

supplemento 1  
numero **1** anno 42  
gennaio  
febbraio  
2018



# EPIDEMIOLOGIA & PREVENZIONE

Rivista dell'Associazione italiana di epidemiologia

## A CURA DI/EDITED BY:

Barbara Giordani, Annalisa Amato, Fabio Majo,  
Gianluca Ferrari, Serena Quattrucci, Laura Minicucci,  
Rita Padoan, Giovanna Floridia, Gianna Puppo Fornaro,  
Domenica Taruscio, Marco Salvatore



## REGISTRO ITALIANO FIBROSI CISTICA RAPPORTO 2011-2014

Italian Cystic Fibrosis Registry  
Report 2011-2014



# EPIDEMIOLOGIA & PREVENZIONE

Rivista dell'Associazione italiana di epidemiologia

Rivista fondata da **Giulio A. Maccacaro**

**ANNO 42 (1) 2018**

**Epidemiologia & Prevenzione**  
è indicizzata in **Medline, Scopus,**  
**Science Citation Index Expanded,**  
**Journal Citation Reports/Science Edition**

**Pubblicazione bimestrale Registrazione**  
**del Tribunale di Milano**

n. 239/1977 Spedizione in AP - 45% - art. 2 comma 20b  
legge 662/96 - Milano

**Iscrizione al Registro degli Operatori**  
**di Comunicazione (roc) n. 11747**

**Una copia della rivista: 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:** Andrea Micheli  
**Direttore scientifico:** Francesco Forastiere  
**Past director:** Benedetto Terracini, Eugenio Paci  
**Direttrice responsabile:** Maria Luisa Clementi

**Direzione scientifica**

Fabio Barbone, Annibale Biggeri, Marina Davoli, Lorenzo Richiardi,  
Giuseppe Traversa, Roberta Pirastu, Riccardo Capocaccia

**Segreteria di redazione:**

via Giusti 4, 21053 - Castellanza (VA)  
e-mail: [epiprev@inferenze.it](mailto:epiprev@inferenze.it); telefono: 0331-482187

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

**Impaginazione:** Giovanna Smiriglia

**Immagine di copertina:** [dip/shutterstock.com](http://dip/shutterstock.com)

**Direzione associata:**

Nerina Agabiti, Claudia Agnoli, Laura Amato, Carla Ancona, Anita Andreano, Michela Baccini, Lisa Bauleo, Fabrizio Bianchi, Luigi Bisanti, Silvia Candela, Nicola Caranci, Michele Carugno, Andrea Carvelli, Anna Castiglione, Dolores Catelan, Paolo Chiodini, Dario Consonni, Carmen D'Amore, Giuseppe Delvecchio, Chiara di Girolamo, Chiara Donfrancesco, Fabrizio Faggiano, Annunziata Faustini, Chiara Fedato, Gianluigi Ferrante, Claudia Galassi, Simona Giampaoli, Paolo Giorgi Rossi, Maria Teresa Greco, Vittorio Krogh, Pier Luigi Lopalco, Sara Maio, Michele Marra, Francesca Mataloni, Flavia Mayer, Elisabetta Meneghini, Paola Michelozzi, Marta Ottone, Barbara Pacelli, Eva Pagano, Salvatore Panico, Elena Parmelli, Davide Petri, Donella Puliti, Andrea Ranzi, Matteo Renzi, Fulvio Ricceri, Giuseppe Ru, Antonio Giampiero Russo, Carlotta Sacerdote, Flavia Santi, Matteo Scortichini, Vittorio Simeon, Massimo Stafoggia, Antonia Stazi, Saverio Stranges, Maurizio Trevisan, Francesco Trotta, Nicola Vanacore, Martina Ventura, Giovanni Viegi, Nicolàs Zengarini

**Comitato editoriale:**

**AIE:** Roberta Pirastu, Salvatore Scondotto, Michela Baccini, Francesco Barone Adesi, Laura Bonvicini, Giulia Cesaroni, Eva Pagano, Roberto Pasetto, Nicolàs Zengarini  
**Impresa sociale E&P Giulio A. Maccacaro:** Franco Berrino, Luigi Bisanti, Annibale Biggeri, Paolo Chiodini, Gemma Gatta, Enzo Merler, Franco Merletti, Salvatore Panico, Silvano Piffer  
**Inferenze:** Cinzia Tromba, Marco Crespi, Maria Cristina Porro

**Modalità di abbonamento**

**Pagamento con carta di credito** (American Express, Carta Si, VISA, Eurocard, Master Card) telefonando allo 02-48702283 dal lunedì al venerdì dalle 9 alle 13 oppure utilizzando il servizio PayPal sul sito web della rivista [www.epiprev.it](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.

© Inferenze scarl, Milano



SUPPLEMENTO

# Registro italiano fibrosi cistica Rapporto 2011-2014

## ITALIAN CYSTIC FIBROSIS REGISTRY REPORT 2011-2014

### AUTORI

Barbara Giordani,<sup>1</sup> Annalisa Amato,<sup>1</sup> Fabio Majo,<sup>2</sup> Gianluca Ferrari,<sup>3</sup> Serena Quattrucci,<sup>4</sup> Laura Minicucci,<sup>5</sup> Rita Padoan,<sup>6</sup> Giovanna Florida,<sup>7</sup> Gianna Puppo Fornaro,<sup>1</sup> Domenica Taruscio,<sup>3</sup> Marco Salvatore,<sup>3</sup>  
Gruppo di lavoro RIFC (vedi p. 2)

<sup>1</sup> Lega italiana fibrosi cistica ONLUS, Roma

<sup>2</sup> Unità operativa complessa fibrosi cistica, Ospedale pediatrico "Bambino Gesù", Roma

<sup>3</sup> Centro nazionale malattie rare, Istituto superiore di sanità, Roma

<sup>4</sup> Centro di riferimento per la fibrosi cistica, Regione Lazio, Roma

<sup>5</sup> Centro di riferimento per la fibrosi cistica, Regione Liguria, Genova

<sup>6</sup> Centro di riferimento per la fibrosi cistica, Regione Lombardia, Brescia

<sup>7</sup> Pre-BIO – Unità di bioetica, Istituto superiore di sanità, Roma

### CORRISPONDENZA

Marco Salvatore, Centro nazionale malattie rare, Istituto superiore di sanità  
viale Regina Elena, 299 – 00161 - Roma  
Telefono: +39 06 49904363 – e-mail: marco.salvatore@iss.it

**Conflitti di interesse dichiarati:** nessuno.

**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.

La Lega italiana fibrosi cistica ha supportato finanziariamente l'attività di coordinamento del Registro e i centri di riferimento per la fibrosi cistica, nonché le spese di pubblicazione del presente Rapporto.

## Gruppo di lavoro RIFC

- Carlo Albera** Centro di riferimento per la fibrosi cistica, Sezione Adulti, Regione Piemonte, Orbassano
- Annalisa Amato** Lega italiana fibrosi cistica ONLUS, Roma
- Antonella Angiolillo** Centro di riferimento per la fibrosi cistica, Regione Molise, Campobasso
- 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** AOU Ospedali Riuniti, Presidio "G. Salesi", 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
- Salvatore Cucchiara** Centro di riferimento per la fibrosi cistica, Regione Lazio, Roma
- Maria Di Sabatino** Centro di riferimento per la fibrosi cistica, Regione Abruzzo, Teramo
- Eliana Di Stefano** Centro di riferimento per la fibrosi cistica, Regione Lombardia, Brescia
- Gianluca Ferrari** Centro nazionale malattie rare, Istituto superiore di sanità, Roma
- Francesca Ficili** Centro di riferimento per la fibrosi cistica, Regione Sicilia, Palermo
- Giovanna Floridia** Pre-BIO-Unità di bioetica, Istituto superiore di sanità, Roma
- Michela Francalanci** Centro di riferimento per la fibrosi cistica, Regione Toscana, Firenze
- Rolando Gagliardini** Centro di riferimento per la fibrosi cistica, Regione Marche, Ancona
- Barbara Giordani** Lega italiana fibrosi cistica ONLUS, Roma
- 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
- Salvatore Leonardi** Servizio di supporto per la fibrosi cistica, Regione Sicilia, Catania
- Maria Cristina Lucanto** Centro di riferimento per la fibrosi cistica, Regione Sicilia, Messina
- Vincenzina Lucidi** UOC fibrosi cistica, Ospedale pediatrico "Bambino Gesù", Roma
- Anna Maria Macchiaroli** Centro di riferimento per la fibrosi cistica, Regione Molise, Campobasso
- Giuseppe Magazzù** Centro di riferimento per la fibrosi cistica, Regione Sicilia, Messina
- Fabio Majo** UOC fibrosi cistica, Ospedale pediatrico "Bambino 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
- Amalia Negri** Servizio di supporto per la fibrosi cistica, Regione Toscana, Livorno
- Rita Padoan** Centro di riferimento per la fibrosi cistica, Regione Lombardia, Brescia
- Nicola Palladino** Centro di riferimento per la fibrosi cistica, Regione Umbria, Gubbio
- Emily Pintani** Centro di riferimento per la fibrosi cistica, Regione Veneto, Verona
- Giuseppina Pisano** Servizio di supporto per la fibrosi cistica, Regione Toscana, Livorno
- 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
- Novella Rotolo** Servizio di supporto per la fibrosi cistica, Regione Sicilia, Catania
- Donatello Salvatore** Centro di riferimento per la fibrosi cistica, Regione Basilicata, Potenza
- Marco Salvatore** Centro nazionale malattie rare, Istituto superiore di sanità, Roma
- Cinzia Spaggiari** Centro di riferimento per la fibrosi cistica, Regione Emilia-Romagna, Parma
- Domenica Taruscio** Centro nazionale malattie rare, 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, Lamezia Terme
- Lucia Zavataro** Centro di riferimento per la fibrosi cistica, Regione Toscana, Firenze

# INDICE CONTENTS

---

**5 RIASSUNTO**  
ABSTRACT

---

**9 INTRODUZIONE**  
INTRODUCTION

---

**9 MATERIALI E METODI**  
MATERIALS AND METHODS

Il flusso dei dati e il controllo di qualità / *Data flow and quality control*  
Criteri di inclusione ed esclusione / *Inclusion and exclusion criteria*

---

**10 CENTRI DI RIFERIMENTO E SERVIZI DI SUPPORTO REGIONALE**  
ITALIAN REGIONAL CENTRES FOR CYSTIC FIBROSIS

---

**11 I DATI RIFC 2011-2014 IN BREVE**  
ICFR 2011-2014 DATA IN BRIEF

---

**13 RISULTATI**  
RESULTS

- 13 Sezione 1. Demografia / *Demography*
- 13 Sezione 2. Diagnosi / *Diagnoses*
- 16 Sezione 3. Nuove diagnosi / *New diagnoses*
- 17 Sezione 4. Genetica / *Genetics*
- 18 Sezione 5. Funzione respiratoria / *Lung function*
- 20 Sezione 6. Nutrizione / *Nutrition*
- 23 Sezione 7. Complicanze / *Complications*
- 23 Sezione 8. Trapianti / *Transplants*
- 25 Sezione 9. Microbiologia / *Microbiology*
- 26 Sezione 10. Mortalità / *Mortality*

---

**27 CONCLUSIONI**  
CONCLUSIONS

---

**28 BIBLIOGRAFIA**  
REFERENCES

---

**29 APPENDICE 1**  
APPENDIX 1

Elenco delle variabili utilizzate / *List of the variables*



## RIASSUNTO

### ABSTRACT

#### INTRODUZIONE

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

#### OBIETTIVI

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

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

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

#### DISEGNO

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

#### SETTING E PARTECIPANTI

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

#### RISULTATI

Il Rapporto è articolato in 10 sezioni.

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

#### INTRODUCTION

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

#### OBJECTIVES

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

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

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

#### DESIGN

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

#### SETTING AND PARTICIPANTS

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

#### RESULTS

*The present Report has been organized into 10 sections.*

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

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

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

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

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

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

**5. Funzione respiratoria:** i valori del FEV<sub>1</sub> (*forced expiratory volume in the first second*) si riducono progressivamente poco prima dell'inizio dell'età adulta, in accordo con la storia naturale della malattia. In particolare, la maggior parte dei pazienti di età compresa fra i 6 e i 17 anni ha un valore di FEV<sub>1</sub>% superiore o uguale al 70% del predetto, mentre la percentuale di soggetti con funzione respiratoria gravemente compromessa (FEV<sub>1</sub>% <40% del predetto) è inferiore al 2% e costante negli anni 2011-2014.

**6. Nutrizione:** i periodi più critici per lo stato nutrizionale sono i primi sei mesi di vita e gli anni dell'adolescenza. Nella fascia d'età 12-17 anni, la prevalenza di maschi malnutriti decresce gradualmente nel periodo considerato, pur risultando sempre maggiore rispetto alla prevalenza delle femmine malnutrite. Nella fascia di età superiore o uguale ai 18 anni si osserva, per entrambi i sessi, una maggiore percentuale di pazienti con un indice di massa corporea non ottimale.

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

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

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

**5. Lung function:** FEV<sub>1</sub> (*Forced Expiratory Volume in the first second*) scores progressively decreased shortly before the start of adult age, in accordance with the natural history of the disease. Most of the patients between 6 and 17 years of age reported a FEV<sub>1</sub>% ≥70% of the predicted value, while the proportion of patients with severe lung disease (FEV<sub>1</sub>% <40% of the predicted value) is <2% over the period 2011-2014.

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

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

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

## COSA SI SAPEVA GIÀ

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

## COSA SI AGGIUNGE DI NUOVO

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

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

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

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

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

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

## CONCLUSIONI

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

**Parole chiave:** fibrosi cistica, registro, centro di riferimento FC, centro di supporto FC, FEV, IMC, [ $\Delta$ ]F508

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

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

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

## CONCLUSIONS

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

**Keywords:** cystic fibrosis, registry, CF referral centre, CF support centre, FEV, BMI, [ $\Delta$ ]F508



## INTRODUZIONE INTRODUCTION

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

I componenti del Comitato scientifico e tecnico del RIFC, rappresentanti tutti gli attori coinvolti nel registro stesso, hanno il dovere di elaborare un rapporto sui dati archiviati nel registro e provenienti da CRR, SS e OPBG, al fine di contri-

buire alla verifica del raggiungimento dell'obiettivo principale del RIFC: migliorare la gestione del paziente affetto da fibrosi cistica (FC). Obiettivi particolari del RIFC, che il Rapporto contribuisce a mettere in evidenza, sono:

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

Il presente Rapporto descrive i dati raccolti nel RIFC per gli anni 2011-2014 riguardanti informazioni demografiche e diagnostiche, dati clinici (genetica, funzione respiratoria, nutrizione, microbiologia, complicanze), trapianti e mortalità.

## MATERIALI E METODI MATERIALS AND METHODS

### IL FLUSSO DEI DATI E IL CONTROLLO DI QUALITÀ DATA FLOW AND QUALITY CONTROL

I dati che afferiscono al RIFC sono stati inviati all'ISS dai CRR, dai SS e dall'OPBG (da qui in poi indicati come "centri FC") prevalentemente attraverso l'impiego di un software dedicato (Camilla, Ibis informatica). Le variabili selezionate sono elencate in Appendice 1 (p. 29). È importante sottolineare che le stesse variabili collezionate a livello italiano sono anche raccolte a livello europeo dal Registro europeo della fibrosi cistica.

I dati sono stati sottoposti a un doppio controllo di qualità (CQ): il primo viene effettuato presso l'ISS e si basa prevalentemente sulla verifica della completezza e correttezza dei dati ricevuti attraverso l'impiego di un software appositamente ideato. Il secondo viene effettuato in seguito all'invio dei dati italiani al Registro europeo fibrosi cistica (European Cystic Fibrosis Society Patient Registry, ECFSP): questo controllo consente una puntuale verifica della congruenza di dati inseriti negli anni precedenti in maniera longitudinale (verifica della congruenza con *core data* già presenti nel database europeo) e trasversale (coerenza dei dati inseriti).

In entrambi i CQ vengono prodotti quesiti che sono inviati ai referenti dei centri FC per la correzione e/o conferma di errori o anomalie rilevate e per il recupero di eventuali dati mancanti.

### CRITERI DI INCLUSIONE ED ESCLUSIONE INCLUSION AND EXCLUSION CRITERIA

Nel presente Rapporto sono inclusi, per ogni anno analizzato, tutti i casi prevalenti degli anni precedenti e tutti i casi incidenti dell'anno in corso.<sup>1</sup>

Tutte le analisi sono state effettuate solo sui record relativi a pazienti che riportavano l'informazione sul tipo di presa in carico per ciascuno degli anni esaminati: follow-up, visita per consulenza e cogestione. Sono, quindi, esclusi i pazienti deceduti nell'anno precedente a quello cui si riferiscono le analisi e i pazienti per i quali non si dispone di alcuna informazione.

I pazienti cogestiti (casi doppi o tripli) vengono individuati attraverso il codice univoco; il criterio della raccolta dei dati fa riferimento al centro presso il quale il paziente ha eseguito più controlli nell'anno.

Si fa presente che, per alcune variabili, la principale criticità messa in luce in corso di analisi è stata la presenza di numerosi dati mancanti (*missing*), che ha determinato una significativa variabilità dei denominatori inficiando il calcolo delle stime degli indicatori.

A tal proposito, è prevista una piattaforma ad hoc per il recupero dei dati mancanti mediante segnalazione automatica ai centri di riferimento.

## CENTRI DI RIFERIMENTO E DI SUPPORTO REGIONALE ITALIAN REGIONAL CENTRES FOR CYSTIC FIBROSIS

Tabella 1. Elenco dei centri regionali per la fibrosi cistica (FC). / Table 1. Italian regional cystic fibrosis centres.

CITTÀ	DENOMINAZIONE CENTRO FC	RESPONSABILI
Ancona	Centro di riferimento per la fibrosi cistica, Regione Marche	Rolando Gagliardini
Bari	Centro di riferimento per la fibrosi cistica, Regione Puglia	Antonio Manca
Brescia	Centro regionale di supporto per la fibrosi cistica, Regione Lombardia	Rita Padoan
Campobasso	Centro di riferimento per la fibrosi cistica, Regione Molise	Anna Maria Macchiaroli
Catania	Centro regionale di supporto per la fibrosi cistica (Spoke Il Livello), Regione Sicilia	Mario La Rosa, Salvatore Leonardi
Cerignola (FG)	Centro regionale di supporto per la fibrosi cistica, Regione Puglia	Luigi Ratclif
Cesena	Centro di riferimento per la fibrosi cistica, Regione Emilia-Romagna	Fiorella Battistini
Firenze	Centro di riferimento per la fibrosi cistica, Regione Toscana	Cesare Braggion
Genova	Centro di riferimento per la fibrosi cistica, Regione Liguria	Laura Minicucci
Grosseto	Centro regionale di supporto per la fibrosi cistica, Regione Toscana	Maria Grazia Bernardi
Gubbio	Centro di riferimento per la fibrosi cistica, Regione Umbria	Valeria Mencarini
Lamezia Terme	Centro di riferimento per la fibrosi cistica, Regione Calabria	Giuseppe Tuccio
Messina	Centro di riferimento per la fibrosi cistica (HUB), Regione Sicilia	Giuseppe Magazzù,
Milano	Centro di riferimento per la fibrosi cistica, Sezione adulti, Regione Lombardia	Giovanna Pizzamiglio
Milano	Centro di riferimento per la fibrosi cistica, Regione Lombardia	Carla Colombo
Napoli	Centro di riferimento per la fibrosi cistica, Regione Campania	Valeria Raia
Napoli	Centro di riferimento per la fibrosi cistica, Sezione adulti, Regione Campania	Vincenzo Carnovale
Orbassano	Centro di riferimento per la fibrosi cistica, Sezione adulti, Regione Piemonte	Carlo Albera
Palermo	Centro di riferimento per la fibrosi cistica (HUB), Regione Sicilia	Mirella Collura
Parma	Centro di riferimento per la fibrosi cistica, Regione Emilia-Romagna	Giovanna Pisi
Potenza	Centro di riferimento per la fibrosi cistica, Regione Basilicata	Donatello Salvatore
Roma	Centro di riferimento per la fibrosi cistica, Regione Lazio	Serena Quattrucci, Salvatore Cucchiara
Roma	UOC fibrosi cistica, Ospedale pediatrico "Bambino Gesù", Regione Lazio	Vincenzina Lucidi
Teramo	Centro di riferimento per la fibrosi cistica, Regione Abruzzo	Paolo Moretti
Torino	Centro di riferimento per la fibrosi cistica, Regione Piemonte e Valle d'Aosta	Elisabetta Bignamini
Trieste	Centro di riferimento per la fibrosi cistica, Regione Friuli Venezia Giulia	Furio Poli
Verona	Centro di riferimento per la fibrosi cistica, Regione Veneto	Baroukh Maurice Assael

Un totale di 28 centri (regionali di riferimento, regionali di supporto e UOC dell'OPBG) contribuisce a inviare i dati al RIFC. Di questi, 26 centri FC hanno inviato i dati relativi agli anni 2011-2014 direttamente al RIFC. Il centro FC di Verona carica i propri dati, comprensivi di quelli dei centri di supporto di Rovereto e Treviso, sulla piattaforma del registro europeo

(<https://www.ecfs.eu/ecfspr>); successivamente, questi entrano a far parte del RIFC. I dati relativi al Centro di riferimento per la fibrosi cistica di Campobasso (Molise) si riferiscono solo all'anno 2014.

Mancano, infine, informazioni riguardanti i pazienti seguiti presso i centri FC in Sardegna.

## I DATI RIFC 2011-2014 IN BREVE

### CFR 2011-2014 DATA IN BRIEF

La **tabella 2** sintetizza i principali indicatori aggregati e analizzati per ogni anno: in particolare, è stata presa in considerazione la numerosità dei pazienti inclusi nel RIFC (con diagnosi di FC e diagnosi di patologia correlata al gene CFTR che non soddisfa i criteri di diagnosi per FC) nei quattro anni in studio.

Si precisa che, nel presente Rapporto, le diagnosi di patologia correlata al gene CFTR sono escluse dalle elaborazioni statistiche. Per rispondere a una richiesta del Registro europeo,<sup>2</sup> il RIFC ha condotto una stima della copertura dell'intera popolazione italiana affetta da FC mediante un'indagine ad hoc effettuata nel 2016 e relativa all'anno 2014 presso tutti i centri FC italiani (compresa la Regione Sardegna, che non invia i dati al RIFC): la copertura stimata attraverso i centri FC è risultata del 93%. L'assenza di copertura totale è dovuta al mancato consenso informato da parte di alcuni pazienti per la trasmissione del dato al registro.

Grazie al maggior coinvolgimento dei centri nella raccolta dei dati del RIFC, si osserva un aumento dell'8% (variazione relativa

percentuale fra il numero di pazienti nel 2011 e nel 2014) della numerosità dei record inviati dal 2011 al 2014 e di ben il 20% rispetto a quanto riportato nel Rapporto 2010.<sup>3</sup>

Nel corso di questi anni, si rileva un aumento dell'età mediana al decesso e una riduzione dell'età mediana alla diagnosi.

Emerge, inoltre, un aumento dell'età mediana dei pazienti, che passa dai 19 anni del 2011 a più di 20 anni nel 2014. I dati dei registri di Australia<sup>4</sup> e Stati Uniti<sup>5</sup> riportano, per lo stesso anno, un'età mediana rispettivamente di 18,4 e 18,2 anni; in Europa si registra un'età mediana di 18,6 anni.

Nell'invio dei dati vengono incluse anche informazioni relative a pazienti affetti da forme correlate al gene CFTR, così diagnosticati dai centri in base ai criteri di definizione della fibrosi cistica (forme cliniche correlate ad alterazioni del gene CFTR che non rispettano i criteri di diagnosi); tali forme rappresentano circa il 3% del totale dei pazienti affetti da FC e non sono oggetto di analisi del presente Rapporto.

**Tabella 2.** Sintesi dei dati RIFC per gli anni 2011-2014. / **Table 2.** Summary of ICFR data report; years 2011-2014.

	2011			2012			2013			2014		
	Maschi	Femmine	Totale									
<b>Pazienti inclusi nel RIFC con diagnosi di FC</b>												
n.	2.398	2.213	4.611	2.458	2.220	4.678	2.487	2.278	4.765	2.577	2.404	4.981
%	52,0	48,0	100,0	52,5	47,5	100,0	52,2	47,8	100,0	51,7	48,3	100,0
<b>Età mediana dei pazienti</b>												
anni	19,3	18,5	19,0	19,7	18,5	19,1	20,3	19,1	19,7	21,1	19,5	20,4
Range (anni)			0,1-79,1			0,0-80,1			0,2-81,1			0,0-82,1
<b>Età alla diagnosi</b>												
mediana (mesi)	5,0	4,3	4,7	5,0	4,2	4,6	4,8	4,0	4,3	5,2	4,3	4,7
media (anni)	5,6	5,3	5,4	5,7	5,3	5,6	5,8	5,4	5,6	6,3	5,6	5,9
Range (anni)			0,0-72,97			0,0-72,97			0,0-72,97			0,0-72,97
Missing			127,0			145,0			166,0			56,0
<b>Pazienti di età ≥18 anni</b>												
n.	1.282	1.128	2.410	1.329	1.139	2.468	1.379	1.212	2.591	1.463	1.303	2.766
Prevalenza %	53,5	51,0	52,3	54,1	51,3	52,8	55,4	53,2	54,4	56,8	54,2	55,5
<b>Pazienti con almeno una mutazione [delta]F508 su un allele</b>												
n.	1.642	1.515	3.157	1.664	1.518	3.182	1.682	1.548	3.230	1.736	1.639	3.375
Prevalenza %	69,1	68,8	69,0	68,5	68,8	68,6	68,4	68,4	68,4	67,8	68,4	68,1
<b>Nuove diagnosi</b>												
n.	88	99	187	106	94	200	82	78	160	57	78	135
%	47,1	52,9	100,0	53,0	47,0	100,0	51,3	48,8	100,0	42,2	57,8	100,0
Età mediana (mesi)			2,8			4,6			4,0			3,8
Range età (anni)			0,0-68,7			0,0-63,1			0,0-66,0			0,0-63,0
<b>Pazienti deceduti</b>												
n.	11	27	38	29	25	54	15	18	33	26	25	51
%	28,9	71,1	100,0	53,7	46,3	100,0	45,5	54,5	100,0	51,0	49,0	100,0
Età mediana (anni)	32,9	31,1	32,0	35,3	27,3	31,0	27,6	29,9	29,4	35,3	32,4	35,3
Range (anni)			14,6-49			8,6-60,3			12,6-51,3			3,3-64,8
<b>Pazienti con patologie correlate a CFTR</b>												
n.	76	68	144	71	69	140	71	70	141	78	82	160



## RISULTATI RESULTS

### SEZIONE 1. DEMOGRAFIA SECTION 1. DEMOGRAPHY

Per quasi tutti i centri, negli anni si verifica un aumento del numero dei pazienti (tabella 3). Tale incremento è imputabile alle nuove diagnosi, ma anche a un miglioramento nel lavoro di inserimento dei dati da parte degli operatori dei centri FC, al recupero di consensi informati e alla correzione dei dati.

Tabella 3. Numero di pazienti con diagnosi di FC, per centro e per anno.  
 Table 3. Number of CF patients, by Italian CF Center and year.

REGIONE	CENTRO	NUMERO PAZIENTI PER ANNO			
		2011	2012	2013	2014
Piemonte	Orbassano (AD)	118	123	126	128
	Torino	167	184	189	194
Liguria	Genova	196	198	205	202
Lombardia	Brescia	103	107	110	102
	Milano (AD)	196	207	234	265
	Milano (PED)	412	421	414	409
Veneto	Verona	718	729	745	754
Friuli Venezia Giulia	Trieste*	60	12	26	23
Emilia-Romagna	Cesena	138	148	151	162
	Parma	126	128	130	137
Toscana	Grosseto	35	36	31	31
	Firenze	261	262	268	293
	Livorno	16	13	14	16
Marche	Ancona	113	114	121	125
Umbria	Gubbio	46	51	55	56
Lazio	Roma (CRR)	408	416	407	428
	Roma (OPBG)	199	198	198	213
Abruzzo	Teramo	70	77	80	81
Campania	Napoli (AD)	135	132	140	204
	Napoli (PED)	142	155	149	152
Basilicata	Potenza	103	115	120	129
Puglia	Bari	216	221	225	234
	Cerignola	95	96	98	105
Calabria	Lamezia	82	78	81	96
Sicilia	Messina	187	185	180	183
	Palermo	193	194	183	164
	Catania	76	78	85	85
Molise	Campobasso	–	–	–	10
Italia		4.611	4.678	4.765	4.981

AD: adulti / adult patients

PED: pazienti pediatrici / paediatric patients

CRR: centro di riferimento regionale / regional centre

OPBG: Ospedale pediatrico "Bambino Gesù" / Paediatric hospital "Bambino Gesù" (Rome)

\* La diminuzione del numero di pazienti del centro di Trieste nel corso dei 4 anni è imputabile a un errore sistematico nell'inserimento dei dati / The decreasing of patients' number in the centre of Trieste during the 4-year period is attributable to a systematic error in the data entry

Per i centri per pazienti adulti, l'incremento è dovuto al fatto che i pazienti che hanno raggiunto la maggiore età sono trasferiti dai centri pediatrici a quelli per adulti, nonché a una maggiore sensibilità diagnostica dei clinici, sempre più in grado di riconoscere prontamente la malattia anche in pazienti adulti.

La classe maggiormente rappresentata è quella dei pazienti di età compresa fra i 18 e i 35 anni (figura 1). Le classi di età comprese nel range 0-17 anni rimangono sostanzialmente invariate rispetto ai dati pubblicati nel Rapporto 2010.<sup>3</sup> Infine, la classe di pazienti diagnosticati a un'età maggiore di 36 anni risulta sensibilmente aumentata (circa il 4%), sempre riferendosi al 2010. In tutte le classi di età non si rilevano differenze consistenti rispetto al sesso.

La percentuale sul totale dei pazienti negli anni 2011-2014 si attesta al 52% per i maschi e al 48% per le femmine, mentre si registra un aumento dei pazienti adulti (≥18 anni) per entrambi i sessi (circa il 49% nel 2010 vs. il 55,5% nel 2014) (figura 2), imputabile a un aumento della sopravvivenza dei pazienti con diagnosi di fibrosi cistica e a un miglioramento della sensibilità diagnostica da parte dei medici dell'adulto. Si segnala che i soggetti con più di 36 anni sono circa il 20% della popolazione totale affetta da FC in questi anni.

Nella figura 3 viene riportata la prevalenza regionale di FC x100.000 residenti per l'anno 2014. Si mette in evidenza una distribuzione non omogenea sul territorio nazionale che, oltre a essere dovuta a una reale differenza nella prevalenza della malattia, potrebbe essere influenzata anche da un fenomeno di sottotonifica.

Da un confronto sui dati riferiti al 2014, la distribuzione per età della popolazione di pazienti con FC (figura 4) risulta diversa da quella della popolazione italiana (fonte: Istat 2014). Emerge, infatti, che la quota dei pazienti affetti da FC è maggiore nelle classi di età più giovani, mentre l'invecchiamento della popolazione italiana risulta evidente dall'elevata quota delle classi di età più anziane.

Nel confronto con i dati del Rapporto 2006 (dati 2004) si nota la comparsa della popolazione con FC nella sesta e settima decade di vita.<sup>6</sup>

### SEZIONE 2. DIAGNOSI SECTION 2. DIAGNOSES

Dai dati 2014 emerge che la maggior parte dei pazienti (circa il 66%) ha ricevuto una diagnosi di FC prima del compimento del secondo anno di vita (figura 5). Non si registra alcuna differenza tra maschi e femmine nelle fasce di età alla diagnosi prese in considerazione. La percentuale di diagnosi effettuate in età adulta non è comunque trascurabile: circa il 12% della popolazione totale viene, infatti, diagnosticata dopo i 18 anni.

Le elaborazioni per la popolazione totale sono state eseguite sul database dell'ultimo anno di raccolta (2014). Dalla figura 5 si evince che poco più del 60% dei pazienti viene diagnosticato entro i primi 12 mesi di vita; è evidente, inoltre, la quota di soggetti diagnosticati in età adulta.

Figura 1. Pazienti con diagnosi di FC, per classi di età, sesso e anno. Anni 2011-2014.  
 Figure 1. CF patients, by age, sex, and year. Years 2011-2014.

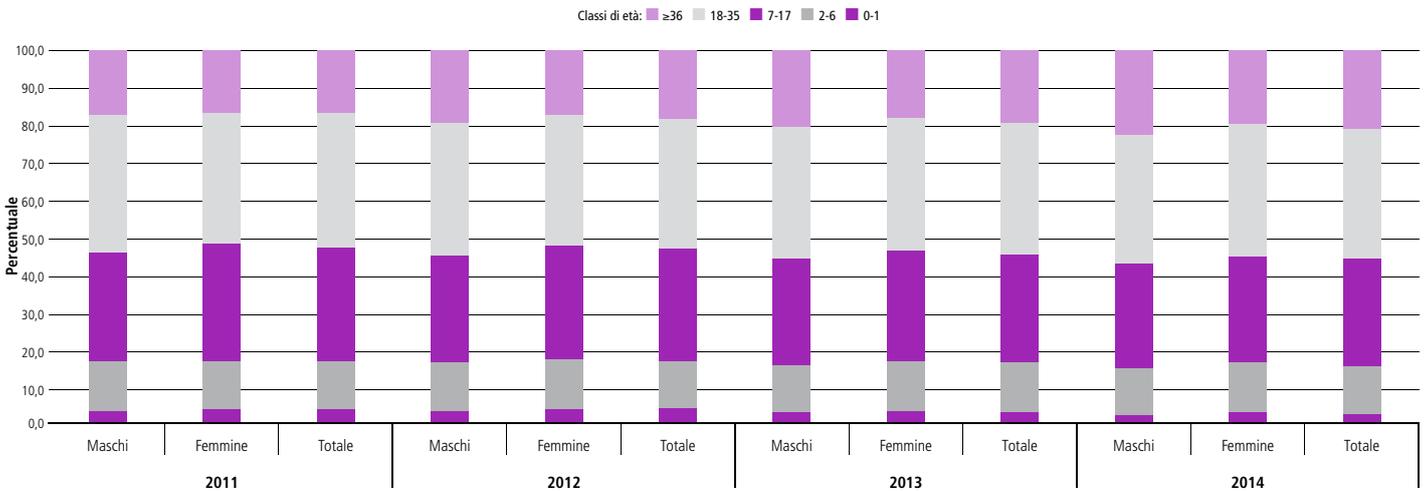
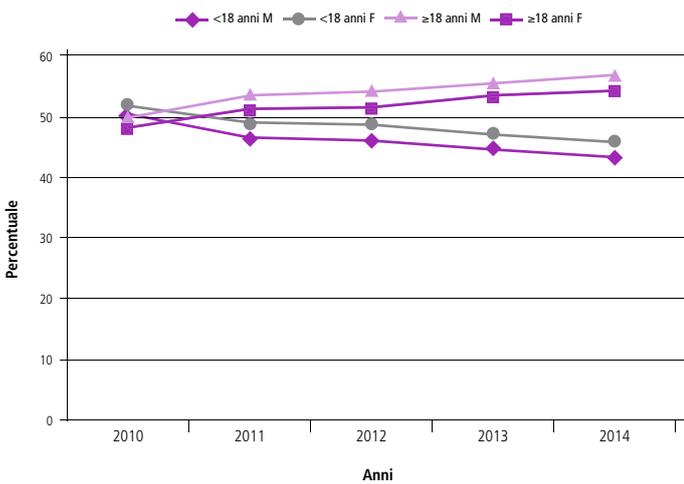


Figura 2. Distribuzione dei pazienti secondo gruppi di età, per sesso e anno. Anni 2010-2014.  
 Figure 2. Distribution of CF patients per year, by age groups and sex. Years 2010-2014.



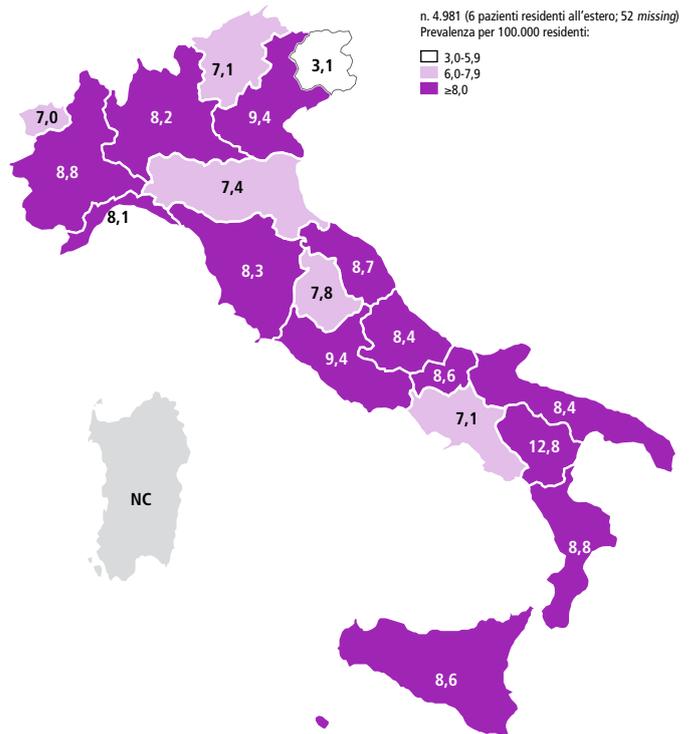
Il *gold standard* per la diagnosi di FC è il test del sudore supportato da evidenze cliniche; il test del sudore risulta patologico per valori uguali o superiori a 60 mEq/L di cloro sudorale. Il 90,2% (4.491/4.981) dei pazienti (anno 2014) è stato sottoposto ad almeno un test del sudore mediante dosaggio del cloro, l'8,5% mediante dosaggio del sodio o del cloruro di sodio (NaCl) (1,3%, dato mancante).

Come è ben evidente dalla **tabella 4**, relativa a 2.355 soggetti diagnosticati in età inferiore a 6 mesi, e dalla **tabella 5**, relativa a 2.026 soggetti diagnosticati in età superiore o uguale a sei mesi di cui si disponeva il dato del cloro sudorale e dell'età alla diagnosi, solo per il 53% dei soggetti con età alla diagnosi <6 mesi e per il 44% dei soggetti diagnosticati ≥6 mesi è riportato il valore di due test del sudore, come richiesto dalle linee guida (LG) italiane per la conferma della diagnosi in assenza dell'identificazione dei due alleli patologici del gene CFTR.

Si precisa che i *cut-off* (limite superiore del range di normalità) sono 30 mEq/L per i soggetti di età <6 mesi e 40 mEq/L per i soggetti ≥6 mesi, come indicato dalle LG italiane del test del sudore.<sup>7</sup>

Figura 3. Stima della prevalenza\* di FC per regione di residenza. Dati Istat su popolazione media residente nell'anno 2014.

Figure 3. CF estimate prevalence\* per region of residence. Dati from the Italian institute of statistics on average resident population 2014.



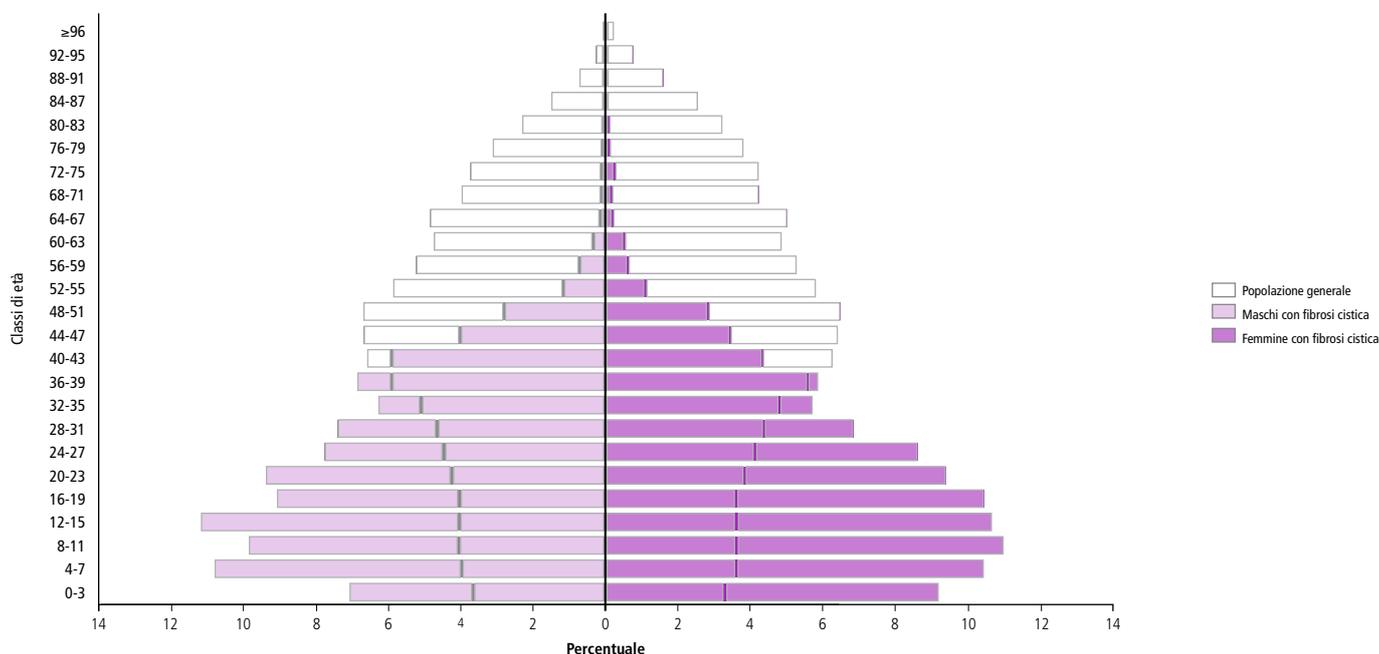
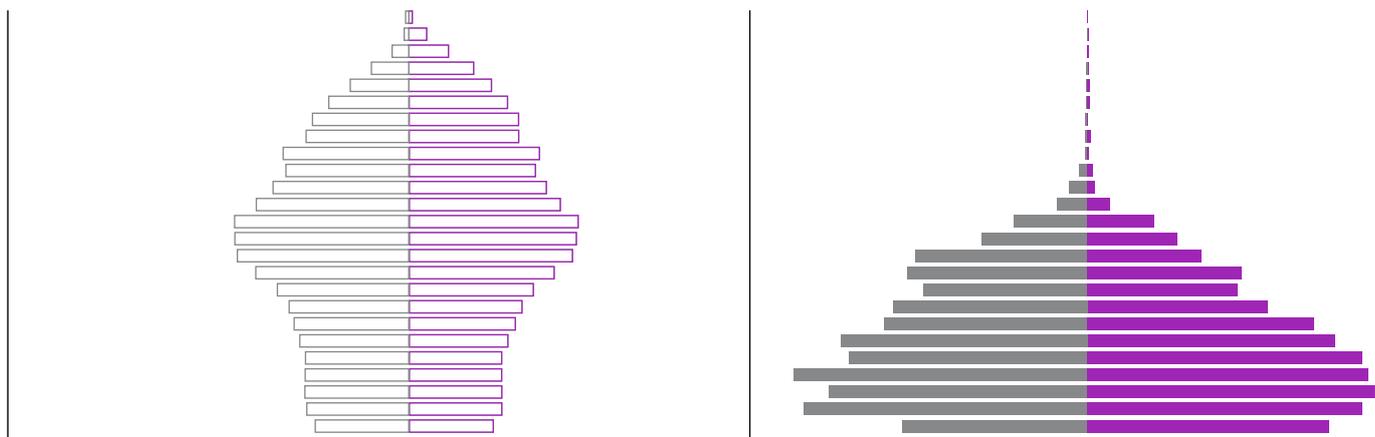
\* La prevalenza viene calcolata su base regionale di FC x100.000 residenti nell'anno 2014 (fonte: Istat 2014). / Prevalence has been estimated on regional basis according to number of CF patients in 2014 (source: Italian institute of statistics 2014).

NC: non calcolabile per mancato invio dei dati da parte dei centri FC della Regione / not estimated because of missing data from the Region

Tutti i pazienti di età inferiore a sei mesi con test del sudore negativo e/o *borderline* valutato mediante dosaggio del cloro sono stati caratterizzati geneticamente, tranne uno (mai sottoposto a indagini), e presentano almeno una mutazione compresa tra quelle indagate.

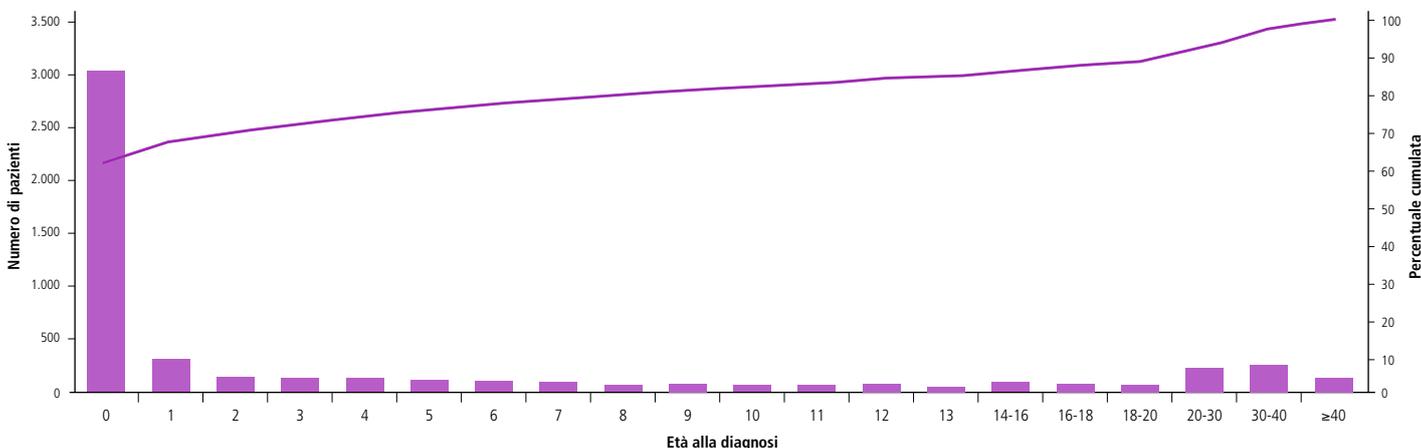
Tutti i pazienti di età superiore o uguale a sei mesi con test del sudore negativo e/o *borderline* valutato mediante dosaggio

Figura 4. Piramide dell'età dei pazienti affetti da FC\* vs. popolazione italiana. Anno 2014.  
 Figure 4. Distribution of CF patients\* vs. Italian population, by age. Year 2014.



\* Distribuzione per età della popolazione di pazienti con FC nell'anno 2014 (fonte: Istat 2014).  
 Distribution by age of CF patients in 2014 (source: Italian institute of statistics 2014).

Figura 5. Età alla diagnosi dei pazienti affetti da FC\* presenti nel registro (n. 4.925). Anno 2014.  
 Figure 5. Age at diagnosis of patients\* included within ICFR (No. 4,925). Year 2014.



\* Dalle analisi sono stati esclusi 56 pazienti i cui dati risultano mancanti (missing) per l'informazione «età alla diagnosi»  
 56 patients were not included into the analyses since the information «age at diagnosis» was missing

**Tabella 4.** Test del sudore con dosaggio del cloro.\* Pazienti diagnosticati in età inferiore a sei mesi presenti nel RIFC. Anno 2014.

**Table 4.** Chloride sweat test.\* Patients within ICFR diagnosed before six months of age. Year 2014.

PRIMO TEST DEL SUDORE (CL)	SECONDO TEST DEL SUDORE (CL)				TOTALE
	Non eseguito	≤30	31-59	≥60	
≤30	11	9	0	2	22
31-59	49	3	63	2	117
≥60	1.039	5	49	1.123	2.216
<b>Totale</b>	<b>1.099</b>	<b>17</b>	<b>112</b>	<b>1.127</b>	<b>2.355</b>

\* Dalle analisi sono stati esclusi 34 pazienti i cui dati risultano mancanti (*missing*) per l'informazione su «dosaggio del cloro». / 34 patients were not included into the analyses since the information regarding «chloride value» was missing.

**Tabella 5.** Test del sudore con dosaggio del cloro.\* Pazienti diagnosticati in età superiore o uguale a sei mesi presenti nel RIFC. Anno 2014

**Table 5.** Chloride sweat test.\* Diagnosed patients aged ≥6 months. Year 2014.

PRIMO TEST DEL SUDORE (CL)	SECONDO TEST DEL SUDORE (CL)				TOTALE
	Non eseguito	≤40	41-59	≥60	
≤40	81	37	0	1	119
41-59	92	31	66	6	195
≥60	964	14	72	662	1.712
<b>Totale</b>	<b>1.137</b>	<b>82</b>	<b>138</b>	<b>669</b>	<b>2.026</b>

\* Dalle analisi sono stati esclusi 49 pazienti i cui dati risultano mancanti (*missing*) per l'informazione su «dosaggio del cloro». / 49 patients were not included into the analyses since the information regarding «chloride value» was missing.

del cloro sono stati caratterizzati geneticamente, tranne 5 pazienti, e presentano almeno una mutazione compresa tra quelle indagate.

Dalle tabelle 4 e 5 emergono alcuni valori di test del sudore discordanti; questo fenomeno si deve all'ampia variabilità nei risultati del test imputabile a motivi tecnici, con una percentuale di falsi positivi e falsi negativi che può raggiungere anche il 15%.<sup>8</sup>

### SEZIONE 3. NUOVE DIAGNOSI SECTION 3. NEW DIAGNOSES

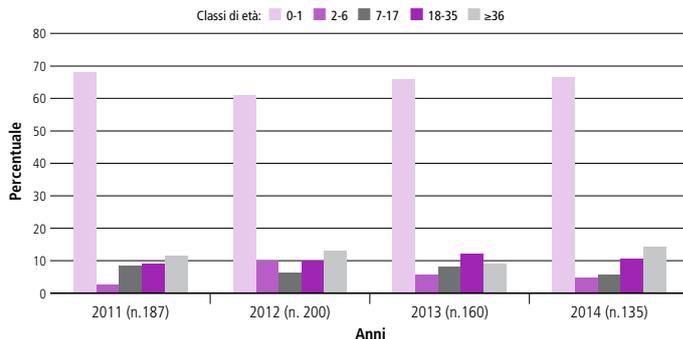
La stima dell'incidenza della fibrosi cistica è stata effettuata riportando, per ciascun anno del periodo 2011-2014, il numero delle diagnosi dei nati nell'anno al numero dei nati vivi nello stesso anno (dati Istat). Nel 2011, si stima un'incidenza della FC di 24,7 per 100.000 nati vivi (1 su 4.052); nel 2012 un'incidenza di 23,2 (1 su 4.313); nel 2013 un'incidenza di 19,3 (1 su 5.189); nel 2014 un'incidenza di 12,1 (1 su 8.243).

Riteniamo che la riduzione dell'incidenza di nuove diagnosi negli anni sia solo un dato apparente, imputabile principalmente:

- a diagnosi che avverranno negli anni successivi (età media alla diagnosi nell'anno 2014: intorno ai 6 anni);
- alla mancanza delle diagnosi nei nati dell'ultimo quadrimestre del 2014 (età mediana alla diagnosi: 4 mesi);
- a un problema di inserimento delle nuove diagnosi del 2014 da parte di alcuni centri;

**Figura 6.** Nuove diagnosi, per età alla diagnosi e per anno. Anni 2011-2014.

**Figure 6.** New diagnoses distribution, by age and year. Years 2011-2014.



■ al possibile mancato consenso all'inserimento dei dati nel registro (non quantificabile).

In generale, dalla figura 6 si evince che, negli anni oggetto di studio in questo Rapporto, in media circa il 65% dei pazienti ha ricevuto una diagnosi di fibrosi cistica prima del compimento del secondo anno di vita, mentre ben il 22% l'ha ricevuta in età adulta. Ciò dimostra che negli ultimi anni la comunità medica ha dimostrato una maggiore sensibilità al sospetto diagnostico di fibrosi cistica anche in età adulta.

La percentuale dei pazienti diagnosticati entro il compimento del secondo anno di vita (figura 7) con screening neonatale positivo aumenta dal 72% nel 2011 all'85% nel 2014.

In aggiunta a quanto mostrato nelle figure 6 e 7, un altro dato interessante è che i pazienti di età compresa fra 0 e 2 anni (figura 8) non sottoposti a screening neonatale diminuiscono dal 23% del 2011 al 13% del 2014, in conseguenza all'aumento dell'attivazione dei programmi di screening neonatale a livello regionale degli ultimi anni. Diciassette pazienti con screening positivo (dosaggio della tripsina immunoreattiva) sono sfuggiti all'approfondimento diagnostico per mancanza del consenso dei genitori, ma sono stati diagnosticati successivamente per sintomi o familiarità.

Il numero di pazienti compresi tra 0 e 17 anni con screening

**Figura 7.** Nuovi casi diagnosticati mediante screening neonatale in bambini di età compresa fra 0 e 24 mesi, per anno. Anni 2011-2014.

**Figure 7.** New diagnoses by neonatal screening distribution in newborn with age between 0 and 24 months, by year. Years 2011-2014.

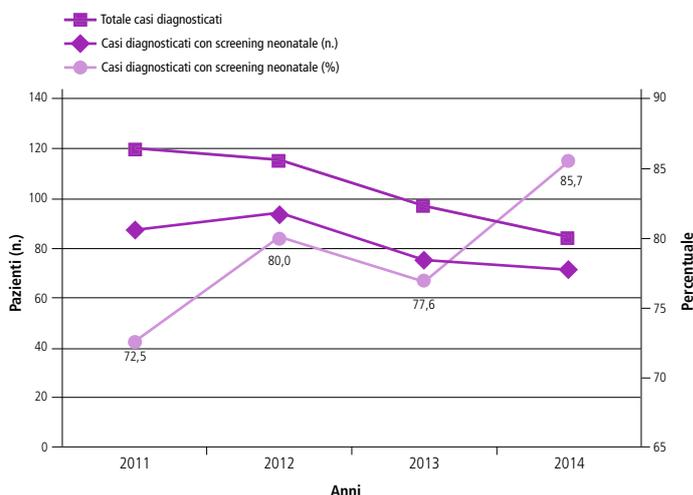
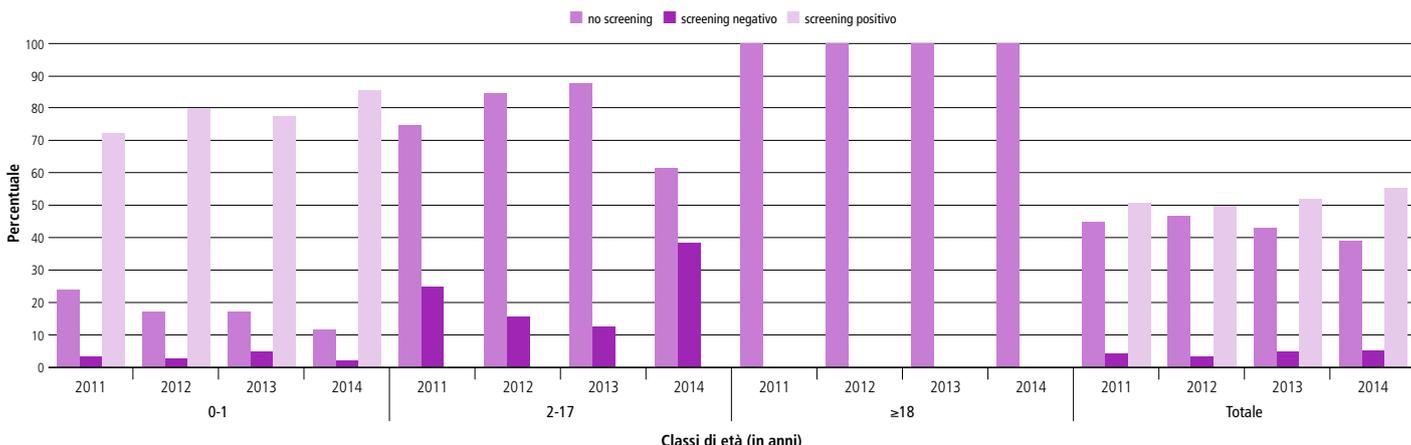


Figura 8. Nuove diagnosi: \* screening neonatale, per classi di età e per anno. Anni 2011-2014. / Figure 8. New diagnosis: \* newborn screening, by age and year. Years 2011-2014.



\* Dalle analisi sono stati esclusi 15 pazienti i cui dati risultano mancanti (missing) per l'informazione su «screening neonatale». / 15 patients were not included into the analyses since the information regarding «neonatal screening» was missing.

neonatale negativo è per il 35% attribuibile a un problema di messa a punto del sistema di screening mediante tripsina immunoreattiva presso un centro FC. Lo stesso centro FC ha attuato dal 2015 una modifica nel programma di screening modificando il *cut-off* della tripsina immunoreattiva.

La figura 9 riporta la distribuzione dei neonati con fibrosi cistica a cui è stato diagnosticato l'ileo da meconio. Nel periodo 2011-2014, sono nati 408 soggetti: a 62 è stato diagnosticato l'ileo da meconio (15,2% dei nati). Il dato è in linea con la letteratura.<sup>9,10</sup>

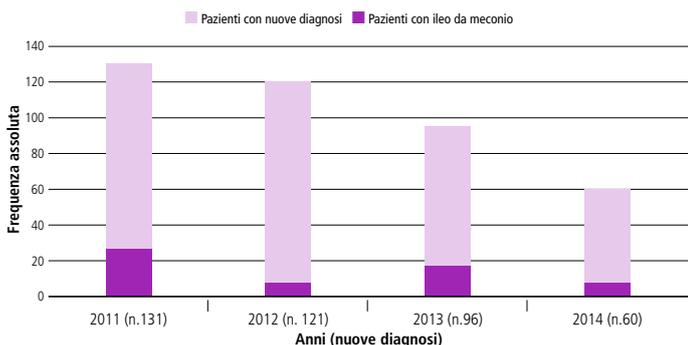
SEZIONE 4. GENETICA  
 SECTION 4. GENETICS

I dati relativi alla sezione genetica sono riferiti al solo anno 2014, in quanto le frequenze percentuali delle mutazioni negli anni 2011-2013 sono ampiamente sovrapponibili a questo anno.

La tabella 6 riporta le mutazioni che hanno una frequenza allelica maggiore o uguale allo 0,5%. Risulta evidente che la mutazione più frequente in Italia è la [delta]F508 (44,8%). Le mutazioni non identificate (*unknown*) raggiungono circa il 6% (2014). Inoltre, è interessante osservare che, rispetto ai dati del registro europeo, in Italia viene identificata una percentuale maggiore

Figura 9. Numerosità\* delle nuove diagnosi, per anno di nascita e numerosità dei soggetti con ileo da meconio. Anni 2011-2014.

Figure 9. Number\* of new diagnosis, by year and number of meconium ileus in infants. Years 2011-2014.



\* Numero di pazienti nati nell'anno. / Number of patients born in the year.

Tabella 6. Mutazioni con frequenza allelica ≥0,5% (n. 4.957; n. alleli: 9.914).\* Anno 2014.

Table 6. Mutations with allelic frequency ≥0.5% (No. 4,957; No. alleles: 9,914).\* Year 2014.

MUTAZIONE	ANNO 2014	
	n.	%
[delta]F508	4.443	44,8
N1303K	557	5,6
G542X	487	4,9
2789+5G>A	285	2,9
2183AA->G	198	2,0
W1282X	192	1,9
1717-1G->A	174	1,8
R1162X	140	1,4
3849+10kbC->T	132	1,3
D1152H	129	1,3
G85E	118	1,2
R553X	117	1,2
TG12/T5	86	0,9
R347P	81	0,8
L1077P	73	0,7
G1244E	72	0,7
4382delA	59	0,6
R1066H	54	0,5
P5L	51	0,5
4016insT	48	0,5
711+5G->A	47	0,5
T338I	45	0,5
unknown	566	5,7

\* Un totale di 24 pazienti (48 alleli) sono stati esclusi dalle analisi in quanto mancanti (missing) per l'informazione «mutazione». / 24 patients (48 alleles) were not included into the analysis since the information regarding «mutation» was missing.

**Tabella 7.** Numero di pazienti portatori di almeno una mutazione con frequenza allelica  $\geq 1\%$ . Anno 2014.

**Table 7.** Number of patients carrying at least one mutation with an allelic frequency  $\geq 1\%$ . Year 2014.

MUTAZIONE	ANNO 2014	
	n.	%
[delta]F508	3.375	68,1
N1303K	524	10,6
G542X	460	9,3
2789+5G>A	272	5,5
2183AA->G	188	3,8
W1282X	183	3,7
1717-1G->A	165	3,3
3849+10kbC->T	128	2,6
R1162X	127	2,6
D1152H	125	2,5
G85E	114	2,3
R553X	113	2,3
unknown	492	9,9

di pazienti portatori delle mutazioni N1303K (5,6%), G542X (4,9%), 2789+5G>A (2,9%) e 2183AA->G (2,0%).

Complessivamente sono 386 le mutazioni con frequenza allelica minore dello 0,5%.

La **tabella 7** indica il numero dei pazienti portatori di almeno una mutazione con frequenza allelica  $\geq 1\%$ . Come atteso, si nota che oltre il 68% dei pazienti è portatore di almeno una mutazione [delta]508F del gene CFTR. Il 9,9% dei soggetti presenta almeno un allele non identificato. È importante sottolineare che la mancata identificazione di un allele può dipendere dalla metodica di identificazione delle alterazioni del gene CFTR impiegata dal laboratorio, cioè dal livello di approfondimento diagnostico. Infatti, alcuni laboratori si fermano a un primo livello, mentre altri effettuano un sequenziamento del gene.

La **figura 10** mostra la frequenza dei soggetti con mutazione [delta]F508 in omozigosi (21,6%) e in eterozigosi (46,5%). Tale frequenza si discosta dai dati europei, i quali mostrano il 40% dei soggetti omozigoti e il 40% eterozigoti composti.<sup>2</sup>

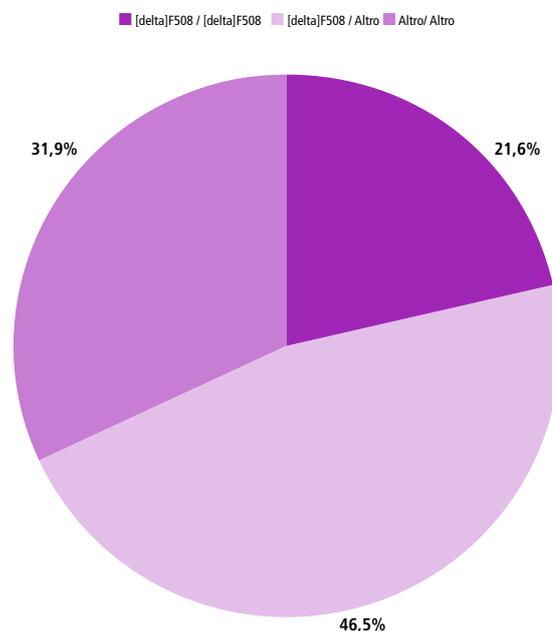
Nella **tabella 8** sono elencati i soggetti risultati omozigoti per mutazioni del gene CFTR. L'1,5% (74 soggetti) risulta avere entrambe le mutazioni non identificate con almeno un test del sudore positivo e un fenotipo compatibile con la patologia.

## SEZIONE 5. FUNZIONE RESPIRATORIA SECTION 5. LUNG FUNCTION

L'indicatore preso in considerazione per misurare la funzione respiratoria dei pazienti è il *forced expiratory volume in the first second* (FEV<sub>1</sub>), che rappresenta il volume di aria espirata durante il primo secondo di un'espansione forzata e riflette il diametro delle vie aeree centrali. Il FEV<sub>1</sub> viene espresso

**Figura 10.** Prevalenza dei pazienti con mutazione [delta]F508 in omozigosi ed eterozigosi. Anno 2014.

**Figure 10.** Homozygotes and heterozygotes [delta]F508 mutation patients' prevalence. Year 2014.



**NB:** «Altro» include tutte le mutazioni non [delta]F508 / «Altro» (other) include all mutations different from [delta]F508

**Tabella 8.** Prevalenza dei pazienti per le mutazioni in omozigosi più frequenti. Anno 2014.

**Table 8.** Prevalence of patients with the most frequent homozygous mutations. Year 2014.

MUTAZIONE 1 / MUTAZIONE 2	n.	%
[delta]F508 / [delta]F508	1.068	21,6
N1303K / N1303K	33	0,7
G542X / G542X	27	0,5
R1162X / R1162X	13	0,3
2789+5G>A / 2789+5G>A	10	0,2
W1282X / W1282X	9	0,2
2183AA->G / 2183AA->G	7	0,1
3849+10kbC->T / 3849+10kbC->T	4	0,1
D1152H / D1152H	4	0,1
G85E / G85E	4	0,1
R553X / R553X	4	0,1
1717-1G->A / 1717-1G->A	2	0,0
unknown / unknown	74	1,5

in valori percentuali (FEV<sub>1</sub>% del valore atteso per sesso, età ed altezza) calcolati dagli spirometri usati nei centri FC che fanno riferimento alle linee guida ATS/ERS.<sup>11,12</sup> Per il calcolo del valore atteso del FEV<sub>1</sub> sono state utilizzate le equazioni riportate dalla letteratura scientifica, secondo il sesso e le età dei pazienti.<sup>13,14</sup>

L'analisi della funzione respiratoria, effettuata sui pazienti di età superiore o uguale ai 6 anni, viene attuata sulla migliore prestazione registrata durante l'anno di riferimento. Sono stati esclusi dalle analisi tutti i pazienti sottoposti a trapianto bipolmonare o che siano in lista di attesa di trapianto o che abbiano riportato valori di FEV<sub>1</sub>% ritenuti incongruenti (FEV<sub>1</sub>% >160%) o con dato mancante.

La funzione respiratoria viene considerata:

- gravemente compromessa quando il FEV<sub>1</sub>% è <40% del predetto;
- compromessa in grado moderato con FEV<sub>1</sub>% tra 40% e 70%;
- normale con FEV<sub>1</sub>% sopra a 70% del predetto.

Nella figura 11 vengono riportati i valori mediани di FEV<sub>1</sub>% nelle diverse classi di età per gli anni 2011-2014; l'andamento della curva descrive la progressiva riduzione a partire dall'età adolescenziale, in accordo con la storia naturale della malattia. La sovrapposizione delle curve mostra che i valori mediани di FEV<sub>1</sub>% sono rimasti sostanzialmente invariati nel tempo.

Il FEV<sub>1</sub>% mediано dei pazienti di età maggiore di 40 anni riflette una maggior percentuale di soggetti con genotipo che garantisce una funzione residua del CFTR e conseguente minor compromissione polmonare.

Le figure 12 e 13 descrivono la distribuzione dei pazienti in età pediatrica e adulti per fasce di gravità. In particolare, nella figura 12, riferita ai pazienti di età compresa fra i 6 e i 17 anni, si evince che la maggior parte ha un valore di FEV<sub>1</sub>% superiore o uguale al 70%, mentre la percentuale di soggetti con funzione respiratoria gravemente compromessa (FEV<sub>1</sub>% <40%) è inferiore al 2% e costante negli anni.

La diversa distribuzione di pazienti pediatrici e adulti per fasce di gravità è dovuta sia alle diverse equazioni sottostanti al FEV<sub>1</sub>% sia all'avanzamento della malattia polmonare, con progressivo decadimento nella terza decade di vita (figura 14).

Figura 11. FEV<sub>1</sub>%: valori mediани per classi di età in pazienti di età ≥6 anni non sottoposti a trapianto polmonare. Anni 2011-2014.

Figure 11. FEV<sub>1</sub>%: median values by age classes in patients aged ≥6 years who have never had a lung transplant. Years 2011-2014.

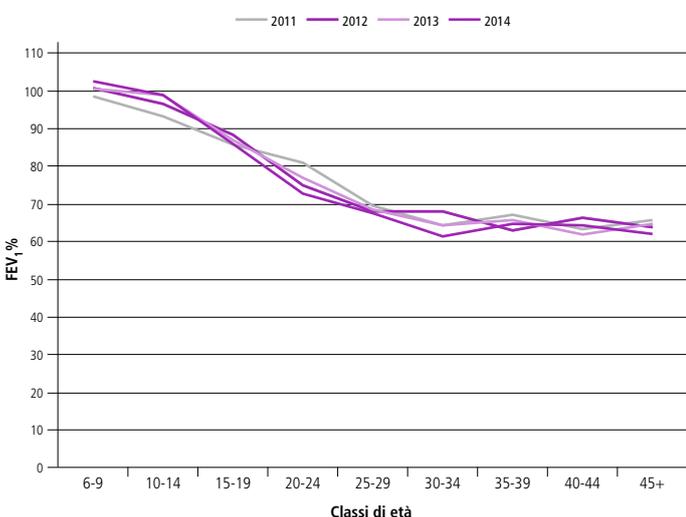


Figura 12. Distribuzione dei pazienti di 6-17 anni, per fasce di gravità. Anni 2011-2014.  
 Figure 12. Distribution of patients aged 6-17 years, by class of disease severity. Years 2011-2014.

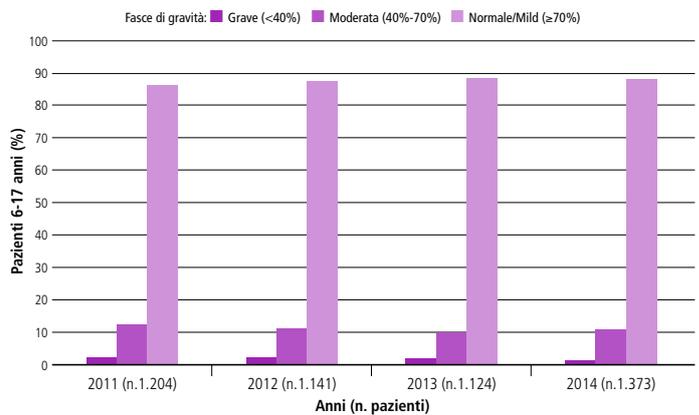


Figura 13. Distribuzione dei pazienti adulti (≥18 anni), per fasce di gravità. Dati RIFC, anni 2011-2014.

Figure 13. Distribution of patients aged ≥18 years, by class of disease severity. ICFR data, years 2011-2014.

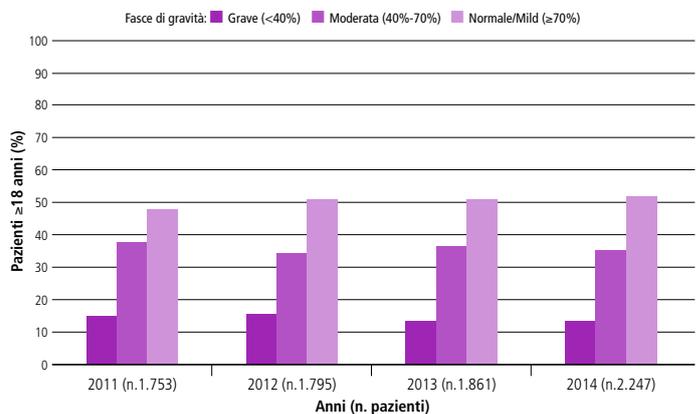
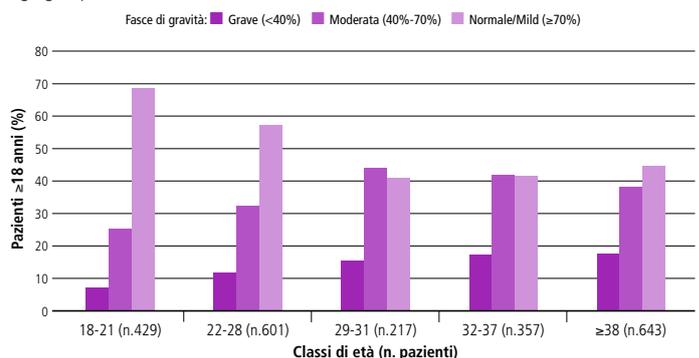


Figura 14. Distribuzione dei pazienti adulti (≥18 anni), per fasce di gravità e per classi di età. Anno 2014.

Figure 14. Distribution of patients aged ≥18 years, by class of disease severity and by age group. Year 2014.



Nella figura 14, che riporta la distribuzione dei valori di FEV<sub>1</sub>% per fasce di gravità e d'età per il solo anno 2014, è evidente la progressiva riduzione della quota di soggetti con funzione respiratoria normale/mild (FEV<sub>1</sub>% ≥70%) dal 70% circa nella fascia di età 18-21 anni al 44% dei soggetti di età superiore o uguale ai 38 anni. Contemporaneamente, la quota di pazienti con grave compromissione respiratoria (FEV<sub>1</sub>% <40%) aumenta progressivamente dal 7% al 18%.

**SEZIONE 6. NUTRIZIONE**  
**SECTION 6. NUTRITION**

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 di età inferiore ai 24 mesi;
- l'altezza per età, il peso per età e l'indice di massa corporea (IMC), per tutti i pazienti di età maggiore di 2 anni.

Gli indicatori sono stati standardizzati mediante il calcolo degli z-score, utilizzando le tabelle di crescita del Centre for disease control and prevention (CDC) dell'Organizzazione mondiale della sanità (*WHO growth standard*<sup>15</sup> per i pazienti di 0-24 mesi, *CDC Growth Charts*<sup>16</sup> per i pazienti di età superiore ai due anni). 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 indicano valori inferiori alla media dei parametri con-

siderati (peso, altezza e IMC) della popolazione di riferimento; z-score positivi indicano, invece, valori superiori alla media dei parametri della popolazione di riferimento. In una popolazione in buono stato di salute, la mediana degli z-score dovrebbe essere prossima al valore zero.

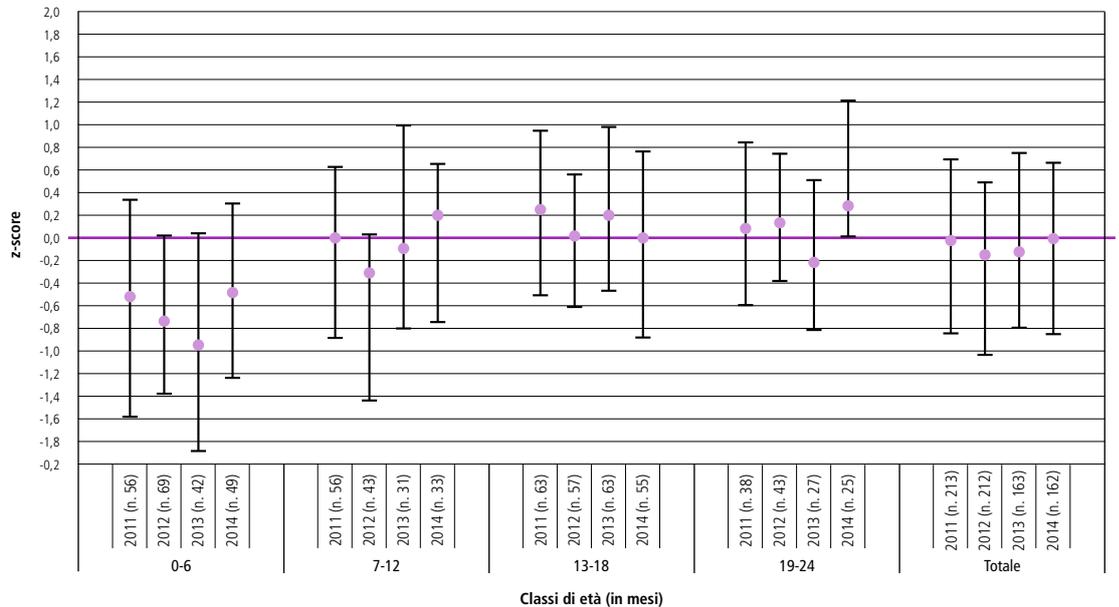
Le statistiche descrittive riportano i valori delle misure prese in considerazione per classi di età relativi alla mediana, al 25° e al 75° percentile (o quartili).

I bambini con FC nascono più piccoli rispetto alla media<sup>17</sup> e possono presentare insufficienza pancreatica e, quindi, mancata crescita ponderale già al momento della diagnosi.

Il dato dei primi sei mesi riflette il breve periodo intercorso dalla diagnosi e dall'inizio della terapia appropriata. Il recupero del peso rispetto alla lunghezza avviene entro il primo anno di vita nella maggior parte dei pazienti: per tutti gli anni di studio, la mediana degli z-score passa da valori negativi nei primi sei mesi di vita a valori intorno allo zero nei mesi successivi (**figure 15-18**).

**Figura 15.** Z-score peso per lunghezza nei pazienti di età 0-24 mesi: quartili per classi di età e per anno. Anni 2011-2014.

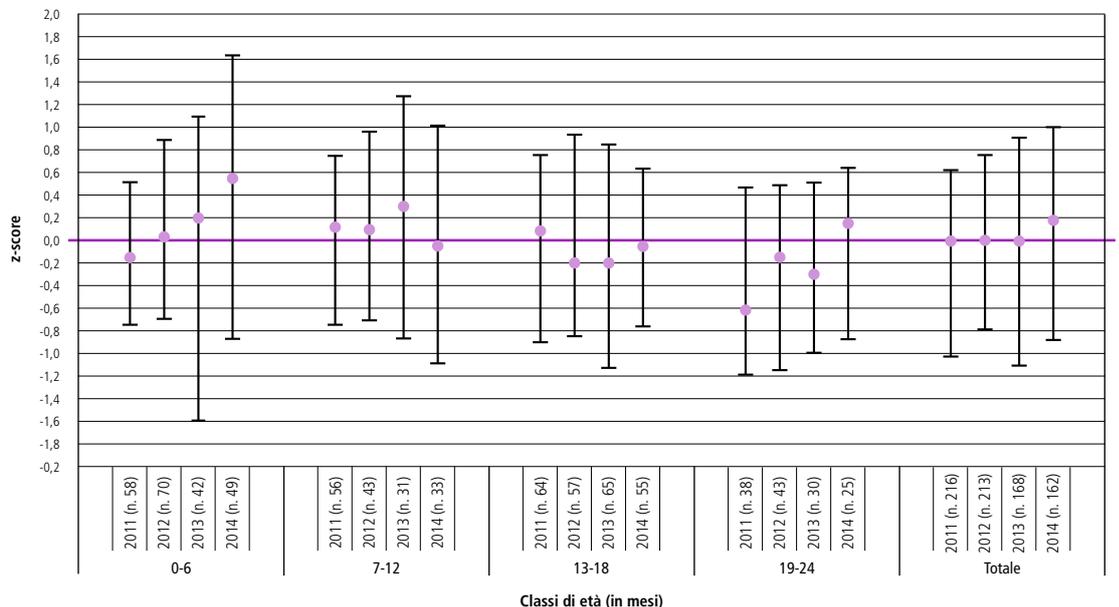
**Figure 15.** Weight for length z-score in patients aged 0-24 months: quartiles by age group and year. Years 2011-2014.



Il pallino indica la mediana, i trattini orizzontali inferiori e superiori rappresentano, rispettivamente, il 25° e il 75° percentile. The dot is the median value, the whiskers show the 25<sup>th</sup> and 75<sup>th</sup> percentiles.

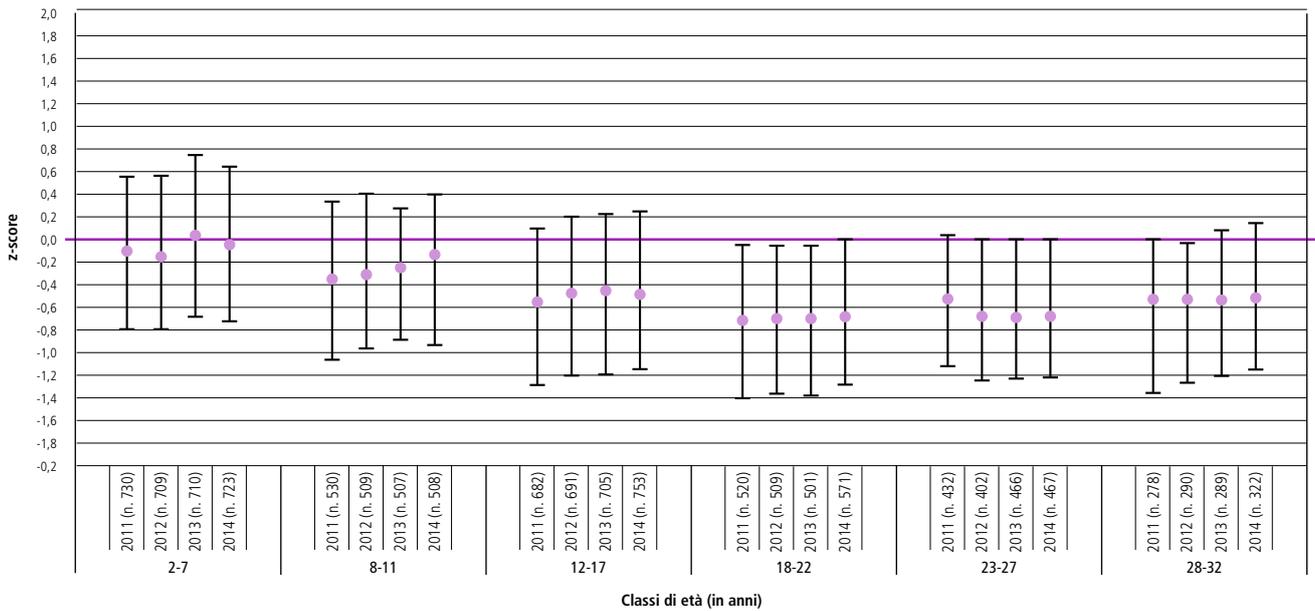
**Figura 16.** Z-score lunghezza per età in pazienti di età 0-24 mesi: quartili per classi di età e per anno. Anni 2011-2014.

**Figure 16.** Weight for length z-score in patients aged 0-24 months: quartiles by age group and by year. Years 2011-2014.



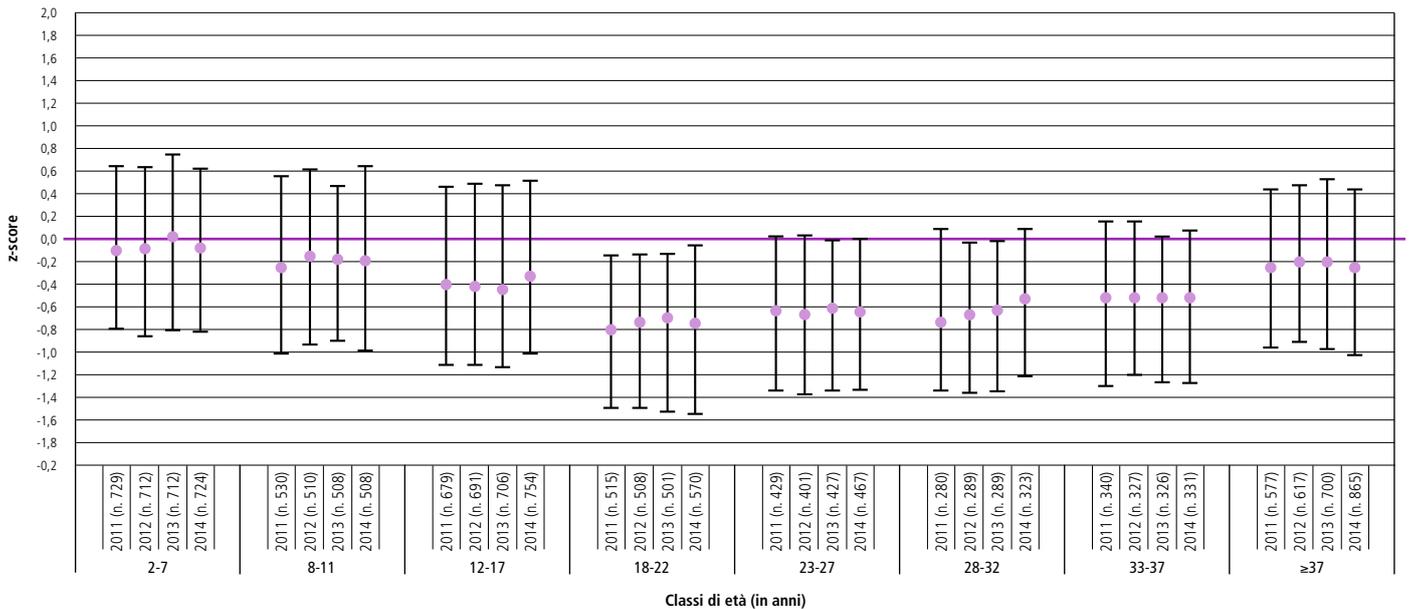
Il pallino indica la mediana, i trattini orizzontali inferiori e superiori rappresentano, rispettivamente, il 25° e il 75° percentile. The dot is the median value, the whiskers show the 25<sup>th</sup> and 75<sup>th</sup> percentiles.

Figura 17. Z-score altezza per età: quartili per classi di età e per anno. Anni 2011-2014. / Figure 17. Z-scores height for age: quartiles by age group and years. Years 2011-2014.



Il pallino indica la mediana, i trattini orizzontali inferiori e superiori rappresentano, rispettivamente, il 25° e il 75° percentile. / The dot is the median value, the whiskers show the 25<sup>th</sup> and 75<sup>th</sup> percentiles.

Figura 18. Z-score peso per età: quartili per classi di età e per anno. Anni 2011-2014. / Figure 18. Z-score weight per age: quartiles by age and by years. Years 2011-2014.



Il pallino indica la mediana, i trattini orizzontali inferiori e superiori rappresentano, rispettivamente, il 25° e il 75° percentile. / The dot is the median value, the whiskers show the 25<sup>th</sup> and 75<sup>th</sup> percentiles.

La figura 19 mostra che il periodo adolescenziale risulta critico rispetto alle altre fasce di età considerate; infatti, per la fascia di età compresa fra i 12 e i 17 anni, la mediana dello z-score dell'IMC si mantiene costantemente negativa (variando tra -0,2 e -0,1).

Si osserva, in generale, un miglioramento con l'avanzare dell'età (figure 20 e 21) per entrambi i sessi, più marcato per i maschi. Considerando come ottimale un IMC di 23 per i maschi e di 22 per le femmine,<sup>5,18</sup> per entrambi i sessi si osserva una percentuale di pazienti con un IMC che risulta sottopeso (figura 22); in particolare, le donne sono maggiormente sottopeso rispetto agli uomini.

I grafici che seguono mostrano una relazione positiva tra lo sta-

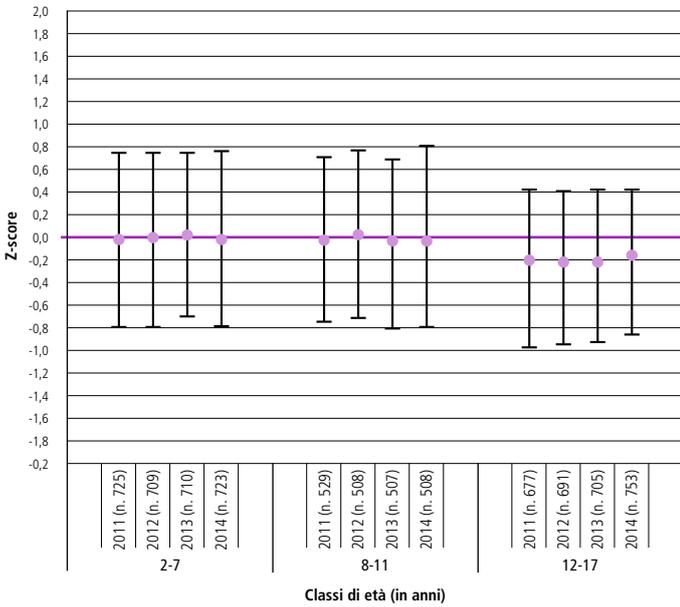
to nutrizionale e la FEV<sub>1</sub>% sia per i pazienti pediatrici sia per gli adulti.

L'importanza di un buono stato nutrizionale per mantenere una normale funzione respiratoria è ormai ben nota per i pazienti affetti da FC. Questa affermazione è confortata anche dai dati italiani di relazione fra centile di IMC e FEV<sub>1</sub>% nella popolazione di età pediatrica (figura 23) e dalla relazione fra IMC e FEV<sub>1</sub>% nella popolazione adulta (figura 24).

Infatti, il valore medio di FEV<sub>1</sub>% è >90% nei soggetti con centile di IMC superiore al 25° centile per i soggetti di età inferiore ai 18 anni, mentre nei pazienti adulti il valore medio di FEV<sub>1</sub>% è superiore al 70% per i pazienti con IMC nella norma sia per i maschi sia per le femmine. Per i pazienti adulti è evidente che

**Figura 19.** Z-score IMC: quartili per classi di età e per anno. Popolazione: pazienti di età 2-17 anni, anni 2011-2014.

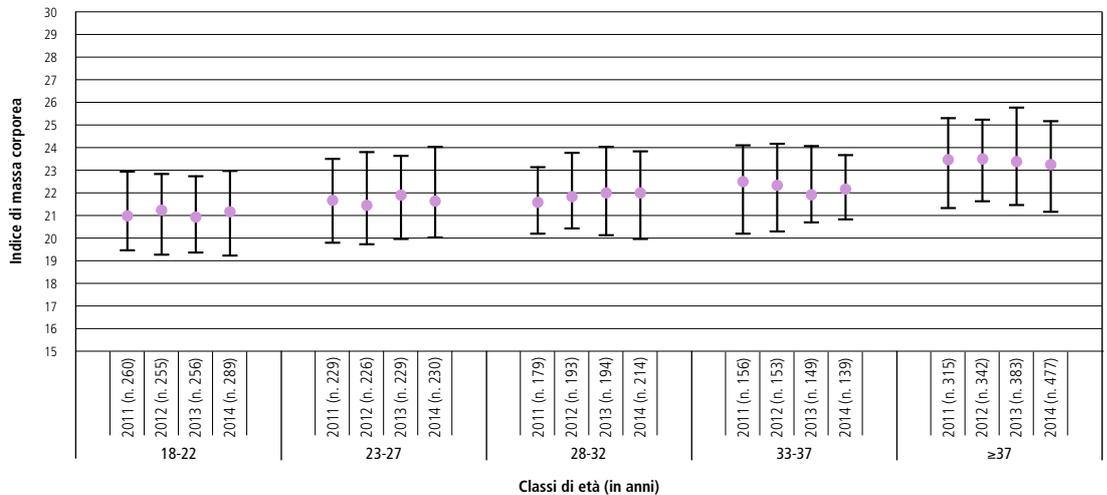
**Figure 19.** BMI z-score: quartiles by age and years. Popolazione: patients aged 2-17 years, years 2011-2014.



Il pallino indica la mediana, i trattini orizzontali inferiori e superiori rappresentano, rispettivamente, il 25° e il 75° percentile. / The dot is the median value, the whiskers show the 25th and 75th percentiles.

**Figura 20.** IMC: quartili per classi di età e per anno. Pazienti maschi di età ≥18 anni.

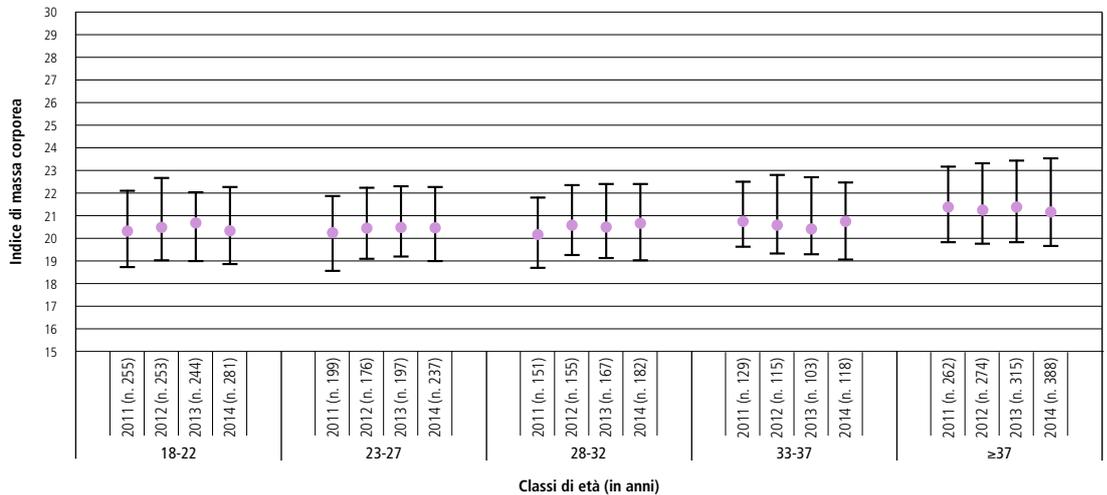
**Figure 20.** BMI: quartiles by age groups and by years. Male patients aged ≥18 years.



Il pallino indica la mediana, i trattini orizzontali inferiori e superiori rappresentano, rispettivamente, il 25° e il 75° percentile. The dot is the median value, the whiskers show the 25th and 75th percentiles.

**Figura 21.** IMC: quartili per classi di età e per anno. Pazienti femmine di età ≥18 anni.

**Figure 21.** BMI: quartiles by age groups and by years. Female patients aged ≥18 years.



Il pallino indica la mediana, i trattini orizzontali inferiori e superiori rappresentano, rispettivamente, il 25° e il 75° percentile. The dot is the median value, the whiskers show the 25th and 75th percentiles.

la malnutrizione (IMC <18) si accompagna a un aggravamento della funzione respiratoria.

La figura 24, inoltre, mostra la stretta correlazione fra FEV<sub>1</sub>% e IMC nella popolazione adulta affetta da FC. A un IMC normale o maggiore corrisponde una funzione respiratoria nella norma che documenta la grande importanza della nutrizione nella cura della FC. Nella popolazione pediatrica, invece (figura 23), i soggetti malnutriti (IMC <10° centile) presentano ancora una buona funzione respiratoria (FEV<sub>1</sub>% >70%).

Nella tabella 9 viene riportata la proporzione dei pazienti di età compresa tra 2 e 17 anni con z-score patologico (z-score < -2DS), che passa dal 6,1% nel 2011 e si mantiene costante al 5,4% negli anni successivi.

La figura 25 riporta la distribuzione dei pazienti malnutriti di età compresa tra 2 e 17 anni per sesso. Negli anni di studio, fra gli adolescenti (12-17 anni) la prevalenza di maschi malnutriti decresce gradualmente nel periodo considerato, pur risultando sempre maggiore rispetto alla prevalenza delle femmine malnutrite. Fra i bambini di 2-7 anni la prevalenza delle bambine malnutrite è maggiore di quella dei maschi per quasi tutti gli anni; fra i bambini di 8-11 anni la differenza fra i due gruppi di popolazione si assottiglia.

Le femmine mostrano una maggiore malnutrizione nella fascia d'età 2-7 anni, mentre per i maschi risulta più critico il periodo adolescenziale.

Figura 22. IMC ottimali in pazienti di età ≥18 anni, per sesso. Anni 2011-2014. / Figure 22. Optimal BMI in patients aged ≥18 years, by sex. Years 2011-2014.

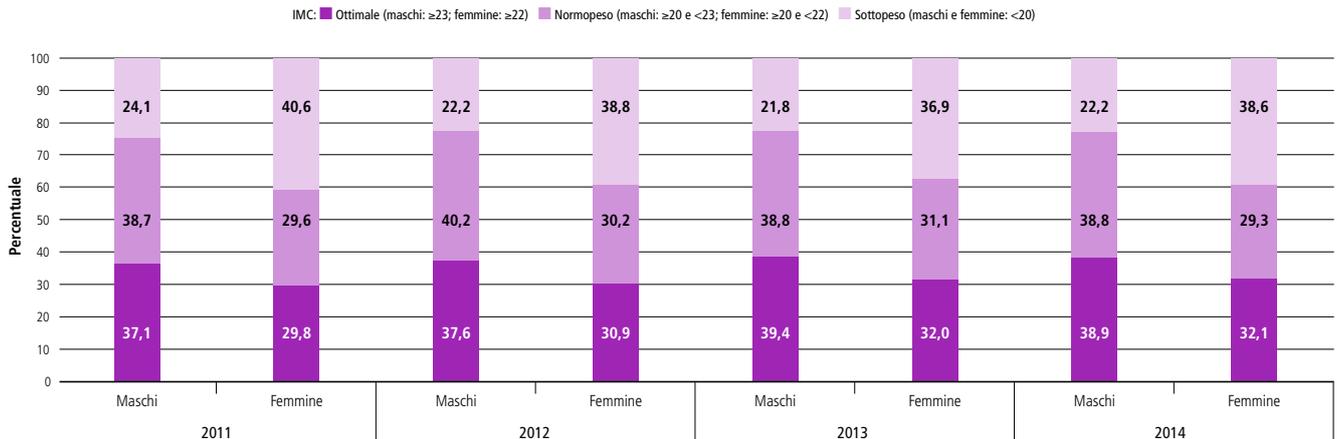


Figura 23. FEV<sub>1</sub>% vs. IMC percentili in pazienti di età <18 anni. Anno 2014.  
 Figure 23. FEV<sub>1</sub>% vs. BMI percentiles in patients aged <18 years. Year 2014.

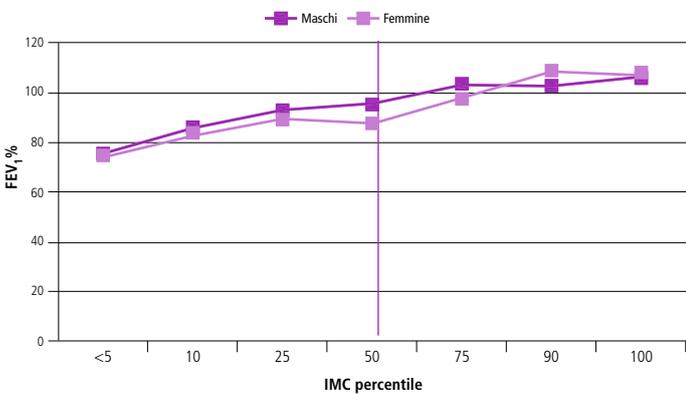
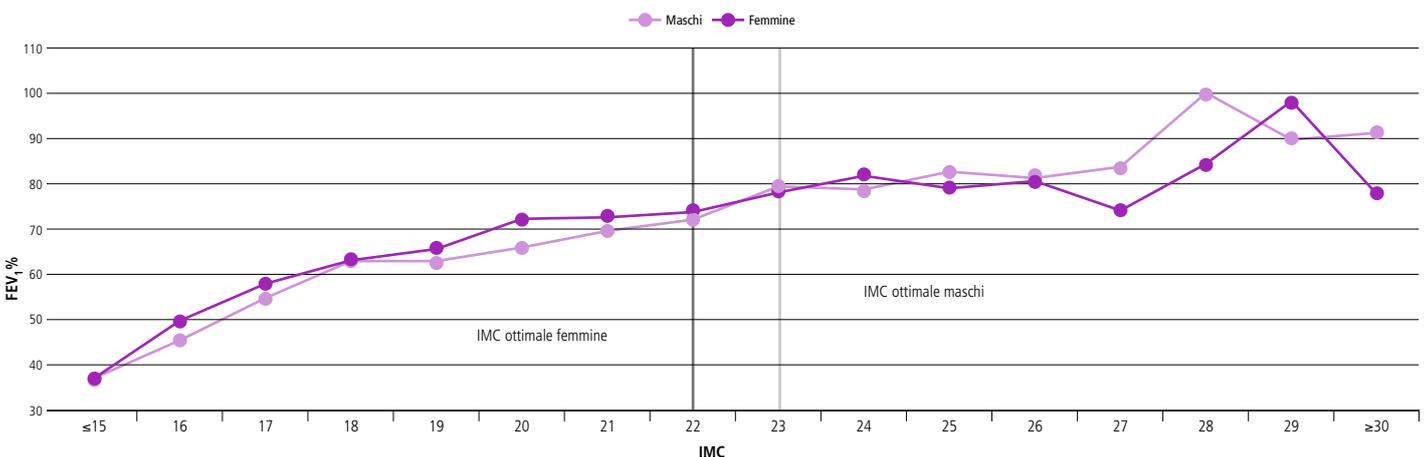


Tabella 9. Distribuzione dei pazienti malnutriti (z-score IMC < -2 DS) di età compresa fra 2 e 17 anni, per anno. Anni 2011-2014.  
 Table 9. Patients with problem in nutrition (z-score BMI < -2 SD) in patients aged 2-17 years, by year. Years 2011-2014.

		2011	2012	2013	2014
Pazienti	n.	1.931	1.908	1.922	1.984
Pazienti con z-score IMC < -2DS	n. (%)	117 (6,1)	103 (5,4)	104 (5,4)	108 (5,4)

Figura 24. FEV<sub>1</sub>% vs. IMC in pazienti di età ≥18 anni. Anno 2014. / Figure 24. FEV<sub>1</sub>% vs. BMI percentiles in patients aged ≥18 years. Year 2014.



SEZIONE 7. COMPLICANZE  
 SECTION 7. COMPLICATIONS

L'elevato numero di dati *missing* (circa il 30% in età pediatrica e più del 10% in età adulta) non permette di trarre conclusioni sulla reale prevalenza delle complicanze nel gruppo di pazienti affetti da FC in Italia. Si è, pertanto, deciso che in questo Rapporto non saranno presentati dati che avrebbero poco significato e che non permettono alcun commento. Uno sforzo con i diversi centri FC è stato fatto per il recupero dei dati mancanti nelle raccolte degli anni successivi (figure 26-28).

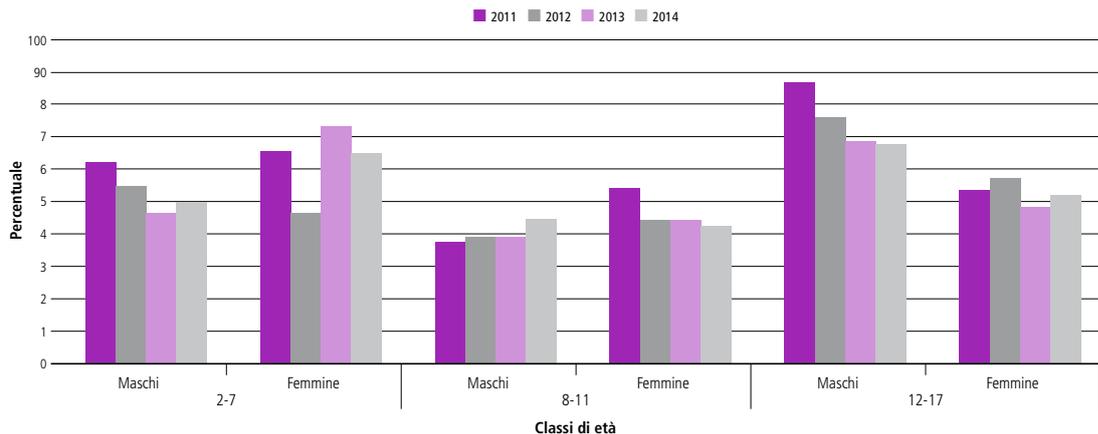
L'indicatore sull'insufficienza pancreatica viene calcolata dall'assunzione degli enzimi pancreatici. La bassa prevalenza dei pazienti con insufficienza pancreatica e la sua apparente riduzione nel periodo 2011-2014 è dovuta probabilmente all'alta quota di *missing* che inficia notevolmente il dato.

SEZIONE 8. TRAPIANTI  
 SECTION 8. TRANSPLANTS

La figura 29 riporta il numero di pazienti sottoposti a trapianto bipolmonare nel periodo 2011-2014. Complessivamente si registrano 36 trapianti nel 2011, 25 nel 2012, 40 nel 2013 e 34 nel 2014. Nel periodo 2011-2014, i pazienti che hanno subito un trapianto bipolmonare hanno un'età compresa tra 7 e 53 anni, con un'età mediana al trapianto pari a 32,5 anni. Il tempo mediano di attesa per il trapianto è di 11 mesi.

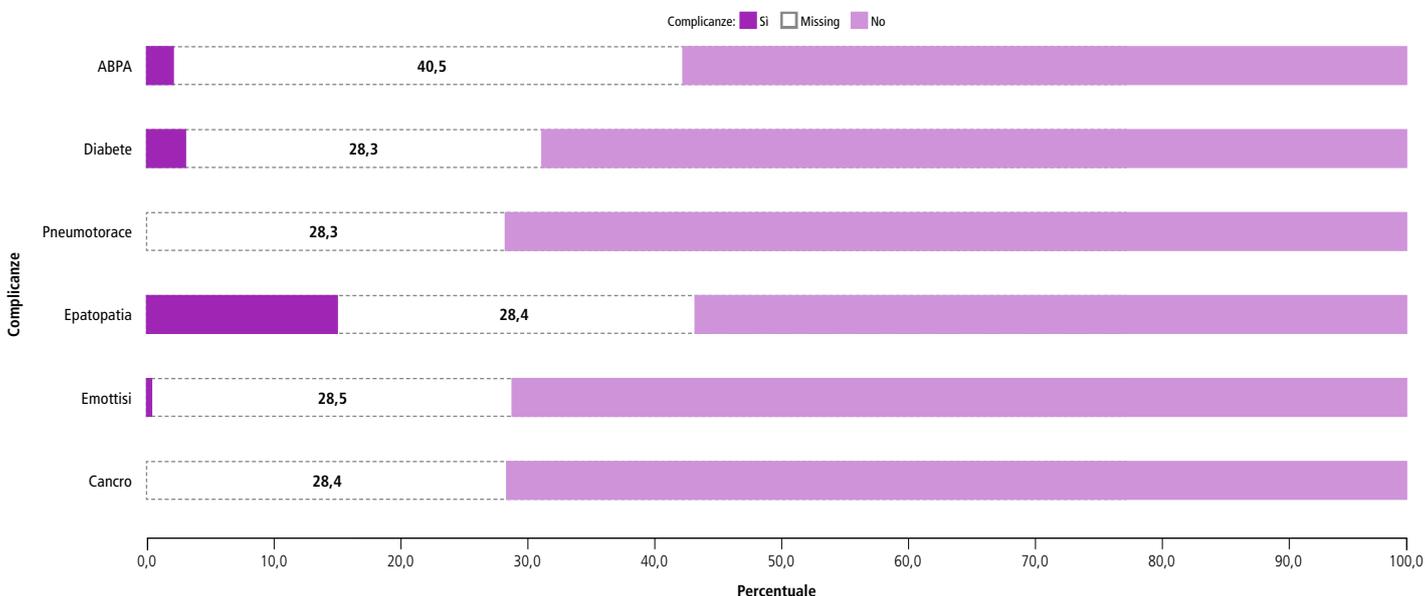
**Figura 25.** Pazienti malnutriti (z-score IMC < -2 DS) di età compresa fra 2 e 17 anni, per sesso e per anno. Dati RIFC, anni 2011-2014.

**Figure 25.** Patients with problem in nutrition (z-score BMI < -2 SD) in patients aged 2-17 years, by sex and year. ICFR data, years 2011-2014.



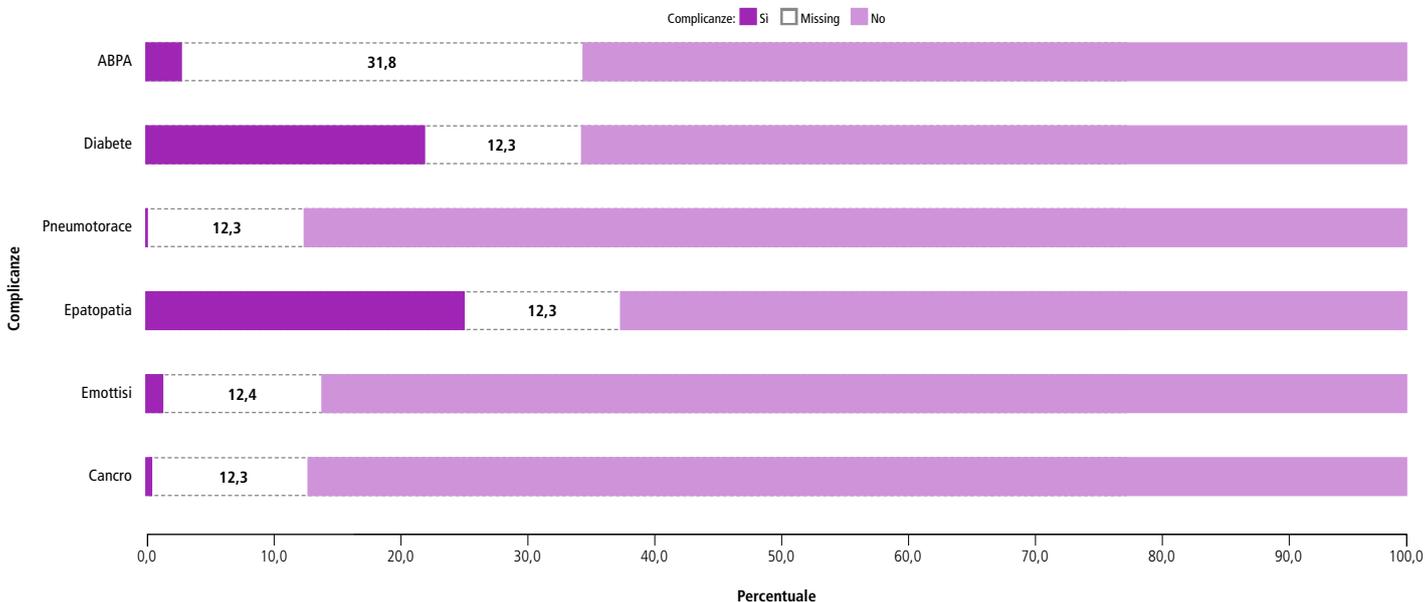
**Figura 26.** Prevalenza delle più comuni complicanze in pazienti pediatrici (<18 anni). Popolazione: 2.215 pazienti, anno 2014.

**Figure 26.** Prevalence of the most common complications in paediatric patients (<18 years). Population: 2,215 patients, year 2014.



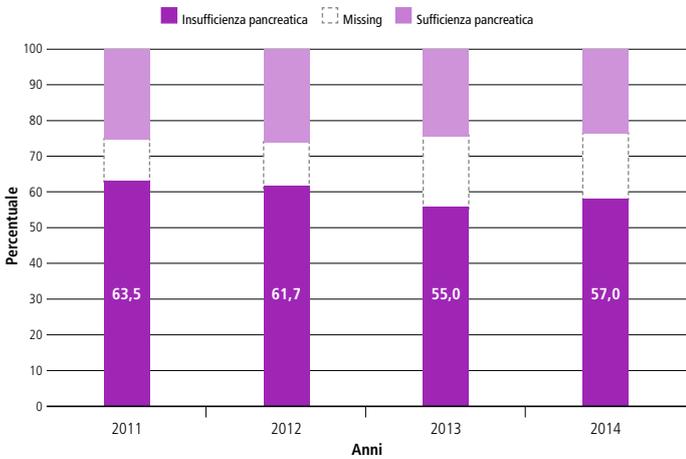
**Figura 27.** Prevalenza delle più comuni complicanze in pazienti adulti (≥18 anni). Popolazione: 2.766 pazienti, anno 2014.

**Figure 27.** Prevalence of the most common complications in adult patients (≥18 years). Population: 2,766 patients, year 2014.



**Figura 28.** Distribuzione dei pazienti con e senza insufficienza pancreaticata, per anno. Anni 2011-2014.

**Figure 28.** Distribution of patients with pancreatic insufficiency and sufficiency, by year. Years 2011-2014.

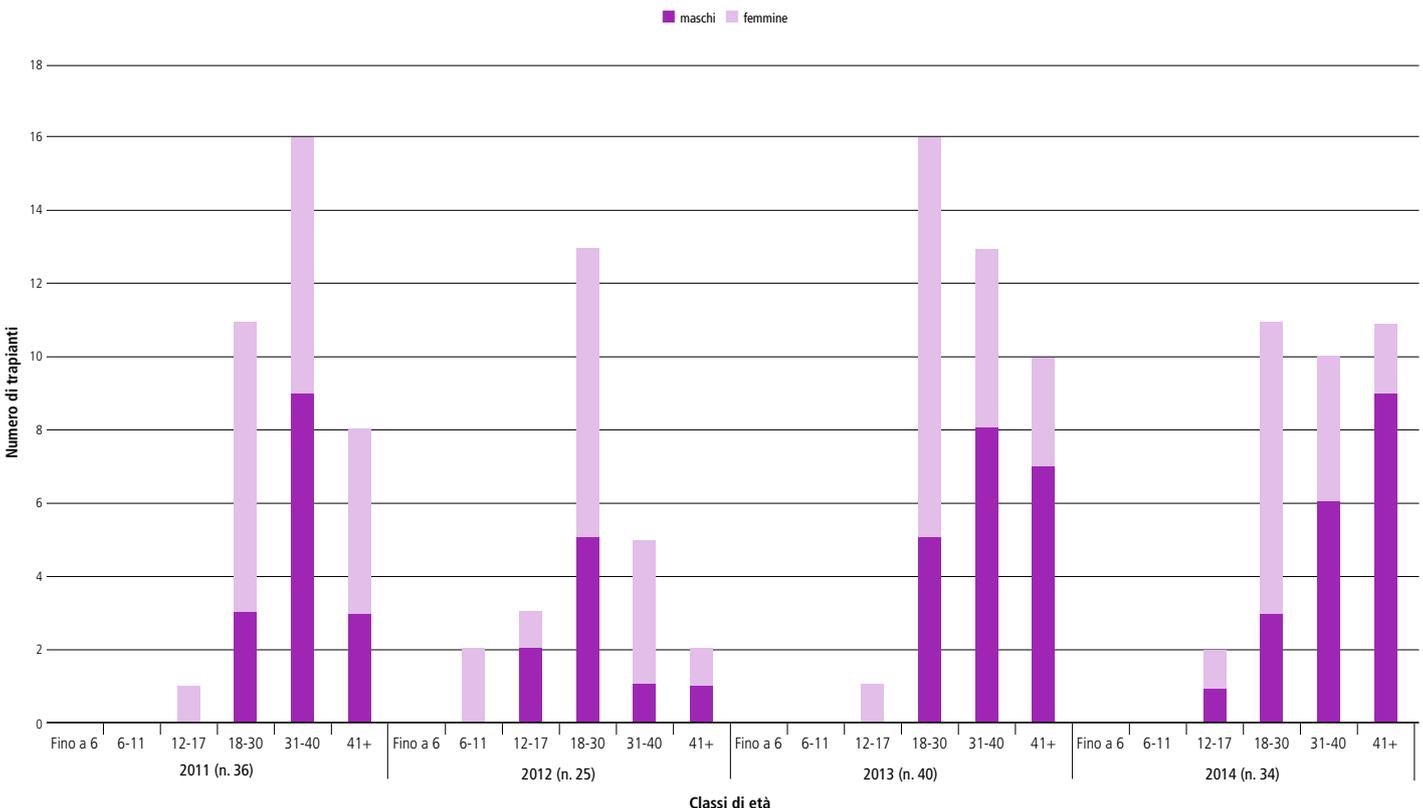


Di tutti i pazienti che nel RIFC risultano trapiantati nel periodo 2011-2014 (n. 135), 94 erano in vita al 31.12.2014 (70%), per 14 pazienti non si dispone di informazioni (10%) e 27 sono deceduti (20%) nel corso del periodo di studio; 6 pazienti sono deceduti nel periodo perioperatorio (entro un mese dal trapianto).

Si sottolinea che i trapianti bipolmonari eseguiti in pazienti di età inferiore ai 18 anni sono stati 1 nell'anno 2011, 5 nel 2012, 1 nel 2013 e 2 nel 2014.

**Figura 29.** Numero di trapianti bipolmonari eseguiti nell'anno, per classi di età e sesso. Anni 2011-2014.

**Figure 29.** Number of patients with a double lung transplant, by age and sex. Years 2011-2014.



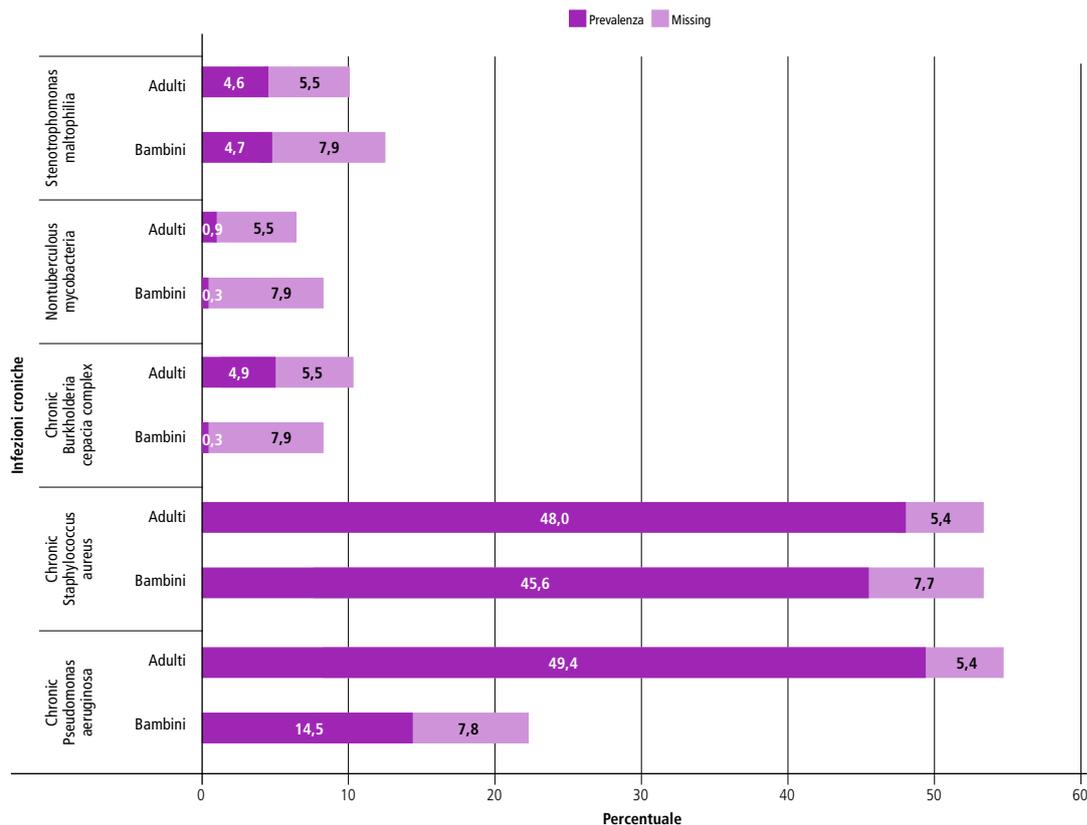
**SEZIONE 9. MICROBIOLOGIA  
 SECTION 9. MICROBIOLOGY**

In questa sezione viene presentata la prevalenza delle infezioni croniche da: *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*, *Burkholderia cepacia complex*, *Nontuberculous mycobacteria* e *Stenotrophomonas maltophilia* per tutti gli anni in analisi.

Si precisa che la prevalenza di queste infezioni croniche per gli anni 2011, 2012 e 2013 è caratterizzata da un elevato numero di dati *missing*, che potrebbero inficiare le stime degli indicatori. Vengono, quindi, presentati solo i dati relativi al 2014, possibile grazie a un importante lavoro di recupero dati dai centri, che ha permesso di quantificare in maniera più esatta le diverse colonizzazioni (figura 30), in particolare:

- *Pseudomonas aeruginosa*: la percentuale degli adulti con infezione cronica è del 49,4% contro il 14,5% dell'età pediatrica (0-18 anni non compiuti);
- *Staphylococcus aureus*: le percentuali di infezioni croniche non variano significativamente nelle due popolazioni (adulti: 48%; pazienti pediatrici: 45,6%);
- *Burkholderia Cepacia complex*: l'infezione cronica è un evento che si manifesta prevalentemente in età adulta (4,9%), infatti in età pediatrica viene identificata solo nello 0,3% dei soggetti;
- *Nontuberculous mycobacteria*: presente nello 0,9% della popolazione adulta contro lo 0,3% di quella pediatrica;
- *Stenotrophomonas maltophilia*: le percentuali di infezioni croniche sono quasi sovrapponibili nelle due popolazioni (adulti: 4,6%; pazienti pediatrici: 4,7%).

**Figura 30.** Prevalenza delle infezioni croniche più comuni nei pazienti adulti e pediatrici. Popolazione: 2.766 adulti, 2.215 bambini; anno 2014.  
**Figure 30.** Prevalence of the most common chronic infections in adult and paediatric patients. Population: 2,766 adults, 2,215 children; year 2014.



**SEZIONE 10. MORTALITÀ**  
**SECTION 10. MORTALITY**

Dai dati del RIFC emerge che nel periodo 2011-2014 sono deceduti complessivamente 176 pazienti (81 maschi e 95 femmine), di cui 20 fra i pazienti di età inferiore ai 18 anni (circa l'11% del totale dei decessi) (tabelle 10 e 11). L'età mediana al decesso nel 2011-2014 è pari a 32 anni, mentre nel periodo 2000-2004 risultava pari a 23,2 anni.<sup>6</sup>

La tabella 12 mostra le cause principali di decesso: la principale è l'insufficienza respiratoria, che fa registrare mediamente circa il 60% del totale dei decessi nel periodo 2011-2014; la seconda causa è la complicanza post-trapianto (in media il 17%); circa il 15% dei decessi nel periodo 2011-2014 è riconducibile a cause non inerenti alla fibrosi cistica.

**Tabella 10.** Distribuzione dei decessi per FC, per anno. DATI RIFC, anni 2011-2014.  
**Table 10.** Distribution of deaths for CF, by year. ICFR data, years 2011-2014.

		2011	2012	2013	2014
Pazienti	n.	4.611	4.678	4.765	4.981
	%				
Decessi	n.	38	54	33	51
	%	0,8	1,2	0,7	1,0

**Tabella 11.** Distribuzione dei decessi, per età e sesso. Dati RIFC, anni 2011-2014.  
**Table 11.** Distribution of patients deceased, by age and sex. ICFR data, years 2011-2014.

ETÀ AL DECESSO (ANNI)	MASCHI	FEMMINE
0-1	0	0
2-6	0	1
7-17	7	12
18-35	36	40
≥36	31	34
missing	7	8
<b>Totale</b>	<b>81</b>	<b>95</b>

**Tabella 12.** Distribuzione dei decessi, per causa. Anni 2011-2014.  
**Table 12.** Distribution of deaths, by cause. Years 2011-2014.

CAUSA DEL DECESSO	N.	%
<b>Insufficienza respiratoria</b>	<b>104</b>	<b>59,1</b>
Complicanze post-trapianto	31	17,6
Non inerenti la fibrosi cistica	26	14,8
Insufficienza epatica	1	0,6
Trauma	1	0,6
Missing o sconosciute	13	7,4
<b>Totale</b>	<b>176</b>	<b>100,0</b>

## CONCLUSIONI CONCLUSIONS

Grazie al grande lavoro di recupero di informazioni e di controllo della qualità dei dati, il Rapporto RIFC relativo agli anni 2011-2014 offre una fotografia aggiornata della diffusione della fibrosi cistica in Italia e una descrizione della popolazione che ne è affetta.

I dati mostrano una popolazione che sta crescendo in età, in cui la mortalità in età infantile sta diventando un evento più raro, probabilmente anche grazie alla sempre maggior diffusione dello screening neonatale sul territorio nazionale. La costituzione dei centri regionali e la diffusione delle cure su tutto il territorio nazionale hanno portato a un progressivo aumento della popolazione adulta.

La popolazione in età pediatrica presenta, solo in piccola percentuale, una grave compromissione polmonare, mentre in età adulta la gravità della malattia si rispecchia nell'età mediana al decesso, superiore ai 30 anni negli anni considerati, nella numerosità dei trapianti bipolmonari e nel progressivo calo del FEV<sub>1</sub> mediano nella terza e quarta decade di vita. Tale valore si stabilizza intorno al 65% dopo i 40 anni, che indica probabilmente una quota di pazienti con forme meno gravi di malattia.

Sono presentati per la prima volta i dati di correlazione fra stato nutrizionale e funzione respiratoria, sia per la popolazione pediatrica sia per quella adulta, confermando quanto lo stato nutrizionale sia importante per una buona funzione respiratoria.

La popolazione affetta da fibrosi cistica in Italia presenta una grande eterogeneità dal punto di vista genetico: sono riportate circa 400 mutazioni o alterazioni diverse del gene CFTR per i pazienti inclusi nel registro.

Inoltre, questo Rapporto fornisce spunti per ulteriori approfondimenti sulle diverse problematiche legate alla fibrosi cistica e alla sua cura, indica gli ambiti in cui un miglioramento della qualità delle cure è necessario (per esempio, la problematica nutrizionale in alcune fasce d'età), favorisce e sostiene studi di *benchmarking* e, quindi, si affianca ad altre realtà nel continuo processo di miglioramento della qualità dell'assistenza ai pazienti affetti da fibrosi cistica.

In sintesi, il presente lavoro rappresenta un importante aggiornamento del Rapporto pubblicato nel 2016 (dati 2010), poiché:

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

## BIBLIOGRAFIA / REFERENCES

1. Bossi A, Casazza G, Padoan R, Milani S; Assembla 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.
2. Zolin A, McKone EF, van Rens J et al. European Cystic Fibrosis Society Patient Registry. European Cystic Fibrosis Society Patient Registry. Annual data report 2014. Karup (Denmark), ECFS Patient Registry, 2014. Disponibile all'indirizzo: [https://www.ecfs.eu/sites/default/files/general-content-files/working-groups/ecfs-patient-registry/ECFSPR\\_Annual%20Report%202014\\_Nov2016.pdf](https://www.ecfs.eu/sites/default/files/general-content-files/working-groups/ecfs-patient-registry/ECFSPR_Annual%20Report%202014_Nov2016.pdf)
3. Amato A, Ferrigno L, Salvatore M, Toccaceli V; Gruppo di lavoro RIFC. Registro italiano fibrosi cistica – Rapporto 2010. *Epidemiol Prev*. 2016;40(2):1-47.
4. Cystic Fibrosis Australia. Cystic fibrosis in Australia 2014. 17th Annual Report. Australian Cystic Fibrosis Data Registry. Cystic Fibrosis Australia 2016. Disponibile all'indirizzo: [https://www.cysticfibrosis.org.au/media/wysiwyg/CF-Australia/medical-documents/CFA\\_DataRegistryReport\\_2014\\_Final.pdf](https://www.cysticfibrosis.org.au/media/wysiwyg/CF-Australia/medical-documents/CFA_DataRegistryReport_2014_Final.pdf)
5. Cystic Fibrosis Foundation. Patient Registry Annual Data Report 2015. Bethesda (Maryland), Cystic Fibrosis Foundation, 2016. Disponibile all'indirizzo: <https://www.cff.org/Our-Research/CF-Patient-Registry/2015-Patient-Registry-Annual-Data-Report.pdf>
6. Report del Registro Italiano di Fibrosi Cistica. *Orizzonti FC* 2006;2(3). Disponibile all'indirizzo: [https://www.sifc.it/sites/default/files/Orizzonti%20FC\\_anno02\\_3-2006\\_nov.pdf](https://www.sifc.it/sites/default/files/Orizzonti%20FC_anno02_3-2006_nov.pdf)
7. Gruppo di lavoro della Società italiana per lo studio della fibrosi cistica. Il test del sudore. Raccomandazioni per una corretta esecuzione ed interpretazione dei risultati (seconda edizione). Settembre 2017. Disponibile all'indirizzo: [https://www.sifc.it/sites/default/files/Raccomandazioni%20Italiane%20sul%20Test%20del%20Sudore%20\\_2017.pdf](https://www.sifc.it/sites/default/files/Raccomandazioni%20Italiane%20sul%20Test%20del%20Sudore%20_2017.pdf)
8. Collaco JM, Blackman SM, Raraigh KS et al. Sources of variation in sweat chloride measurements in cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2016;194(11):1375-82.
9. Sathe M, Houwen R. Meconium ileus in cystic fibrosis. *J Cyst Fibros* 2017;16 Suppl 2: S32-39.
10. Boczar M1, Sawicka E, Zybert K. Meconium ileus in newborns with cystic fibrosis – results of treatment in the group of patients operated on in the years 2000-2014. *Dev Period Med* 2015;19(1):32-40.
11. Pellegrino R, Viegi G, Brusasco V et al. Interpretative strategies for lung function tests. *Eur Respir J* 2005;26(5):948-68.
12. Beydon N, Davis SD, Lombardi E et al. An official American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: pulmonary function testing in preschool children. *Am J Respir Crit Care Med* 2007;175(12):1304-45.
13. Wang X, Dockery DW, Wypij D, Fay ME, Ferris BG Jr. Pulmonary function between 6 and 18 years of age. *Pediatr Pulmonol* 1993;15(2):75-88.
14. Hankinson JL, Odencrantz RJ, Fedan KB. Spirometric reference values from a sample of the general U.S. population. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;159(1):179-87.
15. World Health Organization. The WHO Child Growth Standards. Disponibile all'indirizzo: <http://www.who.int/childgrowth/en>
16. Kuczmarski RJ, Ogden CL, Guo SS et al. 2000 CDC Growth Charts for the United States: methods and development. *Vital Health Stat* 2002;(246):1-190.
17. 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.
18. Stallings VA, Stark LJ, Robinson KA et al. 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.

## APPENDICE 1 / APPENDIX 1

### ELENCO DELLE VARIABILI UTILIZZATE LIST OF THE VARIABLES

#### 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 FEV<sub>1</sub>%

#### Nutrizione

- peso rilevato in concomitanza del miglior FEV<sub>1</sub>% (o della visita più recente effettuata nell'anno 2010)
- altezza rilevata in concomitanza del miglior FEV<sub>1</sub>% (o della visita più recente effettuata nell'anno 2010)

#### Trapianti

- tipo di 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

40  
anni

supplemento 2  
numero 2

anno 40  
marzo  
aprile  
2016

# EPIDEMIOLOGIA & PREVENZIONE



Rivista dell'Associazione italiana di epidemiologia

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



163  
164  
165  
166  
167  
168  
169  
170  
171  
172  
173  
174  
175  
176  
177  
178  
179  
180  
181  
182  
183  
184  
185  
186  
187  
188  
189  
190  
191  
192  
193  
194  
195  
196  
197  
198  
199  
200  
201  
202  
203  
204  
205  
206  
207  
208  
209  
210  
211  
212  
213  
214  
215  
216  
217  
218  
219  
220  
221  
222  
223  
224  
225  
226  
227  
228  
229  
230  
231  
232  
233  
234  
235  
236  
237  
238  
239  
240  
241  
242  
243  
244  
245  
246  
247  
248  
249  
250  
251  
252  
253  
254  
255  
256  
257  
258  
259  
260  
261  
262  
263  
264  
265  
266  
267  
268  
269  
270  
271  
272  
273  
274  
275  
276  
277  
278  
279  
280  
281  
282  
283  
284  
285  
286  
287  
288  
289  
290  
291  
292  
293  
294  
295  
296  
297  
298  
299  
300  
301  
302  
303  
304  
305  
306  
307  
308  
309  
310  
311  
312  
313  
314  
315  
316  
317  
318  
319  
320  
321  
322  
323  
324  
325  
326  
327  
328  
329  
330  
331  
332  
333  
334  
335  
336  
337  
338  
339  
340  
341  
342  
343  
344  
345  
346  
347  
348  
349  
350  
351  
352  
353  
354  
355  
356  
357  
358  
359  
360  
361  
362  
363  
364  
365  
366  
367  
368  
369  
370  
371  
372  
373  
374  
375  
376  
377  
378  
379  
380  
381  
382  
383  
384  
385  
386  
387  
388  
389  
390  
391  
392  
393  
394  
395  
396  
397  
398  
399  
400  
401  
402  
403  
404  
405  
406  
407  
408  
409  
410  
411  
412  
413  
414  
415  
416  
417  
418  
419  
420  
421  
422  
423  
424  
425  
426  
427  
428  
429  
430  
431  
432  
433  
434  
435  
436  
437  
438  
439  
440  
441  
442  
443  
444  
445  
446  
447  
448  
449  
450  
451  
452  
453  
454  
455  
456  
457  
458  
459  
460  
461  
462  
463  
464  
465  
466  
467  
468  
469  
470  
471  
472  
473  
474  
475  
476  
477  
478  
479  
480  
481  
482  
483  
484  
485  
486  
487  
488  
489  
490  
491  
492  
493  
494  
495  
496  
497  
498  
499  
500  
501  
502  
503  
504  
505  
506  
507  
508  
509  
510  
511  
512  
513  
514  
515  
516  
517  
518  
519  
520  
521  
522  
523  
524  
525  
526  
527  
528  
529  
530  
531  
532  
533  
534  
535  
536  
537  
538  
539  
540  
541  
542  
543  
544  
545  
546  
547  
548  
549  
550  
551  
552  
553  
554  
555  
556  
557  
558  
559  
560  
561  
562  
563  
564  
565  
566  
567  
568  
569  
570  
571  
572  
573  
574  
575  
576  
577  
578  
579  
580  
581  
582  
583  
584  
585  
586  
587  
588  
589  
590  
591  
592  
593  
594  
595  
596  
597  
598  
599  
600  
601  
602  
603  
604  
605  
606  
607  
608  
609  
610  
611  
612  
613  
614  
615  
616  
617  
618  
619  
620  
621  
622  
623  
624  
625  
626  
627  
628  
629  
630  
631  
632  
633  
634  
635  
636  
637  
638  
639  
640  
641  
642  
643  
644  
645  
646  
647  
648  
649  
650  
651  
652  
653  
654  
655  
656  
657  
658  
659  
660  
661  
662  
663  
664  
665  
666  
667  
668  
669  
670  
671  
672  
673  
674  
675  
676  
677  
678  
679  
680  
681  
682  
683  
684  
685  
686  
687  
688  
689  
690  
691  
692  
693  
694  
695  
696  
697  
698  
699  
700  
701  
702  
703  
704  
705  
706  
707  
708  
709  
710  
711  
712  
713  
714  
715  
716  
717  
718  
719  
720  
721  
722  
723  
724  
725  
726  
727  
728  
729  
730  
731  
732  
733  
734  
735  
736  
737  
738  
739  
740  
741  
742  
743  
744  
745  
746  
747  
748  
749  
750  
751  
752  
753  
754  
755  
756  
757  
758  
759  
760  
761  
762  
763  
764  
765  
766  
767  
768  
769  
770  
771  
772  
773  
774  
775  
776  
777  
778  
779  
780  
781  
782  
783  
784  
785  
786  
787  
788  
789  
790  
791  
792  
793  
794  
795  
796  
797  
798  
799  
800  
801  
802  
803  
804  
805  
806  
807  
808  
809  
810  
811  
812  
813  
814  
815  
816  
817  
818  
819  
820  
821  
822  
823  
824  
825  
826  
827  
828  
829  
830  
831  
832  
833  
834  
835  
836  
837  
838  
839  
840  
841  
842  
843  
844  
845  
846  
847  
848  
849  
850  
851  
852  
853  
854  
855  
856  
857  
858  
859  
860  
861  
862  
863  
864  
865  
866  
867  
868  
869  
870  
871  
872  
873  
874  
875  
876  
877  
878  
879  
880  
881  
882  
883  
884  
885  
886  
887  
888  
889  
890  
891  
892  
893  
894  
895  
896  
897  
898  
899  
900  
901  
902  
903  
904  
905  
906  
907  
908  
909  
910  
911  
912  
913  
914  
915  
916  
917  
918  
919  
920  
921  
922  
923  
924  
925  
926  
927  
928  
929  
930  
931  
932  
933  
934  
935  
936  
937  
938  
939  
940  
941  
942  
943  
944  
945  
946  
947  
948  
949  
950  
951  
952  
953  
954  
955  
956  
957  
958  
959  
960  
961  
962  
963  
964  
965  
966  
967  
968  
969  
970  
971  
972  
973  
974  
975  
976  
977  
978  
979  
980  
981  
982  
983  
984  
985  
986  
987  
988  
989  
990  
991  
992  
993  
994  
995  
996  
997  
998  
999  
1000

## REGISTRO ITALIANO FIBROSI CISTICA RAPPORTO 2010

Italian Cystic Fibrosis Register - Report 2010



supplemento 1 **1** anno 42  
numero gennaio  
febbraio  
2018

# EPIDEMIOLOGIA & PREVENZIONE

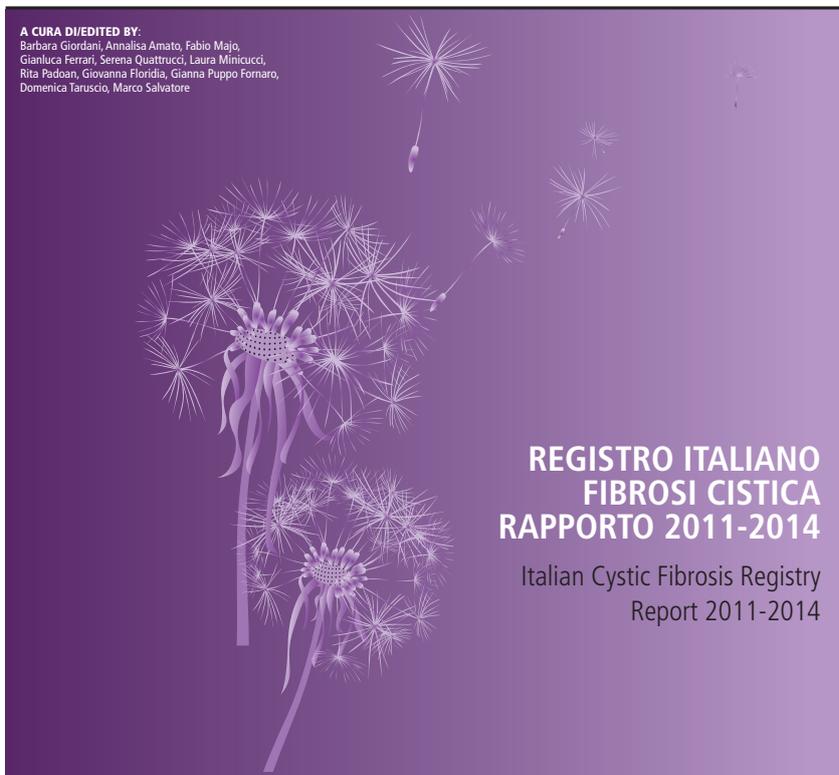
Rivista dell'Associazione italiana di epidemiologia



**A CURA DI/EDITED BY:**

Barbara Giordani, Annalisa Amato, Fabio Majo,  
Gianluca Ferrari, Serena Quattrucci, Laura Minicucci,  
Rita Padoan, Giovanna Florida, Gianna Puppo Fornaro,  
Domenica Taruscio, Marco Salvatore

Informa, via Roccanello 29, 20148 Milano. Pagine Italiane spa - Sped. in abb. post. DL 352/2003 consentito in legge 27/02/04 n. 46 - art. 1, com. 1, DCC Milano - una copia della rivista 13,50 euro ISSN 1120-9763 gennaio-febbraio 2018



## REGISTRO ITALIANO FIBROSI CISTICA RAPPORTO 2011-2014

Italian Cystic Fibrosis Registry  
Report 2011-2014



e&po



# ABBONAMENTI 2018 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 2018

**PER GIOVANI EPIDEMIOLOGI:** abbonamento on line a **45 euro** per gli under 35.

**PER GENEROSI EPIDEMIOLOGI GIÀ ABBONATI A E&P:** regala un abbonamento a E&P per il 2017. 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 2018

ABBONAMENTO ANNUO A PARTIRE DAL PRIMO NUMERO RAGGIUNGIBILE

DATA	TIPO DI ABBONAMENTO	EURO
<b>MODALITÀ DI PAGAMENTO</b>		
<input type="checkbox"/> <b>VERSAMENTO</b> a mezzo conto corrente postale n. 55195440 intestato a Inferenze scari, via Ricciarelli 29, 20148 Milano (allegare la ricevuta di versamento)	<input type="checkbox"/> <b>CARTA DI CREDITO:</b> <input type="checkbox"/> American Express <input type="checkbox"/> Carta Sì <input type="checkbox"/> Master Card <input type="checkbox"/> Eurocard <input type="checkbox"/> VISA	
<input type="checkbox"/> <b>PAYPAL:</b> sul sito <a href="http://www.epiprev.it">www.epiprev.it</a>	COGNOME E NOME	
<input type="checkbox"/> <b>BONIFICO BANCARIO</b> UNIPOL BANCA, P.za Wagner 8, 20145 Milano IBAN IT 53 P 03127 01600 0000 0000 3681 intestato a Inferenze scari, via Ricciarelli 29, 20148 Milano (allegare la contabile)	AZIENDA	
	INDIRIZZO	
	CAP / LOCALITÀ / PROVINCIA	
	TEL. / FAX	
	E-MAIL	
	NUMERO	SCADENZA
		COD.CV2 (ULTIME TRE CIFRE STAMPATE SUL RETRO DELLA CARTA)
		FIRMA

COMPILARE E INVIARE A INFERENZE - VIA RICCIARELLI 29, 20148 MILANO; E-MAIL [ABBONAMENTI@INFERENZE.IT](mailto:ABBONAMENTI@INFERENZE.IT) O PER FAX ALLO 02 48706089

e&o

€ 15,00