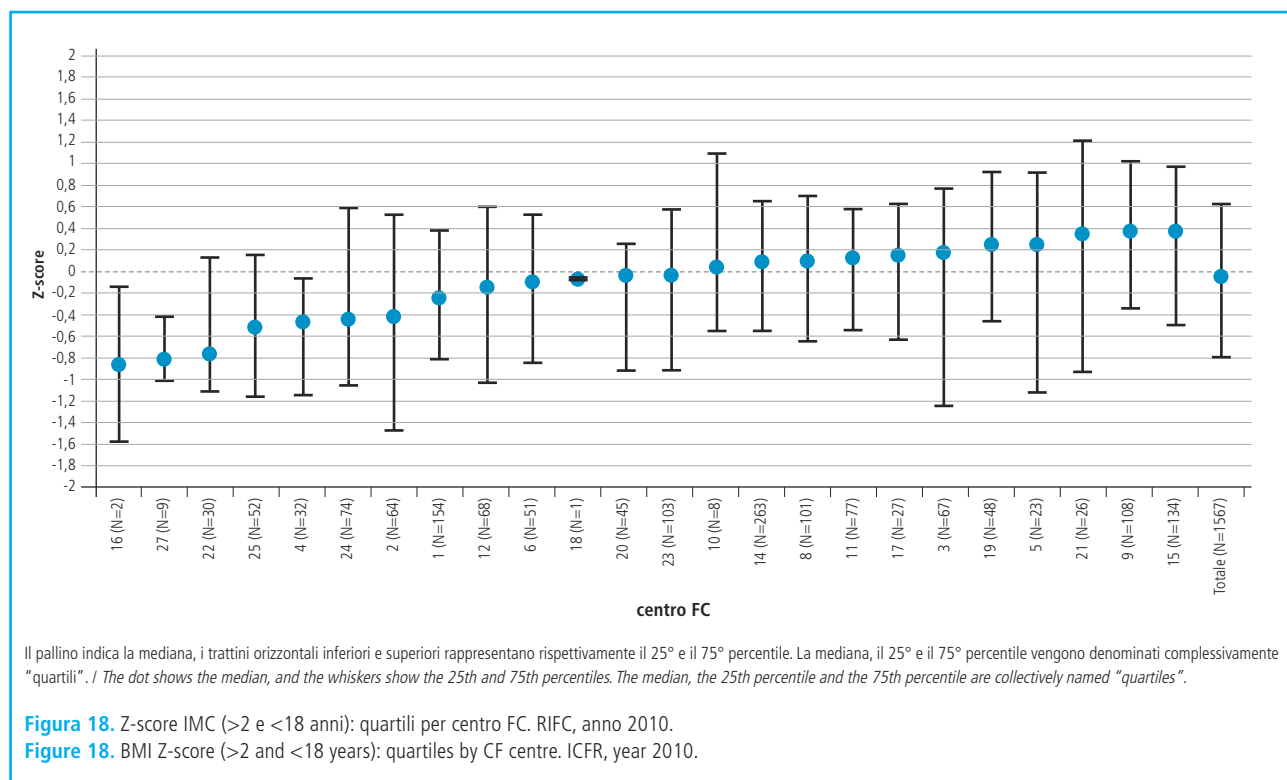


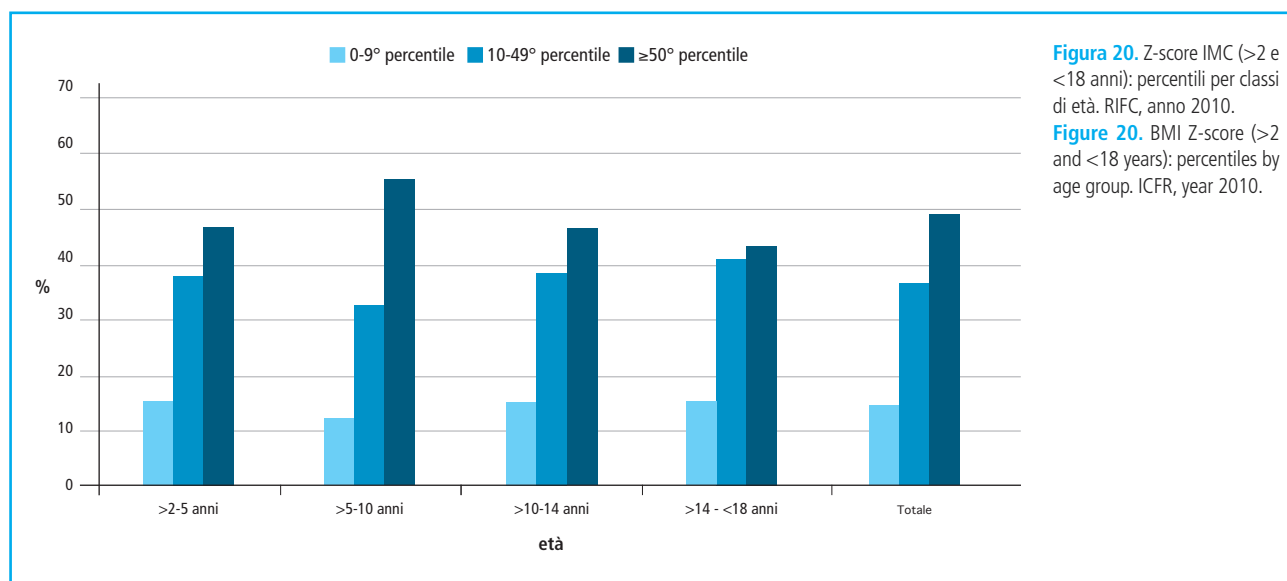
**Figura 17.** Z-score lunghezza per età (0-2 anni): percentili per classi di età (mesi). RIFC, anno 2010.  
**Figure 17.** Length for age Z-score (0-2 years): percentiles by age group (months). ICFR, year 2010.

è stata divisa in ulteriori sottogruppi per meglio monitorare l'andamento dello stato nutrizionale in relazione all'età. Le statistiche descrittive relative alle tre fasce di età riportano i valori delle misure prese in considerazione relativi alla numerosità assoluta (N.), al valore minimo (Min) e massimo (Max), alla mediana, al 25° e al 75° percentile. Questi ultimi tre parametri sono complessivamente denominati «quartili», in quanto suddividono l'insieme delle misurazioni in quarti.

**Fascia d'età 0-24 mesi**

Nei bambini di 0-24 mesi (N=172, 33 missing) sono stati calcolati gli Z-score del «peso per lunghezza» e della «lunghezza per età», riportate le relative statistiche descrittive e graficati quartili e percentili (0-10, 11-50 e 51-100). L'analisi è stata effettuata su 172 pazienti perché per circa un sesto dei bambini non erano stati riportati i valori di peso e/o di altezza. L'esiguità numerica dei pazienti in questa fascia di età non ha consentito analisi disaggregate per centro FC.





**Figura 20.** Z-score IMC (>2 e <18 anni): percentili per classi di età. RIFC, anno 2010.  
**Figure 20.** BMI Z-score (>2 and <18 years): percentiles by age group. ICFR, year 2010.

Maschi						
Classi di età	N.	Min	25° percentile	Mediana	75° percentile	Max
>2-5 anni	134	-3,5	-0,8	0,0	0,9	3,1
>5-10 anni	278	-7,3	-0,5	0,1	0,9	2,6
>10-14 anni	207	-6,3	-0,9	-0,1	0,5	2,4
>14 e <18 anni	186	-6,0	-1,1	-0,2	0,4	2,3
<b>Totale</b>	<b>805</b>	<b>-7,3</b>	<b>-0,8</b>	<b>-0,1</b>	<b>0,6</b>	<b>3,1</b>
Femmine						
Classi di età	N.	Min	25° percentile	Mediana	75° percentile	Max
>2-5 anni	116	-2,9	-0,9	-0,2	0,6	2,9
>5-10 anni	277	-3,1	-0,7	0,2	0,9	3,4
>10-14 anni	184	-3,9	-0,8	-0,1	0,6	2,6
>14 e <18 anni	185	-2,6	-0,7	-0,2	0,4	2,3
<b>Totale</b>	<b>762</b>	<b>-3,9</b>	<b>-0,7</b>	<b>0,0</b>	<b>0,7</b>	<b>3,4</b>
Maschi + Femmine						
Classi di età	N.	Min	25° percentile	Mediana	75° percentile	Max
>2-5 anni	250	-3,5	-0,8	-0,1	0,7	3,1
>5-10 anni	555	-7,3	-0,6	0,2	0,9	3,4
>10-14 anni	391	-6,3	-0,9	-0,1	0,6	2,6
>14 e <18 anni	371	-6,0	-0,9	-0,2	0,4	2,3
<b>Totale</b>	<b>1.567</b>	<b>-7,3</b>	<b>-0,8</b>	<b>0,0</b>	<b>0,6</b>	<b>3,4</b>

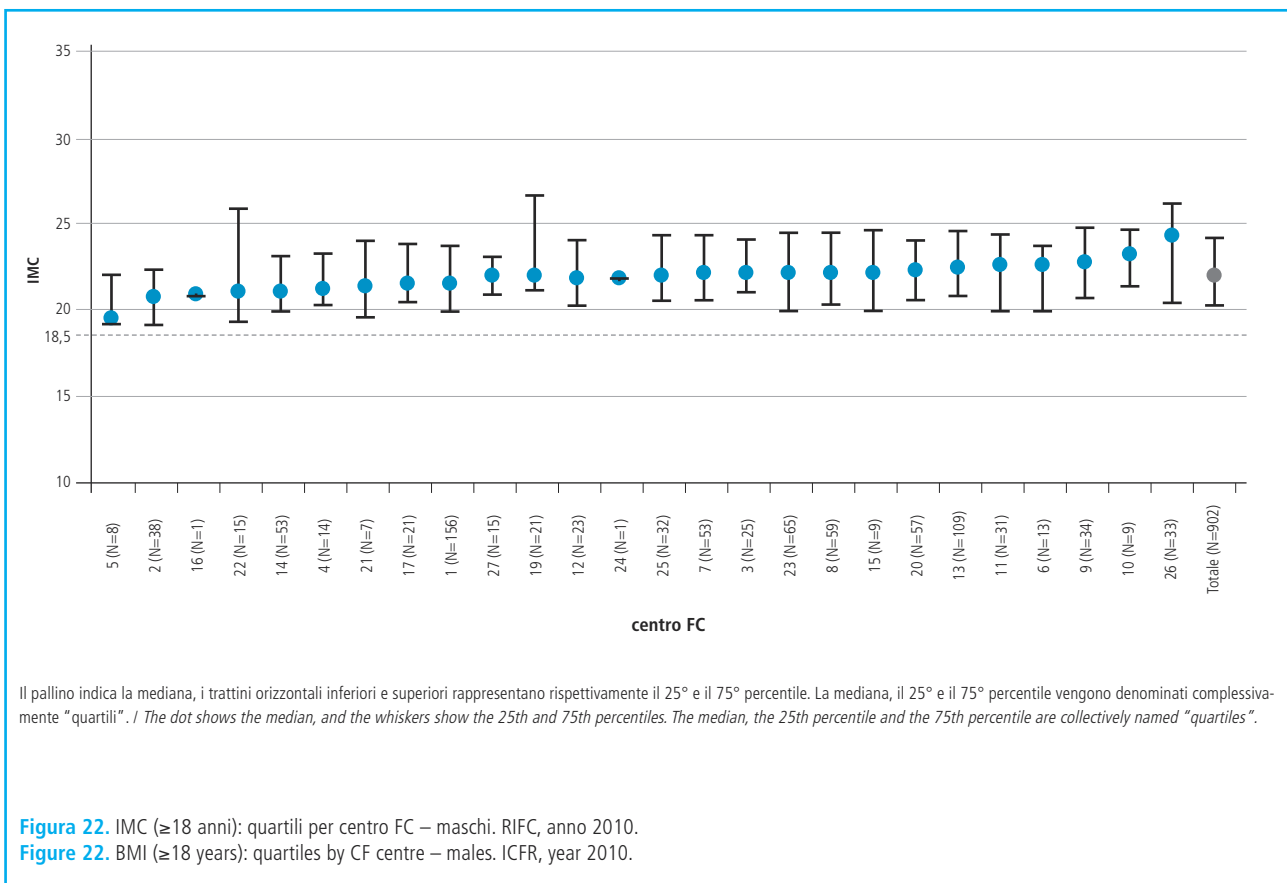
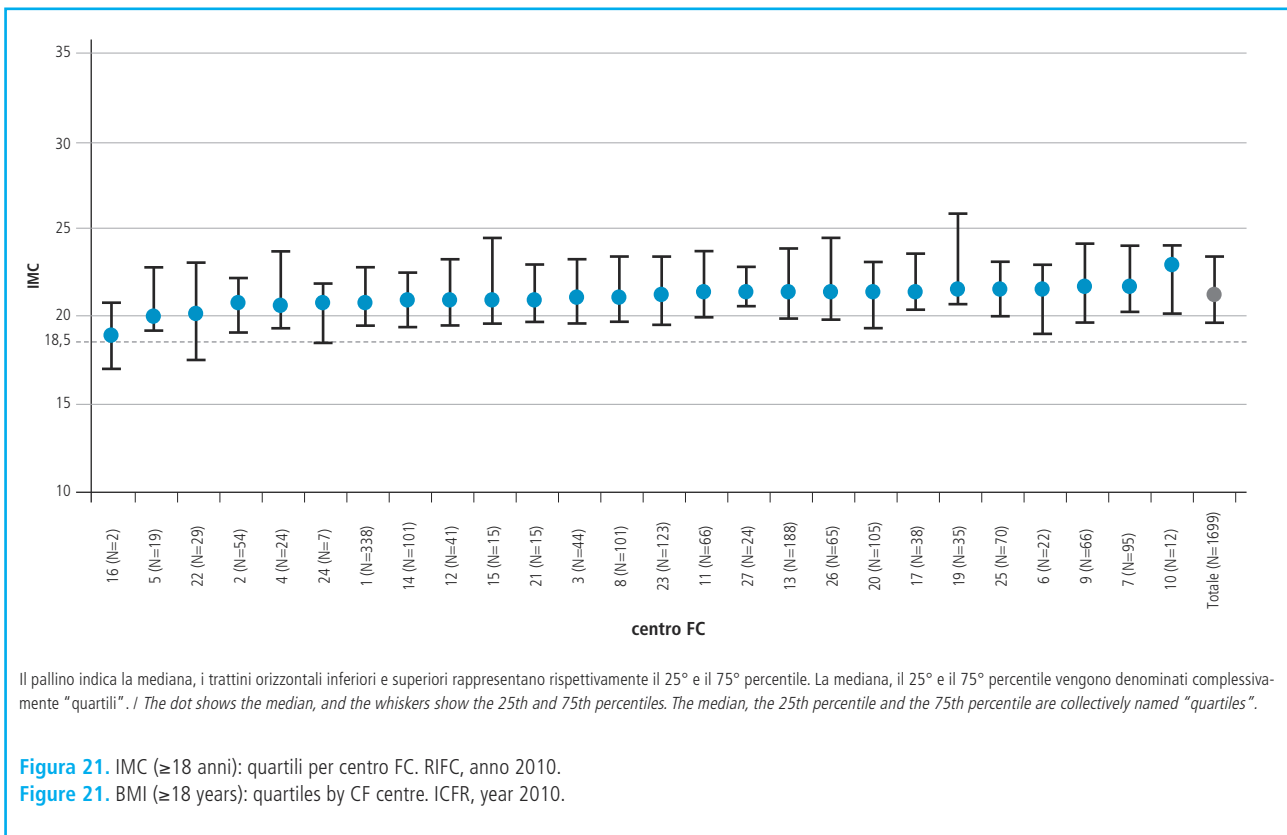
**Tabella 15.** Z-score IMC (>2 e <18 anni): statistica descrittiva per sesso e classi di età. RIFC, anno 2010.  
**Table 15.** BMI Z-score (>2 and <18 years) descriptive statistics by sex and age group. ICFR, year 2010.

I bambini con FC nascono più piccoli rispetto alla media<sup>16</sup> e nei primi 24 mesi recuperano peso rispetto alla lunghezza: la mediana degli Z-score passa dal valore di -0,6 dei 6 mesi a +0,2 dei 24 mesi (tabella 12, pg 20) e ciò si riflette nel fatto che, nello stesso periodo, solo il 35% dei bambini fino a 6 mesi supera il 50esimo percentile di peso per lunghezza, mentre in prossimità dei due anni quasi il 60% dei bambini raggiunge tale percentile. Lo stesso fenomeno non si osserva invece se si considera la lunghezza da sola: durante tutto l'arco dei primi due anni i bambini rimangono più corti della media (mediana dello Z-score sempre negativa) (tabella 13, pg 20), con un peggioramento subito dopo il primo anno di vita (figura 14, pg 20).

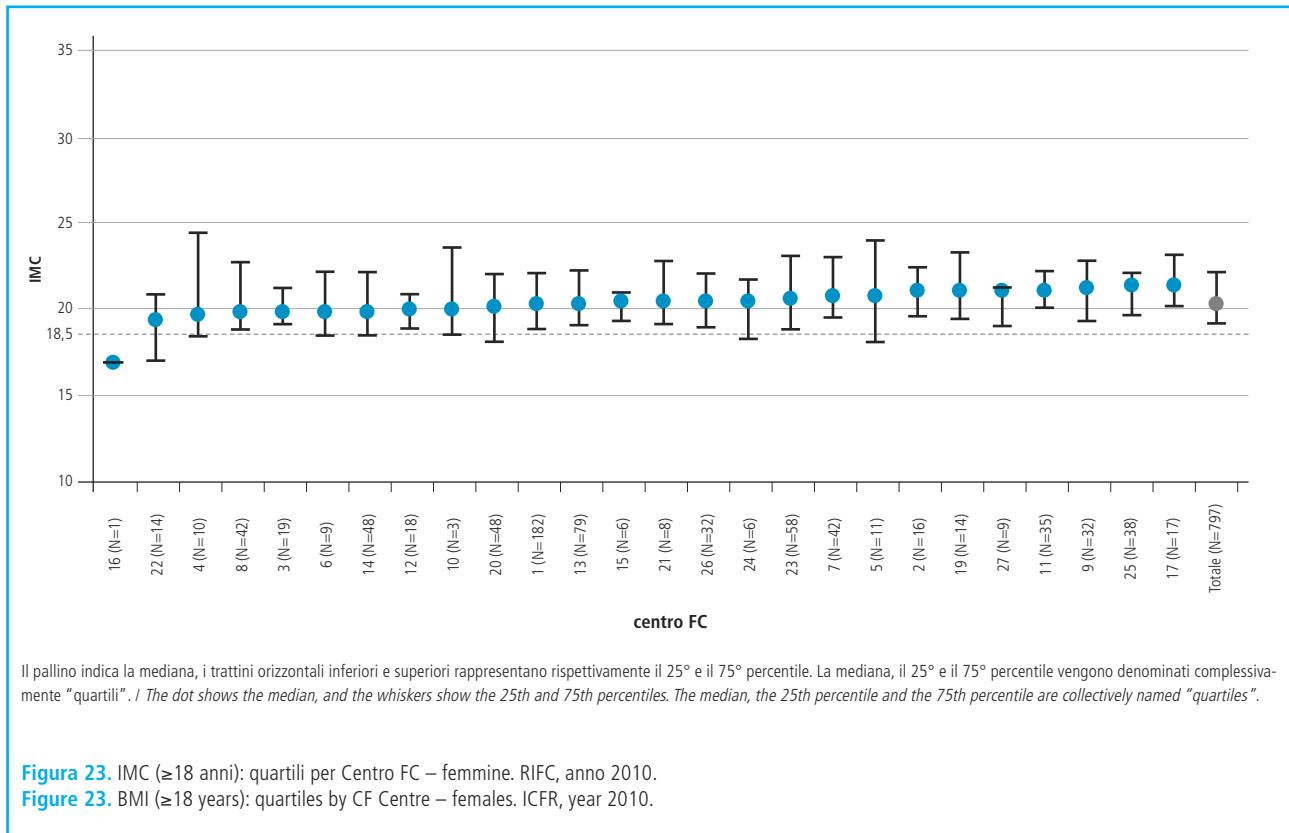
Appare evidente come i primi mesi di vita, che nella maggior parte dei pazienti includono il periodo immediatamente dopo la diagnosi, siano molto importanti per avviare la terapia enzimatica sostitutiva e un adeguato introito calorico.

### Fascia d'età >2 e <18 anni

Nella fascia di età maggiore di 2 e minore di 18 anni (N=1.567, 353 missing) sono stati analizzati i dati relativi all'IMC di 1.567 pazienti; per i rimanenti pazienti della stessa fascia di età (circa il 18%) i valori di peso e/o altezza erano mancanti. Anche in questa fascia di età è stato necessario utilizzare gli Z-score che hanno consentito di standardizzare la



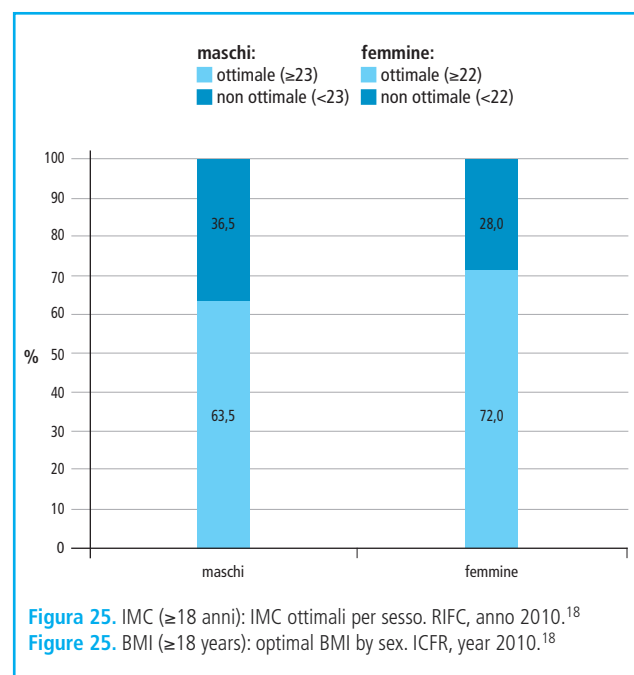
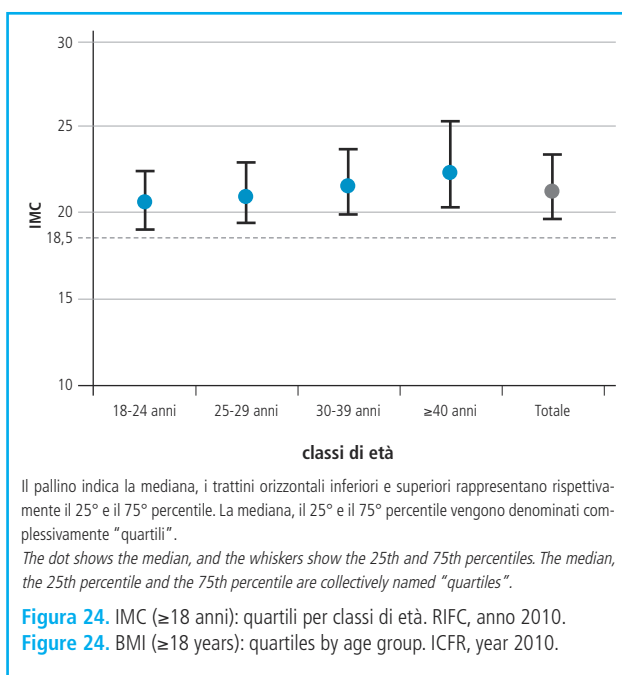




Classi di età	N.	Min	25° percentile	Mediana	75° percentile	Max
18-24 anni	540	14,4	19,2	20,7	22,3	41,7
25-29 anni	321	15,4	19,4	20,9	22,8	32,8
30-39 anni	518	11,8	20,0	21,5	23,6	34,7
≥40 anni	320	15,5	20,3	22,3	25,1	36,2
<b>Totale</b>	<b>1.699</b>	<b>11,8</b>	<b>19,6</b>	<b>21,2</b>	<b>23,3</b>	<b>41,7</b>

**Tabella 15.** IMC (≥ 8 anni): statistica descrittiva per classi di età. RIFC, anno 2010.

**Table 15.** IMC (≥18 years): descriptive statistics by age group. ICFR, year 2010.



misura non solo per altezza, ma anche per età, rispetto alle curve di crescita di riferimento (CDC Growth Charts). Nella **figura 18** (pg 22) si evidenzia una notevole variabilità dello Z-score dell'IMC per centro FC, mentre non si registra alcuna particolare differenza per sesso (**figura 19**, pg 22). Emerge, tuttavia, un generale peggioramento nell'età dell'adolescenza: la quota dei ragazzi che superano il 50esimo percentile dello Z-score dell'IMC diminuisce dopo i 10 anni. In totale, il 14% dei pazienti risulta malnutrito (**figura 20**, pg 23).<sup>17</sup>

**Fascia d'età ≥18 anni**

L'analisi dello stato nutrizionale dei pazienti di età uguale o superiore a 18 anni (N=1.699, 335 *missing*) è stata effettuata su 1.699 soggetti: anche in questo caso si registra un elevato numero di valori mancanti di peso e/o altezza (335 soggetti, circa il 16%). Considerando come ottimale un IMC di 23 per gli uomini e di 22 per le donne, come indicato dalla CF Foundation,<sup>17,18</sup> si può osservare che in tutti i centri FC (**figura 22 e 23**, pg 24 e 25) le donne sono maggiormente sottopeso rispetto agli uomini. In generale, il 36,5% degli uomini ha un IMC ottimale, rispetto al 28,0% delle donne (**figura 25**, pg 25). Si osserva in generale un miglioramento con l'avanzare dell'età.

In sintesi, quindi, i periodi critici per lo stato nutrizionale sono i primi sei mesi di vita e gli anni dell'adolescenza. L'apparente generale miglioramento dell'IMC osservato durante la vita adulta potrebbe in parte essere spiegato da una sopravvivenza differenziata correlata allo stato nutrizionale. Questa ipotesi potrà essere saggiata in futuro, predisponendo l'acquisizione di dati di follow-up.

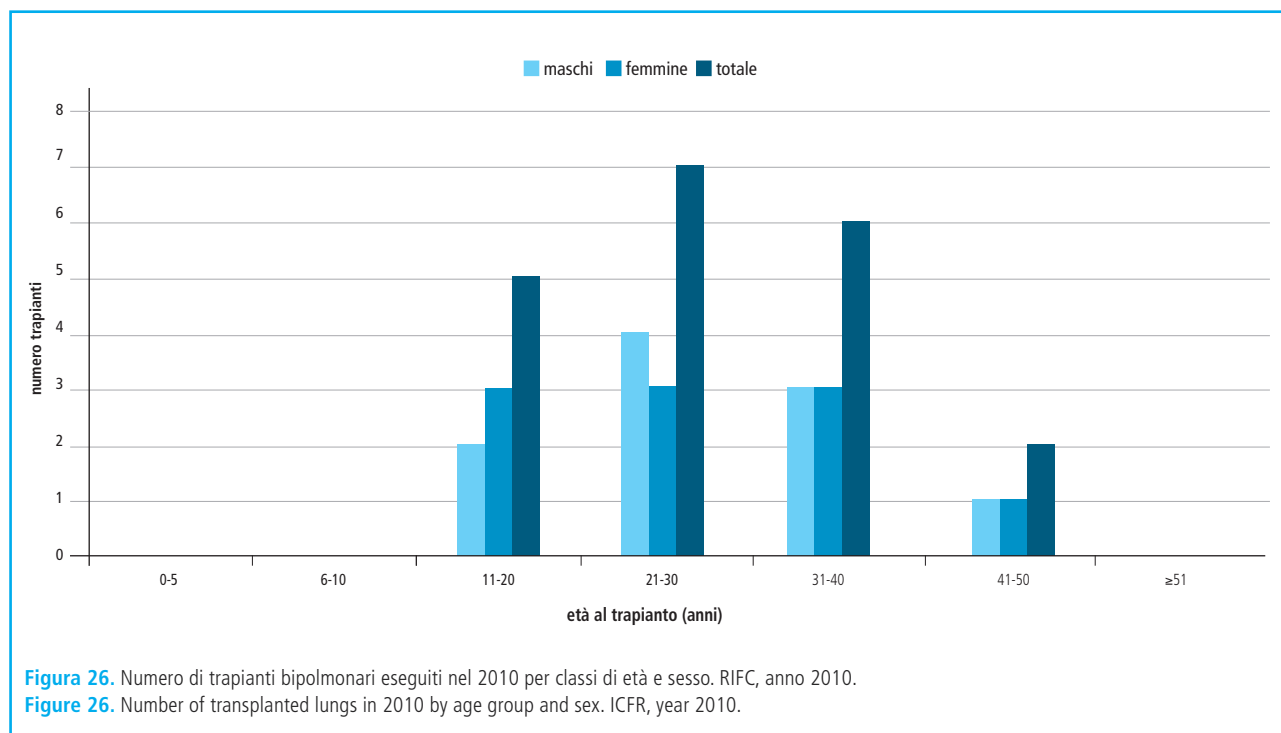
**SEZIONE 7 - TRAPIANTI**

Dai dati pervenuti al RIFC risulta che nel 2010 venti pazienti (10 maschi e 10 femmine) sono stati sottoposti a trapianto bipolmonare in età compresa tra 11 e 46 anni, con un'età mediana al trapianto pari a 27,5 anni (**figura 26**). Di questi 20 pazienti trapiantati, 11 risultano vivi al 31 dicembre 2010. Al momento attuale, non è noto se il decesso dei restanti 9 pazienti sia avvenuto in periodo perioperatorio o a distanza.

La recente introduzione della perfusione polmonare *ex vivo* (EVLP) come tecnica per valutare e ricondizionare i polmoni di donatori marginali – cioè riparare e migliorare la funzione di polmoni danneggiati – ha permesso di aumentare il numero degli organi disponibili per i trapianti polmonari con risultati simili a quelli dei polmoni di donatori standard. Sarebbe stato interessante conoscere quanti di questi trapianti sono stati effettuati in emergenza e quanti con organi ricondizionati.

Nessun paziente risulta avere subito nel 2010 il trapianto di fegato.

Nel prossimo Rapporto sarà importante poter includere in questa sezione anche i dati complessivi (tempo di attesa in lista, complicanze, causa eventuale di morte) di tutti i pazienti sottoposti in Italia a trapianto bipolmonare.



**SEZIONE 8 - MICROBIOLOGIA**

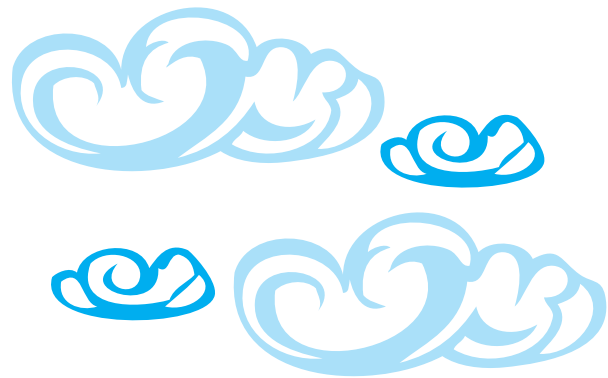
Negli anni Novanta si è costituito un gruppo di lavoro e di studio per uniformare a livello nazionale l'esecuzione delle analisi microbiologiche nell'ambito della fibrosi cistica.

Nel marzo 2010 il Gruppo professionale microbiologi della Società italiana di fibrosi cistica dell'AMCLI (Associazione Microbiologi CLinici Italiani) ha pubblicato le «Raccomandazioni per l'esecuzione delle indagini microbiologiche di campioni delle vie respiratorie di pazienti con fibrosi cistica», documento reperibile presso il sito della Società italiana fibrosi cistica (SIFC).<sup>19</sup>

L'analisi dei dati è stata effettuata su 3.272 pazienti, per 887 pazienti non risultano registrati dati relativi alla microbiologia.

La **figura 27** mostra le distribuzioni di frequenza dei pazienti che hanno avuto nel 2010 infezioni da: *Pseudomonas aeruginosa*, *Burkholderia cepacia*, *Staphylococcus aureus meticillino sensibile* (MSSA) e *Staphylococcus aureus meticillino resistente* (MRSA).

Si precisa che i dati si riferiscono esclusivamente alla presenza del germe nell'anno 2010 e non alla eventuale ricorrenza di colonizzazione cronica da infezione.

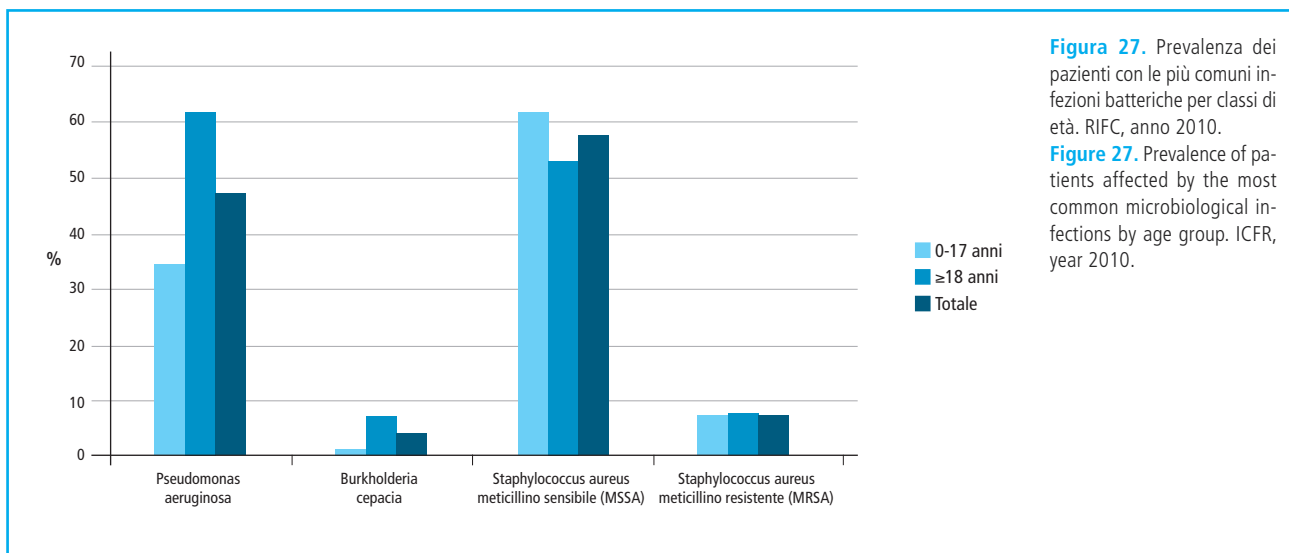


Si nota che il 34.0% dei pazienti di età inferiore ai 18 anni riporta la presenza del batterio *Pseudomonas aeruginosa*, contro il 61.8% dei pazienti di età superiore. Questa diversa prevalenza è ben nota in letteratura.<sup>20</sup> Da anni viene effettuata la terapia eradicante della prima infezione che consente di ritardare l'instaurarsi dell'infezione cronica in età adulta.

La prevalenza dei pazienti di età fino ai 17 anni infetti da *Burkholderia cepacia* è 0,8% contro il 6,8% dei soggetti con età superiore. I dati di prevalenza dell'infezione da *Burkholderia cepacia* in Italia sono sovrapponibili a quelli riscontrati nella popolazione FC inglese adulta (4-9%)<sup>21</sup> e in linea con quanto rilevato dal registro USA<sup>22</sup> per la popolazione totale FC (3%).

Per il batterio *Staphylococcus aureus meticillino sensibile* (MSSA) la prevalenza è pressoché la stessa indipendentemente dall'età: 61,7% in pazienti di età fino a 17 anni e 52,8% in pazienti di età superiore.

Infine, anche per il batterio *Staphylococcus aureus meticillino resistente* (MRSA), le prevalenze sono pressoché identiche: 7,0% in pazienti di età fino a 17 anni e 7,1% in pazienti di età superiore.



**Figura 27.** Prevalenza dei pazienti con le più comuni infezioni batteriche per classi di età. RIFC, anno 2010.

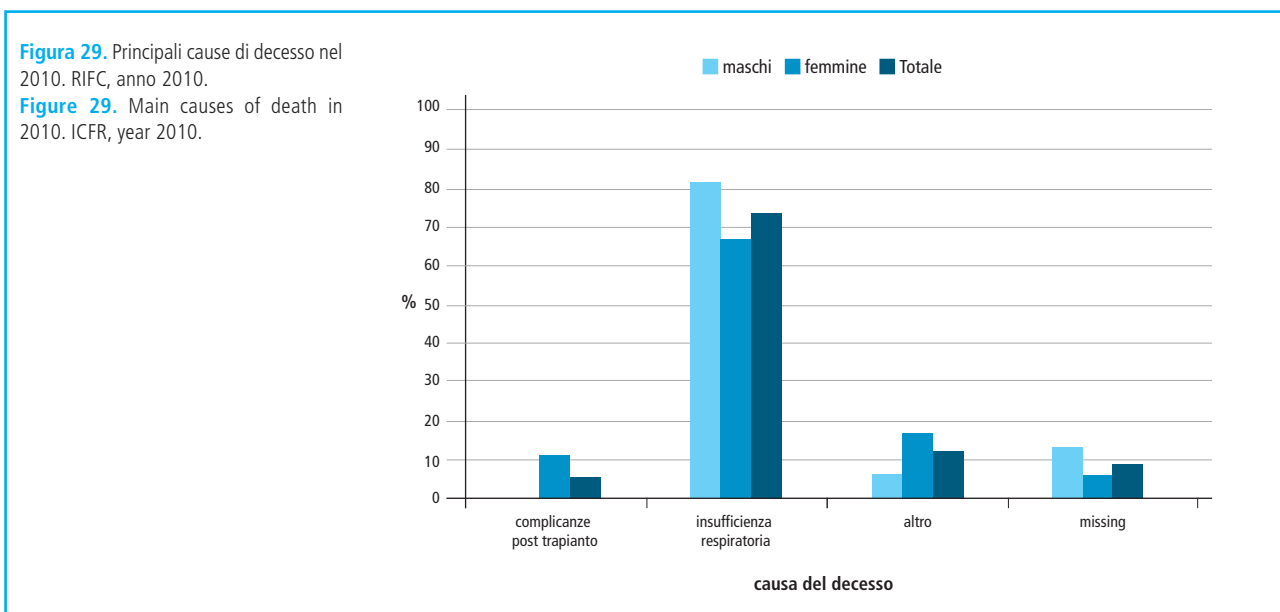
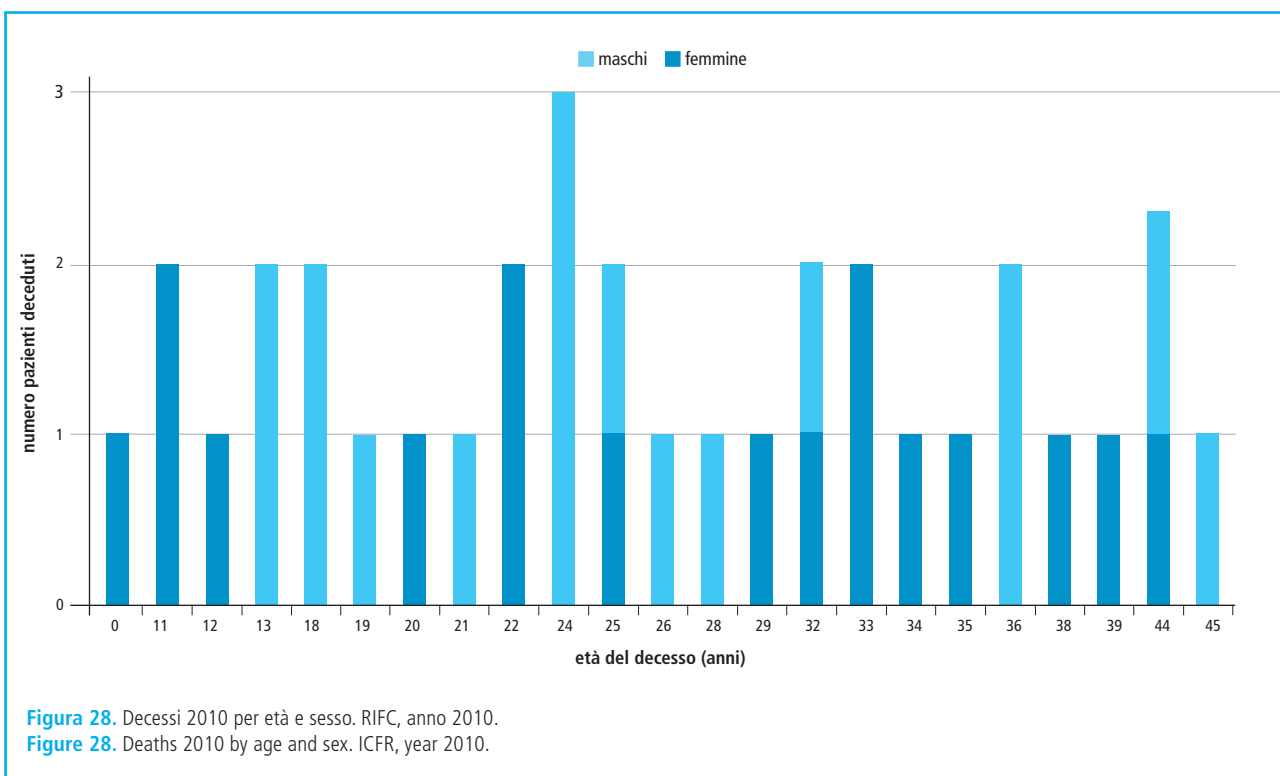
**Figure 27.** Prevalence of patients affected by the most common microbiological infections by age group. ICFR, year 2010.

### SEZIONE 9 - MORTALITÀ

Nel 2010 risultano deceduti 34 pazienti (16 maschi e 18 femmine), di età compresa tra 0 e 45 anni. La **figura 28** ne mostra la distribuzione per età e sesso; si noti che il decesso resta un evento raro nei pazienti in età pediatrica (fino a 16 anni) (N=6; 2 maschi e 4 femmine).

La **figura 29** mostra le cause principali di decesso dei 34 pazienti deceduti nel 2010. Indipendentemente dalla distribuzione per sesso, si nota che la principale causa di

morte è l'insufficienza respiratoria (73,5% del totale). Per una significativa percentuale di pazienti (8,8%) non viene riportata la causa del decesso. Solo a 2 pazienti (5,9%) è stata attribuita come causa principale di decesso la complicanza post-trapianto, nonostante 9 pazienti risultino deceduti dopo aver subito un trapianto bipolmonare. Tale incongruenza potrebbe essere dovuta all'occorrenza del decesso in periodo non perioperatorio e a una conseguente errata codifica della causa di morte.



## Bibliografia / References

1. Orizzonti. Organo della Società italiana per lo studio della fibrosi cistica. *Report del Registro italiano fibrosi cistica*. Volume 2, Numero 3, 23 Novembre 2006.
2. ECFSPR. European Cystic Fibrosis Society Patient Registry. Annual data report (year 2010). [[https://www.ecfs.eu/files/webfm/webfiles/File/ecfs\\_registry/ECFSPR\\_Report10\\_v12014\\_final\\_020617.pdf](https://www.ecfs.eu/files/webfm/webfiles/File/ecfs_registry/ECFSPR_Report10_v12014_final_020617.pdf)]
3. Bossi A, Casazza G, Padoan R, Milani S. Assemblée 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.
4. Gliklich RE, Dreyer NA eds. *Registries for Evaluating Patient Outcomes: A User's Guide*. 2nd ed. (Prepared by Outcome DEClDE Center [Outcome Sciences, Inc. d/b/a Outcome] under Contract No.HHSA290200500351 TO3) AHRQ Publication No.10-EHC049. Rockville (MD), Agency for Healthcare Research and Quality, September 2010.
5. Bossi A, Battistini F, Braggion C et al. Italian cystic fibrosis registry: 10 years of activity. *Epidemiol Prev* 1999;23(1):5-16.
6. Padoan R, Pardo F, Giglio L, Bossi A. Regional differences in the incidence of cystic fibrosis in Italy. *Ital J Pediatr* 2001;27:876-86.
7. Viviani L, Padoan R, Giglio L, Bossi A. The Italian registry for cystic fibrosis: what has changed in the last decade. *Epidemiol Prev* 2003;27(2):91-96.
8. MacKenzie T, Gifford AH, Sabadosa KA et al. Longevity of patients with cystic fibrosis in 2000 to 2010 and beyond: survival analysis of the cystic fibrosis foundation patient registry. *Ann Intern Med* 2014;161(4):233-41.
9. Nick JA1, Chacon CS, Brayshaw SJ et al. Effects of gender and age at diagnosis on disease progression in long-term survivors of cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2010;182(5):614-26.
10. Ramsey BW, Davies J, McElvaney NG et al; VX08-770-102 Study Group. A CFTR potentiator in patients with cystic fibrosis and the G551D mutation. *N Engl J Med* 2011;365(18):1663-72.
11. Miller MR, Hankinson J, Brusasco V et al. Standardisation of spirometry. Series "ATS/ERS Task Force: Standardisation of Lung Function Testing". *Eur Respir J* 2005;26:319-38.
12. Pellegrino R, Viegi G, Brusasco V et al. Interpretative strategies for lung function tests. Series "ATS/ERS Task Force: Standardisation of Lung Function Testing". *Eur Respir J* 2005;26:948-68.
13. Beydon N, Davis SD, Lombardi E et al. and on behalf of the American Thoracic Society/European Respiratory Society Working Group on Infant and Young Children Pulmonary Function Testing. An official American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: pulmonary function testing in preschool children. *Am J Respir Crit Care Med* 2007;175:1304-45.
14. WHO Child Growth Standards [<http://www.who.int/childgrowth/en>].
15. Centers for Disease Control and Prevention, National Center for Health Statistics [[http://www.cdc.gov/growthcharts/clinical\\_charts.htm](http://www.cdc.gov/growthcharts/clinical_charts.htm)].
16. Festini F, Taccetti G, Repetto T et al. Gestational and neonatal characteristic of children with CF: a cohort study. *J Pediatr* 2005;147(3):316-20.
17. Stallings VA, Stark LJ, Robinson KA et al. Clinical Practice Guidelines on Growth and Nutrition Subcommittee; Ad Hoc Working Group. Evidence-Based Practice Recommendations for Nutrition-Related Management of Children and Adults with Cystic Fibrosis and Pancreatic Insufficiency: Results of a Systematic Review. *J Am Diet Assoc* 2008;108:832-39.
18. Cystic Fibrosis Foundation Patient Registry: 2005 Annual Data Report to the Center Directors. Bethesda (MD), Cystic Fibrosis Foundation, 2006.
19. Linee guida – Società Italiana per lo studio della Fibrosi Cistica [[http://www.sifc.it/sites/default/files/linee\\_guida.pdf](http://www.sifc.it/sites/default/files/linee_guida.pdf)]
20. Cystic Fibrosis Foundation Patient Registry: 2012 Annual Data Report. Bethesda (MD), Cystic Fibrosis Foundation, 2013.
21. Millar FA, Simmonds NJ, Hodson ME. Trends in pathogens colonising the respiratory tract of adult patients with cystic fibrosis, 1985-2005. *J Cyst Fibros* 2009;8:386-91.
22. Razvi S, Quittel L, Sewall A et al. Respiratory microbiology of patients with cystic fibrosis in the United States, 1995 to 2005. *Chest* 2009;136:1554-60.



## Appendice 1 / Appendix 1

### NOTE TECNICHE / TECHNICAL NOTES

#### CRITERI DI INCLUSIONE DEI PAZIENTI

Nel RIFC sono inseriti i pazienti FC con sufficienza o insufficienza pancreatica che soddisfino almeno una delle seguenti condizioni:

- due test del sudore con valore di concentrazione del Cl >60 mmol/l;
- un test del sudore con valore di concentrazione del Cl >60 mmol/l e analisi del DNA che attesti la presenza di due mutazioni causative di FC;
- se il test del sudore ha un valore concentrazione del Cl ≤60 mmol/l devono essere soddisfatte almeno due delle seguenti condizioni:
  - a. analisi del DNA che attesti la presenza di due mutazioni causative di FC;
  - b. studio della differenza di potenziale nasale che supporti la diagnosi di FC;
  - c. presenza di caratteristiche cliniche tipiche del fenotipo FC.

Inoltre, sono inseriti i pazienti affetti da «patologia CFTR che non soddisfa i criteri di diagnosi FC» che soddisfino almeno una delle seguenti condizioni:

- test del sudore normale (Cl <29 mEq/l sotto i 6 mesi; Cl <39 mEq/l sopra i 6 mesi) e analisi del DNA che attesti la presenza di due mutazioni;
- almeno due test del sudore *borderline* (30 <Cl <59 mEq/l sotto i 6 mesi; 40 <Cl <59 mEq/l sopra i 6 mesi) in due

date diverse e analisi del DNA che attesti la presenza di due mutazioni.

Come esplicitato nella Introduzione, sono inclusi nelle analisi dei dati registrati nel RIFC esclusivamente i pazienti per i quali si dispone della informazione relativa tipo di presa in carico, ovvero:

- i. paziente in follow-up;
- ii. paziente in visita per consulenza;
- iii. paziente in gestione fra due o più centri FC.

#### SELEZIONE E DEFINIZIONE DELLE VARIABILI

**Data di nascita:** per assicurare l'anonimità dei dati inseriti nel RIFC, nella sezione anagrafica del software di gestione dei dati è stato collezionato esclusivamente il dato relativo al mese e all'anno di nascita del paziente; il giorno è impostato per tutti i pazienti al 15° del mese.

**FEV1%:** miglior valore rilevato nell'anno 2010. Sono stati esclusi i pazienti con valori di FEV1% >150, uguali a 0, o relativi a pazienti di età inferiore ai 7 anni.

**IMC:** i valori di IMC sono stati calcolati separatamente per le seguenti classi di età:

- 0-83 mesi: peso e altezza della più recente visita dell'anno 2010.
- ≥84 mesi: peso e altezza rilevati in concomitanza del FEV1%.

#### SOFTWARE PER ANALISI DATI

STATA/IC 13.1

#### ELENCO DELLE VARIABILI UTILIZZATE

##### ■ Demografia

- codice paziente
- codice del centro FC
- età del paziente
- sesso
- regione di nascita
- regione di residenza

##### ■ Diagnosi

- età del paziente alla diagnosi
- anno di diagnosi
- modalità di diagnosi mediante screening neonatale
- regione di residenza

##### ■ Genetica

- prima mutazione
- seconda mutazione
- terza mutazione

##### ■ Funzione respiratoria

- miglior valore di FEV1%

##### ■ Nutrizione

- peso rilevato in concomitanza del miglior FEV1% (o della più recente visita dell'anno 2010)
- altezza rilevata in concomitanza del miglior FEV1% (o della più recente visita dell'anno 2010)

##### ■ Trapianti

- tipo trapianto
- età del paziente al trapianto

##### ■ Microbiologia

- *Pseudomonas aeruginosa*
- *Burkholderia cepacia*
- *Staphylococcus aureus meticillino sensibile* (MSSA)
- *Staphylococcus aureus meticillino resistente* (MRSA)

##### ■ Mortalità

- età del paziente al decesso
- causa del decesso



## Appendice 2 / Appendix 2

### CONTROLLO DI QUALITÀ DEI DATI RIFC. ANNO 2010 ICFR DATA QUALITY CONTROL - YEAR 2010

Natalia Cirilli<sup>1</sup>, Gianluca Ferrari<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Centro regionale fibrosi cistica, SOSD fibrosi cistica, Dipartimento materno-infantile, POAS "G. Salesi", Ospedali riuniti di Ancona

<sup>2</sup> Istituto superiore di sanità, Roma

#### INDICE

Introduzione .....	32
Completezza dei dati .....	33
Focus diagnosi .....	33
Focus funzione respiratoria .....	33
Focus nutrizione .....	33
Focus gravidanze, paternità, trapianti .....	35
Focus microbiologia .....	35
Focus terapie, complicanze .....	37
Aderenza dei centri FC al controllo di qualità dei dati .....	37

#### INTRODUZIONE

I progressi in ambito sanitario, come l'avvento della tecnologia per gestire le informazioni e la sempre crescente domanda di affidabilità dei servizi offerti alla popolazione generale, hanno portato a un aumento del numero dei registri di patologia negli ultimi anni. Per essere utili, i dati contenuti in un registro devono essere innanzitutto di buona qualità. In pratica però può accadere che i pazienti sono registrati in modo non corretto o che alcuni dati sono inseriti in modo impreciso o non vengono inseriti affatto (dati *missing*). Per ottimizzare la qualità dei dati in un registro di patologia, i centri partecipanti devono seguire determinate procedure volte a ridurre al minimo i dati inesatti e/o incompleti.

Per controllo di qualità (CQ) dei dati si intendono tutte le procedure messe in atto prima, durante e dopo la raccolta delle informazioni per garantire la qualità dei dati inseriti in un database, nel nostro caso il Registro italiano fibrosi cistica (RIFC). Il controllo di qualità dei dati presenti in un registro di patologia è finalizzato ad avere informazioni affidabili sia per indagini epidemiologiche, sia per un eventuale reclutamento di pazienti con determinate caratteristiche cliniche/genetiche da arruolare in trial clinici, sia per l'invio dei dati al registro europeo FC, al Ministero della salute, sia per la stesura del report annuale o per interrogazioni *ad hoc* da parte dei centri.

La raccolta di dati del RIFC avviene tramite un software eseguibile in locale o in rete nei centri FC. L'invio avviene

su base annua in tempo utile per eseguire i controlli di qualità che precedono sempre l'invio dei dati italiani al registro europeo FC. Gli operatori nei centri addetti all'inserimento dei dati hanno a disposizione l'elenco delle variabili da raccogliere, le loro definizioni e le regole di inserimento. Il software stesso ha poi delle regole di controllo interno che consentono all'operatore di verificare, all'atto stesso dell'inserimento del dato, la correttezza del medesimo. I dati poi vengono estratti per anno e inviati in formato XML al server del RIFC presso l'Istituto superiore di sanità (ISS). Un gruppo, composto da un medico esperto in FC, un *data manager* esperto in CQ dati e un informatico, effettua il controllo di qualità dei dati in termini sia di completezza sia di coerenza. I dati incompleti/incoerenti vengono depositati sulla piattaforma web dell'ISS che funge da interfaccia con i centri, che possono accedere esclusivamente ai loro dati tramite ID e *password* riservate. Se i dati pervenuti all'Istituto superiore di sanità sono incompleti o incoerenti, il centro riceve una segnalazione di errore, accede al server dell'ISS per consultare gli errori individuati ed entro un tempo concordato reinvia i dati corretti.

E' da sottolineare che il controllo di qualità descritto in questa Appendice riguarda solo il monitoraggio e la completezza di un *sub-set* di variabili, configurandosi come una sorta di "controllo pilota" che costituirà la base per un controllo di qualità esaustivo da effettuarsi nel prossimo futuro. Le analisi di seguito riportate si riferiscono ai dati preli-

minari inviati nell'ottobre 2012 da 25 centri FC italiani relativi ai pazienti in carico (visti per consulenza o cogestiti con altri centri) nell'anno 2010. L'analisi ha riguardato un totale di 3.388 pazienti. Nell'ultimo paragrafo viene descritto il miglioramento in termini di qualità ottenuto al secondo invio dei dati (4.319 pazienti), avvenuto nel giugno 2013.

Le sezioni del RIFC sottoposte a controllo di qualità sono state: status del paziente, diagnosi, test del sudore, genetica, funzione respiratoria, nutrizione, gravidanza/paternità, trapianti, microbiologia, complicanze, terapie.

### COMPLETEZZA DEI DATI

Come mostrato nelle [figure 1](#) (pg 34) e [2](#) (pg 35), l'analisi dei dati ha evidenziato un'elevata percentuale di dati *missing* sia per quanto riguarda i dati diagnostici (test del sudore, genetica, enzimi pancreatici), sia per i dati di follow-up relativamente alla funzione respiratoria (FEV1, FVC) e alla nutrizione (peso, altezza).

Gli errori sono dovuti sia a una errata esportazione, sia a una effettiva mancanza dei dati (soprattutto di diagnosi) da parte dei centri di cura, spesso dovuta al fatto che i pazienti nel corso della loro malattia migrano da un centro all'altro.

Il CQ dati ha messo in luce l'esigenza di migliorare la compilazione dei record. A tal fine è opportuno avviare una stretta collaborazione tra il gruppo di controllo qualità dei dati del RIFC e i centri FC, e provvedere a un'armonizzazione delle fonti per raggiungere il massimo livello di completezza dei dati, soprattutto diagnostici.

### FOCUS DIAGNOSI

I principali errori riscontrati per quanto riguarda la diagnosi sono i seguenti ([figura 3](#), pg 36):

- solo 10/25 centri FC indicano casi di FC "atipica" (patologia CFTR che non soddisfa i criteri di diagnosi di FC) con frequenze che variano da 0,3% a 19,6%;
- **errore A:** insufficienza pancreatica senza enzimi;
- **errore B:** enzimi = valore nullo/sconosciuto;
- **errore C:** diagnosi non congruenti rispetto a definizioni;
- **errore D:** cloro = 0;
- **errore E:** genetica inserita in modo non standardizzato. L'analisi dei dati relativi alla diagnosi ha messo in evidenza almeno 5 tipologie di errore, alcune delle quali possono incidere in modo grave l'elaborazione statistica per fini epidemiologici. La mancata segnalazione di casi di FC "atipica" per molti centri potrebbe essere dovuta alla scarsa conoscenza dei criteri di inclusione.

Questa indagine dimostra che il lavoro di controllo di qualità dei dati di un registro di patologia è essenziale e preliminare a qualsiasi studio epidemiologico basato su questi dati. Nel caso specifico, riteniamo necessario intervenire su più fronti: formare adeguatamente gli operatori che immettono i dati nel RIFC, formalizzare presso i centri un pas-

saggio di validazione dei dati prima dell'invio al RIFC, dotare il software di dizionari univoci per una corretta e standardizzata immissione dei dati (elenco mutazioni CFTR).

### FOCUS FUNZIONE RESPIRATORIA

I principali errori riscontrati per quanto riguarda la funzione respiratoria sono risultati:

- **errore A:** FEV1, FVC inseriti in millilitri anziché in litri: 4/25 centri (16%) hanno presentato questo errore, la cui frequenza oscilla tra 0,6% e 87,3%;
- **errore B:** FEV1, FVC = 0: 5/25 centri (20%) hanno presentato questo errore, la cui frequenza oscilla tra 0,6% e 70,1%;
- **errore C:** FEV1, FVC incompleti: 6/25 centri (24%) hanno presentato questo errore, la cui frequenza oscilla tra 1,0% e 34,5%;
- **errore D:** valori inseriti in modo non omogeneo (0, 1, 2 cifre decimali): 5/25 centri (20%) hanno presentato questo errore, la cui frequenza oscilla tra 0,5% e 23,5%;
- **errore E:** volume (l) e % predetto per FEV1 e FVC invertiti: 1 solo centro presenta questo errore con una frequenza dello 0,5%.

Gli errori di tipo A ed E possono essere dovuti a scarsa attenzione da parte dell'operatore che immette i dati, l'errore B a mancanza di regole univoche per immettere i dati, quello di tipo C a effettiva assenza o a omissione del dato. L'errore D può essere ascritto sia a mancanza di regole univoche per l'inserimento dei dati, sia al fatto che nei centri l'immissione dei dati è affidata a operatori non adeguatamente formati.

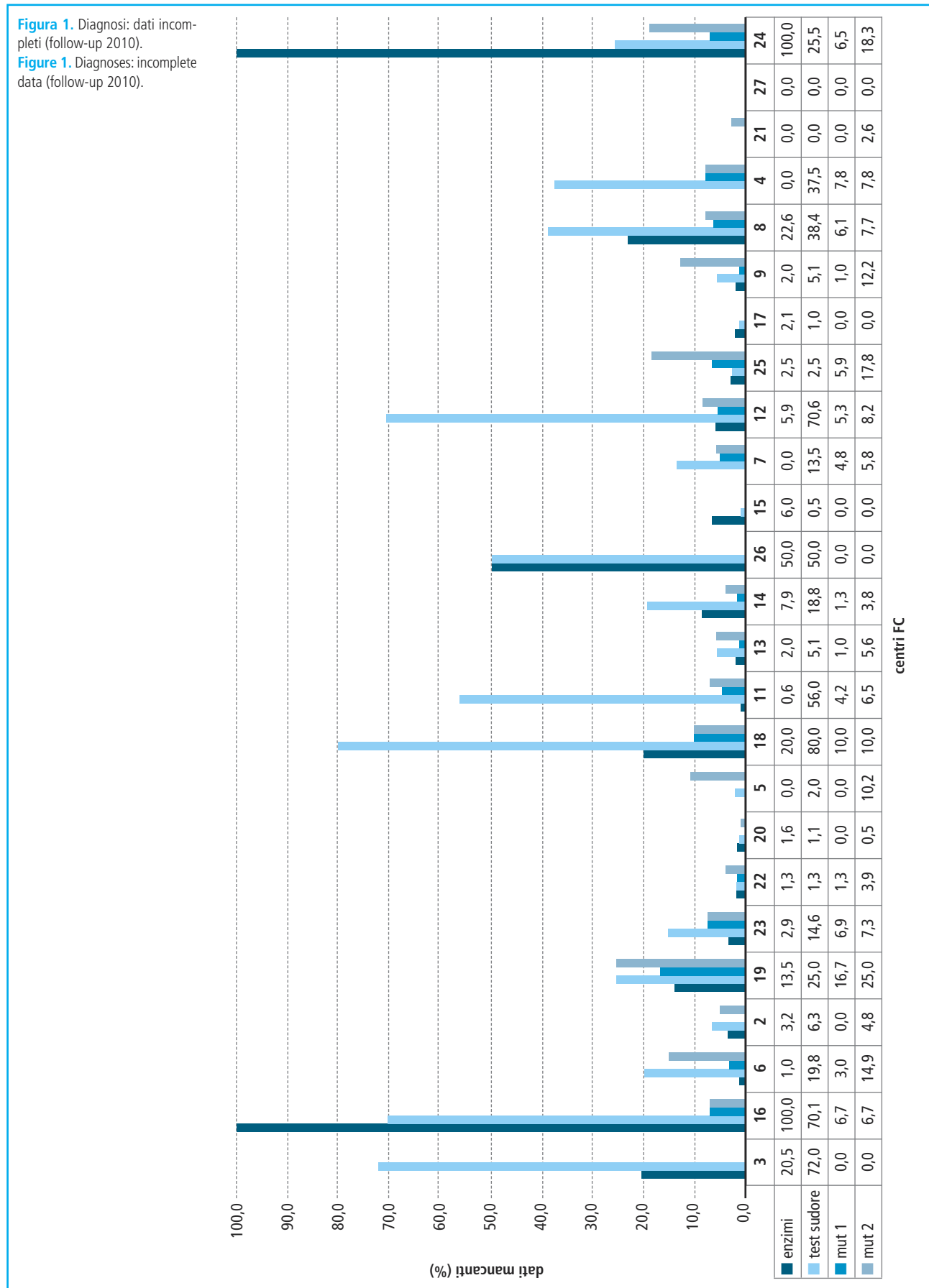
In base ai risultati di questa analisi riteniamo necessario intervenire su più fronti: formare adeguatamente gli operatori che immettono i dati nel RIFC, definire regole univoche di immissione dei dati e attivare una sorveglianza costante sulla qualità dei dati istituendo un gruppo di esperti dedicato.

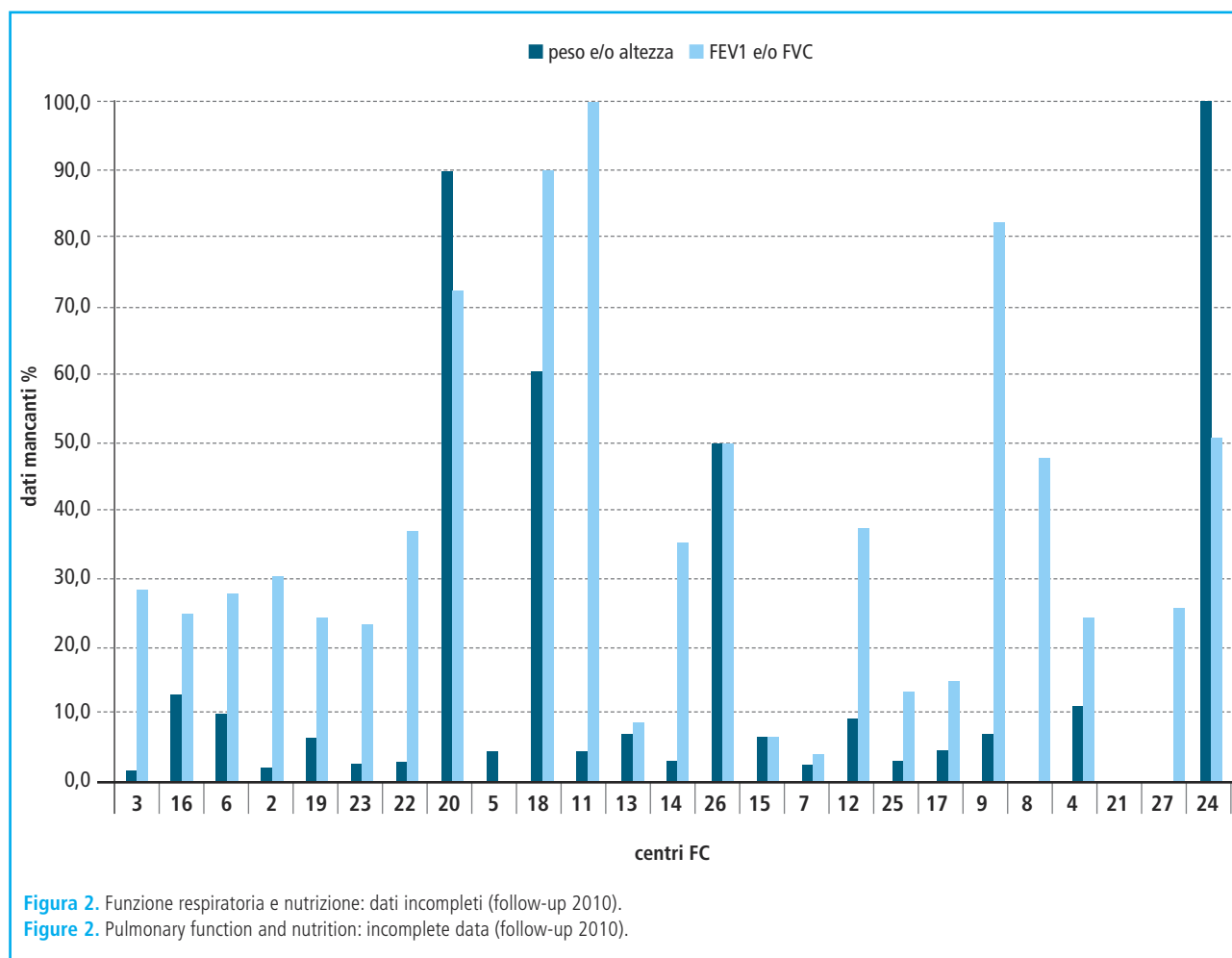
### FOCUS NUTRIZIONE

I principali errori riscontrati per quanto riguarda la nutrizione sono risultati:

- **errore A:** data dei valori auxometrici diversa dalla data della spirometria: tutti i centri, tranne uno, presentano questo errore con frequenze che variano da 1,5% a 100%;
- **errore B:** peso/altezza errato; peso e altezza invertiti: 8 centri presentano questo errore con frequenze che vanno da 0,3% a 2,6%;
- **errore C:** peso con 0 cifre decimali: tutti i centri presentano questo errore con frequenze che variano da 3,8% a 100%;
- **errore D:** dati incompleti: 7 centri presentano questo errore; la frequenza varia da 0,5% a 11,7%;
- **errore E:** peso/altezza = 0: 2 centri presentano questo errore con frequenze di 2,3% e 31,2%.

L'errore A rende impossibile scegliere i parametri da utilizzare per gli studi epidemiologici; l'errore B è verosimilmente dovuto a un errore dell'operatore in fase di inserimento dei





dati; l'errore C denota con quanta accuratezza un centro rileva i parametri auxometrici, il D con quanta precisione un centro effettua il monitoraggio dello stato nutrizionale; l'errore E potrebbe indicare che il dato in realtà è *missing*.

In base ai risultati di questa analisi riteniamo necessari gli interventi suggeriti nel focus funzione respiratoria. Alcuni di questi errori dovrebbero inoltre indurre i centri a rivedere le proprie pratiche assistenziali.

### FOCUS GRAVIDANZE, PATERNITÀ, TRAPIANTI

I principali errori riscontrati nella sezione gravidanze sono:

- **errore A:** *dati incompleti*: 8/25 centri (32%) presentano questo errore con frequenze che vanno da 0,5% a 4,1%;
- **errore B:** *dati incoerenti*: 5/25 centri (20%) presentano questo errore che consiste sempre nel dato *missing* sui nati vivi in caso di gravidanza.

La sezione paternità è risultata esente da errori.

L'unico errore riscontrato nella sezione trapianti riguarda i dati incompleti: 21/25 centri (84%) presentano questo errore.

L'analisi di queste tre sezioni del RIFC ha evidenziato che sono presenti principalmente errori di tipo *missing*. La se-

zione trapianti non ha fatto rilevare errori, forse perché risulta di semplice e rapida compilazione. La sezione trapianti è quella che presenta la più alta percentuale di errori di tipo *missing* che riteniamo possano essere dovuti al fatto che il paziente, dopo il trapianto, viene seguito prevalentemente dal centro trapianti.

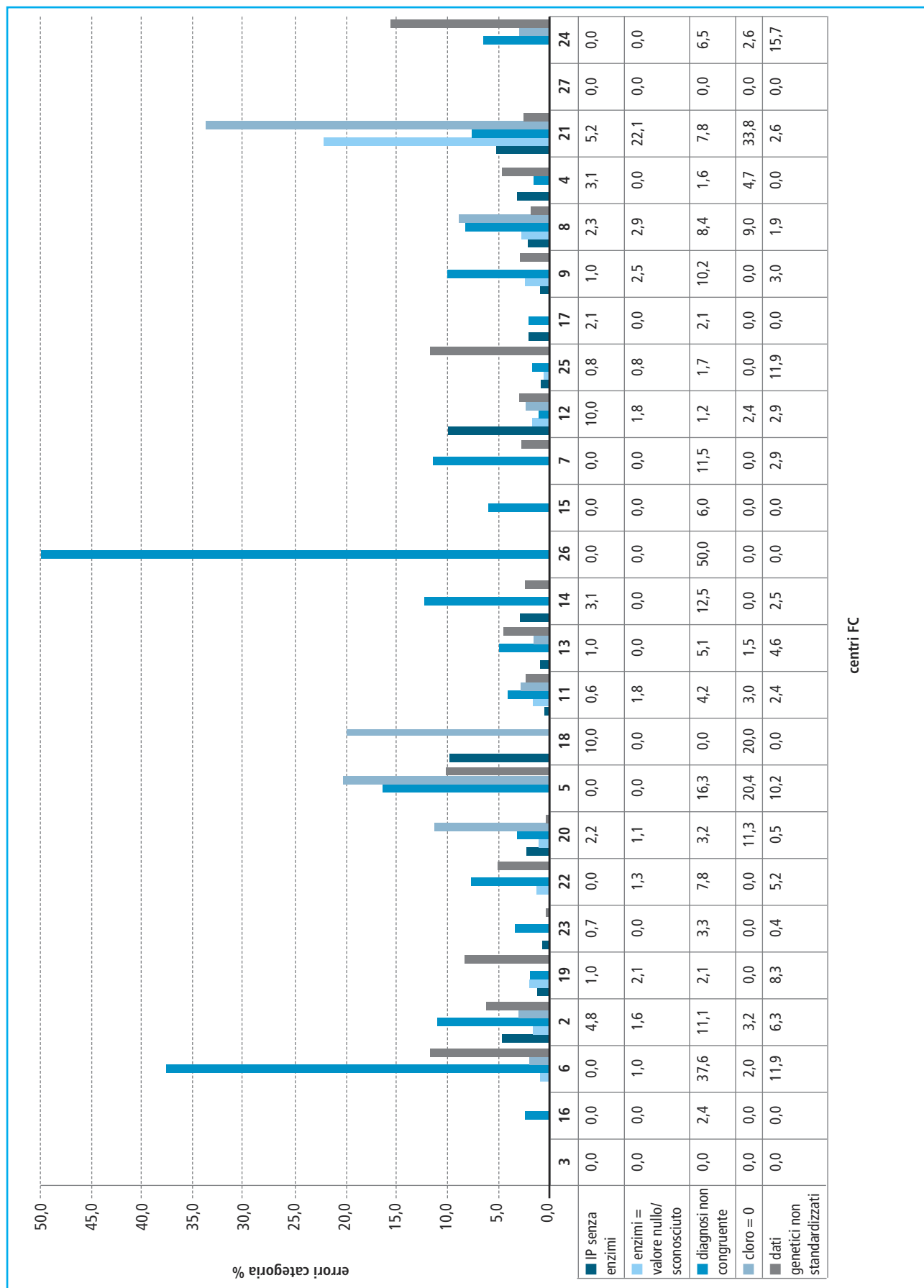
L'alta percentuale di dati *missing* soprattutto nella sezione trapianti mette in luce l'esigenza di modificare l'estrazione dei dati, che devono essere valutati nella loro globalità e non suddivisi per anno. Per recuperare tutti i dati relativi ai trapianti riteniamo inoltre necessario pensare di fare un *merge* tra i dati provenienti dai centri che hanno co-gestito il paziente in lista di trapianto o sottoposto a trapianto: questi dati andranno poi rivalutati a livello centrale.

### FOCUS MICROBIOLOGIA

I dati relativi alla microbiologia vengono estratti dal software in tre sezioni distinte:

- **batteriologia:** contiene i dati di ogni singolo esame microbiologico dei secreti respiratori;
- **microbiologia sintesi:** contiene il dato dell'ultimo esecreto dell'anno;
- **colonizzazione:** contiene i dati relativi allo stato di colonizzazione intermittente e cronica dei singoli batteri.

**Figura 3.** Diagnosi: distribuzione delle 5 categorie di errori per singolo centro (follow-up 2010).  
**Figure 3.** Diagnoses: distribution of the 5 types of errors by centre (follow-up 2010).



centri FC

I principali errori riscontrati nei dati microbiologici sono risultati:

■ **errore A:** *dati mancanti* con una frequenza che varia, da centro a centro, da 0 a 100%;

■ **errore B:** *dati incompleti*: 15/25 centri (60%) presentano questo errore.

Il CQ dei dati microbiologici è complesso in quanto i dati sono presenti in tre sezioni differenti del software. I centri sono obbligati a compilare la sezione colonizzazione, perché questi dati devono essere inviati al registro europeo FC, ma possono scegliere di compilare o la sezione batteriologia o la sezione microbiologia, a seconda che usino il software come cartella clinica o come database. Ciò comporta una enorme difficoltà per valutare la completezza dei dati, ma soprattutto la coerenza degli stessi.

La presenza di segnali di *alert* interni al software nelle tre sezioni relative ai dati microbiologici consentono, già alla fonte, di eliminare diversi errori di coerenza dei dati. Tuttavia l'estrazione dei dati microbiologici avviene per anno e ciò comporta la perdita delle informazioni relative all'anno di colonizzazione, se diverso dall'anno che si sta analizzando.

Il lavoro di controllo di qualità dei dati microbiologici ha messo in luce la necessità di modificare i criteri di estrazione dei dati che giungono all'ISS. Per avere un quadro completo della situazione microbiologica della popolazione FC italiana, i dati microbiologici non possono essere estratti per anno, ma devono essere estratti *in toto*.

### FOCUS TERAPIE, COMPLICANZE

L'unico errore riscontrato nella sezione terapie è rappresentato dai dati *missing* per una o più variabili: 9/25 centri (36%) presentano questo errore con frequenze che vanno da 0,5% a 4,7%.

L'unico errore riscontrato nella sezione complicanze è rappresentato dai dati *missing* per una o più variabili: 12/25 centri (48%) presentano questo errore con frequenze che vanno da 0,3% a 17,7%.

Il CQ dei dati delle sezioni terapie e complicanze ha rivelato una sola tipologia di errore, ovvero il dato *missing*. La sezione terapie risulta meglio compilata della pagina complicanze (dati *missing* nelle terapie sono riscontrati nel 36% dei centri, mentre nel 48% dei centri si rilevano dati *missing* nella sezione complicanze). Non è stato possibile procedere al controllo di qualità per quanto riguarda la coerenza, in quanto l'estrazione dei dati avviene per anno, pertanto complicanze insorte precedentemente all'anno 2010 non possono essere valutate a livello centrale.

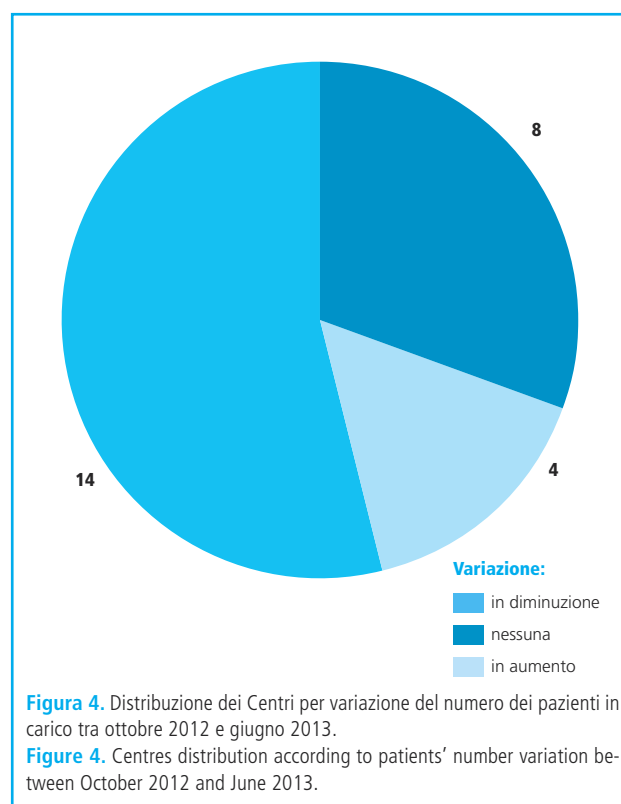
I dati contenuti nelle sezioni terapie e complicanze sono particolarmente importanti perché richiesti anche dal registro europeo e una buona qualità alla fonte comporta un minor rischio di correzioni al controllo sia nazionale sia europeo. Dato che circa la metà dei centri presenta errori di tipo *missing* in queste due sezioni del RIFC, è opportuno formare meglio gli operatori dei centri sui criteri di immissione dei dati.

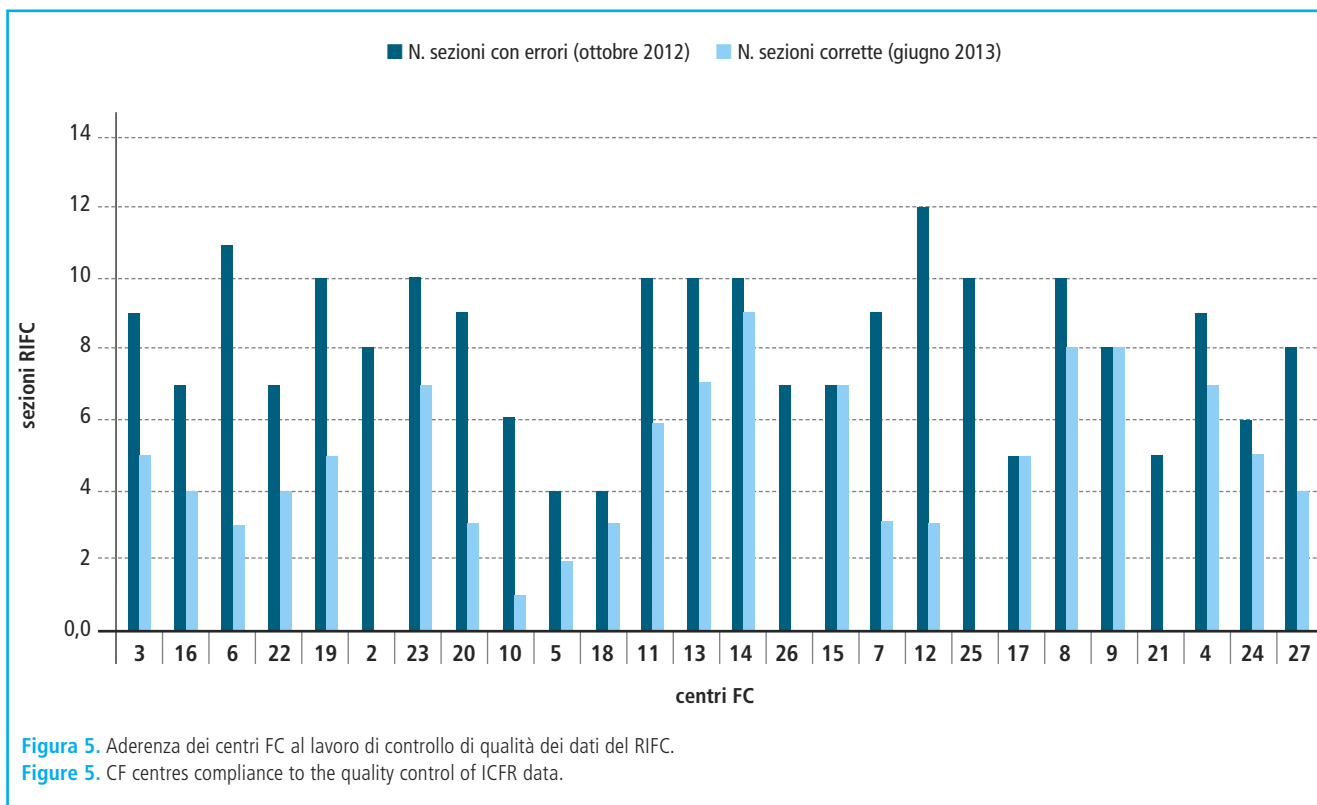
Il lavoro di controllo di qualità dei dati sulle complicanze ha messo in luce la necessità di modificare i criteri di estrazione dei dati che giungono all'ISS. Per avere un quadro completo della situazione complicanze della popolazione FC italiana, i dati non possono essere estratti per anno, ma devono essere estratti *in toto*.

### ADERENZA DEI CENTRI FC AL CONTROLLO DI QUALITÀ DEI DATI

Il controllo qualità dati del RIFC è iniziato nell'agosto 2012 ed è terminato nel mese di aprile 2013. E' stato svolto da un gruppo composto da un informatico e da un esperto di FC. L'analisi ha riguardato i dati inviati dai centri FC italiani per i pazienti in carico (visti per consulenza o cogestiti con altri centri) nell'anno 2010. Abbiamo richiesto un primo invio dei dati a ottobre 2012 e un secondo invio a giugno 2013. La piattaforma web è costruita in modo da indicare con un simbolo colorato lo stato dei dati, per ognuna delle sezioni del RIFC: rosso = errori presenti; verde = errori assenti. Abbiamo messo a confronto la qualità dei dati pervenuti nei due invii e abbiamo valutato sia la quantità di errori ancora residui sia il numero di pazienti censiti da ogni centro FC.

A ottobre 2012 25 centri su 27 hanno inviato i dati del RIFC (pazienti totali: 3.388); a giugno 2013 26 centri su 27 hanno inviato i dati del RIFC (pazienti totali: 4.319). Al secondo invio 14 centri (53,8%) hanno inserito nuovi pazienti; 8 (30,8%) non presentano variazioni nel numero di pazienti registrati; i restanti 4 (15,4%) hanno inviato un numero inferiore di pazienti (figura 4).





Il CQ dei dati del RIFC ha fatto rilevare che:

- due sezioni del RIFC sono sempre esenti da errori: diagnosi e paternità;
- i centri 15, 17, 9 con il secondo invio riescono a sanare tutti gli errori;
- i centri 2, 26, 25, 21 non hanno sanato nessuna delle sezioni RIFC con errori.

Messa a confronto la qualità dei dati pervenuti nei due invii, si rilevano i dati mostrati nella [figura 5](#).

Dall'analisi effettuata si evince che tutti i centri all'invio di ottobre presentavano errori variamente distribuiti nelle sezioni del RIFC. Al secondo invio tuttavia solo tre centri sono riusciti a migliorare i dati in tutte le sezioni del RIFC affette da errori, mostrando un intervento efficace, quattro

non hanno effettuato alcun intervento correttivo (quindi la qualità dei loro dati non risulta migliorata), mentre i restanti mostrano di aver lavorato, in varia misura, al miglioramento della qualità dei loro dati. Più della metà dei centri, inoltre, ha mostrato di essersi impegnata nell'inserimento di nuovi pazienti.

La nostra analisi ha messo in luce che i centri non hanno aderito come richiesto al lavoro di controllo di qualità dei dati del RIFC. Le ragioni potrebbero risiedere in una mancanza di risorse umane da dedicare al RIFC.

Per migliorare l'aderenza dei centri FC al lavoro di controllo di qualità dei dati del RIFC riteniamo che vadano compiuti maggiori sforzi per coinvolgerli maggiormente nel processo di miglioramento.



## Appendice 3 / Appendix 3

### LA TUTELA DELLA PRIVACY E LA CONFIDENZIALITÀ DEL DATO NEL REGISTRO ITALIANO FIBROSI CISTICA PERSONAL DATA PROTECTION AND CONFIDENTIALITY IN THE ITALIAN CYSTIC FIBROSIS REGISTER

Virgilia Toccaceli  
Istituto superiore di sanità, Roma

#### PREMESSA

Per comprendere come si realizza il flusso dei dati nel RIFC da un punto di vista legale è fondamentale illustrare il principio che sottende il funzionamento di questo registro, come anche il funzionamento di altri registri di patologia che non hanno una specifica legge istitutiva. Nel nostro Paese, questo principio impone che la raccolta e l'uso dei dati personali e sensibili (dati clinici) avvenga solo dopo che il paziente abbia fornito uno specifico consenso informato (DLgs 196 del 30 giugno 2003, da qui in poi "Codice privacy"). Il RIFC, quindi, e nella fattispecie i centri FC e l'Istituto superiore di sanità che lo implementano, sono investiti della responsabilità del trattamento dei dati direttamente dal consenso dei singoli pazienti a cui i dati appartengono.

Una evoluzione normativa è in atto in questi ultimi anni. Essa riguarda l'istituzione di registri in ambito di sanità pubblica (L. 17/12/2012 n. 221, che ha convertito, con modificazioni, il DL 179/2012 "Ulteriori misure urgenti per la crescita del Paese" - art 12, commi 10 e 11 e 12). Questa normativa *in itinere* intende dare ad alcuni registri un fondamento di legge e al contempo istituzionalizzare la raccolta e il flusso dei dati. Tutto ciò, verosimilmente, potrà condurre a una affrancatura dalla rigida pratica del consenso informato, lasciando comunque in piedi l'adempimento normativo dell'informativa che dovrà continuare a essere fornita ai pazienti.

Stante l'importanza di tali sistemi di registrazione, da anni riconosciuta a livello epidemiologico e biomedico, l'assenza di una normativa nazionale che li istituisce rappresenta una notevole lacuna nel panorama della sanità pubblica in Italia.

Si auspica il forte impegno del legislatore al riguardo e, a livello inferiore, l'altrettanto forte impegno delle istituzioni sanitarie e di ricerca a fornire un quadro il più dettagliato possibile sulla necessità che l'epidemiologia e la clinica hanno di avvalersi di flussi di dati provenienti dalle raccolte istituzionalizzate di vari soggetti, e sull'esigenza di ufficializzare questi flussi nella maniera più utile ed efficace possibile.<sup>1</sup>

#### UNO SGUARDO ALLE LINEE GUIDA DELL'AUTORITÀ GARANTE DELLA PROTEZIONE DEI DATI PERSONALI

Ciò che l'Autorità garante impone per la tutela dei dati personali, e in particolare di quelli clinici (categoria di dati sensibili), rispondendo al dettato dell'art. 3 del Codice privacy, è una forte attenzione ad alcuni elementi che addirittura precedono lo stesso avvio delle raccolte di dati.<sup>2</sup>

Appare utile, quindi, illustrare i limiti normativi imposti al trattamento dei dati personali e sensibili in un registro di patologia strutturato come il RIFC:

- l'indispensabilità del trattamento dei dati rispetto agli scopi perseguiti;
- la verifica della presenza (o non presenza) di una norma di legge idonea a consentire il trattamento senza il consenso;
- la messa a punto di una specifica informativa sul trattamento da rendere ai pazienti e del relativo consenso qualora il trattamento dei dati non venga imposto da alcuna legge;
- la necessità (documentata) di conservare i dati identificativi dei pazienti anche dopo la fase di acquisizione;
- le modalità di trasmissione dei dati fra gli addetti ai lavori che impediscano a terzi di venire a conoscenza dei dati identificativi dei pazienti;
- il divieto assoluto di diffusione dei dati clinici e di salute;
- il divieto di usare tali dati per scopi diversi da quelli per i quali sono raccolti.

#### IL CONSENSO INFORMATO E LE PROCEDURE DI RACCOLTA E REGISTRAZIONE DEI DATI PERSONALI NEL RIFC

Il RIFC, in accordo con le disposizioni del Codice privacy, ha prodotto un modello di consenso informato per i pazienti. Il modello è stato il frutto del lavoro di esperti nel campo della ricerca epidemiologica e degli aspetti legali che la regolano; questo modello è stato approvato dal comitato scientifico del RIFC e, infine, inviato ai direttori dei centri FC il 14 febbraio 2011. Il consenso informato è stato opportunamente integrato da informazioni riguardanti la partecipazione del RIFC alle attività del Registro eu-

ropeo dei pazienti con fibrosi cistica (EPRCF). Tutto il progetto di collaborazione scientifica che fa da cornice alle attività del RIFC, e con esso i suoi strumenti operativi, tra cui il modulo di consenso informato e la nota informativa per i pazienti, sono stati approvati dal comitato etico dell'Istituto superiore di sanità in data 25 maggio 2011.

Solo dopo la sottoscrizione del consenso informato da parte del paziente che in piena autonomia ha deciso di partecipare al RIFC, i centri clinici possono trasmettere i relativi dati al RIFC (ovvero all'Istituto superiore di sanità). I dati identificativi diretti (nome, cognome, data di nascita completa di giorno, mese e anno) non vengono trasmessi al RIFC; al loro posto viene adottato, per ogni singolo paziente, un codice univoco alfanumerico generato a partire dal codice fiscale, ma che a differenza di questo non è un codice "parlante" e non permette di risalire al paziente. Le chiavi di connessione tra dati identificativi del paziente e codice univoco trasmesso al RIFC sono conosciute solo dal personale incaricato del centro clinico. La ricongiunzione tra codici univoci e dati identificativi del paziente avviene solo per motivate esigenze di tipo tecnico (per esempio, il controllo della trasmissione e/o ricezione di un determinato set di dati), per esigenze relative al controllo di qualità dei dati, o per necessità di comunicazione al paziente (per esempio, eventuali iniziative legate a sperimentazioni di farmaci nell'ambito delle attività del registro europeo).

Il sistema di trasmissioni non permette l'invio dei dati al RIFC se a livello del centro clinico non viene registrata l'avvenuta firma del consenso informato da parte del paziente. La copia originale del consenso informato viene archiviata presso il centro clinico e può essere richiesta per visione dall'Istituto superiore di sanità quale cotitolare del trattamento dati.

Nonostante la normativa di legge sulla tutela dei dati personali non preveda specifiche indicazioni per i dati dei pa-

zienti deceduti (che non abbiano precedentemente firmato un consenso informato per il RIFC), il RIFC ha inteso adottare una procedura di massima garanzia per i dati di questi pazienti. Ha ritenuto, in accordo con i suggerimenti espressi dal Working Party del Parlamento e del Consiglio europei,<sup>3</sup> di produrre un flusso di dati anonimizzato attraverso variabili sintetizzate e standardizzate relative a: data di nascita, data di decesso e città di nascita.

### LA CONFIDENZIALITÀ DEI DATI

Il RIFC garantisce elevati standard di tutela della privacy dei pazienti. La raccolta, il trattamento e l'uso dei dati personali dei pazienti avviene in maniera strettamente confidenziale. Tutti i dati sono raccolti e trattati con sistemi elettronici e protetti da accessi non autorizzati, da perdite accidentali, da danneggiamenti e da possibili comunicazioni illegali, attraverso l'adozione di sistemi di cifratura dei dati e di protezione dell'intero database attraverso sistemi controllati e accesso gerarchizzati.

Queste misure rispondono ai requisiti di legge; in particolare, alle disposizioni contenute nel disciplinare tecnico in materia di misure minime di sicurezza (ex artt. da 33 a 36 del Codice) e nell'Autorizzazione generale al trattamento dei dati genetici (ultima revisione, Autorizzazione n. 8 del 12 dicembre 2013).

Le pubblicazioni prodotte dal RIFC trattano dati aggregati che sono per definizione dati anonimi. Nessuna informazione personale che potrebbe portare alla identificazione di un paziente verrà inclusa nella produzione scientifica del RIFC.

**Nelle pagine seguenti vengono presentati i modelli di nota informativa e di consenso informato del RIFC, sotto forma di una versione per pazienti adulti e una dedicata ai pazienti minorenni.**

### Bibliografia / References

1. Toccaceli V, Masocco M. The use of sensitive data in epidemiology: remarks on the difficulties when interpreting the Italian legislation. *Epidemiol Prev* 2012;36:280-6.
2. Bertiglia G & Toccaceli V. Registri e sorveglianze a confronto con le esigenze di tutela della privacy. Rapporto ISTISAN 14 [in press].
3. The Article 29 Data Protection Working Party was set up under the Directive 95/46/EC of the European Parliament and of the Council of 24 October 1995 on the protection of individuals with regard to the processing of personal data and on the free movement of such data.

(VERSIONE ADULTI)

**NOTA INFORMATIVA  
PER FINALITÀ STATISTICHE E DI RICERCA SCIENTIFICA  
per il  
“REGISTRO ITALIANO FIBROSI CISTICA”  
e  
Autorizzazione al  
Trattamento dei dati personali\*  
(\*art. 13 D.lgs.30 giugno 2003, n°196)**

(COPIA PER IL PAZIENTE)

Gentile Paziente,

i Centri Regionali di Riferimento (CRR FC) ed i Servizi di Supporto per la Fibrosi Cistica (SS FC) Italiani hanno stipulato un accordo di collaborazione scientifica con l’**Istituto Superiore di Sanità**, Ente pubblico di ricerca. Questa collaborazione, che prende il nome di **Registro Italiano Fibrosi Cistica (RIFC)**, è finalizzata al monitoraggio e allo studio di questa patologia. Per realizzare tale collaborazione ogni Centro invia annualmente al RIFC, previo consenso del paziente e nel rispetto della normativa vigente sulla privacy e la confidenzialità dei dati, alcune informazioni non nominative tratte dalla sua cartella clinica, quali: sesso, età, regione di nascita e di residenza, età alla diagnosi e modalità di diagnosi, stato clinico del paziente, tipizzazione genetica in relazione alla Fibrosi Cistica.

Il RIFC utilizza, quindi, i dati raccolti per studiare la diffusione della malattia, le sue caratteristiche, l’evoluzione dell’efficacia delle cure, la sopravvivenza e la qualità di vita dei pazienti. Queste ricerche sono un importante strumento conoscitivo anche per la pianificazione a livello territoriale dell’assistenza socio-sanitaria necessaria in ogni Centro FC e per i processi valutativi degli interventi effettuati.

Le potenzialità del RIFC potranno essere realizzate appieno solo se effettivamente tutti i pazienti con Fibrosi Cistica, in cura presso uno qualsiasi dei Centri Regionali di riferimento o dei Servizi di Supporto per la Fibrosi Cistica, acconsentiranno al trattamento dei propri dati per le finalità del RIFC.

Il RIFC ha ottenuto l’approvazione del Comitato etico dell’istituto Superiore di Sanità in data: 25 maggio 2011.

Il RIFC aderisce, inoltre, al **Registro Europeo Fibrosi Cistica (ECFSPR)**, che persegue le medesime finalità di ricerca epidemiologica del Registro Italiano, nel contesto più ampio riferito alle popolazioni europee e di altri paesi extra-europei aderenti (Es. Israele, Bielorussia, ecc). Questa ulteriore collaborazione prevede, quindi, sempre previo consenso del paziente, l’invio da parte del RIFC al Registro Europeo delle informazioni cliniche e demografiche raccolte, non nominative, sempre nel rispetto della normativa vigente in tema di trattamento dati.

Il Registro Europeo ha, inoltre, una sua ulteriore finalità che consiste nell’individuare potenziali partecipanti a futuri studi clinici. Il Registro Europeo non conosce i nominativi dei pazienti poiché i dati vengono inviati solo con dei codici. Nel futuro, se il Registro Europeo individuasse un “potenziale partecipante” per uno studio clinico, segnalerà il codice di questo potenziale partecipante all’Istituto Superiore di Sanità che, a sua volta, comunicherà la richiesta al Centro FC a cui il codice risulta collegato.

Solo il Centro FC sarà, infine, in grado di ricongiungere il codice ad un nominativo e quindi identificare e contattare il paziente, illustrargli le finalità e le modalità della partecipazione e richiedere uno specifico consenso per questa partecipazione. Chi decidesse di entrare in uno studio clinico non avrà necessità di fare degli spostamenti all’estero.

Se Lei acconsentirà, i suoi dati clinici e demografici privati del nome e cognome, della data di nascita e del codice fiscale dotati di un codice univoco che non permette l’identificazione (se non al personale del Centro che li ha raccolti), saranno inviati all’Istituto Superiore di Sanità ed utilizzati per fini statistici e di ricerca scientifica per la realizzazione delle finalità del RIFC e, tramite l’Istituto Superiore di Sanità, al Registro Europeo (ECFSPR).

Lei ha il **diritto di ritirare il suo consenso** in qualsiasi momento, senza fornire alcuna giustificazione, avendo certezza che questo non porterà per Lei alcuna discriminazione e/o danno alla cura. Se Lei ritirerà il suo consenso, i suoi dati personali registrati negli archivi dedicati alle “finalità di ricerca scientifica” verranno distrutti.

Lei può esercitare il suo diritto al ritiro inviando una richiesta scritta al Responsabile del Centro Regionale di Riferimento Fibrosi Cistica:

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

A questo riguardo si rimanda ai diritti del partecipante di cui all’art. 7 del D.lgs. 196/2003.

./..

1. L'interessato ha diritto di ottenere la conferma dell'esistenza o meno di dati personali che lo riguardano, anche se non ancora registrati, e la loro comunicazione in forma intelligibile.
2. L'interessato ha diritto di ottenere l'indicazione:
  - a. dell'origine dei dati personali;
  - b. delle finalità e modalità del trattamento;
  - c. della logica applicata in caso di trattamento effettuato con l'ausilio di strumenti elettronici;
  - d. degli estremi identificativi del titolare, dei responsabili e del rappresentante designato ai sensi dell'art. 5 comma2;
  - e. Dei soggetti o delle categorie di soggetti ai quali i dati personali possono essere comunicati o che possono venire a conoscenza in qualità di Rappresentante designato nel territorio dello Stato, di Responsabili o di Incaricati.
3. L'interessato ha diritto di ottenere:
  - a. l'aggiornamento, la rettificazione ovvero, quando vi ha interesse, l'integrazione dei dati;
  - b. la cancellazione, la trasformazione in forma anonima o il blocco dei dati trattati in violazione di legge, compresi quelli di cui non è necessaria la conservazione in relazione agli scopi per i quali i dati sono stati raccolti o successivamente trattati;
  - c. l'attestazione che le operazioni di cui alle lettere a) e b) sono state portate a conoscenza, anche per quanto riguarda il loro contenuto, di coloro ai quali i dati sono stati comunicati o diffusi, eccettuato il caso in cui tale adempimento si rivela impossibile o comporta un impiego di mezzi manifestamente sproporzionato rispetto al diritto tutelato.
4. L'interessato ha diritto di opporsi in tutto o in parte:
  - a. per motivi legittimi al trattamento dei dati personali che lo riguardano, ancorché pertinenti allo scopo della raccolta;
  - b. al trattamento di dati personali che lo riguardano a fini di invio di materiale pubblicitario o di vendita diretta o per il compimento di ricerche di mercato o di comunicazione commerciale.

Tutte le informazioni raccolte saranno trattate nel rispetto della normativa Italiana sulla tutela dei dati personali e sensibili (D.lgs. 196/2003).

I dati clinici, sanitari e demografici saranno trattati anche elettronicamente con i criteri che realizzano la massima riservatezza, nel rispetto delle norme di sicurezza per gli archivi informatici e cartacei dettate dal D.lgs 196/03, dal Codice Deontologico per la ricerca scientifica (2004) e dall'Autorizzazione al trattamento dei dati genetici (Autorità Garante, 2007).

Tutti i dati saranno resi anonimi: questo vuol dire che verranno conservati separatamente da quelli identificativi (nome, cognome, ecc) e sarà loro assegnato un codice composto di numeri e lettere che di per sé non permette di identificare direttamente i partecipanti. Le chiavi di connessione tra i codici e i dati identificativi verranno conservate nel rispetto delle misure di sicurezza per la tutela della privacy e della confidenzialità dei dati previste dalla normativa sopra indicata. Solo i Responsabili e gli Incaricati del Trattamento del Centro FC (il personale medico e sanitario coinvolto nella collaborazione con il RIFC) saranno in grado e potranno ricollegare i codici ai dati identificativi per esclusive finalità tecniche di controllo dati, controllo di qualità e/o per finalità sanitarie che riguardassero direttamente le persone interessate.

I dati clinici, sanitari e demografici non potranno essere mai comunicati a terzi fuori dalla collaborazione scientifica del RIFC e dell'ECFSPR, né potranno essere utilizzati per fini di lucro. Per le finalità statistiche e di ricerca scientifica, i dati raccolti e i risultati prodotti saranno pubblicati in forma aggregata, quindi rigorosamente anonima, su riviste scientifiche nazionali ed internazionali dal RIFC e/o dai Centri di Riferimento (per studi specifici, approvati dal Comitato Scientifico del RIFC) e nei Rapporti Annuali, o con qualunque altra cadenza che si ritenesse necessaria, del RIFC.

**TITOLARI DEL TRATTAMENTO DATI PERSONALI:**

- L'OSPEDALE O ENTE IN CUI INSISTE IL CENTRO REGIONALE DI RIFERIMENTO (a questo proposito ogni centro ha il dovere di verificare chi per loro è Titolare)

e

- L'ISTITUTO SUPERIORE DI SANITÀ  
V.le Regina Elena, 299 - 00161 Roma

**RESPONSABILI PER IL TRATTAMENTO DATI PERSONALI:**

per il **Centro Regionale Fibrosi Cistica** è:  
(INDICARE IL RUOLO CHE RICOPRE NEL CENTRO LA FIGURA CHE VIENE INDIVIDUATA COME RESPONSABILE DEL TRATTAMENTO DATI PERSONALI, questa individuazione ha a che vedere con la politica adottata dall'Ospedale e/o ente dove insiste il Centro o Servizio FC)

[INDIRIZZO]  
[TELEFONO]  
[E-MAIL]

per l'**Istituto Superiore di Sanità** è:

[INDIRIZZO]  
[TELEFONO]  
[E-MAIL]

per il **Registro Europeo** è:

[INDIRIZZO]  
[TELEFONO]  
[E-MAIL]

**DICHIARAZIONE DI CONSENSO**

(COPIA PER IL PARTECIPANTE)

Io sottoscritto \_\_\_\_\_

nato a: \_\_\_\_\_ il: \_\_\_\_\_, presa visione di quanto sopra illustrato nella nota informativa,

esprimo il mio consenso a partecipare al Registro Italiano Fibrosi Cistica.

e

ai sensi del D.lgs 30/06/2003 n196, esprimo il mio consenso:

al trattamento dei miei dati personali e sensibili da parte del **Centro Regionale Fibrosi Cistica** [DENOMINAZIONE] e dell' **Istituto Superiore di Sanità** per le finalità del **Registro Italiano Fibrosi Cistica** (RIFC)

SI  NO;

ed inoltre,

al trattamento dei miei dati personali e sensibili da parte dell'Istituto Superiore di Sanità per il **Registro Europeo Fibrosi Cistica** (ECFSPR)

SI  NO;

Data \_\_\_\_\_

FIRMA

\_\_\_\_\_

**Dichiarazione del medico responsabile della raccolta dei consensi**

Io sottoscritto [NOME COGNOME], confermo ed attesto, in modo contestuale alla sottoscrizione della persona consenziente, che la stessa, a mio avviso, ha interamente compreso tutto quanto sopra esposto.

Data \_\_\_\_\_

FIRMA

\_\_\_\_\_

(VERSIONE MINORENNI)

**NOTA INFORMATIVA  
PER FINALITÀ STATISTICHE E DI RICERCA SCIENTIFICA  
per il  
“REGISTRO ITALIANO FIBROSI CISTICA”  
e  
Autorizzazione al  
Trattamento dei dati personali\*  
(\*art. 13 D.lgs.30 giugno 2003, n°196)**

(COPIA PER IL/I GENITORE/I)

Gentile/i Genitore/i,

i Centri Regionali di Riferimento (CRR FC) ed i Servizi di Supporto per la Fibrosi Cistica (SS FC) Italiani hanno stipulato un accordo di collaborazione scientifica con l'**Istituto Superiore di Sanità**, Ente pubblico di ricerca. Questa collaborazione, che prende il nome di **Registro Italiano Fibrosi Cistica** (RIFC), è finalizzata al monitoraggio e allo studio di questa patologia. Per realizzare tale collaborazione ogni Centro invia annualmente al RIFC - previo consenso che per il paziente minore viene fornito dal/i genitore/i<sup>(1)</sup> - nel rispetto della normativa vigente sulla privacy e la confidenzialità dei dati, alcune informazioni non nominative tratte dalla cartella clinica del paziente, quali: sesso, età, regione di nascita e di residenza, età alla diagnosi e modalità di diagnosi, stato clinico del paziente, tipizzazione genetica in relazione alla Fibrosi Cistica.

Il RIFC utilizza, quindi, i dati raccolti per studiare la diffusione della malattia, le sue caratteristiche, l'evoluzione dell'efficacia delle cure, la sopravvivenza e la qualità di vita dei pazienti. Queste ricerche sono un importante strumento conoscitivo anche per la pianificazione a livello territoriale dell'assistenza socio-sanitaria necessaria in ogni Centro FC e per i processi valutativi degli interventi effettuati.

Le potenzialità del RIFC potranno essere realizzate appieno solo se effettivamente tutti i pazienti con Fibrosi Cistica, in cura presso uno qualsiasi dei Centri Regionali di riferimento o dei Servizi di Supporto per la Fibrosi Cistica, acconsentiranno al trattamento dei propri dati per le finalità del RIFC.

Il RIFC ha ottenuto l'approvazione del Comitato etico dell'Istituto Superiore di Sanità in data: 25 maggio 2011.

Il RIFC aderisce, inoltre, al **Registro Europeo Fibrosi Cistica (ECFSPR)**, che persegue le medesime finalità di ricerca epidemiologica del Registro Italiano, nel contesto più ampio riferito alle popolazioni europee e di altri paesi extra-europei aderenti (Es. Israele, Bielorussia, ecc). Questa ulteriore collaborazione prevede, quindi, sempre previo consenso del/i genitore/i per il paziente minore, l'invio da parte del RIFC al Registro Europeo delle informazioni cliniche e demografiche raccolte, non nominative, sempre nel rispetto della normativa vigente in tema di trattamento dati.

Il Registro Europeo ha, inoltre, una sua ulteriore finalità che consiste nell'individuare potenziali partecipanti a futuri studi clinici. Il Registro Europeo non conosce i nominativi dei pazienti poiché i dati vengono inviati solo con dei codici. Nel futuro, se il Registro Europeo individuasse un "potenziale partecipante" per uno studio clinico, segnalerà il codice di questo potenziale partecipante all'Istituto Superiore di Sanità che, a sua volta, comunicherà la richiesta al Centro FC a cui il codice risulta collegato. Solo il Centro FC sarà, infine, in grado di ricongiungere il codice ad un nominativo e quindi identificare e contattare il/i genitore/i del paziente minore, illustrare le finalità e le modalità della partecipazione e richiedere uno specifico consenso per questa partecipazione. Chi decidesse di entrare in uno studio clinico non avrà necessità di fare degli spostamenti all'estero.

Se Lei/voi acconsentirà/ete, i dati clinici e demografici di suo/a vostro/a figlio/a privati del nome e cognome, della data di nascita e del codice fiscale, dotati di un codice univoco che non permette l'identificazione (se non al personale del Centro che li ha raccolti), saranno inviati all'Istituto Superiore di Sanità ed utilizzati per fini statistici e di ricerca scientifica per la realizzazione delle finalità del RIFC e, tramite l'Istituto Superiore di Sanità, al Registro Europeo (ECFSPR).

Lei/voi ha/avete il **diritto di ritirare il suo/vostro consenso** in qualsiasi momento, senza fornire alcuna giustificazione, avendo certezza che questo non porterà per suo/a vostro/a figlio/a alcuna discriminazione e/o danno alla cura. Se Lei/Voi ritirerà/ete il suo/vostro consenso, i dati personali di suo/a vostro/a figlio/a registrati negli archivi dedicati alle "finalità di ricerca scientifica" verranno distrutti.

./..



Lei/voi può/potete esercitare il diritto al ritiro inviando una richiesta scritta al Responsabile del Centro Regionale di Riferimento Fibrosi Cistica:

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

A questo riguardo si rimanda ai diritti del partecipante di cui all'art. 7 del D.lgs. 196/2003.

1. L'interessato ha diritto di ottenere la conferma dell'esistenza o meno di dati personali che lo riguardano, anche se non ancora registrati, e la loro comunicazione in forma intelligibile.
2. L'interessato ha diritto di ottenere l'indicazione:
  - a. dell'origine dei dati personali;
  - b. delle finalità e modalità del trattamento;
  - c. della logica applicata in caso di trattamento effettuato con l'ausilio di strumenti elettronici;
  - d. degli estremi identificativi del titolare, dei responsabili e del rappresentante designato ai sensi dell'art. 5 comma 2;
  - e. dei soggetti o delle categorie di soggetti ai quali i dati personali possono essere comunicati o che possono venire a conoscenza in qualità di Rappresentante designato nel territorio dello Stato, di Responsabili o di Incaricati.
3. L'interessato ha diritto di ottenere:
  - a. l'aggiornamento, la rettificazione ovvero, quando vi ha interesse, l'integrazione dei dati;
  - b. la cancellazione, la trasformazione in forma anonima o il blocco dei dati trattati in violazione di legge, compresi quelli di cui non è necessaria la conservazione in relazione agli scopi per i quali i dati sono stati raccolti o successivamente trattati;
  - c. l'attestazione che le operazioni di cui alle lettere a) e b) sono state portate a conoscenza, anche per quanto riguarda il loro contenuto, di coloro ai quali i dati sono stati comunicati o diffusi, eccettuato il caso in cui tale adempimento si rivela impossibile o comporta un impiego di mezzi manifestamente sproporzionato rispetto al diritto tutelato.
4. L'interessato ha diritto di opporsi in tutto o in parte:
  - a. per motivi legittimi al trattamento dei dati personali che lo riguardano, ancorché pertinenti allo scopo della raccolta;
  - b. al trattamento di dati personali che lo riguardano a fini di invio di materiale pubblicitario o di vendita diretta o per il compimento di ricerche di mercato o di comunicazione commerciale.

Tutte le informazioni raccolte saranno trattate nel rispetto della normativa Italiana sulla tutela dei dati personali e sensibili (D.lgs. 196/2003).

I dati clinici, sanitari e demografici saranno trattati anche elettronicamente con i criteri che realizzano la massima riservatezza, nel rispetto delle norme di sicurezza per gli archivi informatici e cartacei dettate dal D.lgs 196/03, dal Codice Deontologico per la ricerca scientifica (2004) e dall'Autorizzazione al trattamento dei dati genetici (Autorità Garante, 2007).

Tutti i dati saranno resi anonimi: questo vuol dire che verranno conservati separatamente da quelli identificativi (nome, cognome, ecc) e sarà loro assegnato un codice composto di numeri e lettere che di per sé non permette di identificare direttamente i partecipanti. Le chiavi di connessione tra i codici e i dati identificativi verranno conservate nel rispetto delle misure di sicurezza per la tutela della privacy e della confidenzialità dei dati previste dalla normativa sopra indicata. Solo i Responsabili e gli Incaricati del Trattamento del Centro FC (il personale medico e sanitario coinvolto nella collaborazione con il RIFC) saranno in grado e potranno ricollegare i codici ai dati identificativi per esclusive finalità tecniche di controllo dati, controllo di qualità e/o per finalità sanitarie che riguardassero direttamente le persone interessate.

I dati clinici, sanitari e demografici non potranno essere mai comunicati a terzi fuori dalla collaborazione scientifica del RIFC e dell'ECFSPR, né potranno essere utilizzati per fini di lucro. Per le finalità statistiche e di ricerca scientifica, i dati raccolti e i risultati prodotti saranno pubblicati in forma aggregata, quindi rigorosamente anonima, su riviste scientifiche nazionali ed internazionali dal RIFC e/o dai Centri di Riferimento (per studi specifici, approvati dal Comitato Scientifico del RIFC) e nei Rapporti Annuali, o con qualunque altra cadenza che si ritenesse necessaria, del RIFC.

(1) Esprime il consenso chi esercita legalmente la potestà sul minore.

#### **TITOLARI DEL TRATTAMENTO DATI PERSONALI:**

- L'OSPEDALE O ENTE IN CUI INSISTE IL CENTRO REGIONALE DI RIFERIMENTO  
(a questo proposito ogni centro ha il dovere di verificare chi per loro è Titolare)

e

- L'ISTITUTO SUPERIORE DI SANITÀ  
V.le Regina Elena, 299  
00161 Roma

./..



**RESPONSABILI PER IL TRATTAMENTO DATI PERSONALI:**

per il **Centro Regionale Fibrosi Cistica** è:

(INDICARE IL RUOLO CHE RICOPRE NEL CENTRO LA FIGURA CHE VIENE INDIVIDUATA COME RESPONSABILE DEL TRATTAMENTO DATI PERSONALI, questa individuazione ha a che vedere con la politica adottata dall'Ospedale e/o ente dove insiste il Centro o Servizio FC)

[INDIRIZZO]

[TELEFONO]

[E-MAIL]

per l'**Istituto Superiore di Sanità** è:

[INDIRIZZO]

[TELEFONO]

[E-MAIL]

Responsabile del Trattamento dei dati personali per il **Registro Europeo** è:  
The Executive Director of the European Cystic Fibrosis Society Patient Registry

[INDIRIZZO]

[TELEFONO]

[E-MAIL]

DICHIARAZIONE DI CONSENSO

(COPIA PER IL/I GENITORE/I)

Io sottoscritta \_\_\_\_\_

Nata a: \_\_\_\_\_ il: \_\_\_\_\_, presa visione di quanto sopra illustrato nella nota informativa,  
e

Io sottoscritto \_\_\_\_\_

nato a: \_\_\_\_\_ il: \_\_\_\_\_, presa visione di quanto sopra illustrato nella nota informativa,

esprimo/iamo il mio/nostro consenso per la partecipazione al Registro Italiano Fibrosi Cistica di mio/a/ nostro/s figlio/a: \_\_\_\_\_ nato/ a: \_\_\_\_\_ il: \_\_/\_\_/\_\_\_\_, su cui esercito/iamo la patria potestà;

e

ai sensi del D.lgs 30/06/2003 n196, esprimo/iamo il mio/nostro consenso:

al trattamento dei dati personali e sensibili di mio/a nostro/a figlio/a da parte del **Centro Regionale Fibrosi Cistica** [DENOMINAZIONE] e dell' **Istituto Superiore di Sanità** per le finalità del **Registro Italiano Fibrosi Cistica** (RIFC).

SI  NO;

ed inoltre,

al trattamento dei dati personali e sensibili di mio/a nostro/a figlio/a da parte dell'Istituto Superiore di Sanità per il **Registro Europeo Fibrosi Cistica** (ECFSPR)

SI  NO;

Data \_\_\_\_\_

FIRMA/E

\_\_\_\_\_

**Dichiarazione del medico responsabile della raccolta dei consensi**

Io sottoscritto [NOME COGNOME], confermo ed attesto, in modo contestuale alla sottoscrizione della/e persona/e consenziente/i, che la/le stessa/e, a mio avviso, ha/hanno interamente compreso tutto quanto sopra esposto e che il/la minore<sup>(2)</sup> ha preso parte alla informativa da me fornita e ha/non ha [BARRARE L' ESPRESSIONE CHE NON INTERESSA] espresso personale diniego o perplessità riguardo la propria partecipazione al RIFC e al ECFSPR.

Data \_\_\_\_\_

FIRMA/E

\_\_\_\_\_

(2) E' auspicabile la presenza del minore che abbia compiuto i 12 anni di età, durante la raccolta del consenso informato.



# ABBONAMENTI 2016 A CIASCUNO IL SUO



	E&P ON-LINE + SUPPL ON-LINE	E&P ON-LINE + E&P CARTA + SUPPL ON-LINE	E&P ON-LINE + E&P CARTA + SUPPL CARTA
<b>PRIVATI ITALIA</b>			
1 anno	72 €	80 €	95 €
2 anni	135 €	150 €	180 €
3 anni	190 €	210 €	250 €
<b>ENTI ITALIA AD ACCESSO UNICO</b>			
ENTI ITALIA AD ACCESSO MULTIPLO: ABBONAMENTI DA CONCORDARE CON L'EDITORE			
1 anno	148 €	155 €	170 €
2 anni	275 €	290 €	320 €
3 anni	390 €	410 €	450 €
<b>ENTI ESTERO</b>			
1 anno	165 €	180 €	210 €
2 anni	310 €	335 €	395 €
3 anni	425 €	475 €	555 €
<b>PRIVATI ESTERO</b>			
1 anno	85 €	100 €	130 €
2 anni	160 €	190 €	245 €
3 anni	225 €	265 €	350 €

## PROMOZIONI 2016

**PER GIOVANI EPIDEMIOLOGI:** abbonamento on line a **45 euro** per gli under 30.

**PER GENEROSI EPIDEMIOLOGI GIÀ ABBONATI A E&P:** regala un abbonamento a E&P per il 2016. Costa solo **50 euro** per l'edizione on line e **60 euro** per avere anche il cartaceo. Ovviamente, l'abbonamento sarà accompagnato da un biglietto che svelerà l'identità del donatore per fare una gran bella figura e nello stesso tempo aiutare E&P.

**PER EPIDEMIOLOGI "CONTAGIOSI":** se ti piace E&P e fai sottoscrivere due nuovi abbonamenti a chi non conosce la rivista o non è più abbonato da almeno due anni, il tuo abbonamento o il tuo **rinnovo è gratuito**.

## EPIDEMIOLOGIA & PREVENZIONE

### MODALITÀ DI ABBONAMENTO PER IL 2016

ABBONAMENTO ANNUO A PARTIRE DAL PRIMO NUMERO RAGGIUNGIBILE

\_\_\_/\_\_\_/\_\_\_

**DATA**                      **TIPO DI ABBONAMENTO**                      **EURO**

**MODALITÀ DI PAGAMENTO**

**VERSAMENTO**  
a mezzo conto corrente postale n. 55195440  
intestato a Inferenze scarl,  
via Ricciarelli 29, 20148 Milano  
(allegare la ricevuta di versamento)

**PAYPAL:** sul sito [www.epiprev.it](http://www.epiprev.it)

**BONIFICO BANCARIO**  
UNIPOL BANCA, P.za Wagner 8, 20145 Milano  
IBAN IT 53 P 03127 01600 0000 0000 3681  
intestato a Inferenze scarl,  
via Ricciarelli 29, 20148 Milano  
(allegare la contabile)

**CARTA DI CREDITO:**  American Express  Carta Si  Master Card  Eurocard  VISA

COGNOME E NOME \_\_\_\_\_

AZIENDA \_\_\_\_\_

INDIRIZZO \_\_\_\_\_

CAP / LOCALITÀ / PROVINCIA \_\_\_\_\_

TEL. / FAX \_\_\_\_\_

E-MAIL \_\_\_\_\_

NUMERO \_\_\_\_\_                      SCADENZA \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_                      COD.CV2 (ULTIME TRE CIFRE STAMPATE SUL RETRO DELLA CARTA) \_\_\_\_\_

FIRMA \_\_\_\_\_

e&po

€ 13,50