

**LINEE GUIDA E PERCORSI DIAGNOSTICO-
TERAPEUTICI ASSISTENZIALI:
METODI, ADERENZA E RESPONSABILITÀ**

ROMA 7 e 8 novembre
2018

congresso congiunto
SISMEC & Associazione Alessandro Liberati - Network italiano Cochrane

**LINEE GUIDA E PERCORSI DIAGNOSTICO-
TERAPEUTICI ASSISTENZIALI:
METODI, ADERENZA E RESPONSABILITÀ**

Segreteria di redazione: Rosaria Gesuita
Edizione Maggio 2018
A cura di: Consiglio Direttivo SISMEC
Copyright: SISMEC
ISBN 978-88-943456-1-2

Roma
7 e 8 novembre 2018

IL TEMA DEL CONGRESSO

Da qualche mese, le linee guida (LG) sono tornate di attualità: la legge sulla responsabilità professionale, infatti, prevede che decisioni e scelte dei professionisti sanitari siano valutate tenendo conto dell'aderenza a quanto previsto dalle raccomandazioni delle società scientifiche. La nuova normativa pone questioni di ordine metodologico e pratico: dall'importanza di un controllo di qualità dei contenuti delle linee guida alla necessità che i documenti siano facilmente accessibili dagli operatori sanitari. Altro elemento di rilevante criticità è nella constatazione che qualsiasi decisione riguardante la salute, la prevenzione, la diagnosi o la terapia dovrebbe essere l'esito condiviso di un percorso costruito insieme dal malato – eventualmente dai suoi familiari – e dal personale sanitario, nella medicina generale come nell'assistenza ospedaliera ed in questo processo decisionale il ruolo della componente scientifica, anche quando derivata da buone LG, è spesso solo parziale.

Ancora, attribuire alle LG un ruolo vincolante può comportare seri pericoli per i pazienti, perché i medici potrebbero essere forzati a scelte formalmente “aderenti”, anche quando non appropriate nel caso specifico. Al tempo stesso, ricorrere a LG come ad una norma potrebbe esporre un medico scrupoloso, che correttamente avrebbe deciso in modo non “aderente”, a prendersi dei rischi ingiustificati sul piano della responsabilità professionale.

Altro tema di grande attualità e rilevanza è costituito dai percorsi diagnostico-terapeutici assistenziali (PDTA), elemento centrale del nuovo Piano nazionale della cronicità del Ministero della Salute. Il PDTA è una sequenza predefinita, articolata e coordinata di prestazioni erogate a livello ambulatoriale, ospedaliero o territoriale, che prevede la partecipazione integrata di diversi specialisti e professionisti al fine di realizzare la diagnosi e la terapia più adeguate per una specifica patologia ma anche l'assistenza sanitaria necessaria in particolari condizioni della vita, come la gravidanza e il parto. La valutazione dei PDTA dovrebbe essere effettuata in termini di appropriatezza, esiti clinici, equità ed impatto economico. Nell'ultimo decennio, i Sistemi sanitari regionali hanno definito e avviato numerosi PDTA per rendere più efficiente la gestione delle patologie croniche. Gli atti istitutivi contengono dettagliate indicazioni di carattere clinico e organizzativo per un'appropriata implementazione delle LG nelle aree geografiche del territorio, tenendo conto delle caratteristiche

strutturali che differenziano le diverse aree. Tuttavia, gli atti normativi che regolamentano l'attivazione dei PDTA sono spesso carenti nella definizione dei processi di valutazione. L'implementazione delle LG in pratica clinica attraverso un percorso assistenziale strutturato richiede un notevole consumo di risorse. Si rendono, pertanto, necessari programmi di valutazione che misurino la reale efficacia dei PDTA, anche al fine di valutare la sostenibilità del Sistema.

Questo congresso è stato un momento di riflessione e discussione, considerando sia gli aspetti di politica sanitaria, sia quelli più valutativi e metodologici. Anche in considerazione di questo doppio binario (metodologico e politico-culturale), il convegno di quest'anno è stato pensato e organizzato insieme all'Associazione Alessandro Liberati - Network italiano Cochrane.



COMITATO SCIENTIFICO

Anna Bossi, Presidente, Università degli Studi di Milano

Franco Cavallo, Presidente in proroga, Università degli Studi di Torino

Annarita Vestri, Presidente eletto, Università La Sapienza Roma

Miriam Isola, Segretario, Università degli Studi di Udine

Rosaria Gesuita, Tesoriere, Università Politecnica delle Marche

Giulia Barbati, Referente per EBPH, Università degli Studi di Trieste

Giovanni Veronesi, Referente per il sito, Università degli Studi dell'Insubria

Mirko Di Martino, Regione Lazio

Domenica Matrnga, Università degli Studi di Palermo

Sponsor e patrocini

sismec 2018

Con il patrocinio



PROGRAMMA SCIENTIFICO

Mercoledì 7 novembre

Hotel “Oly”, Via Santuario Regina degli Apostoli 36, Roma

- Ore 10:30** **Assemblea dei docenti e ricercatori MED01**
- Ore 13:30** **Pranzo**
- Ore 14.00** **Registrazione dei partecipanti**
- Ore 14.30** **Apertura convegno**
Anna Bossi, Franco Cavallo e Annarita Vestri
- Ore 14.45** **Daniela d'Angela**
Health Technology Assessment e PDTA: l'impatto delle nuove tecnologie sulla gestione dei percorsi assistenziali
- Ore 15.05** **Mirko Di Martino**
Gli assi prioritari di intervento per migliorare il percorso assistenziale del paziente con pregresso infarto: i modelli multi-livello cross-classificati
- Ore 15.25** **Discussione**
- Ore 15:45** **Rapid fire oral presentation (Auditorium Europa, sessione 1)**
- Ore 15:45** **Rapid fire oral presentation (Sala Marconi, sessione 2)**
- Ore 18.00** **Assemblea dei Soci, premiazioni e riconoscimenti**
Miglior presentazione
Giovani ricercatori
Consegna dei Diplomi di accreditamento
- Ore 20.30** **Cena sociale**

Giovedì 8 novembre

Sala Tirreno, Regione Lazio, Via Rosa Raimondi Garibaldi 7, Roma

Ore 8.30 **Apertura segreteria**

Ore 9.30 **Alessio D'Amato**
Saluti Istituzionali

Ore 9.45 **Luca De Fiore**
Apertura Convegno

Introducono e moderano: Laura Amato, Chiara Bassi

Ore 10.00 **Primiano Iannone**
Il Sistema nazionale linee guida tra valutazione della qualità delle raccomandazioni e investimento istituzionale

Ore 10.20 **Roberto Grilli**
Linee-guida: alcuni punti critici

Ore 10.40 **Discussione**

Ore 11.00 **Alessandra De Palma**
Le linee guida e la responsabilità professionale

Ore 11.00 **Graziano Onder**
Linee guida e priorità assistenziali nel paziente multi-cronico

Ore 11.40 **Clair Glenton**
Uso dei dati qualitativi nella produzione di linee guida

Ore 12.00 **Discussione**
Introduce Nello Martini

Ore 13:00 **Pranzo**

Introducono e moderano: *Marina Davoli, Annarita Vestri*

- Ore 14.00 Renato Botti**
LEA: dalla valutazione delle singole prestazioni alla valutazione del percorso di cura
- Ore 14.20 Flavia Carle**
La valutazione dei PDTA e il Nuovo Sistema di Garanzia
- Ore 14.40 Giovanni Corrao**
PDTA: valutazioni costo-beneficio e variabilità inter-regionale
- Ore 15.00 Discussione**
- Ore 15.20 Roberto D'Amico**
Un metodo sperimentale per l'individuazione di interventi sanitari non supportati dalla letteratura
- Ore 15.40 Danilo Fusco**
Valutazione dei PDTA: limiti e prospettive
- Ore 16.00 Discussione e Conclusioni**
Anna Bossi, Franco Cavallo e Annarita Vestri

SALA EUROPA

Valutazione dei percorsi assistenziali, algoritmi per l'identificazione dei pazienti, stima e analisi dei costi

IL MONITORAGGIO DEL DIABETE IN GRAVIDANZA	1
Cantarutti Anna, Rea Federico, Locatelli Anna, Perseghin Gianluca, Corrao Giovanni,	
LE LINEE GUIDA SUL TAGLIO CESAREO: UNA PROPOSTA DI INTEGRAZIONI DELLE CLASSI DI ROBSON CON NUOVI CRITERI CLINICO-OSTETRICI	4
Lumia Cristina, Matranga Domenica	
MONITORAGGIO E VALUTAZIONE DEL PERCORSO ASSISTENZIALE DEL PAZIENTE CON BASSA STATURA, IN TRATTAMENTO CON ORMONE DELLA CRESCITA IN ETÀ EVOLUTIVA NELLA REGIONE MARCHE. IL PROTOCOLLO DI STUDIO	6
Skrami Edlira, Gesuita Rosaria, Patregnani Luigi, Pricci Flavia, Agazio Elvira, Rotondi Daniela, Occhiodori Stefano, Brugia Marina, Iannilli Antonio, Cherubini Valentino, Carle Flavia	
EPIDEMIOLOGIA DEI TUMORI IN PROVINCIA DI PAVIA 2003-2012	9
Verri Anna, Boschetti Lorenza, Borrelli Paola	
TASSO DI RICORRENZA E PROGRAMMA DI SORVEGLIANZA NEI TUMORI NASOSINUSALI: UN'ANALISI DI 417 PAZIENTI	14
Jacopo Zocchi, Emilia Riggi, Paolo Castelnuovo, Marco M Ferrario, Giovanni Veronesi	
PERFORMANCE INDICATORS IN BREAST CANCER SCREENING IN THE EUROPEAN UNION	16
Paola Armaroli, Emilia Riggi, Mariano Tomatis, Carlo Senore, Antonio Ponti, Nereo Segnan, Partha Basu	
LA QUALITÀ DELLA PRESCRIZIONE FARMACOLOGICA NELLA POPOLAZIONE ANZIANA: UN CASO STUDIO NELLA PROVINCIA DI BOLZANO	20
Fanolla Antonio, Melani Carla, Zuech Paola, Bonetti Mirko	
IL PDTA DEL PAZIENTE CON SCOMPENSO CARDIACO: UN'INDAGINE IN 4 REGIONI ITALIANE	25
Rea Federico, Lallo Adele, Di Martino Mirko, Belotti Laura, De Palma Rossana, Fantaci Giovanna, Scondotto Salvatore, Merlino Luca, Lispi Lucia, Carle Flavia, Corrao Giovanni e il Gruppo di lavoro "Monitoraggio e valutazione dei percorsi diagnostico-terapeutici" del Ministero della salute	

TARGET DOSAGES AND ADHERENCE TO POLYPHARMACY THERAPY: A CASE STUDY BASED ON A REGIONAL REAL-WORLD HF COMMUNITY	29
Spreafico Marta , Gasperoni Francesca, Barbati Giulia, Ieva Francesca, Scagnetto Arjuna, Zanier Loris, Iorio Annamaria, Sinagra Gianfranco and Di Lenarda Andrea	
APPLICAZIONE DI UN MODELLO BAYESIANO ALL'ANALISI COSTO-BENEFICIO I: UN ESEMPIO SULLA SORVEGLIANZA DELLA PROGRESSIONE CIRROSI-EPATOCARCINOMA	35
Trerotoli Paolo , Bartolomeo Nicola, Firza Najada, Binetti Paolo, Serio Gabriella	
L'UTILITA' DEI DATABASE AMMINISTRATIVI NELL'IDENTIFICAZIONE DEI PAZIENTI CON MALATTIA RENALE CRONICA IN TRATTAMENTO DIALITICO CRONICO (TDC)	41
Voci C , Gibertoni D, Mandreoli M, Mancini E, Santoro A, Fantini MP	
EPIDEMIOLOGIA E IMPATTO DELLA MULTIMORBIDITÀ IN EMILIA-ROMAGNA	44
Fortuna Daniela , Berti Elena, Camplone Ilaria, Moro Maria Luisa	
EPIDEMIOLOGIA DELLA DEMENZA IN EMILIA-ROMAGNA	48
Berti Elena , Fortuna Daniela, Fabbo Andrea, Carafelli Antonella, Moro Maria Luisa	
ALGORITMI PER L'IDENTIFICAZIONE DEL DIABETE MELLITO DA DATI SANITARI CORRENTI: UNA REVISIONE SISTEMATICA	51
Dalla Zuanna Teresa , Canova Cristina, Danieli Silvia, Simonato Lorenzo, Gnavi Roberto	
UTILIZZO EPIDEMIOLOGICO DI ARCHIVI SANITARI ELETTRONICI CORRENTI IN ITALIA: REVISIONE SISTEMATICA DEGLI ALGORITMI PER L'IDENTIFICAZIONE DELL'EPILESSIA	54
Silvia Danieli , Cristina Canova, Lorenzo Simonato	
UTILIZZO EPIDEMIOLOGICO DI ARCHIVI SANITARI ELETTRONICI CORRENTI IN ITALIA: REVISIONE SISTEMATICA DEGLI ALGORITMI PER L'IDENTIFICAZIONE DI PATOLOGIE	58
Cappai Giovanna , Di Domenicantonio Riccardo , Simonato Lorenzo, Baldi Ileana, Dalla Zuanna Teresa, Gregori Dario, Pitter Gisella, Barbiellini Amidei Claudio, Danieli Silvia, Buja Alessandra, Lorenzoni Giulia, Costa Giuseppe, Gnavi Roberto, Corrao Giovanni, Rea Federico, Gini Rosa, Hyeraci Giulia, Roberto Giuseppe, Spini Andrea, Lucenteforte Ersilia, Agabiti Nera, Davoli Marina, Canova Cristina	

IDENTIFICAZIONE DI ASMA E BPCO ATTRAVERSO L'USO DEI DATI AMMINISTRATIVI: REVISIONE SISTEMATICA DELLE ESPERIENZE IN ITALIA NEGLI ULTIMI 10 ANNI	61
Di Domenicantonio Riccardo , Cappai Giovanna, Di Martino Mirko, Agabiti Nera, Simonato Lorenzo, Canova Cristina, Barbiellini Amidei Claudio	
FINDINGS FROM A ONE-YEAR COHORT STUDY IN PAVIA: HOSPITALIZATION AND DIRECT COSTS DUE TO INJURY SUSTAINED IN ROAD TRAFFIC CRASHES	62
Ferraro Ottavia E., Orsi Chiara, Montomoli Cristina, Morandi Anna , and Rehabil-Aid Group	
STIMA DEI COSTI DIRETTI PER IL TRATTAMENTO DEI TUMORI DEL DISTRETTO TESTA-COLLO: UNO STUDIO DI POPOLAZIONE IN FRIULI VENEZIA GIULIA	64
Polesel Jerry , Lupato Valentina, Fanetti Giuseppe, Emanuela Vaccher, Serraino Diego, Birri Silvia, Franchin Gianni	
COSTO-EFFICACIA DI UN PROGRAMMA DI SCREENING PER IL MELANOMA	68
Buja Alessandra, Rivera Michele, Girardi Giovanni, Vecchiato Antonella, Rebba Vincenzo, Pizzo Elena, Chiarion Sileni Vanna, Palozzo Angelo Claudio, Montesco Maria, Zorzi Manuel, Sartor Gino, Scioni Manuela, Bolzan Mario, Del Fiore Paolo, Bonavina Maria Giuseppina, Baldo Vincenzo, Rossi Carlo Riccardo	

SALA MARCONI

Percorsi di cura: esiti e metodi statistici di valutazione

ADERENZA AD ANTIDEPRESSIVI E MORTALITÀ IN PAZIENTI ANZIANI CARDIOPATICI: RISULTATO DI UNO STUDIO MULTICENTRICO ITALIANO	73
Biffi Annalisa , Scotti Lorenza, Rea Federico, Lucenteforte Ersilia, Chinellato Alessandro, Vetrano Davide Liborio, Vitale Cristiana, Agabiti Nera, Sultana Janet, Roberto Giuseppe, Mugelli Alessandro, Corrao Giovanni, on the behalf of the the Italian Group for Appropriate Drug prescription in the Elderly (I-GrADE)	
IL PROGETTO PIRP PER LA PREVENZIONE DELLA INSUFFICIENZA RENALE PROGRESSIVA IN REGIONE EMILIA-ROMAGNA	78
Santoro Antonio , Mandreoli Marcora, Gibertoni Dino, Rucci Paola, a nome dei partecipanti al progettoPIRP della Regione Emilia-Romagna	

DIVERSI APPROCCI STATISTICI PER VALUTARE IN UNO STUDIO RETROSPETTIVO L'IMPATTO DEL TIPO DI VALVOLA AORTICA SUGLI ESITI DEI PAZIENTI: METODO TRADIZIONALE E UTILIZZO DEI PROPENSITY SCORE	82
Battistella Claudio , Lechiancole Andrea, Sponga Sandro, Livi Ugolino, Isola Miriam	
RELATIONSHIP-BASED CARE MODEL IN PEDIATRICS: A RANDOMIZED CONTROLLED TRIAL TO IMPLEMENT QUALITY OF CARE	86
De Barbieri Ilaria, Sisti Davide , Rocchi Marco Bruno Luigi, Amatori Stefano, Di Falco Achille, Galeazzo Marilena, Perilongo Giorgio	
OVERALL SURVIVAL AND COSTS ASSOCIATED TO THE TREATMENT OF METASTATIC COLORECTAL CANCER WITH BIOLOGICAL DRUGS	88
Franchi Matteo , Merlino Luca, Corrao Giovanni	
IDENTIFICAZIONE DI FATTORI PREDITTIVI DI IPOGLICEMIA NEGLI UTILIZZATORI DI ANTIDIABETICI: UNO STUDIO DI POPOLAZIONE NELL'ASP DI PALERMO	92
AlibrandiAngela , Ingrasciotta Ylenia, Ientile Valentina, Crisafulli Salvatore, Zirilli Agata, Bertuccio Maria Paola, Pastorello Maurizio, Uomo Ilaria, Provenzano Vincenzo, Scorsone Alessandro, Trifirò Gianluca	
UTILIZZO DI INIBITORI DELLA POMPA PROTONICA E RISCHIO DI EVENTI ISCHEMICI NELLA POPOLAZIONE GENERALE	95
Casula Manuela, Scotti Lorenza , Galimberti Federica, Mozzanica Francesco, Tragni Elena, Corrao Giovanni, Catapano Alberico Luigi	
BALANCING CARDIOVASCULAR BENEFIT AND DIABETOGENIC HARM OF THERAPY WITH STATINS: REAL-WORLD EVIDENCE FROM ITALY	99
Monzio Compagnoni Matteo , Mancina Giuseppe, Cantarutti Anna, Rea Federico, Merlino Luca, Catapano Alberico L, Corrao Giovanni	
THE CLINICAL HISTORY OF THE ASTHMA-COPD OVERLAP: PRELIMINARY RESULTS FROM THE ECRHS STUDY	104
Marcon Alessandro , Locatelli Francesca, Angelo Corsico, Josep M. Antó, Peter Burney, Shyamali C. Dharmage, Thorarinn Gislason, Joachim Heinrich, Christer Janson, Rain Jögi, Bénédicte Leynaert, Theodore Lytras, Nicole Probst-Hensch, Cecilie Svanes, Kjell Toren, Joost Weyler, Judith Garcia-Aymerich, Deborah Jarvis, Simone Accordini	

QUAGENS: A TOOL FOR QUALITY ASSESSMENT OF GENETIC STUDIES IN SYSTEMATIC REVIEWS. A PROPOSAL	107
De Silvestri Annalisa , Capittini Cristina, Rebuffi Chiara, Scotti Valeria, Tinelli Carmine, Curti Moreno, Klersy Catherine, Scudeller Luigia	
STUDIO DI MORTALITÀ 1980-2017 IN CARISIO (PROVINCIA DI VERCELLI) SEDE DI UNA FONDERIA DI ALLUMINIO	109
Salerno Christian , Bosio Marco, Gennaro Valerio	
ACCURATEZZA DIAGNOSTICA DI 3 METODI PER L'INTERPRETAZIONE DELL'ELASTOGRAFIA STRAIN SUL TESSUTO MAMMARIO: REVISIONE SISTEMATICA E METANALISI	110
Barr Richard G, De Silvestri Annalisa, Scotti Valeria, Manzoni Federica , Rebuffi Chiara, Capittini Cristina, Tinelli Carmine	
RBF-PSO METHOD COULD EXPLAIN THE GROWTH HORMONE TREATMENT EFFECTIVENESS	113
Stura Ilaria , Cappello Nazario, Migliaretti Giuseppe, Cavallo Franco	
GUIDELINES ON THE ASBESTOS ISSUE IN A PERSPECTIVE OF ENVIRONMENT AND HEALTH: METHODOLOGY	115
Popa Ioana , Gnesi Marco, Oddone Enrico, Barbati Giulia, Gesuita Rosaria, Matranga Domenica, Villani Simona, ISTANCE group	
DEVELOPING GUIDANCE DOCUMENTS WHERE EVIDENCE IS LACKING. A CRITICAL APPRAISAL FROM PERSONAL EXPERIENCE	117
Scudeller Luigia , Rebuffi Chiara, Tinelli Carmine, Curti Moreno, Scotti Valeria, Klersy Catherine, De Silvestri Annalisa	
APPLICAZIONE DI UN INDICATORE DI DIPENDENZA NON LINEARE AL MONITORAGGIO E CONTROLLO DELLA PRESSIONE INTRACRANICA NEL TRATTAMENTO DEL TRAUMA CRANICO IN ETÀ PEDIATRICA	120
Di Rocco A, Vestri AR, Nofroni I, Di Traglia M	
IL MODELLO DI EHRENFEST NELLA PREVISIONE E CONTROLLO DELLA DIFFUSIONE DI PATOLOGIE INFETTIVE	123
Vestri AR, Di Traglia M	
THE INTERNATIONAL WARFARIN PHARMACOGENETICS CONSORTIUM ALGORITHM: A PROSPECTIVE VALIDATION IN HIGH-RISK ELDERLY POPULATION	126
Simeon Vittorio , Signoriello Simona, Filippelli Amelia, De Feo Marisa, Ferrara Nicola, Chiodini Paolo, Signoriello Giuseppe, Gallo Ciro	

GUIDELINES ON THE ASBESTOS ISSUE IN A PERSPECTIVE OF ENVIRONMENT AND HEALTH: METHODOLOGY **131**

Cofini Vincenzo, Rosa Federico, Capodacqua Alberto, Calisse Santina, Galassi Italia, Cipollone Lora, Necozone Stefano

POSTURAL SWAY ALTERATIONS LINKED TO A HIGH INTENSITY INTERVAL TRAINING SESSION **134**

Sisti Davide, **Amatori Stefano**, Gervasi Marco, Sestili Piero, Calavalle Anna Rita, Rocchi Marco Bruno Luigi

FORMAL PSYCHOLOGICAL ASSESSMENT: UNA NUOVA METODOLOGIA PER LA COSTRUZIONE DI UN SISTEMA ADATTIVO DI TESTING PER LA DIAGNOSI DEL DISTURBO DELLO SPETTRO AUTISTICO **136**

Peretti S, Pino MC, Mariano M, Granzio U, Spoto A, Masedu F, Vidotto G, Mazza M, Valenti M

AN INTRAVENOUS INFUSION PHARMACOKINETIC MODEL ADAPTED FOR A NASOGASTRIC INFUSION **138**

Rocchi Ettore, Sisti Davide, Amatori Stefano, Rocchi Marco

Sala Europa

VALUTAZIONE DEI PERCORSI ASSISTENZIALI, ALGORITMI PER L'IDENTIFICAZIONE DEI PAZIENTI, STIMA E ANALISI DEI COSTI

Introducono e moderano

Anna Rita Vestri

Università La Sapienza Roma

Giovanni Veronesi

Università degli Studi dell'Insubria



IL MONITORAGGIO DEL DIABETE IN GRAVIDANZA

Cantarutti Anna^{1,2}, Rea Federico^{1,2}, Locatelli Anna³, Perseghin Gianluca^{4,5}, Corrao Giovanni^{1,2}

¹Centro nazionale di Healthcare Research & Pharmacoepidemiology, Italia, ²Laboratorio di Healthcare Research & Pharmacoepidemiology, Unità di Biostatistica, Epidemiologia e Sanità Pubblica, Dipartimento di Statistica e Metodi Quantitativi, Università degli studi di Milano-Bicocca, Italia, ³Ginecologia e Ostetricia, Dipartimento di Medicina e Chirurgia, Università degli studi di Milano-Bicocca, Italia, ⁴Dipartimento di Medicina e Chirurgia, Università degli Studi di Milano-Bicocca, Italia, ⁵Dipartimento di Medicina Interna e Riabilitazione, Policlinico di Monza, Italia

Introduzione. Il diabete complica circa il 17% delle gestazioni e rappresenta la più frequente complicanza non ostetrica in gravidanza. La maggior parte delle donne è affetta da diabete gestazionale e solo circa l'1% è affetta da diabete pregestazionale. Tuttavia, sia il diabete gestazionale che il diabete di tipo 2 sono in progressivo aumento con l'incremento dell'obesità nel nostro paese, soprattutto nella popolazione più giovane [1,2]. Poiché il diabete pregravidico è ancor oggi gravato da un'elevata morbidità materna e perinatale, le gravidanze nelle donne diabetiche dovrebbero essere non solo accuratamente programmate ma, e soprattutto, bisognerebbe ottenere un controllo e monitoraggio ottimale prima, durante e dopo la gravidanza [3-7]. In Italia la percentuale di gravidanze programmate risulta inferiore al 50% nelle donne con diabete di tipo 1 e al 40% in quelle con diabete di tipo 2 [2]. Inoltre, la scarsità di centri di riferimento dedicati e di percorsi strutturalmente condivisi di programmazione della gravidanza nelle donne diabetiche [8] da un lato impedisce di disporre di dati affidabili sulla cura e dall'altro non contribuisce sicuramente a ottimizzare gli esiti.

Obiettivi. L'obiettivo dello studio è valutare l'aderenza a cinque raccomandazioni nel monitoraggio della donna diabetica (i.e., controllo dell'emoglobina glicata, del profilo lipidico, della creatininemia, della microalbuminuria; e del fundus oculi) prima, durante e dopo la gravidanza. Obiettivo secondario è valutare la quota di donne in terapia con farmaci antidiabetici nella stessa finestra temporale.

Metodi. Studio osservazionale retrospettivo basato sui database amministrativi della regione Lombardia, Italia. Nello studio sono state identificate tutte le donne lombarde che hanno partorito tra il 1 gennaio 2011 e il 31 dicembre 2014 e che risultavano beneficiarie del Servizio Sanitario Nazionale. Il primo parto identificato in questo periodo è stato definito *parto indice*. Delle donne identificate, sono state incluse tutte quelle che mostravano storia di diabete (diagnosi ospedaliera, almeno due prescrizioni di specifici farmaci e/o esenzione) almeno due anni prima della data del parto indice. Tutte le donne che non avessero avuto un ulteriore parto nei tre anni precedenti e nell'anno successivo a quello indice sono state incluse nella coorte finale. Nelle analisi sono state considerate e confrontate tre diverse finestre temporali, tutte di ampiezza annuale: (i) durante la gravidanza, ossia l'intero anno che contiene la gravidanza; (ii) prima della gravidanza, ossia l'anno precedente la gravidanza; e (iii) dopo la gravidanza, ossia l'anno successivo al parto. In tutte le finestre temporali di interesse è stata valutata l'aderenza agli indicatori espressi dal Ministero della Salute come percorso diagnostico-terapeutico assistenziale per

il controllo e il monitoraggio del paziente diabetico [9]. Gli indicatori considerati sono (a) almeno due controlli per l'emoglobina glicata, almeno un controllo (b) del profilo lipidico; (c) della creatininemia, (d) della microalbuminuria; e (e) del fundus oculi. Abbiamo inoltre valutato il numero di donne con almeno una prescrizione di un farmaco antidiabetico, (insulina, e/o di ipoglicemizzante orale) per tutte le finestre di interesse. La proporzione di donne aderenti alle raccomandazioni ed esposte ai farmaci durante la gravidanza è stata confrontata con la corrispondente percentuale di aderenza prima e dopo la gravidanza. Il confronto "entro donna" è stato effettuato mediante il test di McNemar.

Risultati. Nella coorte sono state incluse 1,403 madri con diagnosi di diabete insorto almeno due anni prima della gravidanza di interesse tra il 2011 e il 2014 in Lombardia. Dalla Tabella 1 si rileva come l'aderenza alle raccomandazioni sia maggiore durante la gravidanza per la maggior parte delle raccomandazioni considerate rispetto agli anni precedenti e successivi. In particolare, l'aderenza al controllo dell'emoglobina glicata passa da un 24% ad un 52%, rispettivamente nell'anno prima e durante la gravidanza (p -value < 0.001). Lo stesso trend si verifica per il controllo della creatinina (43% vs 62%, p -value < 0.001) e della microalbuminuria (22% vs. 34%, p -value < 0.001). Per il profilo lipidico si registra invece un trend opposto: l'aderenza cala al 31% durante la gravidanza rispetto al 37% registrata nell'anno prima della gravidanza (p -value < 0.001). Viceversa si evince come per tutte le raccomandazioni, nell'anno dopo la gravidanza, vi sia un calo dell'aderenza ritornando agli stessi livelli registrati l'anno prima della gravidanza, ad eccezione del profilo lipidico che rimane stabile al valore raggiunto durante la gravidanza. Un trend simile si verifica per l'utilizzo di medicinali antidiabetici nel complesso e per l'insulina: si registra una maggior prescrizione durante la gravidanza rispetto al periodo prima e dopo, che invece presentano valori molto simili. Per quanto riguarda invece gli ipoglicemizzanti orali si evidenzia un trend di utilizzo decrescente da prima, durante e dopo la gravidanza. Complessivamente l'aderenza generale alle raccomandazioni che si registra in tutti e tre i periodi considerati appare bassa e rimane ancora molto lontana dagli standard richiesti.

Conclusioni. I nostri risultati dimostrano che nella donna in età fertile affetta da diabete l'aderenza al monitoraggio della malattia diabetica, requisito fondamentale alla programmazione di una gravidanza, è lontano dall'essere accettabile. Durante la gravidanza l'aderenza agli indicatori migliora significativamente ma rimane largamente sub-ottimale. A confermare la scarsa efficienza del monitoraggio, le donne dopo il parto tornano ad una aderenza comparabile a quella che precedeva la gravidanza. Questi dati osservazionali offrono un importante spunto di riflessione circa il comportamento della popolazione e le prescrizioni mediche nelle gravidanze complicate da diabete. Una maggior attenzione sia a livello regionale che nazionale sull'aderenza alle raccomandazioni indicate per il controllo e il monitoraggio del diabete in questa sottopopolazione particolarmente a rischio e fragile, può contribuire a prolungare e ampliare la *finestra felice* osservata.

Bibliografia

1. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Diabetes in pregnancy: management of diabetes and its complications from preconception to the postnatal period; 2015
2. Standard italiani per la cura del diabete mellito, SID-AMD 2014 http://www.standarditaliani.it/file/allegati/STANDARD_2014_Ott30_15.pdf

3. Lapolla A, Dalfrà MG, Spezia R, et al. Outcome of pregnancy in type 1 diabetic patients treated with insulin lispro or regular insulin: an Italian experience. *Acta Diabetol* 2008; 45(1):61-6
4. Wahabi HA, Alzeidan RA, Bawazeer GA, et al. Preconception care for diabetic women for improving maternal and fetal outcomes: a systematic review and meta-analysis. *BMC Pregnancy Childbirth* 2010;10:63-77
5. Negrato CA, Mattar R, Gomes MB. Adverse pregnancy outcomes in women with diabetes. *Diabetol Metab Syndr*. 2012;11;4(1):41
6. ACOG Committee on Practice Bulletins. ACOG Practice Bulletin. Clinical Management Guidelines For Obstetrician-Gynecologists. *Obstet Gynecol* 2005;105(3):675-85
7. Lapolla A, Dalfrà MG, Di Cianni G, et al.; Scientific Committee of the GISOGD Group. A multicentre Italian study on pregnancy outcome in women with diabetes. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2008;18:291- 7
8. Bonomo M, Lapolla A, Mannino D, et al. Care of Diabetes in pregnancy in Italy: structural and organizational aspects. *Diabet Med* 2008; 25(3):379-80
9. Corrao G, Rea F, DI Martino M, et al.; working group 'Monitoring and assessing diagnostic-therapeutic paths' of the Italian Health Ministry. Effectiveness of adherence to recommended clinical examinations of diabetic patients in preventing diabetes-related hospitalizations. *Int J Qual Health Care*. 2018 [Epub ahead of print]

Tabella 1. Aderenza alle raccomandazioni delle 1,403 madri con diabete insorto almeno due anni prima del parto considerato. Lombardia, 2009-2015

	prima della gravidanza ^a		durante la gravidanza ^b		dopo la gravidanza ^c		p-value		
	N	%	N	%	N	%	prima vs durante	durante vs dopo	prima vs dopo
Emoglobina glicata	341	24.3	734	52.3	333	23.7	<0.001	<0.001	0.570
Profilo lipidico	515	36.7	437	31.2	440	31.4	<0.001	0.871	<0.001
Miroalbuminuria	314	22.4	475	33.9	320	22.8	<0.001	<0.001	0.683
Creatinina o clearance creatinina	604	43.1	874	62.3	537	38.3	<0.001	<0.001	0.002
Esame dell'occhio	114	8.1	140	10	116	8.3	0.061	0.078	0.883
Farmaci antidiabetici	487	34.7	609	43.4	465	33.1	<0.001	<0.001	0.029
Insulina	336	24	565	40.3	386	27.5	<0.001	<0.001	<0.001
Ipoglicemizzanti orali	188	13.4	157	11.2	125	8.9	0.001	0.003	<0.001

^a periodo compreso tra la data del parto - 2 anni e la data parto - 1 anno

^b periodo compreso tra la data del parto - 1 anno e la data del parto

^c periodo compreso tra la data del parto e la data del parto + 1 anno

Test di McNemar, valutazione dell'aderenza alle raccomandazioni nei diversi periodi considerati

LE LINEE GUIDA SUL TAGLIO CESAREO: UNA PROPOSTA DI INTEGRAZIONI DELLE CLASSI DI ROBSON CON NUOVI CRITERI CLINICO-OSTETRICI

Lumia Cristina, Matranga Domenica

*Dipartimento di Scienze per la Promozione della Salute e Materno Infantile
(P.R.O.S.A.M.I.) "G. D'Alessandro", Università degli Studi di Palermo. Via del Vespro,
133; 90127 Palermo, Italia. Email: domenica.matranga@unipa.it*

Introduzione. Secondo dati del Ministero della Salute, nel 2015 in Italia il 34.1% dei bambini è nato con taglio cesareo (TC), registrando una flessione dello 0.7% rispetto al 2014. Sopra la media nazionale la Campania, dove i cesarei sfiorano il 60%, seguita da Sicilia e Puglia, mentre il Trentino Alto-Adige con il suo 10% è un modello europeo. L'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) nel 1985 ha ritenuto che il tasso ideale di tagli cesarei fosse tra il 10% e il 15%; per mantenere questo standard i professionisti devono attenersi alle Linee Guida (LG) [1], che pongono le corrette indicazioni per ogni intervento. Un metodo di miglioramento assistenziale, annoverato dallo Statement OMS [2], è la Classificazione di Robson [3].

Obiettivi. L'obiettivo principale dell'indagine è quello di introdurre nuovi criteri ostetrici in aggiunta a quelli di Robson e di verificare se essi siano o meno efficaci per classificare un TC come appropriato secondo LG. Scopo secondario è analizzare l'appropriatezza dei tagli cesarei eseguiti in due punti nascita della città di Palermo sulla base dei criteri proposti.

Metodi. Le classi di Robson, presentate per la prima volta nel 2001, dividono le pazienti in 10 classi mutuamente esclusive, definite in base a criteri ostetrici comuni: parità, numero di feti, presentazione fetale, età gestazionale e decorso del travaglio [4]. In questo studio, è stata utilizzata una nuova classificazione che integra le classi di Robson con numerosi altri fattori anamnestici, e in particolare: l'età materna, una gravidanza normale o patologica, il numero di aborti, la pregressa chirurgia ginecologica e il tempo che intercorre tra il travaglio attivo e l'espletamento del parto addominale [5]. È stato effettuato uno studio trasversale riguardante 805 tagli cesarei eseguiti nel periodo che va da gennaio 2016 a gennaio 2017 in due punti nascita di Palermo: l'A.R.N.A.S. Ospedale "Civico" (n=608, 75.5%) e il Presidio Ospedaliero "G.F. Ingrassia" (Azienda Ospedaliera Sanitaria 6) (n=197, 24.5%). Per ogni TC è stata ricercata in cartella clinica l'indicazione dell'intervento, per verificarne l'effettiva compatibilità con le indicazioni standardizzate e ritenute appropriate dalle Linee Guida nazionali.

Risultati. Sono state esaminate 764 cartelle di 805, poiché in 41 non era segnalata l'indicazione al TC. I risultati dimostrano che 673 pazienti hanno subito un intervento al di fuori di indicazioni delle Linee Guida, ovvero l'88% del totale. Le restanti 91, ovvero poco più dell'11%, hanno avuto un cesareo privo di indicazioni standardizzate. La Classe dove si registra la percentuale più alta di TC inappropriati è la V (86% di indicazioni fuori LG), nonostante essa sia anche la più rappresentativa delle dieci con il 45% di interventi eseguiti in donne precedentemente cesarizzate.

Conclusioni. L'Ostetricia è un campo imprevedibile ma la sicurezza e l'appropriatezza degli standard assistenziali guidano i professionisti nel soddisfare il bisogno di salute delle gestanti. Robson ha facilitato questo processo, e proprio dalla ricerca dei dati dei cesarei

eseguiti si possono migliorare le strategie per i cesarei che verranno eseguiti in futuro. In Italia l'inappropriatezza clinica dei TC costa 156 milioni di euro all'anno per almeno 160.000 interventi non necessari che mettono a rischio il benessere materno-fetale. Le Linee Guida servono a ridurre il rischio correlato a ogni TC, poiché nonostante i miglioramenti nel campo della tecnica spesso viene meno la consapevolezza che il taglio cesareo è un intervento chirurgico, che espone la donna alle complicanze infettive, traumatiche ed emorragiche, tipiche di ogni altra chirurgia. Si ritiene che l'integrazione delle Classi di Robson con i fattori anamnestici proposti, indistintamente presenti in ogni gravidanza, possano fornire nuovi obiettivi di management sanitario, che consentano di agire in modo tempestivo e praticare un'attenta prevenzione di fattori di rischio che si esprimono più precocemente che in travaglio.

Bibliografia

1. Sistema Nazionale per le Linee Guida, Taglio cesareo: una scelta appropriata e consapevole, 2014
2. WHO, Statement on Caesarean Section Rates, 2015
3. Robson MS., Classification of caesarean sections. Fetal and maternal review 2001; 12:23-39
4. Betràn AP., Vindevoghel N.S., Gülmezoglu JP. et al., A Systematic Review of the Robson Classification for Caesarean Section: What Works, Doesn't Work and How to Improve It. PLoS One., 2014 Jun 3;9(6)
5. Gerli S., Favilli A., Franchini D. et al., Is the Robson's classification system burdened by obstetric pathologies, maternal characteristics and assistential levels in comparing hospitals caesarean rates? A regional analysis of class 1 and 3. The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine, 2017 Jan; 31-2

MONITORAGGIO E VALUTAZIONE DEL PERCORSO ASSISTENZIALE DEL PAZIENTE CON BASSA STATURA, IN TRATTAMENTO CON ORMONE DELLA CRESCITA IN ETÀ EVOLUTIVA NELLA REGIONE MARCHE. IL PROTOCOLLO DI STUDIO

Skrami Edlira¹, Gesuita Rosaria¹, Patregnani Luigi², Pricci Flavia³, Agazio Elvira³, Rotondi Daniela³, Occhiodori Stefano⁴, Brugia Marina⁵, Iannilli Antonio⁶, Cherubini Valentino⁶, Carle Flavia¹

¹Centro di Epidemiologia, Biostatistica e Informatica medica, Università Politecnica delle Marche;

²Assistenza Farmaceutica, Agenzia Regionale Sanitaria, Regione Marche; ³Registro Nazionale Assuntori Ormone della Crescita, ISS; ⁴Sistema Informativo Aziendale, Ospedali Riuniti di Ancona;

⁵Laboratorio Analisi, Ospedali Riuniti di Ancona; ⁶Divisione di Diabetologia Pediatrica, Dipartimento Materno Infantile, Ospedali Riuniti di Ancona, "G. Salesi".

Introduzione. Un paziente pediatrico con bassa statura richiede una valutazione approfondita dello specialista endocrinologo per identificare le cause della condizione. Quando la causa è ormonale, possono sussistere le indicazioni per la terapia con l'ormone della crescita (GH), la cui efficacia è condizionata alla correttezza della diagnosi e alla tempestività dell'inizio del trattamento [1]. In particolare il deficit di GH è una condizione patologica caratterizzata da anomalie auxologiche, cliniche e metaboliche causate da una ridotta secrezione dell'ormone, la cui incidenza è stimata in 1/4000 nati vivi [2]. La maggior parte dei casi di questa condizione viene diagnosticata come deficit idiopatico del GH [3], la cui identificazione, ancora oggi, rimane difficoltosa. La Società Italiana di Endocrinologia e Diabetologia Pediatrica (SIEDP) ha recentemente elaborato un documento sul Percorso Diagnostico Terapeutico Assistenziale (PDTA) del deficit di ormone della crescita in età evolutiva con l'obiettivo di garantire uniformità nella diagnosi, nell'accesso alla terapia sostitutiva e nel follow-up del paziente in tutto il territorio nazionale (<http://www.siedp.it/files/PDTAGHD6.5defGV.pdf>). La diagnosi del deficit idiopatico di GH, e la conseguente concessione della terapia sostitutiva con GH, richiede che siano rispettati parametri clinico-auxologici e che ci sia la risposta patologica a due test di stimolo per GH (risposta di GH < 8 ng/mL a due test farmacologici eseguiti in giorni differenti, o risposta di GH < 20 ng/mL nel caso in cui il test impiegato sia GHRH (Gonadotropin Releasing Hormone) e arginina). In Italia, l'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) stabilisce le indicazioni e le modalità dell'erogazione della terapia con GH [4]. La prescrizione del GH a carico del Sistema Sanitario Nazionale (SSN) viene concessa su diagnosi e piano terapeutico di centri specializzati, Università, Aziende Ospedaliere, Aziende Sanitarie, IRCCS, individuati dalle Regioni e le Province autonome. Nel 2013, la Regione Marche con determina n. 33/ARS del 5/07/2013 ha stabilito che tutti i centri specializzati prescrittori di GH, inseriscano tutti i casi in trattamento nel Registro Nazionale Assuntori Ormone della Crescita (RNAOC), gestito dall'Istituto Superiore di Sanità (ISS) ed ha individuato un unico laboratorio regionale per il test di stimolo per GH. La registrazione dei casi in trattamento con GH è condizione vincolante per la rimborsabilità della terapia da parte del SSN. Il registro rappresenta una fonte importante per la valutazione del PDTA del deficit di GH e in particolare, della valutazione dell'aderenza alle linee guida proposte per la sua diagnosi

Obiettivi. Presentare il protocollo di studio per il monitoraggio e la valutazione del percorso assistenziale del paziente con bassa statura in trattamento con ormone della crescita in età evolutiva nella Regione Marche. In particolare, verranno costruiti e

sperimentati indicatori per valutare l'aderenza alla Nota AIFA [4] riguardo la presenza dei criteri diagnostici clinico-auxologici e dei risultati dei due test di stimolo per GH necessari per accedere al trattamento. L'applicazione del protocollo fornirà informazioni sul comportamento assistenziale nei confronti del trattamento con GH e le caratteristiche dei pazienti trattati, residenti nella Regione Marche

Metodi. Lo studio osservazionale è basato sull'utilizzo dei archivi elettronici sanitari della Regione Marche e include i residenti della Regione che durante il periodo 01/01/2013 - 31/12/2017 avevano un'età compresa tra 2 e 18 anni, in trattamento con GH o sottoposti all'esame con test di stimolo per GH. Per la valutazione dell'aderenza alla Nota AIFA riguardo i criteri diagnostici del deficit di GH verrà costituita la coorte incidente dei soggetti residenti nelle Marche che sono stati sottoposti per la prima volta dal 2015 al 2017 al test di stimolo per il GH, utilizzando le seguenti fonti dei dati: Anagrafica dei residenti della Regione Marche, Registro degli esami di laboratorio Azienda Ospedaliera Universitaria Ospedali Riuniti di Ancona, Archivio Regionale delle Schede di Dimissione Ospedaliera, Archivio Regionale delle Prestazioni Specialistiche Ambulatoriali. Per la valutazione del comportamento assistenziale del trattamento con GH verrà costituita la coorte dei soggetti residenti nelle Marche che hanno iniziato il trattamento sostitutivo GH dal 2015 al 2017, utilizzando come fonte dei dati: il Registro Nazionale degli Assuntori dell'Ormone della Crescita, l'Archivio Regionale della Farmaceutica Convenzionata per l'erogazione dei medicinali da parte delle farmacie aperte al pubblico e della Distribuzione Diretta dei Farmaci tramite le strutture sanitarie. La base dei dati su cui verrà effettuata la valutazione del PDTA è costruita attraverso l'applicazione delle procedure di record-linkage di tipo deterministico fra i suddetti archivi elettronici sanitari, secondo lo schema della Figura 1.

Risultati attesi. Il protocollo di monitoraggio e valutazione consentirà:

- 1) l'analisi delle distribuzioni delle caratteristiche dei soggetti sottoposti al test di stimolo per il GH e dei soggetti trattati con GH;
- 2) l'identificazione e sperimentazione degli indicatori di aderenza alla Nota AIFA e di continuità del trattamento, analizzando la corrispondenza tra l'indagine diagnostica per il deficit idiopatico di GH e il trattamento con GH nella Regione Marche;
- 3) lo sviluppo della metodologia e la sua sperimentazione per l'identificazione dell'esito del trattamento (raggiungimento della statura definitiva fisiologica).

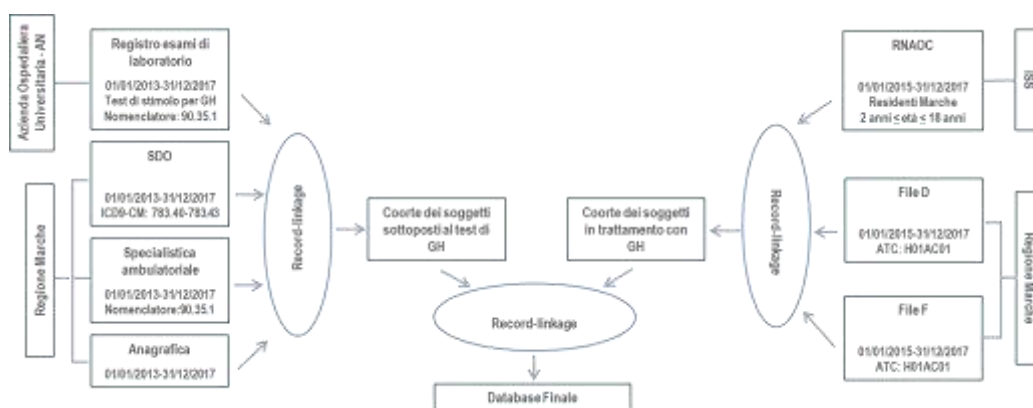
Conclusioni. L'identificazione degli indicatori di aderenza alla Nota AIFA, di continuità del trattamento con GH e l'identificazione e la valutazione dell'esito del trattamento, permetteranno acquisire informazioni importanti per quantificare la presenza della condizione "bassa statura" nella popolazione e valutare l'appropriatezza del trattamento con GH.

L'applicazione del protocollo nelle Marche, dove le fonti dei dati sono consolidate da normative regionali da oltre 15 anni, e il trattamento con GH è sottoposto a regolamenti regionali, può rappresentare un modello per l'estensione della valutazione del PDTA a livello nazionale.

Bibliografia

1. Maghnie M., Labarta JI., Koledova E. et al. Short Stature Diagnosis and Referral. Front Endocrinol (Lausanne)., 2018 Jan;11(8):374
2. Alatzoglou KS., Webb EA., Le Tissier P. et al. Isolated Growth Hormone Deficiency (GHD) in Childhood and Adolescence: Recent Advances. Endocr Rev., 2014 Jun;35(3):376-432
3. Walvoord EC., Rosenman MB., Eugster EA. Prevalence of adrenocorticotropin deficiency in children with idiopathic growth hormone deficiency. J Clin Endocrinol Metab., 2004 Oct;89(10):5030-4.
4. Italia. Determinazione dell'Agenzia Italiana del Farmaco 19 giugno 2014. Modifica alla Nota AIFA 39. Gazzetta Ufficiale - Serie Generale n. 154 del 5 luglio 2014.

Figura 1. Schema della definizione del database per la valutazione del PDTA



Legenda: ISS: Istituto Superiore di Sanità; SDO: Schede di Dimissione Ospedaliera; File D: Archivio della Distribuzione Diretta dei Farmaci tramite le strutture sanitarie; File F: Archivio della Farmaceutica Convenzionata per l'erogazione dei medicinali da parte delle farmacie aperte al pubblico; Nomenclature: nomenclature nazionale assistenza specialistica ambulatoriale, Allegato 4, DPCM 12-1-2017; ICD9CM: International Classification of Diseases, 9th revision Clinical Modification; ATC: sistema di classificazione Anatomical Therapeutic Chemical; RNAOC: Registro Nazionale Assuntori Ormone della Crescita

EPIDEMIOLOGIA DEI TUMORI IN PROVINCIA DI PAVIA 2003-2012**Verri Anna¹, Boschetti Lorenza^{1,2}, Borrelli Paola,^{1,3}**

¹U.O. di Biostatistica e Epidemiologia Clinica, Dip.to Sanità Pubblica, Medicina Sperimentale e Forense, Università degli Studi di Pavia, Pavia, ²U.O.C. Osservatorio Epidemiologico per il Governo della Domanda, ATS Agenzia di Tutela della Salute di Pavia, Registro Tumori della Provincia di Pavia, Pavia, ³U.O.C. Salute Ambiente e Progetti Innovativi, ATS Agenzia di Tutela della Salute di Pavia, Pavia

Introduzione.

I Registri Tumori (RT) sono strutture deputate alla raccolta e registrazione di tutti i tumori incidenti in un determinato territorio. Il ruolo primario di un Registro Tumori è quello di costituire e gestire nel tempo un archivio di tutti i nuovi casi di tumore diagnosticati ed assicurare che la registrazione dei dati avvenga in modo rigoroso e con carattere continuativo e sistematico. Accanto ai Registri generali di popolazione, relativi ai dati delle malattie tumorali di tutti i residenti di un determinato territorio, vi sono quelli specializzati che raccolgono informazioni su un singolo tipo di tumore o su specifiche fasce di età o su tumori professionali. In Italia più di 41 milioni di cittadini, pari al 70% della popolazione vivono in aree coperte dall'attività dei Registri Tumori accreditati dall'AIRTUM (Associazione Italiana Registri Tumori) [1]. Rispetto ad altre fonti informative di monitoraggio della situazione di salute delle popolazioni in osservazione, i registri presentano punti di vantaggio ed aspetti di criticità. I punti di vantaggio sono rappresentati dal dover sottostare a regole inderogabili a valenza nazionale ed internazionale dettate da AIRTUM e IARC (International Agency for Research on Cancer) che comprendono: 1) completezza: non si possono perdere casi incidenti, quindi i casi inseriti nel Registro sono quelli realmente incidenti per l'anno di riferimento; 2) accuratezza: non si inseriscono dati dubbi, incongruenti, imprecisi né per data né per qualità e quindi possono essere utilizzati per studi che richiedono il dettaglio del tipo istologico; 3) confrontabilità: si adottano e rispettano gli standards nazionali ed internazionali con puntuale aggiornamento degli stessi e quindi i dati prodotti possono essere utilizzati per studio e monitoraggio di realtà quali quella italiana ed europea. Gli svantaggi invece si possono sintetizzare in: 1) ritardo nella rappresentazione dei fenomeni descritti, dovuto a vari fattori tra cui la necessità di avere accesso sia alle fonti primarie (schede di dimissione ospedaliera - SDO, tracciati di anatomia patologica, dati di mortalità nominativi, cartelle cliniche, anagrafica locale) sia a fonti accessorie (es. farmaceutica ospedaliera, esenzioni ticket, screening etc.) che devono essere opportunamente trattate per la successiva elaborazione; 2) limitatezza del significato predittivo del dato d'incidenza applicato a campioni di piccola numerosità (es. aumento d'incidenza per un determinato tumore in un piccolo comune: è più probabile che l'eccesso segnalato sia il frutto del vissuto individuale dei singoli individui piuttosto che a fattori specificamente attribuibili presenti nel luogo); 3) onerosità: i registri risultano costosi sia per il mantenimento dell'efficienza delle infrastrutture tecnologiche, sia per l'impegno e l'aggiornamento del personale dedicato. Sono da considerare come costi indiretti le ore lavoro offerte dalle strutture sanitarie ed i costi sostenuti dalle stesse per la trasmissione della documentazione clinica per la risoluzione dei casi. Tuttavia appare irrinunciabile partecipare assieme agli altri registri italiani alla creazione della rete dei registri tumori, non essendoci in questo campo altra possibilità di conoscenza del

fenomeno, diversamente da quanto avviene per la mortalità e per altri parametri elaborati e resi noti periodicamente dall'Istituto Nazionale di Statistica (ISTAT) [2].

Obiettivi. Identificazione di nuovi casi di tumore maligno (casi incidenti) diagnosticati e di decessi per tumore nella popolazione residente nel territorio dell'Agenzia di Tutela della Salute - ATS di Pavia nel periodo 2003-2012

Metodi. La registrazione dei casi nel Registro segue le regole generali utilizzate per la validazione della casistica di IARC (WHO), ENCR (European Network Cancer Registry - EU) e AIRTUM (ITALIA) e delle regole specifiche per il calcolo dell'incidenza e la gestione di tumori multipli. **Analisi dei dati** Sono stati calcolati, sia per l'incidenza tumorale che per la mortalità, i tassi grezzi, i tassi specifici per età, i tassi standardizzati (popolazione di riferimento: europea) e la loro variazione percentuale annua (Annual Percent Change - APC) e la sopravvivenza relativa a 5 anni dalla diagnosi. Le analisi sono state effettuate utilizzando i software Seer Stat (versione 8.3.2) e Joinpoint (versione 4.5.0.1) messi a disposizione dal NIH (National Cancer Institute, USA) e SURVSOF (versione 2.0 - Cancer Registry Bavaria) [3,4]. **Fonte dei dati** Registro Tumori della provincia di Pavia istituito nel 2007 e accreditato presso AIRTUM nel 2016. **Popolazione** La popolazione a rischio utilizzata come denominatore nelle misure di frequenza è rappresentata dalle popolazioni residenti nella provincia, rilevate al 1° gennaio di ogni anno considerato [5].

Risultati. Nella provincia di Pavia negli anni 2003-2012 sono stati registrati 44.722 tumori incidenti (24.109 nei maschi e 20.613 nelle femmine) con un tasso standardizzato medio annuo pari a 963 su 100.000 maschi e a 615 su 100.000 femmine. Con l'esclusione dei tumori della cute diversi dai melanomi, i tumori incidenti diminuiscono a 37.921, di cui 20.320 nei maschi (con un tasso standardizzato medio annuo di 809 x 100.000) e 17.601 nelle femmine (con un tasso standardizzato medio annuo di 529 x 100.000). Nel periodo in studio, i tumori incidenti con maggior frequenza sono localizzati alla mammella (14,3%), al colon-retto (13,0%), ai polmoni-bronchi (11,9%), alla prostata (9,3%) e vescica (6,0 %); questo dato è in accordo con quanto riportato nel report AIRTUM 2017, dove però la sede tumorale più frequente è il colon-retto seguita dal tumore alla mammella [6]. Prendendo in considerazione la distribuzione di frequenza percentuale dei tumori incidenti nei maschi residenti, si nota che i tumori con maggior frequenza sono quelli alla prostata (17,4%), al polmone (16,8%), al colon-retto (13,1%), alla vescica (9,0%) e al fegato-dotti biliari intraepatici (5,7%). Nel report AIRTUM 2017 invece il 2° e 3° posto sono invertiti come sede tumorale e il 5° posto è occupato dai tumori al rene e alle vie urinarie (AIRTUM: 2° posto – colon-retto 16%; 3° posto – polmone 15%; 5° posto – rene/vie urinarie 5%). Nelle femmine residenti, la distribuzione di frequenza percentuale dei tumori incidenti mostra una maggior frequenza dei tumori alla mammella (30,5%), al colon-retto (12,8%), al polmone (6,2%), all'utero esclusa la cervice (5,0%) e i linfomi non Hodgkin (4,0%). Da un confronto con il report AIRTUM si rileva che la distribuzione percentuale dei tumori incidenti nelle donne della provincia sono assimilabili a quelli presentati nel report; esiste però una differenza con il report AIRTUM per quanto riguarda il quarto ed il quinto tumore più frequente (AIRTUM: 4° posto - tiroide 6%; 5° posto – corpo dell'utero 5%). **Tumori come causa di morte** Nel periodo 2003-2012 sono stati riscontrati 19.685 decessi per tumore di cui 11.110 sono maschi (tasso standardizzato medio annuo di 464 x 100.000) e

8.575 sono donne (tasso standardizzato medio annuo di 234 x 100.000). Da questi dati sono stati esclusi i decessi per tumori della cute, in quanto provocano raramente la morte (89 decessi in tutto il periodo di analisi). Nello stesso periodo, le cause di decesso riscontrate più frequentemente sono per tumori al polmone (20,1%), al colon-retto (11,2%), al fegato (8,4%), alla mammella (7,4%) ed allo stomaco (6,3%). Il dato è in accordo con il report AIRTUM 2017 per le prime due cause di morte (AIRTUM: 3^a causa: per tumori alla mammella 8%; 4^a causa: per tumori allo stomaco 6%; 5^a causa: per tumori al pancreas 6%). Prendendo in considerazione le cause di morte tumorali negli uomini, la situazione si modifica. La prima causa di morte tumorale è legata al tumore al polmone (27,5%), quindi al colon-retto (10,5%), al fegato (9,3%), alla prostata (7,5%) e allo stomaco (6,8%). Da un confronto con il report AIRTUM 2017, si nota che in provincia si ha una frequenza maggiore di morti per tumore al fegato rispetto alla situazione italiana (AIRTUM: 3^a causa: per tumori alla prostata (8,0%), 4^a causa: per tumori al fegato 7,0%). Nelle donne, la distribuzione delle cause di morte per tumore mostra una frequenza maggiore per i tumori alla mammella (16,7%), al colon-retto (12,0%), al polmone (10,4%), al fegato (7,2%) e al pancreas (6,9%). Confrontando i dati con la situazione italiana si nota che le prime tre cause di morte tumorale sono le stesse (AIRTUM: 4^a causa: per tumori al pancreas 7%; 5^a causa: per tumori allo stomaco 6%).

Tumori ed invecchiamento Come è noto, l'invecchiamento è uno dei fattori che può determinare lo sviluppo neoplastico, sia per l'accumulo di sostanze cancerogene col passare degli anni sia per la diminuita efficienza dei meccanismi di riparazione dell'organismo umano. Tutto ciò è visibile con l'aumento dell'incidenza tumorale legata all'età. Da un confronto delle incidenze età-specifiche si nota un flesso della curva dell'incidenza dei tumori per i maschi verso i 40-44 anni; mentre nelle femmine l'aumento dell'incidenza tumorale si comincia a trovare verso i 30 anni. In questo arco temporale i tumori in età infantile (0-14 anni) sono meno dello 0,5% del totale dei tumori incidenti nell'anno, fino ai 34 anni sono poco meno del 2% dei tumori, dai 35 ai 59 anni sono poco più del 20%, mentre circa il 77% dei tumori fa riferimento a persone con più di 60 anni. Da un confronto tra i tassi standardizzati (ATS di Pavia vs AIRTUM 2017) relativi ai tumori incidenti di tutti gli anni in esame, si rileva che nella provincia di Pavia, sia per i maschi che per le femmine, i tassi standardizzati d'incidenza di tutti i tumori (esclusi i carcinomi della cute) sono significativamente più alti rispetto a quelli del Nord Italia. In dettaglio, nei maschi i tumori al colon-retto, al polmone, al fegato ed i linfomi non Hodgkin hanno un tasso d'incidenza standardizzato significativamente più elevato rispetto al Nord Italia; mentre per il tumore alla prostata e alla vescica l'incidenza è significativamente inferiore. Per le femmine la situazione è la seguente: i tumori alla mammella, al corpo dell'utero ed al fegato hanno un tasso d'incidenza standardizzato significativamente più elevato rispetto al Nord Italia, mentre per il tumore al colon-retto, polmone l'incidenza è simile alla zona di confronto; infine per il tumore alla vescica l'incidenza è significativamente inferiore.

Trend temporali di incidenza e mortalità tumorale Considerando tutti i tumori incidenti dal 2003 al 2012 (con proiezione al 2017), esclusi i carcinomi della cute C44, si è vista una diminuzione di tutti i tumori, anno per anno, sia nei maschi (APC= -1,99 statisticamente significativo $p<0,05$) che nelle femmine (APC= -0,36; $p<0,05$). La mortalità per tutti i tumori è simile alla situazione italiana per i maschi (in diminuzione: APC=-2,04; $p<0,05$) ma non per le femmine (stabile: APC= -0,08; $p>0,05$). I trend temporali sono stati calcolati anche per le sedi tumorali più frequenti nel territorio dell'ATS di Pavia quali: 1) mammella (C50 - stabile: APC=0,11, $p>0,05$, anche per la mortalità APC= -0,55,

$p > 0,05$); 2) fegato (C22 - in diminuzione sia per i maschi ($APC = -4,3$; $p < 0,05$) che per le femmine ($APC = -2,6$; $p < 0,05$), anche per la mortalità nei maschi $APC = -2,0$; $p < 0,05$ ma non per le femmine $APC = -0,03$; $p > 0,05$ dove risulta essere stabile); 3) colon-retto (C18-C19-C20 - in diminuzione sia per i maschi ($APC = -2,99$; $p < 0,05$) che per le femmine ($APC = -2,83$; $p < 0,05$), anche per la mortalità sia nei maschi ($APC = -1,97$; $p < 0,05$) che per le femmine ($APC = -5,10$; $p < 0,05$); 4) prostata (C61 - in diminuzione ($APC = -1,68\%$; $p < 0,05$), anche per la mortalità ($APC = -5,49$; $p < 0,05$); 5) vescica (C67 - in aumento in entrambi i generi ($APC = 2,47$; $p < 0,05$ dal 2007 nei maschi e $APC = 1,31$; $p < 0,05$ dal 2005 nelle femmine), mentre si nota una diminuzione significativa nella mortalità nei maschi ($APC = -4,82$; $p < 0,05$) ma non nelle femmine ($APC = -1,50$; $p > 0,05$); 6) polmone (C34 - in diminuzione nei maschi ($APC = -2,69$; $p < 0,05$), mentre nelle femmine si nota un significativo aumento ($APC = 3,49$; $p < 0,05$), trend simile anche per la mortalità ($APC = -2,46$; $p < 0,05$ nei maschi e $APC = 4,56$; $p < 0,05$ nelle femmine); 7) corpo dell'utero (C54-C55 - stabile ($APC = 0,19$; $p > 0,05$) mentre per la mortalità si evidenzia una diminuzione ($APC = -3,93$; $p < 0,05$); 8) linfomi non Hodgkin (C82, C83, C84, C85 - in aumento nei maschi ($APC = 1,13$; $p < 0,05$) in diminuzione per le femmine ($APC = -1,91$; $p < 0,05$), la mortalità invece è in diminuzione in entrambi i generi ($APC = -1,56$; $p < 0,05$ nei maschi e $APC = -2,70$; $p < 0,05$ nelle femmine). **Sopravvivenza.** Dal confronto dei dati di sopravvivenza relativa a 5 anni dalla diagnosi dei pazienti pavesi con quelli dell'Italia (attualmente il pool dei registri tumori comprende 49 registri tumori accreditati, per una copertura di circa il 70% della popolazione italiana, metodo di analisi Ederer II) è emerso che la sopravvivenza standardizzata a 5 anni dalla diagnosi per tutte le sedi neoplastiche, esclusa la cute, è simile a quella italiana [7].

Conclusioni. La patologia tumorale è in provincia di Pavia, come in Italia ed in tutti i paesi occidentali, una importante e significativa voce tra le principali patologie incidenti e come causa di morte. Tuttavia, come si può evincere dai risultati: a) l'incidenza (e la mortalità) di quasi tutti i principali tumori è in significativa diminuzione negli anni; b) i trend temporali dicono che i casi incidenti sono quasi sempre superiori (o molto superiori) ai tassi di morte, il che significa che molte volte il tumore non “uccide”; c) la percentuale di “lungo sopravvissuti”, specie per certi tipi di tumore (mammella, prostata) è molto elevata (es. su 100 donne che scoprono di avere un tumore alla mammella, circa 86 saranno ancora in vita a 5 anni; su 100 uomini che scoprono di avere un tumore alla prostata, circa 88 saranno ancora in vita a 5 anni); c) l'80% circa dei tumori vengono diagnosticati o scoperti dopo i 60 anni, per cui se ne ricava che spesso l'età alla morte dei neoplastici coincide con l'aspettativa di vita della popolazione generale (circa 80 per gli uomini e 85 per le donne); d) i tassi di sopravvivenza relativi alla provincia di Pavia appaiono in accordo con i dati di sopravvivenza pubblicati da AIRTUM nel rapporto del 2016 e infine i tassi standardizzati sono in linea generale significativamente maggiori rispetto a quelli pubblicati nella monografia AIRTUM 2017.

Bibliografia

- [1] Associazione Italiana Registro Tumori (AIRTUM), <https://www.registri-tumori.it/cms/> (ultimo accesso luglio 2017)
- [2] Istituto Nazionale di Statistica (ISTAT). Le dimensioni della salute in Italia – Determinanti sociali, politiche sanitarie e differenze sociali, 2015; <https://www.istat.it/it/files/2015/09/Dimensionisalute.pdf>

- [3] SEER*Stat Software Version 8.3.2 - Statistical Methodology and Applications Branch, Surveillance Research Program, National Cancer Institute <https://seer.cancer.gov/seerstat/>
- [4] Joinpoint Regression Program, Version 4.5.0.1 - Statistical Methodology and Applications Branch, Surveillance Research Program, National Cancer Institute- <https://surveillance.cancer.gov/joinpoint/>
- [5] Istituto Nazionale di Statistica (ISTAT), <http://demo.istat.it/> (ultimo accesso luglio 2017)
- [6] AIRTUM e AIOM. I Numeri del Cancro in Italia, 2017. Il Pensiero Scientifico Editore, 2017 (www.registri-tumori.it)
- [7] AIRTUM WG. I tumori in Italia – Rapporto 2016. La sopravvivenza dei pazienti oncologici in Italia. Epidemiol Prev 2017; 41 (2): suppl. 1

TASSO DI RICORRENZA E PROGRAMMA DI SORVEGLIANZA NEI TUMORI NASOSINUSALI: UN'ANALISI DI 417 PAZIENTI

Zocchi Jacopo¹, Riggi Emilia^{2,3}, Castelnuovo Paolo¹, Ferrario Marco M³, Veronesi Giovanni³

¹Clinica Otorinolaringoiatrica, Dipartimento di Biotecnologie e Scienze della Vita, Università dell'Insubria, Varese, ²CPO Piemonte and University Hospital "Città della Salute e della Scienza", Torino, ³Centro Ricerche EPIMED – Epidemiologia e Medicina Preventiva, Dipartimento di Medicina e Chirurgia, Università dell'Insubria, Varese

Introduzione. I tumori naso-sinusali sono neoplasie rare che rappresentano meno dell'1% di tutti i tumori, e tra il 3 ed il 5% dei tumori di collo e testa. In aggiunta sono caratterizzate da un'alta variabilità istologica, ragione per cui risulta difficile raggiungere alti livelli di evidenza riguardo la loro gestione in letteratura. Negli ultimi decenni la comprensione della biologia di questi tumori è aumentata e, per alcuni istotipi, si è assistito a un miglioramento dell'efficacia terapeutica, portando ad un aumento della popolazione dei sopravvissuti alla malattia. Il programma di follow-up dei pazienti trattati per neoplasia naso-sinusale è un tema poco dibattuto in letteratura nonostante costituisca un momento fondamentale del processo di cura. Scopo di questo lavoro è tentare di comprendere quale possa essere la migliore modalità di sorveglianza per questi pazienti attraverso l'analisi del tasso di ricorrenza, della diagnosi della recidiva e del trattamento di salvataggio.

Metodi. È stata condotta un'analisi retrospettiva di tutti i pazienti sottoposti a trattamento chirurgico, associato o meno ad altre terapie, durante un periodo di 18 anni presso la divisione di otorinolaringoiatria dell'Università di Varese. Una volta terminato il trattamento tutti i pazienti sono stati seguiti secondo il seguente schema di sorveglianza: valutazioni ambulatoriali con endoscopia ogni 2 mesi il primo anno, ogni 3 mesi il 2° e 3° anno, ogni 6 mesi fino al 5° e quindi annualmente; risonanza magnetica del massiccio facciale ed encefalo con gadolinio ogni 4 mesi il primo anno e quindi ogni 6 mesi fino al 5° anno; stadiazione sistemica annuale mediante TC o PET-TC in base all'istotipo considerato. L'evento principale indagato è stato la comparsa di prima recidiva. In primo luogo abbiamo stimato il rischio cumulato di insorgenza di recidiva a 1, 3 e 5 anni con il metodo di Kaplan-Meier, per: *i.* le principali caratteristiche demografiche del paziente (sesso, età); *ii.* stadiazione, istotipo, grading della patologia all'esordio; e *iii.* trattamento pregresso. L'analisi è stata replicata stratificando per tipo di recidiva (locale o a distanza). Per testare quali di questi fattori fosse associato in maniera indipendente con il rischio di recidiva abbiamo utilizzato un modello di Cox multivariato. Le analisi sono state condotte con il software SAS versione 9.4.

Risultati. N=417 pazienti rispettavano i criteri di inclusione, 183 femmine e 279 maschi con un'età media all'esordio di malattia di 61±15 anni. Durante un follow-up mediano di 3.2 anni (range interquartile: 1.2-6.7 anni), n=117 pazienti hanno presentato almeno una recidiva, per un totale di 192 recidive (1.64 per paziente). La prima recidiva si è manifestata a livello locale in 80 casi, 4 a livello regionale e 30 a distanza. Il rischio cumulato di prima recidiva a 1, 3 e 5 anni era pari a 12.2%, 23.5% e 30.5%, rispettivamente, con il 74.3% delle recidive che sono avvenute entro i primi 3 anni di

follow-up. Il rischio cumulato a 3 anni aumenta di circa 10 volte con lo stadio della malattia alla diagnosi, da 4.9% per lo stadio I (intervallo di confidenza al 95%, 95%IC: 1.6%-14.4%) a 46.9% per lo stadio IVb (95%IC: 36.6%-58.4%). La stima del rischio cumulato a 3 e 5 anni era pari a 17.2% (95%IC: 12.6%-23.2%) e 23.5% (95%IC: 17.9%-30.4%) per gli istotipi classificati a basso rischio; e a 46.8% (37.2%-57.4%) e 57.1% (46.4%-68.3%) per gli istotipi ad alto rischio, rispettivamente. Per quanto riguarda i tumori a basso stadio o compresi nel gruppo istologico a basso rischio, il rischio cumulato di recidiva era principalmente dovuto a recidive locali e non metastatiche. Infine, il rischio cumulato di recidiva a 5 anni per pazienti che avevano subito un pregresso trattamento presso un altro centro era pari a 48.9% (95%IC: 38.0%-61.0%), quasi 2 volte superiore rispetto ai pazienti con prima diagnosi di malattia. Stadiazione (p-value<.0001), tipo istologico (p-value=0.04), e trattamento pregresso (p-value=0.006) si sono confermati statisticamente significativi nell'analisi multivariata con modello di Cox, indicando un'associazione indipendente con il rischio di recidiva. N=72 su 117 pazienti con recidiva (61.5%) hanno giovato di un trattamento della recidiva a fine curativo. Lo stato oncologico e il follow-up mediano di questi pazienti variava significativamente in senso migliorativo rispetto ai pazienti sottoposti unicamente a cure palliative (Wilcoxon test p-value <0.05).

Conclusioni. Nell'ampia casistica di pazienti con tumore naso-sinusale indagata in questo studio, circa 1 paziente su 4 va incontro a recidiva entro 3 anni. Il rischio cumulato raddoppia tra 1 e 3 anni, mentre incrementa in maniera meno marcata tra 3 e 5 anni. Lo schema di follow-up utilizzato, uguale per tutti i pazienti, ha permesso la diagnosi precoce e di conseguenza un trattamento in senso curativo di un'alta percentuale di pazienti colpiti da recidiva. Stadiazione, tipo istologico e trattamento pregresso sono risultate associate in maniera indipendente al rischio di recidiva. Queste caratteristiche potrebbero permettere una migliore stratificazione dei pazienti, nell'ottica di una maggior personalizzazione e razionalizzazione del percorso assistenziale e di cura. In particolare, nel caso di neoplasie a basso stadio e di istotipo meno aggressivo potrebbe essere opportuno valutare una de-intensificazione del programma di follow-up, sia in termini di durata nel tempo che di esami strumentali per il controllo della diffusione a distanza della malattia.

PERFORMANCE INDICATORS IN BREAST CANCER SCREENING IN THE EUROPEAN UNION

Armaroli Paola¹, Riggi Emilia¹, Tomatis Mariano¹, Senore Carlo¹, Ponti Antonio¹, Segnan Nereo¹, Basu Partha²

¹CPO Piemonte and University Hospital 'Città della Salute e della Scienza', Turin, Italy,

²Screening Group, International Agency for Research on Cancer, Lyon, France.

Introduction. According to the estimates of the International Agency for Research on Cancer (IARC) in the year 2012, cancer was responsible for 1.26 million deaths in the 28 EU member states, with breast cancer alone causing 91.500 deaths. [1] The implementation of a population-based organized screening programme with a defined target population, screening interval, protocol of testing and follow up with comprehensive quality assurance at all levels would reduce the mortality of this cancer in the EU. [2] The first report about the implementation of Council recommendations on cancer screening by IARC published information regarding the status of implementation and level of organization of screening programs across all the Member States (MSs). [3] Following the publication of the EU quality assurance guidelines on cancer screening, which also defined a set of common quality indicators, indicating standardized methods for estimating the quantitative results and setting performance standards, the EU commission funded the second report on the implementation of Council recommendations on cancer screening programs in the MSs. This second report on cancer screening not only described the status of implementation and level of organization of screening programs in the MSs, but also collected quantitative data to estimate the quality indicators of program performance defined in the European guidelines for quality assurance in cancer screening. [1] In previous publications of data from EU reports results about performance indicators of ongoing breast cancers screening programs were not reported, apart from those for covered by invitation. [4, 5].

Aims. The aim is to present estimates adjusted for age and countries of two performance indicators, Detection Rates (DR) and Positivity Rate (PR) to compare them across countries.

Methods. Positivity rate (PR) was calculated as the proportion of subjects with a positive test over the total number of tests. Similarly, the detection rate (DR) was calculated as the proportion of screenees detected with invasive breast cancer, stratified for initial and subsequent screening test, over the total number of screenees with a valid test (i.e. using as the denominator the sum of negative and positive tests). Data stratified by target age (50-69 years, in 5-years age classes), screening history and screening interval were available from 23 countries having implemented population based breast cancer screening programs. The screening interval was 2 years in all countries except the United Kingdom (UK) where 3-yearly screening was conducted. Mammography was the primary screening test. Multivariate Poisson models, including countries, age and stratifying by initial and subsequent screening test and screening interval, were applied to obtain adjusted marginal effects for each country. In order to compare detection rates across countries with 2 or 3-yearly screening, "pooled" estimates with 95% confidence intervals (95% CI) were also calculated using an inverse variance method (random

effects model) to account for the variation between screening cohorts from different countries.

Results. Data, in the target age groups recommended by the Council (50-69 years), were provided by Belgium Bruxelles, Belgium Flanders, Belgium Wallonia, Cyprus Nicosia, Czech Republic, Denmark, Finland, France, Ireland, Italy, Luxembourg, Netherlands, Portugal Alentejo, Portugal Azores, Portugal Centre, Portugal Lisbon, Portugal Norte, Slovenia, Spain and Sweden Stockholm Gotland where 2-yearly screening was conducted; and by UK Wales, Scotland, Northern Ireland where the screening interval was 3 years. The EU-pooled PR with 2-yearly screening, for initial screening test, adjusted for age and countries, was 8.5 % (95%IC: 7-10%), while for subsequent screening test was 3.9 % (95%IC: 2.9-4.9%). The PRs, for initial screening, were higher than the EU-pooled estimate for the following states: Belgium Bruxelles (13.9 %, IC: 12.5-15.3 %), Belgium Wallonia (11.3 %, IC: 10.6-12 %), Cyprus Nicosia (18.5 %, IC: 16.4-20.5 %), Czech Republic (14 %, IC: 13.7-14.3 %), France (12.5 %, IC: 12.4-12.6 %), Italy (9.4 %, IC: 9.3-9.5 %), Luxembourg (10.4 %, IC: 9.4-11.4 %), Portugal Azores (9.5 %, IC: 7.2-11.8 %), Portugal Centre (8.6 %, IC: 7.8-9.5 %), Portugal Norte (9.6 %, IC: 9.2-9.9 %) and Spain (9.6 %, IC: 9.5-9.8 %). While, when considering subsequent screening test, PRs were higher than the EU-pooled estimate for Belgium Bruxelles-Wallonia region, Cyprus Nicosia, Czech Republic, France, Italy and Luxembourg, as shown in Table1. The EU-pooled PR with 3-yearly screening, for initial screening test, adjusted for age and countries, was 8.6 % (95%IC: 6.8-10.3%), while for subsequent screening was 3.4 % (95%IC: 2.7-4.1%). The PRs, for initial screening, were higher than the EU-pooled estimate for the following states: UK Scotland (9.8 %, IC: 9.1- 10.6 %) and UK Wales (9 %, IC: 8.2-9.7%). When considering subsequent screening test, PRs were higher than the EU-pooled estimate for UK Scotland and UK Wales, as reported in Table1. The EU-pooled DR with 2-yearly screening for initial screening test, adjusted for age and countries, was 6.7 ‰ (95%IC: 5.6-7.8‰), while for subsequent screening test was 4.1 ‰ (95%IC: 3.7-4.6‰). The DRs for initial screening, were higher than the EU-pooled for: Belgium Wallonia region (7 ‰, IC: 5.1-8.9 ‰), Czech Republic (7.6 ‰, IC: 6.8-8.3 ‰), Denmark (9.5 ‰, IC: 8.3-10.7 ‰), France (9.5‰, IC: 9.1-9.9 ‰), Ireland (10.7‰, IC: 9.2-12.3 ‰), Luxembourg (9.9 ‰, IC: 5.8-14.1 ‰), Netherlands (8.5 ‰, IC: 7.5-9.5 ‰) and Portugal Azores (7.9 ‰, IC: 1-14.9 ‰). Whereas, when considering subsequent screening test, DRs were higher than the EU-pooled for: the three Belgium region (Bruxelles, Flanders, Wallonia), Czech Republic, Denmark, Finland, France, Ireland, Luxembourg, Netherlands, Portugal Lisbon, Slovenia and Sweden Stockholm-Gotland region, as presented in Table1. The EU-pooled DR with 3-yearly screening, for initial screening, adjusted for age and countries, was 11.9‰ (95%IC: 9.3-14.5‰), while for subsequent screening was 6.3 ‰ (95%IC: 5.1-8.3‰). The DRs, were higher than the EU-pooled for UK Wales (15.4‰, IC: 11-19.8‰), when considering the initial screening test. The PRs of subsequent screening test were higher than the EU-pooled for UK Wales, as shown in Table1.

Conclusions. This study presents comparative data regarding the performance of ongoing breast cancer screening programs, using quality indicators, based on quantitative data collected in the context of monitoring efforts, as recommended by the international guidelines. The two overall EU-pooled estimates for the positivity rates, based on interval screening, were quite similar with the two 95% confident intervals

superposed. Despite adjustment the range of PRs within states was quite wide. This reflected different 'modus operandi' among the states. A substantial difference arose for the detection rate in the initial and subsequent screens. Although not generalizable, when considering lower screening interval lower detection rates were observed (4.1‰ 2-ys SI vs 6.3‰ 3-ys SI), as expected.

Reference

1. Ponti A, Anttila A, Ronco G, et al. Cancer screening in the European Union. Report on the implementation of the Council Recommendation on Cancer Screening. Brussels: European Commission; 2017.
2. Schuz J, Espina C, Villain P, et al. European code against Cancer 4th Edition: 12 ways to reduce your cancer risk. *Cancer Epidemiol* 2015;39:S1-10.
3. von Karsa L, Anttila A, Ronco G, et al. Cancer screening in the European Union. Report on the implementation of the Council Recommendation on cancer screening. First report. Brussels: European Commission; 2008.
4. Basu P, Ponti A, Anttila A, et al. Status of implementation and organization of cancer screening in The European Union Member States-Summary results from the second European screening report. *Int. J. Cancer* 2018;142,44-56.
5. Vale DB, Anttila A, Ponti A, et al. Invitation strategies and coverage in the population-based cancer screening programmes in the European Union. *Eur J Cancer Prev.* 2018 Mar 21.

Table 1. Positivity rates (PR) and Detection rates (DR) for each country and the overall EU-pooled with 2 and 3-yearly screening (2-ys SI, 3-ys SI, respectively), stratified for screening history. Estimates are reported as rate % with 95% interval confidence (95%IC) for PR, and as rate ‰ with 95% interval confidence (95%IC) for DR

Area	Initial								Subsequent							
	PR (%)				DR (‰)				PR (%)				DR (‰)			
	Crude	Adjusted	95% IC		Crude	Adjusted	95% IC		Crude	Adjusted	95% IC		Crude	Adjusted	95% IC	
Belgium Bruxelles	14.3	13.9	13	15	5.1	5.8	3	8.8	9.6	10	9	11	5.8	5.4	3	7.8
Belgium Flanders	4.5	4.1	3.9	4.3	4.4	6.4	5	7.4	2.1	2.1	2	2.2	4.3	4.3	3.9	4.6
Belgium Wallonia	11.7	11.3	11	12	6	7	5	8.9	5.7	5.9	5	6.4	4.5	4.3	3	5.5
Cyprus Nicosia	19.8	18.5	16	21	3.1	4.3	1	8.1	7.7	7.9	7	8.6	2.3	2.2	1.1	3.3
Czech Republic	14	14	14	14	7.5	7.6	7	8.3	6.8	6.8	7	6.9	4.2	4.2	4	4.4
Denmark	5	4.6	4.4	4.8	6.2	9.5	8	11	2.2	2.2	2	2.3	6.2	5.9	5.6	6.3
Finland	4.8	4.4	4.2	4.6	3.9	6.5	5	7.6	2.3	2.3	2	2.4	5.1	5.3	5	5.6
France	13.4	12.5	12	13	7.1	9.5	9	9.9	8.4	8.6	9	8.6	5.4	5.2	5.1	5.3
Ireland	8	7.3	7	7.6	6.8	10.7	9	12	2.8	2.8	3	2.9	4.5	5	4.6	5.5
Italy	10	9.4	9.3	9.5	4	5.1	5	5.4	4.8	4.9	5	4.9	3.5	3.4	3.3	3.6
Luxembourg	11.5	10.4	9.4	11	6.3	9.9	6	14	4.7	4.7	4	5	5.2	5.3	4.1	6.4
Netherlands	6.4	5.8	5.6	6	5.3	8.5	8	9.5	2	2	2	2.1	4.6	4.6	4.4	4.7
Portugal Alentejo	4.8	4.7	3.6	5.8	2.8	3	0	6	1.4	1.4	1	1.5	1.8	1.8	1.2	2.4
Portugal Azores	9.6	9.5	7.2	12	7.4	7.9	1	15	2.6	2.5	2	2.9	3.1	3.3	1.9	4.8
Portugal Centre	8.8	8.6	7.8	9.5	4.4	4.7	3	6.8	2.1	2.1	2	2.2	2.5	2.5	2.2	2.9
Portugal Lisbon	5.2	5.1	4.3	5.9	5.2	5.5	3	8.1	1.4	1.4	1	1.5	4.3	4.3	3.4	5.2
Portugal Norte	9.6	9.6	9.2	9.9	4.7	4.9	4	5.6	3.1	3.1	3	3.2	2.7	2.8	2.3	3.2
Slovenia	5.8	5.5	5	6.1	3.7	4.6	3	6.3	2.5	2.5	2	2.7	4.3	4.2	3.2	5.2
Spain	10.4	9.6	9.5	9.8	4.5	6.2	5	7.2	3.2	3.2	3	3.2	3.7	3.7	3.5	4
Sweden Stockholm Gotland	2.9	2.8	2	3.7	5.1	5.6	2	9.8	2.4	2.4	2	2.5	5.2	5.2	4.7	5.7
EU-pooled (2-ys SI)	10.7	8.5	7	10	5.7	6.7	6	7.8	4.9	3.9	3	4.9	4.5	4.1	3.7	4.6
UK Northern Ireland	7	6.9	6.2	7.6	5.5	10.2	7	14	2.6	2.6	3	2.8	5.3	5.2	4.5	5.8
UK Scotland	10.1	9.8	9.1	11	5.9	11.2	8	14	3.7	3.7	4	3.8	6.6	6.2	5.8	6.6
UK Wales	9.2	9	8.2	9.7	7.8	15.4	11	20	3.9	3.9	4	4	8.1	7.6	7	8.2
EU-pooled (3-ys SI)	9.3	8.6	6.8	10	6.4	11.9	9	15	3.6	3.4	3	4.1	6.9	6.3	5.1	7.6

LA QUALITÀ DELLA PRESCRIZIONE FARMACOLOGICA NELLA POPOLAZIONE ANZIANA: UN CASO STUDIO NELLA PROVINCIA DI BOLZANO

Fanolla Antonio, Melani Carla, Zuech Paola, Bonetti Mirko

Osservatorio per la Salute, Assessorato alla Salute, Provincia Autonoma di Bolzano

Introduzione. I cambiamenti in corso negli ultimi decenni, demografici e di contesto sociosanitario, stanno evidenziando in misura sempre maggiore l'impatto crescente delle patologie croniche sui sistemi assistenziali dei paesi sviluppati. L'invecchiamento della popolazione, con il conseguente carico di fragilità, malattia, disabilità e non autosufficienza, rappresenta ormai la sfida principale a cui far fronte attraverso il riassetto di servizi sanitari, attualmente non ancora adeguatamente strutturati per rispondere al crescente bisogno di assistenza della popolazione dei pazienti [1]. Le politiche di contenimento dei costi, essenzialmente miranti a ridurre la spesa in setting assistenziali costosi (ospedale) reindirizzando l'assistenza verso setting alternativi (territorio) corrono il rischio di creare un disallineamento tra gli interventi di riduzione dell'assistenza ospedaliera e l'attivazione di modalità alternative di assistenza sul territorio, con possibili ricadute sulla qualità dell'assistenza e sulla salute della popolazione [2]. Gli esiti di salute rappresentano anche un aspetto dell'appropriatezza prescrittiva, nelle sue diverse declinazioni (polifarmacoterapia, aderenza alla terapia, cascata prescrittiva, sottotrattamento, farmaci da evitare). La valutazione dell'appropriatezza prescrittiva è stata affrontata da più gruppi di lavoro in ambito internazionale, che hanno portato all'elaborazione dei criteri di De Beers negli Stati Uniti [3] e STOPP/START in Irlanda [4]. In Italia l'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) ha elaborato, nell'ambito di un working group geriatrico, alcuni indicatori di qualità della prescrizione farmacologica [5]. Se la definizione di nuove modalità di presa in carico ed assistenza dei pazienti, in particolare di quelli cronici, risulta fondamentale per garantire la sostenibilità del sistema, occorre allo stesso tempo prestare attenzione alla qualità della prescrizione farmacologica. Le problematiche farmaco correlate sono infatti maggiori nella popolazione anziana, a causa delle comorbidità e del crescente numero di farmaci assunti, e si traducono oltre che in problemi di salute anche in un aumento dei costi sanitari [6] [7] [8].

Obiettivo. La provincia autonoma di Bolzano sta ponendo le basi per la definizione di interventi di miglioramento della qualità delle prestazioni e dell'assistenza erogate a livello territoriale, attraverso una condivisione di strategie e proposte con i medici di medicina generale (MMG). Una nuova e diversa integrazione tra medicina generale e servizi aziendali rappresenta l'obiettivo per una gestione efficace ed efficiente delle cronicità, costruita sulla base delle conoscenze epidemiologiche, delle opportune misure di governo clinico e dei bisogni sociosanitari della popolazione. I risultati attesi sono una migliore risposta sul territorio ai bisogni dei pazienti cronici, una riduzione del ricorso all'ospedalizzazione e degli accessi impropri al pronto soccorso, e una migliore gestione della spesa farmaceutica, specialistica e di diagnostica strumentale. Il raggiungimento degli obiettivi formulati dovrà essere monitorato mediante appropriati indicatori di processo ed esito, condivisi con i medici di medicina generale. Tra i gli indicatori di qualità prescrittiva considerati, rientrano quelli di aderenza alla terapia e di potenziale inappropriately della prescrizione farmacologica, in particolar modo nella popolazione anziana, dove più

frequente è la coesistenza di stati patologici, cronici o acuti, differenti. Politerapia ed età avanzata sono infatti tra i fattori predittivi più fortemente correlati all'uso inappropriato di farmaci se non all'abbandono della terapia farmacologica [9], mentre la cascata prescrittiva, definita come prescrizione a cascata di farmaci indotta da reazioni avverse ad altri farmaci, che vengono mal interpretate come nuova condizione medica, è un concetto che merita particolare attenzione da parte dei medici e dei sistemi sanitari [10]. A titolo di esempio di caso studio, nel presente lavoro, è stata analizzata la prescrizione contemporanea di farmaci antipsicotici e farmaci anti-Parkinson in uno stesso periodo. La presenza di sintomi psicotici nei pazienti affetti dalla malattia di Parkinson è molto comune e l'esperienza clinica supporta l'idea che la psicosi si sviluppi come effetto collaterale della malattia di Parkinson. Una ulteriore importante considerazione nella gestione della psicosi nella malattia di Parkinson è la politerapia, che si è dimostrata essere un fattore di rischio indipendente per lo sviluppo di sintomi psicotici in malati di Parkinson, ed è generalmente accettato che la strategia di prima linea per la psicosi tra i parkinsoniani è la riduzione di un trattamento anti-Parkinson [11].

Metodi. La coorte selezionata ha riguardato gli assistiti residenti in provincia di Bolzano, con età maggiore o uguale a 65 anni, a cui sono stati prescritti nel primo trimestre 2015 farmaci anti-Parkinson (classe ATC N04) e farmaci antipsicotici (classe ATC N05A). Il periodo di osservazione ha fatto riferimento agli anni dal 2015 al 2017 e l'evento considerato è coinciso con la contemporanea prescrizione dei due tipi di farmaci all'interno di uno stesso trimestre. Gli assistiti sono stati classificati in base al sesso, al loro comprensorio sanitario di residenza, all'età, al fatto di assumere o meno in un dato periodo considerato contemporaneamente più farmaci distinti al quinto livello ATC (polifarmacoterapia) e al numero di cronicità osservate. Infatti attraverso l'integrazione tra i flussi amministrativi sanitari (Schede di Dimissione Ospedaliera, Prestazioni ambulatoriali, Pronto Soccorso, Hospice, Farmaceutica) e banche date specifiche provinciali (Anagrafe Assistiti, Registri di patologia, Registri di mortalità, Esenzioni Ticket) è stato possibile, da un lato rilevare le cronicità più rilevanti a carico della popolazione (36 patologie) e dall'altro, profilare la popolazione secondo il ricorso all'assistenza sanitaria (da chi non utilizza i servizi ai pazienti a fine vita) ed il carico assistenziale che ne deriva per il sistema sanitario provinciale [12]. L'analisi temporale in cui si verifica o meno l'evento considerato è stata effettuata attraverso la curva di sopravvivenza di Kaplan-Meier, che consente di calcolare la relazione esistente tra la probabilità di sopravvivere (nel nostro caso, la prescrizione nello stesso trimestre dei due farmaci considerati) e il periodo di osservazione [13]; i "censurati" sono stati identificati come tutti gli assistiti della coorte iniziale che hanno continuato ad assumere nell'arco del periodo considerato e nello specifico all'interno degli stessi trimestri sia i farmaci antipsicotici che quelli anti-Parkinson, oppure che sono usciti prima del termine del periodo osservato causa decesso oppure trasferimento in altre regioni. I pazienti invece con evento sono stati identificati, come quei pazienti che risultano aver abbandonato il consumo di almeno uno dei due farmaci considerati sempre all'interno di uno stesso trimestre nel corso dei tre anni osservati. Gli assistiti sono stati poi suddivisi in gruppi distinti sulla base del comprensorio di residenza, della fascia di età, del numero di cronicità concomitanti e dell'effetto politerapia. Le curve di sopravvivenza associate a questi gruppi sono state confrontate attraverso il log rank test, con un livello di significatività $p < 0.05$. È stato rilevato anche l'uso di antipsicotici atipici

(codici ATC N05AX12, N05AH05, N05AH02, N05AX13, N05AH04, N05AX08, N05AH03, N05AE04).

Risultati. La coorte, formata da 158 assistiti (53% donne e 47% uomini) residenti nella provincia di Bolzano con età maggiore o uguale a 65 anni, identifica il numero di assistiti che nel corso del primo trimestre 2015, ha assunto almeno un farmaco antipsicotico ed uno anti-Parkinson. Il 71% ha fatto uso di antipsicotici atipici (o di seconda generazione), caratterizzati da un miglioramento nel profilo degli effetti collaterali, con un rapporto rischio beneficio maggiormente favorevole. La coorte rappresenta lo 0,16% della popolazione provinciale di pari classe di età, valore in linea con il dato nazionale ricavato da uno studio condotto dall'AIFA nel 2013. Tuttavia se osserviamo il dato a livello dei quattro comprensori sanitari della provincia (Bolzano, Merano, Bressanone e Brunico), emergono delle differenze con valori che variano dallo 0,31% di Bressanone allo 0,10% di Merano. Alla fine del periodo osservato, i pazienti censurati sono risultati essere 53, pari al 33% della coorte iniziale. La suddivisione per sesso, pari a 64% di donne e 36% di uomini, non risulta significativamente differente rispetto alla coorte iniziale (test Chi quadro con $p = 0,1633$); anche la percentuale di assistiti che fanno uso di antipsicotici atipici, pari al 64%, non risulta significativamente diversa dal valore osservato nella coorte all'inizio del periodo di osservazione (test Chi quadro con $p = 0,3581$). L'analisi della curva di sopravvivenza evidenzia come la probabilità di continuare a far uso di entrambi i farmaci, subito dopo la fine del trimestre di partenza, sia pari al 85%, valore che poi scende sotto il 70% alla fine del primo anno, al 55% alla fine del secondo anno ed al 33% alla fine del 2017. Se confrontiamo le curve sulla base del comprensorio sanitario di residenza, pur risultando il log rank test non significativo ($p=0,4087$), è interessante osservare come alla fine del periodo considerato la riduzione sia maggiore nei comprensori di Bolzano e Merano, rispetto agli altri due (Bressanone e Brunico), con quello di Bressanone caratterizzato dal valore di partenza più alto. Anche se non significativa la differenza potrebbe riflettere un diverso approccio all'utilizzo di questi farmaci. Se invece suddividiamo la coorte per fasce di età (65-74 anni, 75-84 anni, 85 anni e oltre), si può osservare come vi sia differenza significativa tra le curve ($p = 0,0017$), ad indicare che il fattore età ha un ruolo rilevante nella riduzione dell'assunzione contemporanea dei farmaci; si nota come la riduzione cresca all'aumentare dell'età degli assistiti. Non vi sono differenze significative invece se si suddivide la coorte in base alle cronicità (meno di 2 cronicità concomitanti, 2 cronicità concomitanti e oltre) o in base all'assunzione di più farmaci nel corso degli anni osservati (meno di 10 farmaci, 10 e più farmaci mediamente nell'anno), rispettivamente con valori di significatività pari a $p = 0,2665$ e $0,3508$. Ciò conferma che la tendenza a ridurre la prescrizione congiunta dei due farmaci non risente delle patologie croniche specifiche concomitanti e non risulta influenzata dal livello di adesione del paziente ad altre terapie farmacologiche. Nel complesso dunque la riduzione risente in misura significativa del fattore età, anche se deve essere monitorata la variabilità a livello territoriale. Il ricorso a antipsicotici di seconda generazione è in linea con i valori nazionali.

Conclusioni

Il processo di invecchiamento della popolazione sta gradualmente determinando anche in Alto Adige un aumento del peso delle classi più anziane di età, caratterizzate da una maggiore presenza di persone con patologie croniche. Poiché le previsioni demografiche

indicano che tra 30 anni una persona su tre sarà ultra 65enne, il conseguente marcato aumento di malati cronici, bisognosi di continuità assistenziale, avrà un impatto significativo sulla spesa e l'organizzazione sanitaria. Per contrastare l'evolversi di questo processo, una strategia adottata è quella di migliorare la presa in carico a livello territoriale dei pazienti cronici, creando strutture intermedie tra ospedale e territorio che possano assistere quei pazienti che non necessitano di cure ospedaliere, ma che non sarebbero opportunamente seguiti a domicilio. Queste strutture intermedie porteranno ad una riduzione delle ospedalizzazioni, serviranno per scaricare il pronto soccorso dagli accessi impropri e favoriranno una migliore gestione della spesa farmaceutica, specialistica e di diagnostica strumentale. Un ulteriore intervento prevede l'aggregazione dei medici di medicina generale in AFT (Aggregazioni Funzionali Territoriali), anche al fine di produrre percorsi diagnostici terapeutici ed assistenziali in cui siano definiti ruoli, compiti, funzioni ed interazioni con gli specialisti. Il percorso diagnostico terapeutico assistenziale (PDTA) viene inteso come presa in carico totale dell'assistito, comprendente tutti gli interventi multiprofessionali e multidisciplinari che ne conseguono; il primo percorso che sta giungendo a conclusione riguarda la malattia diabetica. Nel confronto con le AFT si stanno inoltre discutendo gli indicatori di processo ed esito utili per la misura delle rispettive performance: indicatori sui percorsi assistenziali, ma anche sui comportamenti prescrittivi (specialistica e farmaceutica), sulle capacità di presa in carico del territorio e di prevenzione. L'approfondimento di particolari indicatori può portare a delle analisi ad hoc come ad esempio quella riportata nel presente lavoro, sulla cascata prescrittiva, con l'obiettivo di proporre interventi utili al miglioramento della gestione dei pazienti dei medici di medicina generale sul territorio. Le differenze riscontrate in termini di età si prestano infatti alla discussione sulla modalità di prescrizione dei farmaci anti-Parkinson ed antipsicotici. Sono inoltre da approfondire le differenze territoriali riscontrate, pur non statisticamente significative, che a seguito di discussione e confronto con i medici riflettono un atteggiamento rispetto all'utilizzo dei farmaci antipsicotici derivante da una diversa impostazione professionale.

Bibliografia

1. Matrobuono I., Sepele L., L'organizzazione, la pianificazione e la gestione della Casa della Salute. L'esperienza di Pontecorvo. Organizzazione Sanitaria, 2015; 39(1-2): 7-68
2. Coordinamento del SER (a cura del), Anziani: profili di salute e di utilizzo dei servizi sanitari – Regione Veneto, 2010
3. American Geriatrics Society 2015 Beers Criteria Update Expert Panel (a cura di), American Geriatrics Society 2015 Updated Beers Criteria for Potentially Inappropriate Medication Use in Older Adults. JAGS, 2015; 63(11): 2227-2246
4. O'Mahony D., O'Sullivan D., Byrne S. et al., STOPP/START criteria for potentially inappropriate prescribing in older people: version 2. Age Ageing, 2015; 44(2): 213–218
5. AIFA, Uno studio nazionale dell'Agenzia Italiana del Farmaco sulla qualità della prescrizione farmacologica nella popolazione geriatrica, 2013. Disponibile al link http://www.agenziafarmaco.gov.it/sites/default/files/Sintesi%20studio%20working%20group%20geriatrico_23-07-2013_rev_pf.pdf

6. Mastrobernardino M., Aderenza alla terapia nella BPCO. Tendenze nuove, 2016; 1: 19-26 Disponibile al link <http://www.fsk.it/le-pubblicazioni/tendenze-nuove/numero-1-2016/>
7. Higashi T., Shekelle P.G., Solomon D.H., et al., The quality of pharmacologic care for vulnerable patients. *Ann Intern Med.*, 2004; 140(9): 714-720 older
8. Stockl K.M., Le L., Zhang S., Harada A.S., Clinical and economic outcomes associated with potentially inappropriate prescribing in the elderly. *Am J Manag Care*, 2010; 16(1): e1-10.
9. Trifirò G., Ingrassiotta Y., Caputi A.P., L'uso dei farmaci nel paziente anziano: quali criticità?. *G Gerontol.*, 2014; 62: 64-68
10. Rochon P.A., Gurwitz J.H., The prescribing cascade revisited. *Lancet*, 2017; 389(10081):1778-1780.
11. Zahodne L.B., Fernandez H.H., A Review of the Pathophysiology and Treatment of Psychosis in Parkinson's Disease. *Drugs Aging*, 2008; 25(8): 665-682
12. Fanolla A., Bonetti M., Zuech P. et al., Criteri per l'individuazione di profili di utilizzo del Servizio Sanitario in Provincia di Bolzano. Atti del congresso Intermedio Sismec "L'evoluzione della ricerca epidemiologica basata sugli archivi sanitari: uno sguardo al futuro". 2016: 23-24
13. Tripepi G., Catalano F., L'analisi di sopravvivenza con il metodo di Kaplan-Meier. *Giornale Italiano di Nefrologia*, 2004; 6: 540-546

IL PDTA DEL PAZIENTE CON SCOMPENSO CARDIACO: UN'INDAGINE IN 4 REGIONI ITALIANE

**Rea Federico^{1,2}, Lallo Adele³, Di Martino Mirko³, Belotti Laura⁴, De Palma Rossana⁴,
Fantaci Giovanna⁵, Scondotto Salvatore⁵, Merlini Luca⁶, Lispi Lucia⁷, Carle Flavia^{1,8},
Corrao Giovanni^{1,2} e il Gruppo di lavoro “Monitoraggio e valutazione dei percorsi
diagnostico-terapeutici” del Ministero della salute**

¹*Centro Nazionale di Healthcare Research & Pharmacoepidemiology, Italia, Laboratorio di Healthcare Research & Pharmacoepidemiology, Unità di Biostatistica, Epidemiologia e Sanità Pubblica, ²Dipartimento di Statistica e Metodi Quantitativi, Università degli studi di Milano-Bicocca, Italia, ³Dipartimento di Epidemiologia, Regione Lazio, Italia, ⁴Direzione Generale Cura della Persona, Salute e Welfare, Regione Emilia-Romagna, Italia,*

⁵*Dipartimento per le Attività Sanitarie e Osservatorio Epidemiologico - Assessorato della Salute Regione Siciliana, Italia, ⁶Osservatorio epidemiologico, Regione Lombardia, Italia,*

⁷*Direzione generale della programmazione sanitaria, Ministero della salute, Italia,*

⁸*Centro interdipartimentale di Epidemiologia Biostatistica e Informatica medica, Università Politecnica delle Marche, Italia*

Introduzione. Il Patto per la Salute tra il Governo e le Regioni, siglato nel 2014, ha stabilito che il Ministero della Salute provveda all'aggiornamento del Sistema di Garanzia Nazionale per il monitoraggio e la valutazione dell'assistenza sanitaria su tutto il territorio nazionale. La fonte dei dati su cui si basa la suddetta valutazione è costituita dagli archivi sanitari elettronici amministrativi attivi in tutte le Regioni e Province autonome italiane. Nell'ambito di questa attività, è stato istituito un gruppo di lavoro per il monitoraggio e la valutazione dei percorsi diagnostico-terapeutici assistenziali (PDTA), a cui partecipano esperti del Ministero, delle Regioni e della comunità scientifica. I primi PDTA presi in esame sono stati quelli relativi a diabete, broncopneumopatia cronica ostruttiva, scompenso cardiaco, tumore operato della mammella e del colon-retto. Lo scompenso cardiaco, come le altre patologie considerate, è stato scelto dal Ministero per questa valutazione in quanto (i) ritenuto prioritario per il suo impatto sulla popolazione e sull'assistenza, e (ii) poiché esistono evidenze scientifiche relative alla sequenza assistenziale (PDTA) [1,2] e agli esiti attesi [3]. Il presente studio intende presentare i risultati finora raggiunti dalla sperimentazione in corso sugli indicatori identificati per lo scompenso cardiaco.

Obiettivi. L'obiettivo dello studio è valutare l'aderenza a tre raccomandazioni nel monitoraggio del paziente con scompenso cardiaco (i.e., svolgimento dell'esame dell'ecocardiogramma, aderenza al trattamento farmacologico con ACE inibitori o sartani e con beta-bloccanti) ed il tasso di due esiti (i.e., mortalità e ri-ospedalizzazione per scompenso cardiaco) in quattro regioni italiane. Obiettivo secondario è valutare la relazione tra l'aderenza alle raccomandazioni e gli esiti considerati

Metodi. Lo studio è basato sui database amministrativi delle regioni Lombardia, Emilia-Romagna, Lazio e Sicilia. In particolare, sono state identificate due coorti, definite rispettivamente *coorte prevalente* e *coorte incidente*. Per la prima, sono stati identificati tutti i beneficiari del Servizio Sanitario Nazionale con almeno 50 anni di età e ricoverati tra il 1 gennaio e il 31 dicembre 2013 per scompenso cardiaco (ICD-9-CM 428.*, 402.01,

402.11 e 402.91 in diagnosi principale). Il primo ricovero per scompenso individuato nel periodo di inclusione è stato definito *ricovero indice*. Da questa coorte sono stati esclusi coloro che non erano residenti nella corrispondente regione da almeno 3 anni e coloro che sono deceduti durante il ricovero indice. La coorte incidente presenta la stessa definizione della precedente, con due sole differenze: i pazienti sono identificati nel 2014 e sono stati esclusi coloro che presentavano un precedente ricovero per scompenso cardiaco (diagnosi di scompenso cardiaco e/o DRG di insufficienza cardiaca e shock) nei 3 anni precedenti il ricovero indice. L'aderenza agli indicatori di processo identificati dal Ministero della Salute per la valutazione del PDTA per il monitoraggio del paziente con scompenso cardiaco è stata valutata nell'anno successivo il ricovero indice nella coorte prevalente. In particolare, sono stati considerati i seguenti indicatori: (i) almeno un ecocardiogramma, (ii) elevata aderenza al trattamento farmacologico con ACE inibitori o sartani, e (iii) elevata aderenza alla terapia con beta-bloccanti. Dal momento che non tutti i pazienti con scompenso cardiaco devono sottoporsi alla terapia farmacologica, l'aderenza ai due trattamenti è stata valutata solo nel sottogruppo della coorte per il quale è stata identificata almeno una prescrizione del corrispondente farmaco nei 3 mesi successivi la dimissione del ricovero indice. L'aderenza alla terapia è stata valutata calcolando, nell'anno successivo la prima prescrizione del farmaco, la proporzione di giorni passati in trattamento: un paziente è stato definito aderente se ha trascorso almeno il 75% di quest'anno in terapia. Abbiamo inoltre valutato due esiti nell'anno successivo l'inclusione nella coorte incidente: decesso per tutte le cause e ri-ospedalizzazione per scompenso cardiaco. I tassi dei due esiti sono stati calcolati rapportando il numero di pazienti che sperimentano il corrispondente evento rispetto agli anni-persona accumulati dalla coorte. Gli anni-persona sono calcolati come somma del periodo di osservazione di tutti i pazienti, misurati dalla data di dimissione del ricovero indice fino al verificarsi dell'esito oppure della censura (per il trasferimento dell'individuo in altra regione o trascorso un anno). Tutte le analisi sono state condotte localmente e ogni Regione ha utilizzato il medesimo script del software SAS redatto seguendo il protocollo concordato dal gruppo di lavoro. Infine, una coorte incidente di pazienti ricoverati per scompenso e con almeno una prescrizione di una delle due terapie farmacologiche considerate è stata identificata in Lombardia nel biennio 2006-2007 e seguita fino al 2012 al fine di validare gli indicatori identificati stabilendo la relazione tra questi ultimi e gli esiti di interesse. Per rispondere a questo quesito, è stata calcolata l'aderenza agli indicatori nel primo anno di follow-up e tre gruppi sono stati formati in base a questa: (i) nessun indicatore, (ii) aderenza ad almeno un trattamento farmacologico e (iii) aderenza al trattamento farmacologico e all'ecocardiogramma. Il propensity score per i tre livelli di aderenza è stato calcolato a partire da numerose diagnosi e prescrizioni di farmaci ricercate nei 3 anni precedenti il ricovero indice. È stato inoltre considerato nell'analisi il Multisource Comorbidity Score [4], un indice di complessità clinica costruito e validato nelle Regioni oggetto del presente studio. Un appaiamento 1:1:1 è stato impiegato al fine di creare tre gruppi bilanciati per le caratteristiche osservate. Un modello di Cox è stato utilizzato al fine di valutare la relazione tra l'aderenza alle raccomandazioni ed il tempo al decesso per tutte le cause e alla prima ri-ospedalizzazione per scompenso cardiaco in urgenza. Infine, un modello di Poisson è stato applicato per confrontare il tasso di ricoveri per scompenso in urgenza nei tre gruppi di aderenza in esame. Questa analisi è in corso di svolgimento presso le altre Regioni e in fase di aggiornamento in Lombardia.

Risultati. Nella coorte prevalente sono stati inclusi 63,703 pazienti. I tassi di prevalenza calcolati rispetto alla popolazione residente sono: 6.4 ogni 1,000 persone in Lombardia, 7.1 in Emilia-Romagna, 5.5 in Lazio e 6.7 in Sicilia. Invece, 42,409 individui sono stati inclusi nella coorte incidente. I corrispondenti tassi di incidenza sono 3.9 * 1,000 anni-persona, 4.4, 3.7 e 3.9 rispettivamente in Lombardia, Emilia-Romagna, Lazio e Sicilia. La **Tabella** riporta i risultati ottenuti per gli indicatori di processo e di esito. Si può notare che per quanto riguarda l'indicatore degli ecocardiogrammi ci sia una bassa aderenza in tutte le Regioni coinvolte e una forte variabilità inter-regionale. In particolare, la proporzione di pazienti che si sottopongono all'esame varia dal 10% registrato in Sicilia al 26% in Lombardia. Al contrario, la quota di pazienti aderenti ai trattamenti farmacologici risulta essere simile fra le regioni, e si attesta intorno al 60%. Le corrispondenti percentuali variano da 60% in Lombardia a 64% in Lazio per la terapia con ACE inibitori o sartani, e da 54% in Lazio a 64% in Emilia-Romagna con i beta-bloccanti. Anche gli indicatori di esito evidenziano una considerevole differenza tra le unità territoriali considerate. Le due Regioni che si distinguono maggiormente risultano essere l'Emilia Romagna (mortalità: 311 * 1,000 anni-persona; ri-ospedalizzazione per scompenso: 265) ed il Lazio (mortalità: 198; ri-ospedalizzazione: 211). I risultati che mettono in relazione il percorso svolto con gli esiti sperimentati mostrano come una maggiore aderenza alle raccomandazioni sia associata ad una riduzione degli esiti. Nel dettaglio, rispetto ai pazienti che non aderiscono a nessuna raccomandazione, coloro che aderiscono ad almeno un trattamento farmacologico esibiscono una riduzione del rischio di morte del 24% (intervallo di confidenza al 95%, 17%-31%), di ri-ospedalizzazione per scompenso cardiaco del 10% (-2%-20%) e una riduzione del tasso di ricoveri per scompenso del 11% (2%-19%). I relativi numeri per i pazienti che aderiscono anche all'ecocardiogramma sono 30% (23%-37%), 13% (2%-23%) e 9% (0%-17%).

Conclusioni. Questo studio ha permesso di confrontare il percorso e gli esiti dei pazienti ricoverati per scompenso cardiaco in 4 regioni italiane. L'indagine ha fatto emergere una non ottimale aderenza alle raccomandazioni cliniche, in particolare allo svolgimento dell'ecocardiogramma, e una rilevante variabilità inter-regionale. Sebbene una quota della mancata aderenza potrebbe essere spiegata dal ricorso al privato, e quindi dalla non tracciabilità dell'esame/farmaco nei database amministrativi, l'impatto che queste raccomandazioni hanno sulla prognosi del paziente, confermato anche dal presente studio, rendono necessaria un'ulteriore valutazione da parte delle singole regioni al fine di migliorare la qualità della cura erogata ai pazienti.

Bibliografia

1. McDonagh TA, Blue L, Clark AL, et al., European Society of Cardiology Heart Failure Association Standards for delivering heart failure care. *Eur J Heart Fail.*, 2011 Mar;13(3):235-41
2. McMurray JJ, Adamopoulos S, Anker SD, et al., ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J.*, 2012 Jul;33(14):1787-847
3. Corrao G, Ghirardi A, Ibrahim B, et al., Short- and long-term mortality and hospital readmissions among patients with new hospitalization for heart failure: A

population-based investigation from Italy. Int J Cardiol., 2015 Feb 15;181:81-7

4. Corrao G, Rea F, Di Martino M, et al., Developing and validating a novel multisource comorbidity score from administrative data: a large population-based cohort study from Italy. BMJ Open., 2017 Dec 26;7(12):e019503

Tabella. Indicatori di processo e di esito calcolati nell'anno successivo al primo ricovero per scompenso cardiaco identificato nel periodo di riferimento. Italia, 2013-2015

	Lombardia	Emilia-Romagna	Lazio	Sicilia
Indicatore di processo (%)				
Ecocardiogrammi	26	16	11	10
ACE inibitori o sartani	60	62	64	63
Beta-bloccanti	58	64	57	54
Indicatori di esito (*1,000 AP)				
Mortalità	290	311	198	283
Ri-ospedalizzazione per scompenso cardiaco	224	265	211	235

TARGET DOSAGES AND ADHERENCE TO POLYPHARMACY THERAPY: A CASE STUDY BASED ON A REGIONAL REAL-WORLD HF COMMUNITY

Spreafico Marta¹, Gasperoni Francesca¹, Barbati Giulia², Ieva Francesca¹, Scagnetto Arjuna², Zanier Loris³, Iorio Annamaria⁴, Sinagra Gianfranco⁵ and Di Lenarda Andrea⁶

¹MOX - Modeling and Scientific Computing, Department of Mathematics, Politecnico di Milano, Italy, ²Biostatistics Unit, Department of Medical Sciences, University of Trieste, Italy, ³Servizio Epidemiologico e Flussi Informativi, EGAS, Regione autonoma Friuli Venezia Giulia, Italy, ⁴Cardiology Unit, Papa Giovanni XXIII Hospital, Bergamo, Italy, ⁵Cardiovascular Department, Azienda Sanitaria-Universitaria Integrata Trieste 'ASUITS', Trieste, Italy, ⁶Cardiovascular Center, Azienda Sanitaria-Universitaria Integrata Trieste 'ASUITS', Trieste, Italy

Introduction. Heart Failure (HF) condition is a chronic cardiac disease widespread all over the world that affects people aged over 65. In particular, in Italy about 80,000 new cases per year are recorded [1] and it is the second cause of hospitalization, after vaginal delivery. Despite the advances in the understanding of the pathophysiology of chronic HF and the improvements in its therapy, HF mortality and morbidity rates remain high [2-3]. Different studies proved that pharmacological treatments in HF patients could improve their clinical status, functional capacity and quality of life, prevent hospital admission and reduce mortality [4]. Drug Utilization Research (DUR) [5] is the branch of pharmacoepidemiology that deals with the use of drugs and it has the goal of facilitating the rational use of drugs in patient populations. In particular, a key point of treatments is that the drugs prescription must be in the optimal dose for the therapeutic indication. Moreover, another key factor in effective disease management of many chronic conditions is adherence to prescribed treatment, which generally refers to whether a patient takes a prescribed medication according to schedule [6]. The relevant presence and the corresponding socioeconomic and health impact of this disease make it a challenging issue from both a clinical and an administrative point of view.

Aims The main purpose of the current study was to describe and analyse how therapies are applied in a real- world HF community setting. Firstly, we investigated prescriptions, target dosages and adherence to treatment over time. Secondly, since the majority of HF patients are on polypharmacy (PP), i.e. they make use of concurrent multiple drugs [7], we introduced the Patient Adherence Indicator (PAI) to quantify adherence to PP therapy. Finally, we evaluated the effect of adherence to PP therapy on survival, adjusting for demographic characteristics, comorbidities and re-hospitalizations events.

Methods The current study involved the extraction of data from healthcare administrative archives of the Friuli Venezia Giulia Region (FVG, a north-eastern region of Italy, with a population of about one million and two hundred thousand inhabitants). In particular, patients hospitalized in the FVG Region between January 2009 and December 2015 with a HF diagnosis and at least one pharmacological purchase of evidence-based (EB) drugs for HF were recruited. In particular, we focused our work on four EB pharmacological classes, as recommended in [4]: Angiotensin-Converting Enzyme inhibitors (ACE), Angiotensin

Receptor Blockers (ARB), Beta-Blocking agents (BB) and Anti-Aldosterone agents (AA). We considered as the index date of the study the date of the first HF discharge in the study period 2009- 2015, and not the admission date, in order to exclude those patients who died during the first hospitalization. Moreover, the study-period was divided into the observation period (365 days from the index date [8]) for EB drugs adherence computation and the follow-up period for survival analysis: each cohort member, identified by its unique anonymous ID code, was followed from one year after the index date until the end of the study or the date of death. The administrative censoring date was April 30th, 2018. Each record in the dataset was related to an event, which could be a pharmacological prescription or a hospitalization. In the first case, each record represented a pharmacological purchase characterized by the date of acquisition, ATC (Anatomical Therapeutic Chemical classification system) and AIC codes (Autorizzazione all'Immissione in Commercio – authorization code related to Italian market) and the total number of purchased boxes. In the second case, we considered two types of hospitalizations (admission to hospital for HF and all-cause readmission in hospital), Intermediate Care Unit (ICU) service and Integrated Home Care (IHC) activation. For these last events, we collected dates of admission and of discharge. For each cohort member, data included gender, age, comorbidities, procedures during hospitalization (like ICD/CRT implantation) and laboratory tests (creatinine and glycated haemoglobin, if available) performed during hospitalization. Patients were also classified as Worsening Heart Failure (WHF) or De Novo on the basis of the presence of at least one HF hospitalization in the 5 years preceding the index date. Moreover, we identified with a binary flag if the patient was discharged from a Cardiological Ward (CW) and if in the 24 months before the index hospitalization he/she underwent a cardiological visit. Finally, the Charlson Comorbidity Index [9] was computed using hospital diagnoses based on ICD-9CM that occurred within five years before the first admission and integrated with laboratory data and diagnosis recorded at the first admission, as explained in [10]. In order to evaluate if the purchased drug quantity was in line with the expected target dosage, we considered an observation period of 365 days starting from the index date and we computed the mean purchased daily doses (DD) of the main active principles for each pharmacological class of interest. Dividing these quantities by the respective target dosages as recommended in the ESC Guidelines [4] or as prescribed routinely in the clinical practice of the Italian Drug Agency's (in Italian: AIFA - Agenzia Italiana del Farmaco) website [11], we obtained the standardized daily doses (sDD) that patients assumed during the observation period. If the sDD was 1, the mean purchased DD was equal to the target, whereas if it was < or > 1, it was less or greater than the target, respectively. In addition to evaluate the purchased drug quantity, we wanted to establish if the drug was taken continuously during the observation period. According to [8] we considered as adherence measure the Proportion of Days Covered (PDC), defined as:

$$PDC = \frac{\text{number of distinct coverage days}}{\text{number of days in the observation period (365 days)}}$$

We dichotomized this measure so that patients were considered adherent if at least a 80% threshold was attained [6]. For the adherence computation of each EB pharmacological class (ACE, ARB, BB, AA), we considered the observation period of 365 days [8] from the index date. Moreover, if during the observation period a patient was re-hospitalized or spent some time in Intermediate Care Unit (ICU), we assumed that he/she was in active

treatment and she/he assumed all the purchased types of drug. In order to evaluate polypharmacy and poly-adherence, we focused on combinations of the three pharmacological classes of interest, BB, AA and ACE or ARB, and we introduced the Patient Adherence Indicator (PAI), defined as the number of pharmacological classes to which the patient is adherent (0, 1, 2 or 3) divided by the number of purchased pharmacological classes (1, 2 or 3):

$$PAI = \frac{\text{number of pharmacological classes to which the patient is adherent}}{\text{number of purchased pharmacological classes}}$$

PAI can be seen as a modified version of guideline adherence indicator, GAI [12], since PAI considers poly-adherence based on effective purchases and not only prescriptions, and it could be 0, 1/3, 1/2, 2/3 or 1. Based on the overall PAI percentage, patients were divided into two groups: those with *poor* poly-adherence percentage ($PAI < 50\%$) and *good* poly-adherence percentage ($PAI \geq 50\%$). Finally, in order to assess the role of poly-adherence with respect to the overall survival time of a patient, we estimated two different Cox's regression models, one for PAI and one for PAI group. Each model was adjusted for nine covariates: WHF condition and CW at the index hospitalization, cardiological visit in the 24 months before the last hospitalization, number of re-hospitalizations, number of ICU services and Integrated Home Care (IHC) activation during the observation period, Charlson index at the last hospitalization, age and gender at the beginning of the follow-up period. The choice of these covariates was driven by clinical relevance and availability from administrative data. All the analyses were carried out using the free software R [13], in particular “survival” package [14, 15]. Covariates with p-values < 0.05 were considered statistically significant.

Results. In the FVG Region datasets 12,938 non-paediatric patients with primary HF diagnosis between January 1st, 2009 and December 31st, 2015 and at least one year of observation period about EB drug classes (ACE, ARB, BB, AA) were identified. *Figure 1* shows the boxplots of standardized daily dose for the main active principles of each EB pharmacological treatment that patients assumed during the observation period. The most commonly purchased ACE (top-left panel) was ramipril (79.9%, $n = 6,555$), followed by enalapril (14.6%, $n = 1,198$) and lisinopril (3.4%, $n = 282$), covering 7,833 different patients (95.5% of ACE patients). The medians of standardized daily doses were 0.29 (IQR 0.15-0.50, max 2.378) for ramipril, 0.38 (IQR 0.15-0.88, max 3.759) for enalapril and 0.46 (IQR 0.21-0.92, max 2.033) for lisinopril. Percentages of patients with doses > 1 were 4.1%, 15.3% and 13.8%, for ramipril, enalapril and lisinopril, respectively. The most commonly purchased ARB (down-left panel) was losartan (33.7%, $n = 1,182$), followed by valsartan (24.2%, $n = 848$), olmesartan (13.4%, $n = 468$), telmisartan (10.6%, $n = 370$) and candesartan (9.1%, $n = 320$), covering 2,980 different patients (85.1% of ARB patients). The medians of standardized daily doses were 0.31 (IQR 0.15-0.38, max 1.330) for losartan, 0.25 (IQR 0.12-0.50, max 1.995) for valsartan, 0.31 (IQR 0.15-0.54, max 1.381) for olmesartan, 0.46 (IQR 0.23-0.92, max 1.918) for telmisartan and 0.25 (IQR 0.12-0.46, max 1.918) for candesartan. Percentages of patients with doses > 1 were 0.2%, 3.2%, 4.7%, 14.3% and 2.8%, for losartan, valsartan, olmesartan, telmisartan and candesartan, respectively. The most commonly purchased AA (top-right panel) was spironolactone (66.1%, $n = 4,054$), followed by potassium canrenoate (23%, $n = 1,410$) and canrenone

(15.3%, n = 939), covering 5,957 different patients (97.1% of AA patients). Medians of standardized daily doses were 0.34 (IQR 0.13-0.47, max 2.849) for spironolactone, 0.66 (IQR 0.33-1.21, max 4.603) for potassium canrenoate and 0.55 (IQR 0.22-0.88, max 3.836) for canrenone. Percentages of patients with doses > 1 were 2.9%, 32.1% and 17.8%, for spironolactone, potassium canrenoate and canrenone, respectively. The most commonly purchased BB (down-right panel) was bisoprolol (73.1%, n = 6,712), followed by carvedilol (10.7%, n = 981), metoprolol (9.2%, n = 847) and nebivolol (5.4%, n = 498), covering 8,633 different patients (94% of BB patients). Medians of standardized daily doses were 0.19 (IQR 0.12-0.31, max 1.995) for bisoprolol, 0.26 (IQR 0.13-0.50, max 1.603) for carvedilol, 0.41 (IQR 0.21-0.58, max 1.781) for metoprolol and 0.31 (IQR 0.15-0.46, max 1.381) for nebivolol. Percentages of patients with doses > 1 were 1.5%, 2.7%, 3.5% and 0.6%, for bisoprolol, carvedilol, metoprolol and nebivolol, respectively. Regarding adherence to monotherapy, at the end of the observation period 47.2% of 8,199 ACE patients, 39.7% of 3,503 ARB patients, 22.6% of 9,183 BB patients and 18.3% of 6,137 AA patients were adherent to the corresponding treatment at the threshold of 80%. In particular, 5,215 (48.5%) patients were adherent to pharmacological class ACE or ARB. Moreover, focusing on adherence to PP therapy, the following PAI values were calculated: 47.2% (0, n = 6,107), 11.1% (1/3, n = 1,438), 20.5% (1/2, n = 2,653), 5.1% (2/3, n = 654) and 16.1% (1, n = 2,086). Consequently, 41.7% of the patients had good poly-adherence percentage (n = 5,393). The impact of covariates on mortality was analysed using Cox's models. From p-values we noted that all the covariates were statistically significant at confidence level $\alpha = 5\%$. In particular, in all the models the risk of death was increased in WHF patients, elderly, males, higher Charlson index, higher number of re-hospitalizations, ICU and admission in IHC. Conversely, a protective role of discharge from a cardiological ward (CW) and of a previous cardiological visit was observed. Regarding adherence to PP therapy, both PAI and PAI group were significantly protective (HRs < 1). In particular, the risk of death decreased with higher values of PAI, as expected, and patients with *good* poly-adherence percentage presented a lower risk of mortality (i.e. higher survival probability).

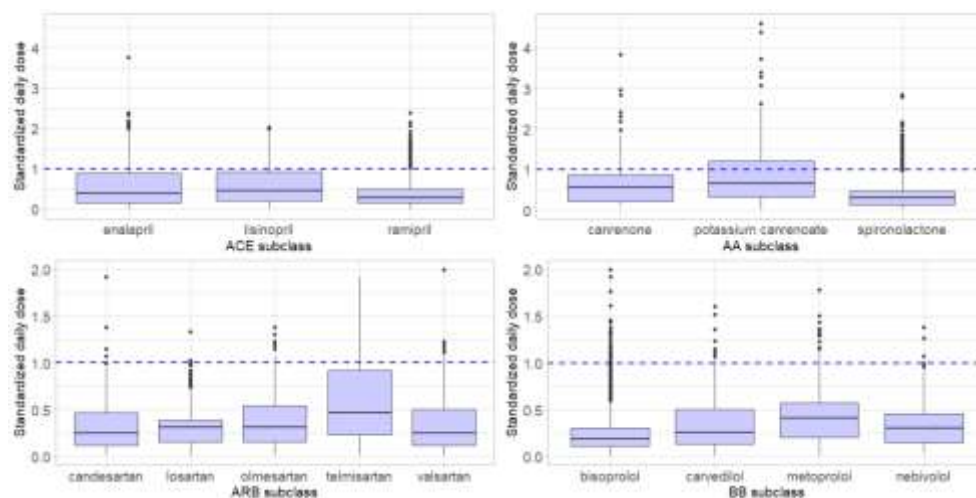


Figure 1. Boxplots of standardized daily dose for the main active principles of each pharmacological class. Top-left panel reports ACE main subclasses: enalapril, lisinopril and ramipril. Top-right panel reports AA main subclasses: canrenone, potassium canrenoate and spironolactone. Down-left panel reports ARB main subclasses: candesartan, losartan, olmesartan, telmisartan and valsartan. Down-right panel report BB main subclasses: bisoprolol, carvedilol, metoprolol and nebivolol. Dashed blue lines (standardized daily dose = 1) indicate that the mean purchased DD are equal to the respective target dosages

Conclusions. Data about real-world patient experience help fill the knowledge gap between clinical trials and actual clinical practice. Indeed, they represent powerful resources to assess drug consumption and adherence, both in monotherapy and in PP case. In particular, this study has demonstrated that patients usually assume mean purchased daily doses which are lower than the target dosages recommended in clinical trials. Moreover, they allow us to confirm some pharmacoepidemiological intuition as the fact that medication nonadherence is commonly associated with adverse health conditions [8] also in the case of PP therapy. Some improvements may be included into the PAI definition in order to provide a more proper formula which is able to reward patients that are adherent in poly-therapy with respect to those adherent in monotherapy. For example, the PAI definition could be modified combining the terms with some weights, in order to maximize the predictive capacity of the model.

Bibliography

- [1] Maggioni A.P., Spandonaro F., Lo scompenso cardiaco acuto in Italia. *Giornale italiano di cardiologia*, 2014;15(2 - suppl. 2):3S-4S.
- [2] MERIT-HF Study Group, Effect of metoprolol CR/XL in chronic heart failure: Metoprolol CR/XL Randomised Intervention Trial in Congestive Heart Failure (MERIT-HF). *Lancet*. 1999;353:2001-7.
- [3] Kalogeropoulos A.P., Samman-Tahhan A., Hedley J.S. et al., Progression to Stage D Heart Failure Among Outpatients With Stage C Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. *JACC Heart Fail*, 2017;5:528-537.

- [4] Ponikowski P., Voors A.A., Anker S.D. et al., 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J* 2016;37(27):2129–2200.
- [5] World Health Organization, Introduction to Drug Utilization Research. WHO Library Cataloguing-in- Publication Data, 2003.
- [6] Andrade S.E., Kahler K.H., Frech F. et al., Methods for evaluation of medication adherence and persistence using automated databases. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2006;15:565-574.
- [7] Bjerrum L., Rosholm J.U., Hallas J. et al., Methods for estimating the occurrence of polypharmacy by means of a prescription database. *Eur J Clin Pharmacol* 1997;53:7-11.
- [8] Karve S., Cleve M.A., Helm M. et al., Prospective Validation of Eight Different Adherence Measures for Use with Administrative Claims Data among Patients with Schizophrenia. *Value In Health* 2009;12(6).
- [9] Gagne J.J., Glynn R.J., Avorn J. et al., A combined comorbidity score predicted mortality in elderly patients better than existing scores. *J Clin Epidemiol*, 2011;64(7):749-759.
- [10] Gasperoni F., Ieva F., Barbati G. et al., Multi-state modelling of heart failure care path: A population- based investigation from Italy. *PLoS One*, 2017;12:1-15
- [11] Agenzia Italiana del Farmaco ‘AIFA’, Banca Dati Farmaci - Ricerca per Principio Attivo, <https://farmaci.agenziafarmaco.gov.it/bancadatifarmaci/cerca-per-principio-attivo> (accessed Sept. 8, 2018).
- [12] Byung-Su Yoo et al. Survey of Guideline Adherence for Treatment of Systolic Heart Failure in Real World (SUGAR): A Multi-Center, Retrospective, Observational Study. *PLoS One* 2014;9(1):e86596.
- [13] R Core Team, R: A Language and Environment for Statistical Computing. 2015. Available from: <https://www.R-project.org/>
- [14] Therneau T., A package for survival analysis in S. Version 2.38, 2015.
- [15] Therneau T.M., Grambsch P.M., Modeling survival data: extending the Cox model. Springer Science & Business Media, 2000

APPLICAZIONE DI UN MODELLO BAYESIANO ALL'ANALISI COSTO-BENEFICIO I: UN ESEMPIO SULLA SORVEGLIANZA DELLA PROGRESSIONE CIRROSI-EPATOCARCINOMA

Trerotoli Paolo, Bartolomeo Nicola, Firza Najada, Binetti Paolo, Serio Gabriella

Dipartimento di Scienze Biomediche ed Oncologia Umana, Università degli studi Aldo Moro Bari

Introduzione. Il carcinoma epatocellulare (HCC) è una patologia con alta mortalità e per migliorare l'outcome dei pazienti è molto importante effettuare la sorveglianza dei soggetti a rischio, come i pazienti con cirrosi (LC, liver cirrhosis). Attualmente il protocollo prevede l'utilizzo di esame ecografico (US, ecografia con ultrasuoni) e valutazione dell'alfafetoproteina (AFP) per l'individuazione precoce del HCC e sottoporre i pazienti ad ulteriori accertamenti ed eventuali trattamenti. Alcuni studi hanno dimostrato che si ottiene un aumento della sensibilità utilizzando più markers tumorali in fase di sorveglianza fase. Diversi marcatori sono stati proposti e sembravano promettenti in termini di maggior numero di casi individuati. Si deve però tenere in considerazione che l'aumento della sensibilità può corrispondere ad un aumento dei falsi positivi, il che induce ad un aumento di procedure diagnostiche di secondo livello (TC, MRI, biopsie). Si ha quindi un aumento dei costi sia per l'introduzione di ulteriori analisi di primo livello, sia per l'aumento delle prestazioni di secondo livello, che peraltro assorbono maggiori risorse. Al fine di poter ritenere accettabile l'utilizzo di nuove analisi di primo livello è necessario, pertanto, valutare se l'aumento dei costi è controbilanciato da un miglioramento dell'esito per i pazienti. Il presente lavoro ha come obiettivo l'analisi del rapporto costo beneficio di nuovi marker da utilizzare insieme ad US+AFP nell'early detection di HCC.

Metodi. E' stata effettuata una simulazione su una coorte di 1000 pazienti con LC, con le caratteristiche stimate dal paziente medio dei ricoveri della Regione Puglia nel periodo 2000-2006, sulla cui SDO era indicata la diagnosi con codice ICD9CM 571.2-571.5 (LC). Per effettuare la simulazione con i nuovi marcatori sono stati utilizzati i valori di sensibilità e specificità degli studi disponibili in letteratura [1,2,3]. I costi, considerati dal punto di vista della struttura sanitaria, stimati sulla base degli attuali tariffari vigenti nella regione Puglia per prestazioni ambulatoriali e ricoveri, si riferiscono alle analisi di laboratorio, all'ecografia, alla TC (Tomografia computerizzata) con contrasto e al ricovero ospedaliero per i DRG 191, 192, 200, 201, 202, 203, 204, 205, 206, 207. Il costo dei marker aggiuntivi è stato fissato pari al prezzo sostenuto per l'acquisto delle apparecchiature necessarie ad effettuare i test in un laboratorio di ricerca (apparecchio in comodato d'uso gratuito e kit per le analisi); per entrambi i biomarker scelti, SCCAIC e PIVKAI, è stata utilizzata la somma di 35 Euro.

Sono state effettuate, quindi, tre diverse ipotesi:

- 1) Protocollo standard: AFP/US
- 2) Protocollo sperimentale con SCCAIC: AFP/US+SCCAIC
- 3) Protocollo sperimentale con PIVKAI

Indicando con:

AFP/US+PIVKAI

Cs il costo totale del protocollo standard

Cp il costo totale del protocollo sperimentale

Ctest il costo unitario dei test diagnostici fatti con il protocollo AFP/US;

Ctest2 il costo unitario del secondo marker considerato per quella strategia; CTC il costo unitario della TC;

Cric il costo unitario del ricovero;

N il numero di persone presenti all'inizio del periodo;

n+ il numero di pazienti sottoposti a TC dopo essere risultati positivi al protocollo di sorveglianza;

nric indica il numero di pazienti ricoverati per il trattamento

nAFP- il numero di pazienti negativi al test con AFP

ntest2+ il numero di positivi al secondo test

nrict2 il numero di trattati dopo esser risultati positivi al secondo test.

I costi totali sono:

1) per il protocollo standard: $C_s = (C_{test} * N) + (C_{TC} * n_+) + (C_{ric} * n_{ric})$

2) per il protocollo con il marcatore aggiuntivo

$$C_p = (C_{test} * N) + (C_{TC} * n_+) + (C_{ric} * n_{ric}) + (C_{test2} * n_{AFP-}) + (C_{TC} * n_{test2+}) + (C_{ric} * nrict2)$$

Le utilità (UT) sono state definite come mesi persona guadagnati in caso di corretta diagnosi e tempestivo intervento. A tal fine sono stati utilizzati come outcome le probabilità di transizione ed i tempi di transizione stimati in un precedente studio, applicato alla stessa coorte di pazienti con LC, nel quale l'obiettivo era l'analisi dei passaggi di stato da LC ad HCC, da HCC a morte e da LC a morte. In particolare è stato utilizzato il tempo medio di permanenza nello stato di LC (57.01 mesi, II95% 57.76 - 60.46), quello nello stato HCC (22.15 mesi, II95% 19.18 - 25.58), ed il tempo di sopravvivenza dall'HCC alla morte (7.97 mesi) [4]. L'utilità è determinata dalla differenza tra la durata del passaggio di stato vantaggioso (permanenza LC, permanenza HCC, ritorno da HCC ad LC) e la durata del passaggio da qualunque stato al decesso. Avremo quindi:

-falsi negativi con rapido esito infausto: $UTFN = SFN$ (sopravvivenza falsi negativi, corrispondente alla durata da HCC a morte quando non diagnosticato); (6 mesi)

-veri negativi, con permanenza nello stato LC: $UTVN = SLC$ (sopravvivenza LC)-SFN; (57 mesi)

-veri positivi, con permanenza nello stato HCC: $UTVP = SVP$ (sopravvivenza VP)-SFN; (22 mesi)

-falsi positivi, con permanenza nello stato LC, ma dopo test di conferma negativo, differiscono per i costi ma non per la sopravvivenza: $UTFP = UTVN$. (57 mesi)

Il modello comunque mostra che un aumento dei veri positivi a discapito dei falsi negativi, porterà a riconoscere più pazienti con epatocarcinoma in tempi utili per un intervento efficace, il che determinerà l'aumento della sopravvivenza media da 6 mesi a 24 mesi, cioè 18 mesi in più rispetto al gruppo dei falsi negativi. Le utilità totali sono state ottenute moltiplicando il numero di mesi persona stimato dal modello per il numero di pazienti stimati nella simulazione:

$$UT = UTFN * FN + UTVN * VN + UTVP * VP + UTFP * FP$$

Dove UT è il totale dei mesi persona sull'intera coorte al termine del ciclo di sorveglianza; FN, VN, VP, FP sono rispettivamente il numero di falsi negativi, veri negativi, veri positivi, falsi positivi. Tale procedura è stata effettuata per tutte le quantità che devono essere stimate ad ogni nodo probabilistico. In questo studio sono state utilizzate come statistiche sintetiche la mediana, come indice di tendenza centrale, mentre per stimare la variabilità del fenomeno è stato utilizzato l'intervallo tra il 2.5° e il 97.5° percentile, che sarà indicato come intervallo di incertezza al 95%. Sono state effettuate 100000 simulazioni con il software OpenBUGS (versione 3.2.3 rev. 1012). I risultati delle ultime 1000 simulazioni (la mediana, il 2.5° ed il 97.5° percentile degli indicatori di costo e utilità) sono stati analizzati con il pacchetto BCEA [5] (Bayesian Cost-Effectiveness Analysis, applicazione aggiuntiva nel software R) attraverso il quale è stato stimato l'EIB (expected incremental benefit) per ogni mese persona:

$$EIB_1 = C_1 / U_1$$

$$EIB_2 = C_2 / U_2$$

dove

$C_1 = C_s - C_{p1}$ per il primo marcatore (SCCAIC); $C_2 = C_s - C_{p2}$ per il secondo marcatore (PIVKAI); $U_1 = U_s - U_{p1}$ per il primo marcatore (SCCAIC); $U_2 = U_s - U_{p2}$ per il secondo marcatore (PIVKAI)

U_s utilità totali per la procedura standard (AFP/US); U_{p1} utilità totali per la procedura con l'aggiunta del primo marker; U_{p2} utilità totali per la procedura con l'aggiunta del secondo marker.

Risultati. Per la strategia con sola AFP/US sono risultati positivi al marcatore 278 pazienti (II95%, Intervallo di Incertezza 95% 176 - 397), di questi 230 sono risultati veri positivi (II95% 142 - 337). Dei 722 pazienti negativi ad AFP (II95% 603 - 824), 358 (II95% 212 - 518) sono risultati veri negativi. Per la strategia con associazione di AFP/US e SCCAIC, i 722 pazienti negativi a AFP sono stati sottoposti a test con il secondo marcatore. Di questi, 467 (II95% 367 - 569) sono risultati positivi a SCCAIC. I veri positivi sono risultati essere 230 (II95% 142 - 337).

I negativi a entrambi i marker sono stati 251 (II95% 175 - 339). Di questi, 199 (II95% 131 - 281.0) sono risultati essere veri negativi. Per la strategia con associazione di AFP/US e PIVKA, i 722 pazienti negativi a AFP sono stati sottoposti a test con il secondo marcatore. Di questi, 453 (II95% 331 - 579) sono risultati positivi a SCCAIC. I veri positivi sono risultati essere 321 (II95% 227 - 425).

I negativi a entrambi i marker sono stati 264 (II95% 163 - 384). Di questi, 205 (II95% 123 - 307) sono risultati essere veri negativi.

Il totale dei ricoveri per la strategia con sola AFP è stato di 113 ricoveri, mentre ci sono stati 140 ricoveri (27 in più) per la strategia AFP/SCCAIC e 160 (47 in più) per la strategia AFP/PIVKA-II. I ricoveri più frequenti sono stati il DRG 203 "Neoplasie maligne dell'apparato epatobiliare o del pancreas", il DRG 205 "Malattie del fegato eccetto neoplasie maligne, cirrosi, epatite alcolica con CC" e il raggruppamento degli altri ricoveri non catalogati singolarmente nel modello. Ci sono stati, per il protocollo con sola AFP, rispettivamente ai tre DRG appena citati 14 (II95% 15 - 30), 14 (II95% 5 - 29) e 85 (II95% 37 - 158) ricoveri. Mentre, per il protocollo AFP/SCCAIC i ricoveri sono stati rispettivamente 18 (II95% 7 - 34), 17 (II95% 7 - 34) e 104 (II95% 49 - 181). Per il

protocollo AFP/PIVKA-II i ricoveri sono stati rispettivamente 20 (II95% – 38) per il DRG 203, 20 (II95% 8 – 37) per il DRG 205 e 119 (II95% 57 – 203) per gli altri non catalogati.

Per le numerosità relative al DRG 191 (Interventi su pancreas, fegato e di shunt con CC), il valore ottenuto dalla simulazione presentava 0 interventi (II95% 0 – 9) per i pazienti testati con la sola AFP/US e 1 intervento (II95% 0 – 10) per i pazienti testati con AFP/US+SCCAIC e 1 intervento (II95% 0 – 11) per i pazienti testati con AFP/US+PIVKA-II.

Il valore mediano della simulazione del totale dei costi per la prima strategia è stato di Euro 687200 (II95% 382100 – 1159000), mentre per le utilità in sopravvivenza guadagnata, 39460 mesi persona (II95% da 46860 mesi persona persi a 307600 mesi persona guadagnati). Il totale dei costi e delle utilità per la seconda strategia sono stati rispettivamente di Euro 1525000 (II95% 968000 – 2255000) e di 157500 mesi persona (II95% da 6484 mesi persona persi a 1873000 mesi persona guadagnati). Il totale dei costi e delle utilità per la terza strategia sono stati rispettivamente di Euro 1630000 (II95% = 1028000 – 2416000) e di 171700 mesi persona (II95% da 6996 mesi persona persi a 2103000 mesi persona guadagnati). Il differenziale di costo della strategia AFP/US+SCCAIC è risultata di 838 Euro in più per persona, mentre per la strategia AFP/US+PIVKAII 934 Euro in più a persona.

La figura 1 mostra i grafici del rapporto costo/beneficio (a) e dell'incremento di beneficio atteso all'aumentare della "willingness-to-pay" (b). Si noti come al primo ciclo di applicazione del protocollo di sorveglianza, sebbene appaia vantaggioso il valore medio del rapporto incrementale costo/beneficio (ICER=3.08 per la strategia con SCCAIC, ICER=3.02 per la strategia con PIVKAII), esiste una forte variabilità sul lato del differenziale dei costi. Osservando il grafico dell'incremento di beneficio all'aumentare della disponibilità agli investimenti, si nota in entrambi i casi che l'intervallo di incertezza sia piuttosto ampio generando qualche dubbio sulla stabilità dei risultati.

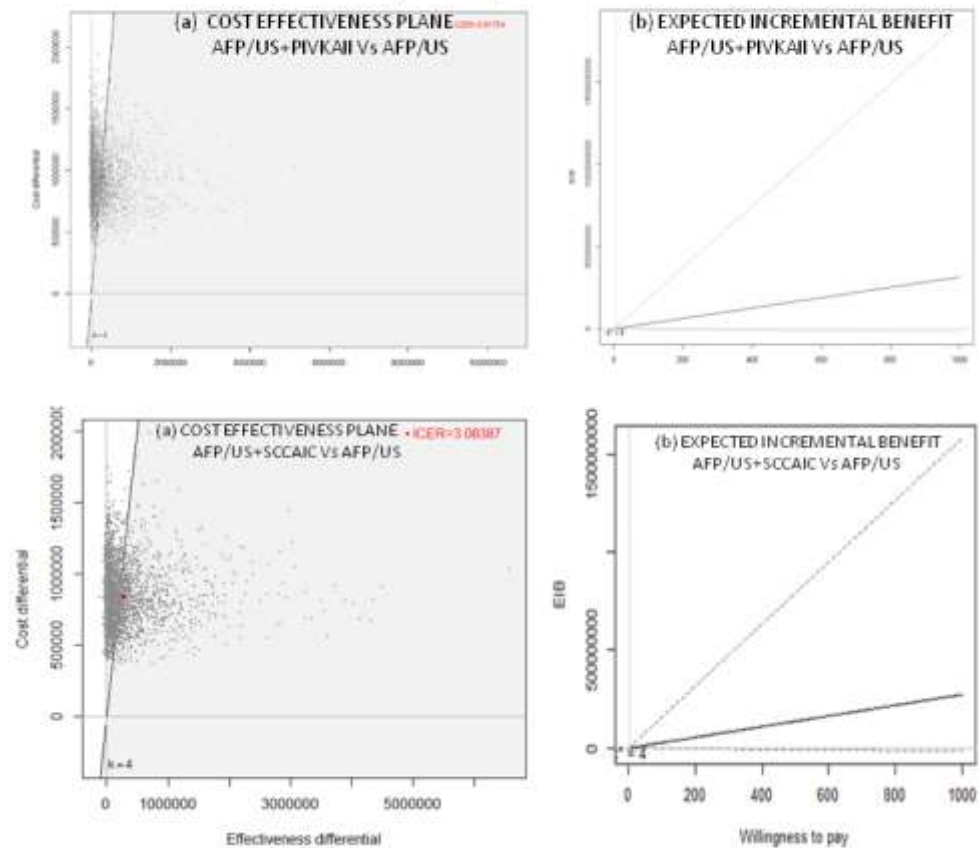
Conclusioni. L'uso di banche dati amministrative sanitarie e dei dati degli studi clinici pubblicati, hanno consentito di effettuare una simulazione che fornisce informazioni sulla opportunità, da parte di una organizzazione, di offrire una analisi aggiuntiva al primo livello di sorveglianza nei casi di LC o altre patologie epatiche che evolvono in HCC. Sebbene il modello statistico, osservato sulla evoluzione della malattia, non presenti un'alta variabilità rispetto alla sua progressione, si riscontra una elevata variabilità di casi stimati nella simulazione in cui si introducono nuovi markers. Le evidenze scientifiche riguardo ai markers di diagnosi precoce di HCC non sono particolarmente forti, sebbene si parli di markers "promettenti". Ne consegue che ad un aumento del numero di casi che si avvantaggiano di ulteriori strumenti diagnostici, segue un aumento dei costi globali senza un consistente guadagno di anni persona. A questa considerazione si deve aggiungere che gli intervalli di incertezza piuttosto ampi, sia per le stime di costo che di utilità, lasciano ipotizzare scenari ancor meno convenienti di quello medio, soprattutto in caso di aumento di falsi positivi. Sebbene, nell'ottica del singolo, l'utilizzo di un ulteriore marker offra una chance di sopravvivenza, nell'ottica di sistema sanitario il peso potrebbe essere non sostenibile. L'aver utilizzato databases amministrativi sanitari, peraltro, non consente di effettuare la simulazione con ipotesi specifiche sulla distribuzione di pazienti in stadi differenti di gravità dell'epatopatia sottostante, che ha notoriamente diverse modalità di per essere classificata (Child, BCLC, etc...) e che potrebbe avere un'influenza sui tempi di

sopravvivenza. L'utilità di tali analisi si apprezza quando si dispone di strumenti terapeutici efficaci che nel caso dell'HCC sono in via di applicazione. I costi dei trattamenti, valutati in questo studio, sono compresi nelle tariffe DRG e fanno riferimento prevalentemente ad asportazione di massa, alcolizzazione o chemioembolizzazione. La coorte su cui è stata fatta la simulazione della progressione termina l'osservazione prima dell'introduzione dei farmaci inibitori delle chinasi, pertanto non è stata presa in considerazione questa possibilità, che avrebbe richiesto un ulteriore parametro per simularne gli effetti.

Bibliografia

1. Giannelli G, Marinosci F, Trerotoli P, et al. SCCA antigen combined with alpha-fetoprotein as serologic markers of HCC. *Int J Cancer*. 2005 Nov 10;117(3):506-9
2. Giannelli G, Fransvea E, Trerotoli P, et al. Clinical validation of combined serological biomarkers for improved hepatocellular carcinoma diagnosis in 961 patients. *Clin Chim Acta*. 2007 Aug;383(1-2):147-52.
3. Ertle, JM; Heider, D; Wichert, M; et al.. "A combination of α -fetoprotein and des- γ -carboxy prothrombin is superior in detection of hepatocellular carcinoma". *Digestion*, 2013, 87 (2): 121–31.
4. Bartolomeo N, Trerotoli P, Serio G. Progression of liver cirrhosis to HCC: an application of hidden Markov model. *BMC Med Res Methodol*. 2011 Apr 4;11:38-45
5. Baio, Berardi, Bayesian Cost-Effectiveness Analysis with the R package BCEA, Springer, 2017

FIGURA 1. Grafici del rapporto costo beneficio (a) e dell'incremento di beneficio atteso (b) per il confronto tra AFP/US+PIVKaII vs AFP/US (in alto) e AFP/US+SCCAIC vs AFP/US (in basso)



L'UTILITA' DEI DATABASE AMMINISTRATIVI NELL'IDENTIFICAZIONE DEI PAZIENTI CON MALATTIA RENALE CRONICA IN TRATTAMENTO DIALITICO CRONICO (TDC)

Voci C^{1,2}, Gibertoni D³, Mandreoli M⁴, Mancini E⁵, Santoro A⁵, Fantini MP³

¹Azienda Ospedaliera Policlinico S.Orsola Bologna, ²Alma Mater Studiorum Università di Bologna, ³Dipartimento di Scienze Biomediche e Neuromotorie, Università di Bologna, ⁴UO Nefrologia e Dialisi, Ospedale S.Maria della Scaletta, Imola, Italia, ⁵UO Nefrologia, Dialisi e Ipertensione, Policlinico S.Orsola-Malpighi, Bologna, Italia

Introduzione. La malattia renale cronica (MRC) è una patologia comune in Italia, con una prevalenza del 6.5% nelle donne e del 7.5% negli uomini da 35 a 79 anni, numeri destinati ad aumentare a causa di diversi fattori, primo fra tutti l'invecchiamento della popolazione generale derivante dall'incremento dell'aspettativa di vita. La MRC è classificata in 5 stadi di crescente gravità. Nello stadio finale la funzionalità renale è ridotta a meno del 10-15% e la perdita completa della funzione renale richiede una terapia sostitutiva, il trapianto renale o il trattamento dialitico. Il costo diretto annuo del trattamento di un paziente in dialisi è stimato in un minimo di € 29.800, per la dialisi peritoneale fino a un massimo di € 43.800 per l'emodialisi. Anche il trapianto renale ha costi elevati che vanno dai € 52.000 per il primo anno a € 15.000 per ogni anno successivo al primo. [1] Per le sue dimensioni epidemiche, l'elevato rischio cardio-vascolare ad essa associato e gli alti costi sociali ed economici connessi ai trattamenti sostitutivi, la MRC risulta pertanto una delle priorità nei piani di programmazione sanitaria dove è opportuno conoscere l'epidemiologia della malattia, con particolare attenzione ai casi in fase terminale, per programmare l'offerta di dialisi e per incentivare la politica delle donazioni per i trapianti di rene (ancora insufficienti rispetto alle richieste). Il classico strumento epidemiologico per la sorveglianza delle malattie croniche è costituito dai registri di patologia, che però richiedono un impegno di risorse considerevole. Il Registro Italiano Dialisi e Trapianto (RIDT), istituito nel 1996 e alimentato su base regionale, raccoglie i principali dati relativi alle modalità di terapia sostitutiva dei pazienti che sono sottoposti a trattamento dialitico cronico o a trapianto in Italia. [2] Purtroppo in molte regioni non esiste un registro regionale ed i dati vengono raccolti sotto forma di dati aggregati che, spesso, sono viziati da numerose imprecisioni. Occorre pertanto ricercare soluzioni alternative per realizzare registri di patologia ed una di queste potrebbe essere il ricorso ai sistemi informativi dell'amministrazione pubblica. Questi sistemi sono in grado di archiviare elettronicamente informazioni di natura sanitaria su tutti i soggetti assistiti dal Servizio Sanitario Nazionale e possono avere finalità epidemiologiche e di ricerca. [3] Per tutti i residenti inseriti nell'anagrafe sanitaria, vengono registrate informazioni relative a: ricoveri ospedalieri (SDO) in strutture pubbliche e private accreditate, prestazioni specialistiche ambulatoriali (ASA), prescrizioni farmacologiche, esenzioni, accessi in pronto soccorso, assistenza domiciliare. Inoltre, per l'attività di ricovero e per l'attività ambulatoriale, sono rilevate anche le informazioni relative alla mobilità extra regionale.

Obiettivo Il presente studio ha come obiettivo la messa a punto di un algoritmo di identificazione dei pazienti incidenti in TDC nell'anno 2014. L'algoritmo è basato su dati provenienti dai flussi amministrativi delle SDO e della ASA, e la verifica della sua

accuratezza è effettuata rispetto al gold standard, definito dalla casistica inserita nel Registro di Dialisi e Trapianto della RER (RDT-RER).

Metodi Al fine di identificare i pazienti incidenti in dialisi residenti in Emilia Romagna, sono stati utilizzati i dati provenienti dai flussi SDO e ASA della Regione Emilia Romagna degli anni dal 2013 al 2015. Per ottemperare alla legge sulla privacy, i dati individuali sono stati anonimizzati ed i flussi sono stati collegati tra loro mediante l'identificativo univoco del paziente. La selezione della coorte dei pazienti in studio è stata condotta utilizzando i seguenti codici: Flusso ASA: Almeno una prestazione di emodialisi (39.95.1-39.95.9) nel 2014 Almeno una prestazione dialisi peritoneale (54.98.1 o 54.98.2) nel 2014 Flusso SDO Almeno un ricovero con diagnosi principale o secondaria ICD9-CM compresa tra V56.0 e V56.8 nel 2014 Procedura principale con codice ICD9-CM 39.95 (emodialisi) oppure 54.98 (dialisi peritoneale) effettuata nel 2014 L'algoritmo di identificazione dei pazienti in TDC ha inoltre previsto le seguenti esclusioni: Pazienti che iniziano la dialisi nel 2014 per insufficienza renale acuta (codice di diagnosi alla dimissione principale o secondario ICD9-CM 584), a cui non sono seguiti ricoveri o prestazioni ASA per dialisi dopo un mese dalla dimissione. Qualora la dimissione avvenga nel dicembre 2014, il periodo indice comprende anche il 2015. Deceduti al termine del medesimo ricovero ospedaliero in cui è stato effettuato il primo trattamento dialitico; Durata della dialisi inferiore ai 30 giorni, calcolata come numero dei giorni intercorsi tra la data della prima e l'ultima dialisi (considerando anche il 2015) Pazienti trasferiti in strutture di altre regioni entro 30 giorni dal primo trattamento Presenza di prestazioni ASA o ricoveri per dialisi nel 2013. Il database ottenuto mediante l'algoritmo è stato quindi collegato con il RDT-RER per verificarne l'accuratezza.

Risultati Mediante l'algoritmo sono stati identificati 683 soggetti in TDC, di cui 28 (4.1%) estratti solo da SDO, 264 (38.7%) solo da fonte ASA e 391 (57.2%) da entrambe le fonti. Dopo aver effettuato il linkage con il RDT-RER, è risultato che 665/683 (97.4%) soggetti erano presenti nel registro dialisi. Partendo dai soggetti registrati in RDT-RER, che incidentalmente erano anch'essi 683, è emerso che 665 (97.4%) avevano almeno una prestazione ASA o un ricovero. Pertanto il valore predittivo positivo e la sensibilità dell'algoritmo (entrambi 97.4%) indicano elevati livelli di accuratezza.

Conclusioni La procedura di identificazione dei pazienti in trattamento dialitico cronico partendo dai flussi amministrativi correnti presenta alcune complessità dovute alla tipologia della prestazione dialisi, che potrebbe essere solo temporanea (quando è seguita da una ripresa funzionale renale), e talvolta prevede una mobilità interregionale a brevissimo termine, legata agli spostamenti dei pazienti. La discussione e la soluzione di alcuni casi particolari con il supporto dei clinici ha tuttavia permesso di migliorare l'identificazione dei pazienti in TDC. L'algoritmo sviluppato in questo studio consente di ottenere una stima dell'incidenza dei pazienti in TDC con una tempestività maggiore rispetto al RDT-RER, che viene aggiornato e verificato su base annuale, e può essere utilizzato in anni diversi per confronti temporali o inter-regionali. Inoltre, la possibilità di linkage dei flussi sanitari attraverso l'identificativo univoco del paziente può consentire, una volta identificati i casi incidenti, di studiarne la storia clinica, i percorsi assistenziali, i consumi di risorse sanitarie, i costi e gli esiti ad un anno dall'inizio della dialisi per finalità di pianificazione sanitaria ed analisi di costi-benefici [4]. Il principale limite nell'applicazione dell'algoritmo presentato consiste nell'accuratezza della registrazione della diagnosi e delle procedure nei flussi

informativi, che però in RER sono soddisfacenti, come risulta dal presente studio. Pertanto, in Regioni che dispongono di dati amministrativi altrettanto accurati, ma che non dispongono ancora di un Registro Dialisi, l'algoritmo potrebbe essere estremamente utile per monitorare la popolazione in dialisi cronica.

Bibliografia

- [1] Santoro A. La Malattia Renale Cronica in Italia, i numeri e i costi. Sanità24. Marzo 2016.
- [2] Mancini E, Santoro A a nome del Gruppo di Lavoro dei Referenti di Centro per il Registro. Registro Regionale Emiliano-Romagnolo di Dialisi e Trapianto. Report Anno 2014.
- [3] Guarda L, Bozzeda AL, Ricci P. Epidemiologia della insufficienza renale cronica in una popolazione: i residenti nella provincia di Mantova. G Ital Nefrol 2010; 27 (S52): S10-S16.
- [4] Busolin A, Valent F, Amici G, Bosco M, Fabi L, Ferraro-Mortellaro R, Martimbianco L, Montanaro D, Panarello G, Rossi G, Boscutti G. Potenzialità dei dati amministrativi in regione Friuli Venezia Giulia: il registro dei pazienti in terapia sostitutiva renale. Bollettino epidemiologico nazionale. Dicembre 2017

EPIDEMIOLOGIA E IMPATTO DELLA MULTIMORBIDITÀ IN EMILIA-ROMAGNA

Fortuna Daniela¹, Berti Elena¹, Camplone Ilaria^{1,2}, Moro Maria Luisa¹

¹Agenzia Sanitaria e Sociale Regionale Emilia-Romagna, ²Azienda Unità Sanitaria Locale di Bologna

Introduzione. La gestione dei pazienti con patologie croniche rappresenta una delle maggiori sfide dei sistemi sanitari [1]. La riduzione della mortalità e l'aumento dell'aspettativa di vita hanno portato a quote sempre crescenti di popolazione adulta affetta da più patologie croniche e la conseguente esigenza, da parte dei sistemi sanitari, di rispondere adeguatamente alla complessità dei loro bisogni clinico-assistenziali [2]. La multimorbilità ha un impatto rilevante sull'utilizzo di servizi sanitari ed una maggiore comprensione della sua epidemiologia è indispensabile per poter pianificare, organizzare e realizzare l'assistenza a questa tipologia di pazienti [3]. Tuttavia, nonostante largamente indagata, l'epidemiologia della multimorbilità è ancora controversa: la variabilità nelle stime di prevalenza è perlopiù dovuta all'utilizzo inveterato di differenti terminologie per mancanza di un consenso sulla definizione, all'uso di differenti gruppi di patologie, sistemi di classificazioni, algoritmi di identificazione, disegni di studio, fonti dati e metodologie statistiche di analisi [4,5]. L'importanza e la necessità di indirizzare la ricerca sulla multimorbilità, in particolare su alcuni aspetti ancora poco indagati, è stato recentemente ribadito nel report "Multimorbidity: a priority for global health research", pubblicato dall'Academy of Medical Science (AMC) britannica [6] e recensito in un editoriale di Lancet [7] ed in una *news* di BMJ [8].

Obiettivi. Gli obiettivi principali di questo studio sono l'individuazione, attraverso le banche dati sanitarie regionali correnti, della multimorbilità - intesa come co-presenza di 2 o più patologie croniche (secondo la definizione del WHO), la stima della prevalenza e dell'incidenza sulla popolazione adulta residente in Emilia-Romagna nell'anno 2017, e l'impatto in termini di utilizzo dell'assistenza sanitaria erogata dal Servizio sanitario regionale. Lo studio si propone inoltre di individuare gruppi di patologie croniche frequentemente e significativamente associate tra loro (*pattern* di multimorbilità) [9].

Metodi. Sulla base di un'analisi documentale è stata elaborata una lista di 32 patologie croniche, rintracciabili nelle banche dati sanitarie regionali correnti. Con procedure di *record linkage* tra banche dati, in base a identificativi anonimizzati dei pazienti, è stato possibile calcolare prevalenza, incidenza e co-presenza delle patologie croniche e quantificare il consumo di servizi sanitari nel corso del 2017. È stata condotta un'analisi fattoriale esplorativa sulla popolazione con età maggiore/uguale a 65 anni, distinta per genere, basata sulla matrice di correlazione tetracorica [10,11], per identificare gruppi di patologie croniche significativamente associate tra loro ed è stata calcolata la loro prevalenza, attribuendo i pazienti ai *pattern* in base a due diversi scenari:

- pazienti con almeno 3 patologie incluse per *pattern* con *factor loading* ≥ 0.30
- pazienti con almeno 2 patologie incluse per *pattern* con *factor loading* ≥ 0.30

Risultati. In Emilia-Romagna il 25,2% della popolazione adulta (982.768 persone) - e in particolare il 61% degli ultra 65enni (684.366 persone) - è affetto da due o più patologie croniche; nel dettaglio, 8,5% nella fascia di età 40-50 anni, 19,7% nella fascia 50-60, 41,6%

nella fascia 60-70, 62,5% nella fascia 70-80 e 72,5% negli ultra 80enni. Le patologie più frequenti risultano essere iperlipidemia, ipertensione, patologia tiroidea, depressione, diabete, neoplasie, patologie reumatiche e patologie respiratorie croniche. Analizzando la co-occorrenza delle diverse condizioni croniche selezionate, si evidenzia una quota esigua di pazienti affetta da un'unica patologia cronica e un'elevata percentuale - mediamente dell'81,9% ($\pm 13,1\%$) - con 2 o più patologie associate (vedi figura 1). L'incidenza della multimorbidità nel 2017 è del 2,7% (1,8% per età inferiore a 65 anni, 4,9% per età ≥ 65 anni) e l'insorgenza di nuove patologie croniche risulta essere più frequente in pazienti che già presentano 2 o più patologie. In termini di utilizzo di prestazioni ospedaliere e territoriali l'impatto della multimorbidità è considerevole; a questi pazienti sono destinati:

- il 64% dei ricoveri ospedalieri,
- il 71% delle prescrizioni farmaceutiche,
- l'89% dell'assistenza domiciliare,
- il 79% dell'assistenza residenziale e semi-residenziale,
- l'89% delle cure palliative in *hospice*,
- l'89% dell'assistenza negli ospedali di comunità (OSCO),
- il 51% dell'assistenza specialistica ambulatoriale,
- il 43% degli accessi in Pronto soccorso.

Se si considera la sola popolazione *over 65*, le percentuali sono molto più elevate. L'analisi fattoriale condotta sulla sola popolazione ultra 65enne ha identificato due *pattern* di multimorbidità, uno cardiovascolare e uno neuropsichiatrico, con patologie solo in parte differenti tra maschi e femmine, riguardanti il 27,4% e il 42,8% rispettivamente della popolazione femminile e maschile. Il *pattern* cardiovascolare è quello più frequente: il 32% delle femmine e il 41,2% dei maschi presentano almeno 2 patologie in esso incluse. Il *pattern* neuropsichiatrico è meno prevalente (21% delle femmine e 7,2% dei maschi sono affetti da almeno 2 patologie ascrivibili a questo *pattern*) e in gran parte si sovrappone a quello cardiovascolare.

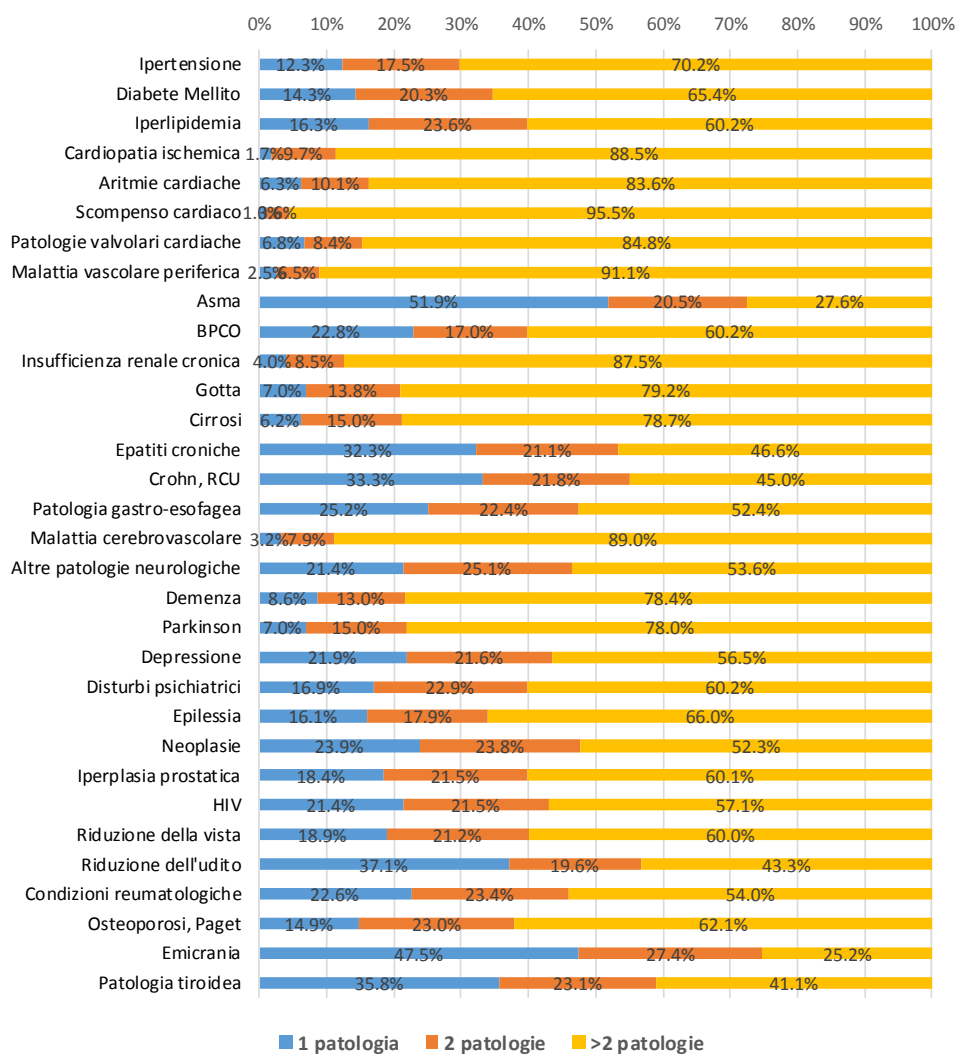
Conclusioni. Questo studio ha consentito di sviluppare uno strumento che fotografa il fenomeno della multimorbidità in Emilia-Romagna esplorandone l'epidemiologia e l'impatto clinico-assistenziale. Lo strumento può essere di supporto alla programmazione sanitaria in quanto consente di intercettare e anticipare i bisogni della popolazione con multimorbidità, indirizzare programmi di prevenzione e percorsi di cura per specifiche popolazioni *target* e valutare l'efficacia degli interventi attuati, come indicato dal Piano Nazionale della Cronicità 2016 [12] e dal nuovo Piano Sociale e Sanitario dell'Emilia-Romagna per il triennio 2017-2019 [13].

Bibliografia

1. Colombo F, García-Goñi M, Schwierz C. [Addressing multimorbidity to improve healthcare and economic sustainability](#). *J Comorb* 2016 Feb 17; 6(1):21-27. doi: 10.15256/joc.2016.6.74.
2. Health reform: meeting the challenge of ageing and multiple morbidities. Paris: OECD Publishing 2011. Disponibile al sito: <http://www.oecd.org/health/health-systems/health-reform-9789264122314-en.htm>
3. Barnett K, Mercer SW, Norbury M, Watt G, Wyke S, Guthrie B. Epidemiology of multimorbidity and implications for health care, research, and medical education:

- a cross-sectional study. *Lancet*. 2012 Jul 7;380(9836):37-43. doi: 10.1016/S0140-6736(12)60240-2. Epub 2012 May 10.
4. Violan C, Foguet-Boreu Q, Flores-Mateo G, Salisbury C, Blom J, Freitag M, Glynn L, Muth C, Valderas JM. Prevalence, determinants and patterns of multimorbidity in primary care: a systematic review of observational studies. *PLoS One* 2014 Jul 21; 9(7):e102149. doi: 10.1371/ journal.pone.0102149. eCollection 2014. Review.
 5. Valderas JM, Starfield B, Sibbald B, Salisbury C, Roland M. Defining comorbidity: implications for understanding health and health services. *Ann Fam Med*. 2009 Jul-Aug;7(4):357-63. doi: 10.1370/afm.983. Review
 6. Multimorbidity: a priority for global health research. Global Report. The Academy of Medical Science. 2018. <https://acmedsci.ac.uk/file-download/99630838>
 7. Making more of multimorbidity: an emerging priority. *The Lancet*, Volume 391, No. 10131, p. 1637, 28 April 2018
 8. Treatment for those with multiple serious illnesses is “ineffective,” warns major review. *BMJ*, 2018, 361:k1736
 9. Prados-Torres A, Calderón-Larrañaga A, Hancoco-Saavedra J, Poblador-Plou B, van den Akker M. Multimorbidity patterns: a systematic review. *J Clin Epidemiol*. 2014 Mar;67(3):254-66. doi: 10.1016/j.jclinepi.2013.09.021.
 10. Kubinger KD. On artificial results due to using factor analysis for dichotomous variables. *Psychology Science* 2003; 45:106-110.
 11. Schäfer I, von Leitner E-C, Schön G, Koller D, Hansen H, Kolonko T, *et al*. Multimorbidity patterns in the elderly: A new approach of disease clustering identifies complex interrelations between chronic conditions. *PLoS One* 2010; 5(12):e15941. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0015941>
 12. Piano Nazionale della Cronicità. DAccordo Stato-Regioni. Rep. Atti 160/CSR del 15 settembre 2016. Disponibile al sito: http://www.salute.gov.it/imgs/C_17_pubblicazioni_2584_allegato.pdf
 13. Piano Sanitario e Sociale della Regione Emilia-Romagna 2017-2019. DGR n. 120 del 12 luglio 2017. Disponibile al sito: <https://salute.regione.emilia-romagna.it/ssr/piano-sociale-e-sanitario/piano-sociale-e-sanitario-la-programmazione>.

Figura 1. Percentuale di co-presenza di altre condizioni croniche per ciascuna delle 32 patologie croniche considerate.



EPIDEMIOLOGIA DELLA DEMENZA IN EMILIA-ROMAGNA

Berti Elena¹, Fortuna Daniela¹, Fabbo Andrea^{1,2}, Carafelli Antonella³, Moro Maria Luisa¹

¹Agenzia Sanitaria e Sociale regionale, Regione Emilia-Romagna, ²Azienda Unità Sanitaria Locale di Modena, ³Servizio Assistenza Territoriale, Direzione Generale Cura della Persona, Salute e Welfare, Regione Emilia-Romagna

Introduzione. La demenza è stata definita dall'Organizzazione mondiale della Sanità un'epidemia globale, in crescente aumento nella popolazione generale soprattutto a causa dell'invecchiamento della popolazione: le proiezioni ne stimano un incremento circa doppio in Europa e Nord America, triplo in Asia e quadruplo in Sud America ed Africa [1]. Secondo il più recente rapporto OCSE sulla demenza, migliorare i dati per la demenza è riconosciuto come una politica chiave in una serie di azioni nazionali e piani strategici, tra cui in Irlanda, Svizzera, Regno Unito e Stati Uniti, Australia, Finlandia e Messico. Nonostante questi segnali, pochi paesi hanno sistemi di dati in grado di generare il tipo di informazione fondamentale per lo sviluppo di politiche basate sull'evidenza e misurazione dei progressi verso obiettivi definiti. La Regione Emilia-Romagna, per far fronte al forte impatto sociale che tale malattia impone, ha approvato nel 1999 il Progetto regionale sulle demenze senili (con D.G.R. 2581/99) che ha dato vita ad una rete di servizi, presente su tutto il territorio regionale e di centri specializzati (centri per i disturbi cognitivi e demenze, CDCD) nella diagnosi e cura delle demenze, collegati ai servizi socio-sanitari anche domiciliari [2]. Dal 2016 con il Recepimento del Piano nazionale demenze (approvato in Conferenza Unificata nell'ottobre 2014)[3], la Regione ha aggiornato le proprie indicazioni per la rete dei servizi, con DGR 990/16 [2]. Ad ottobre 2017, la Conferenza Unificata ha approvato i documenti 'Linee di indirizzo Nazionali sui Percorsi Diagnostico Terapeutici Assistenziali (PDTA) per le demenze' [4] e 'Linee di indirizzo Nazionali sull'uso dei Sistemi Informativi' per caratterizzare il fenomeno delle demenze [5].

Obiettivi. L'obiettivo principale di questo studio è sperimentare l'utilizzo di tecniche di record-linkage per la costruzione di archivi integrati per la demenza, come da indicazioni delle linee di indirizzo nazionali, che possano consentire di descriverne l'epidemiologia.

Metodi. I flussi amministrativi utilizzati per l'identificazione e descrizione della popolazione con demenza, sono stati: la banca dati dei ricoveri ospedalieri (flusso SDO), le banche dati dell'assistenza farmaceutica territoriale ed erogazione diretta (flussi AFT e FED), la banca dati esenzioni per patologia (flusso ESE), la banca dati dell'assistenza residenziale e semi-residenziale per anziani (flusso FAR), il registro di mortalità (REM) e l'anagrafe assistiti. È stata considerata la coorte dei pazienti con demenza in carico al Servizio Sanitario Regionale nel corso del 2017, con età maggiore/uguale a 18 anni e residenti in Emilia-Romagna nel 2017. È stata calcolata la prevalenza puntuale al 31/12/2017; la prevalenza di periodo nell'anno 2017, comprensiva dei deceduti nel corso dell'anno 2017 e di coloro che hanno cambiato regione di residenza durante l'anno; l'incidenza nell'anno 2017.

Risultati. Sono stati identificati 72.201 individui con demenza (di cui 70.479 con età $\geq$ 65 anni) residenti in Emilia-Romagna nel 2017. Le persone con demenza decedute nel corso dell'anno 2017 sono state 16.569. La prevalenza di periodo per l'anno 2017, è risultata

essere 1,9% nella popolazione generale (1,3% nei maschi e 2,4% nelle femmine) e 6,3% nella popolazione con età ≥ 65 anni (4,6% nei maschi e 7,5 nelle femmine). Il tasso di demenza calcolato per distretto sanitario di residenza e standardizzato per età e sesso, ha evidenziato una variabilità tra distretti compresa tra 1,3% e 2,2%. La prevalenza puntuale al 31 dicembre 2017 è risultata essere pari a 55.397 individui e 1,5% casi (0,9% nei maschi e 1,9% nelle femmine). Tra gli individui di età ≥ 65 anni è risultata essere 5% (2,7% nei maschi e 6,2% nelle femmine). I nuovi casi di demenza registrati nel 2017 sono stati 18.168, di cui 5003 deceduti nello stesso anno. Il tasso di incidenza è risultato essere pari a 0,5% (0,4% nei maschi e 0,6% nelle femmine).

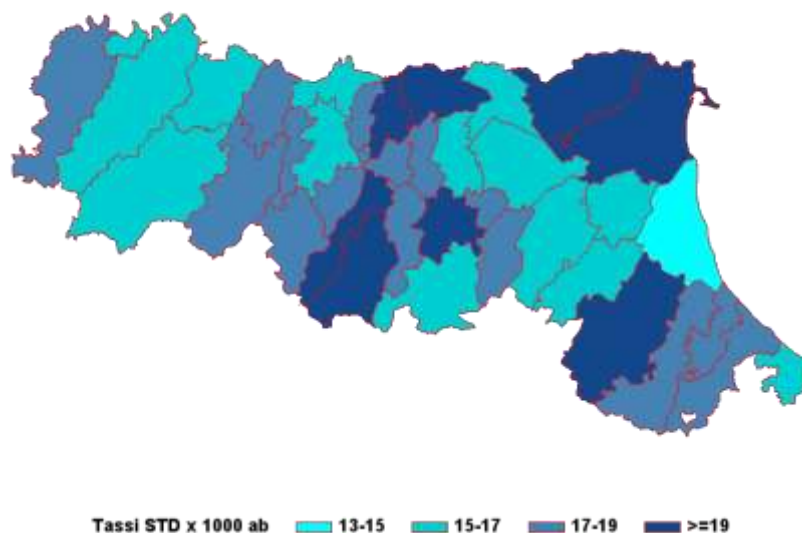
Conclusioni. Diverse sono le fonti delle informazioni che consentono di descrivere l'epidemiologia della demenza (studi di popolazione, registri ospedalieri/specialistici, banche dati amministrative correnti), ciascuna con vantaggi e svantaggi, e soprattutto con risultati non sempre univoci [6]). Le stime di prevalenza ottenute con questo studio basato su dati amministrativi, sono in linea con quelle stimate nella letteratura scientifica. Una recente meta-analisi basata su 157 studi di popolazione realizzati tra il 1980 ed il 2009 in tutto il mondo ha rilevato come la prevalenza di demenza nella popolazione di età ≥ 60 anni varia in una fascia ristretta, tra il 5% ed il 7% nella maggior parte delle regioni del mondo, con una prevalenza maggiore in America Latina (8,5%) e una prevalenza distintamente inferiore in quattro paesi africani subsahariani (2% -4%) [7]. Una revisione sistematica degli studi condotti in Italia sulla prevalenza della demenza tra il 1980 ed il 2014, ha evidenziato 16 studi di popolazione perlopiù di bassa qualità, riferiti a studi pubblicati prima del 2000 e prevalentemente realizzati nel Nord Italia o Toscana (1 sola indagine a livello nazionale) [8]. Il range di prevalenza riportato nella revisione varia tra 5.5% e 11.1%, in popolazioni di età superiore a 60 anni. Confrontando le stime di prevalenza puntuali riportate nel documento 'Linee di indirizzo Nazionali sull'uso dei Sistemi Informativi' [5] delle regioni Toscana, Veneto e Lazio ed ottenute mediante procedure di record linkage con i flussi amministrativi correnti, le nostre risultano molto simili a quelle del Veneto (5% vs 5,2%) e superiori a quelle del Lazio (2,9%) e della Toscana (2,5%), in quanto ottenute mediante l'utilizzo di più flussi correnti. L'aggiunta infatti del flusso dell'assistenza residenziale e semiresidenziale (FAR), è responsabile nel nostro caso, di circa il 15% dei casi individuati. Dal confronto delle stime della prevalenza puntuale al 31/12/2017 (1,5% nella popolazione generale e 5% nella popolazione con età ≥ 65 anni) con la prevalenza di periodo per l'anno 2017 (1,9% nella popolazione generale e 6,3% nella popolazione con età ≥ 65 anni), emerge un differenziale di 16.804 persone, che riteniamo importante considerare nella pianificazione e programmazione delle politiche regionali. Inoltre, la coorte dei pazienti con demenza così identificati, può rappresentare lo strumento che consente di monitorare il percorso assistenziale dei pazienti con demenza, attraverso indicatori di processo ed esito opportunamente individuati.

Bibliografia

1. The epidemiology and impact of dementia: current state and future trends. Geneva: World Health Organization; WHO 2015, disponibile al sito: http://www.who.int/mental_health/neurology/dementia/dementia_thematicbrief_epidemiology.pdf
2. Care Needed: Improving the Lives of People with Dementia. OECD Health Policy Studies. OECD Publishing, Paris. OECD (2018). Disponibile al sito:

- <http://dx.doi.org/10.1787/9789264085107-en>
3. DGR 2581/99; DGR 990/2016 disponibile al sito: <http://sociale.regione.emilia-romagna.it/anziani/temi/alzheimer-e-demenze-senili>
 4. Piano nazionale demenze. Disponibile al sito: http://www.salute.gov.it/portale/temi/p2_6.jsp?lingua=italiano&id=4231&area=demenze&menu=vuoto
 5. Linee di indirizzo Nazionali sui Percorsi Diagnostico Terapeutici Assistenziali (PDTA) per le demenze. Disponibili al sito: http://www.salute.gov.it/imgs/C_17_pagineAree_4893_listaFile_itemName_0_file.pdf
 6. Linee di indirizzo nazionali sull'uso dei Sistemi Informativi. Disponibile al sito: http://www.salute.gov.it/imgs/C_17_pagineAree_4893_listaFile_itemName_1_file.pdf
 7. Garre-Olmo J. Epidemiology of Alzheimer's disease and other dementias. Rev Neurol. 2018 Jun 1;66(11):377-386.
 8. Prince M, Bryce R, Albanese E, Wimo A, Ribeiro W, Ferri CP. The global prevalence of dementia: a systematic review and metaanalysis. Alzheimers Dement. 2013 Jan;9(1):63-75.e2.doi: 10.1016/j.jalz.2012.11.007.
 9. Bruti G, Cavallucci E, Mancini M, Bitossi A, Baldereschi M, Sorbi S. A systematic review of the quality of studies on dementia prevalence in Italy. BMC Health Serv Res. 2016 Oct 26;16(1):615. doi: 10.1186/s12913-016-1871-y.

Figura 1. Tasso di demenza su 1000 abitanti, standardizzato per sesso ed età e distinto per distretto sanitario di residenza, anno 2017 (prevalenza di periodo)



ALGORITMI PER L'IDENTIFICAZIONE DEL DIABETE MELLITO DA DATI SANITARI CORRENTI: UNA REVISIONE SISTEMATICA

Dalla Zuanna Teresa¹, Canova Cristina¹, Danieli Silvia¹, Simonato Lorenzo¹, Gnani Roberto²

¹Università degli Studi di Padova, Dipartimento di scienze cardiotoraco vascolari e sanità pubblica, ²Servizio Sovrazonale di Epidemiologia, ASL TO3, Grugliasco, Torino

Introduzione. Il diabete mellito (DM) rappresenta un problema importante e in crescita nei paesi sviluppati e non, a causa dell'aumento della sua prevalenza e l'elevato rischio di complicanze. La prevalenza della patologia è in aumento sia per il DM di tipo 2, a causa del peggioramento degli stili di vita e l'invecchiamento della popolazione[1], sia per il DM di tipo 1[2]. Il diabete rappresenta la patologia ideale da identificare e studiare per mezzo di dati sanitari correnti: ha un trattamento molto specifico, alti livelli di ospedalizzazione, un'esenzione specifica e, almeno in Italia, ambulatori o centri dedicati al follow up della patologia[3].

Obiettivo. Effettuare una revisione sistematica della letteratura prodotta nel contesto italiano negli ultimi 10 anni, che abbia utilizzato o sviluppato algoritmi basati su fonti sanitarie correnti per identificare la patologia Diabete Mellito di tipo 1 e/o di tipo 2.

Metodi. Il presente lavoro s'inserisce all'interno di un progetto di 17 revisioni sistematiche per la valutazione dello stato dell'arte degli algoritmi per l'identificazione di casi affetti da diverse condizioni morbose. La revisione mira a identificare articoli originali pubblicati su riviste peer-reviewed, pubblicati tra il 01/01/2007 e il 31/12/2017 in inglese o italiano, individuati su Pubmed mediante una stringa di ricerca che combina testo libero con termini MeSH, in parte comune a tutte le patologie e in parte diabete-specifica. La lettura è stata effettuata in doppio ed eventuali divergenze sono state discusse e risolte. Per ciascun articolo è stato individuato l'obiettivo di utilizzo degli algoritmi d'identificazione di soggetti diabetici (stima di occorrenza, identificazione di coorti di soggetti affetti per studiare esiti/percorsi, identificazione della patologia come esito) e sono state estratte le fonti (Schede di Dimissione Ospedaliera, Esenzioni Ticket, Prescrizioni Farmaceutiche,...), i criteri di identificazione dei casi, il periodo di osservazione/follow-back, le fasce d'età, ed eventuali validazioni esterne con le opportune misure di accuratezza (sensibilità, specificità e valori predittivi).

Risultati. La stringa di ricerca ha identificato 780 articoli di cui 77 pertinenti che, sommati ai 14 identificati dalla bibliografia degli articoli stessi, hanno portato a un totale di 91 articoli inclusi nella revisione. Di questi, il 64% è stato pubblicato dal 2014 in poi, e solo il 33% utilizza dati multicentrici a livello nazionale o internazionale. Da questi lavori sono stati identificati 41 algoritmi originali, 30 per il DM di tipo 2 (o senza specifica per il tipo di diabete) e 11 per il DM di tipo 1 (figura 1). Uno dei primi algoritmi proposti[4], nel 2008, è stato poi ripreso in 17 lavori, e riadattato da altri 5 lavori. Tra i lavori che considerano il DM di tipo 1, invece, quasi tutti presentano delle differenze nell'algoritmo utilizzato. Le fonti maggiormente utilizzate per l'identificazione dei casi sono: le Prescrizioni Farmaceutiche (PF, 37 algoritmi), le Schede di Dimissione Ospedaliera (SDO, 31 algoritmi), e le esenzioni ticket (28). Altre fonti utilizzate per gli algoritmi sono prevalentemente esami di laboratorio (dosaggio di emoglobina glicata) e

prestazioni ambulatoriali. Le tipologie di PF utilizzate in tutti gli algoritmi risultano le insuline (A10A) e/o gli ipoglicemizzanti orali (A10B). Tra le SDO, vengono utilizzate le dimissioni con diagnosi di diabete (ICD9250.xx o i corrispondenti DRG 294-295), e in tutti i lavori tranne 3 sono incluse diagnosi di diabete in qualsiasi posizione. Nel caso degli algoritmi con selezione del DM di tipo 1, le PF sono unicamente le insuline, e le SDO si limitano alle dimissioni con codice specifico per DM1 (250.x1, 250.x3); a questi criteri in 4 casi si aggiunge una limitazione per l'età dei soggetti inclusi. Le differenze fra algoritmi riguardano principalmente la scelta delle fonti utilizzate (7 algoritmi sono monofonte), il numero minimo di PF necessarie per determinare un caso, la suddivisione o meno per tipo di DM, e l'aggiunta di altri criteri, come determinati dosaggi minimi di PF (Defined Daily Dose, DDD). 5 lavori infine si differenziano dagli altri perché aggiungono dei criteri specifici per l'esclusione del diabete gestazionale. Infine, solamente 2 lavori presentano una validazione esterna dell'algoritmo (entrambi DM di tipo 2) confrontandolo in un caso con il registro diabete regionale, nel secondo caso con i record dei medici di medicina generale. Nel primo caso, in cui l'algoritmo è monofonte (solo SDO), la sensibilità dell'algoritmo va dal 60% al 70% in base al reparto di dimissione[5]. Nel secondo caso la sensibilità è del 71%[6].

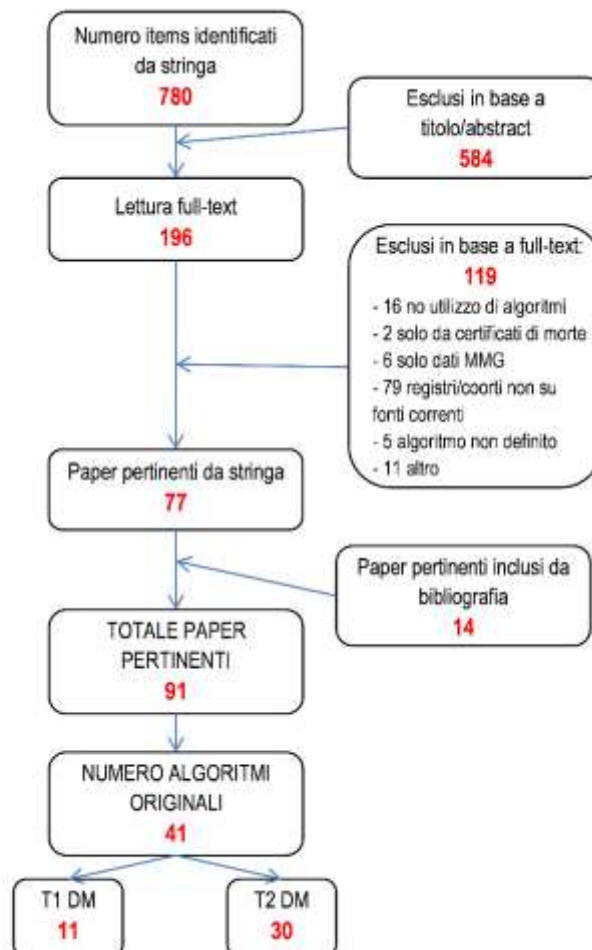
Conclusioni. Il diabete in Italia è una patologia per la quale sono stati ipotizzati numerosi algoritmi di identificazione nelle fonti sanitarie correnti, soprattutto negli ultimi anni. Gli algoritmi risultano abbastanza simili fra loro, tuttavia raramente la scelta di un determinato algoritmo o le piccole variazioni effettuate sono accompagnate da una giustificazione clinica. Ulteriori studi di validazione degli algoritmi proposti sono necessari per favorire una maggiore uniformità dei criteri identificativi del diabete mellito.

Bibliografia

- [1] Guariguata L, Whiting DR, Hambleton I, et al. Global estimates of diabetes prevalence for 2013 and projections for 2035, *Diabetes Res Clin Pract.* 2014 Feb;103(2):137-49
- [2] Maahs D, West NA, Lawrence JM et al. Epidemiology of Type 1 Diabetes. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2010 Sept ; 39(3): 481–497
- [3] Brocco S, Visentin C, Fedeli U. et al. Monitoring the occurrence of diabetes mellitus and its major complications: the combined use of different administrative databases *Cardiovasc Diabetol.* 2007 Feb 15;6:5
- [4] Gnani R1, Karaghiosoff L, Balzi [Diabetes prevalence estimated using a standard algorithm based on electronic health data in various areas of Italy] *Epidemiol Prev.* 2008 May-Jun;32(3 Suppl):15-21.
- [5] Seghieri C1, Francesconi P, Cipriani S et al. Gender effect on the relation between diabetes and hospitalization for heart failure. *Exp Clin Endocrinol Diabetes.* 2012 Jan;120(1):51-5.
- [6] Gini R, Schuemie MJ, Pasqua A. et al. Identifying type 2 diabetes, hypertension and ischaemic heart disease from data sources with incomplete diagnostic information: a population-based validation study in Italian Administrative Databases. Chapter 3 in: Gini R. *A Validation Odyssey: From big data to local intelligence.* Erasmus University Rotterdam; 2016. Available from: hdl.handle.net/1765/93461.

Figura 1. Flowchart per la selezione dei lavori e degli algoritmi originali

Figura 1. Flowchart per la selezione dei lavori e degli algoritmi originali



UTILIZZO EPIDEMIOLOGICO DI ARCHIVI SANITARI ELETTRONICI CORRENTI IN ITALIA: REVISIONE SISTEMATICA DEGLI ALGORITMI PER L'IDENTIFICAZIONE DELL'EPILESSIA

Silvia Danieli, Cristina Canova, Lorenzo Simonato

*Dipartimento Di Scienze Cardio-Toraco-Vascolari e Sanita' Pubblica – Università degli
Studi di Padova*

Introduzione. L'epilessia è una patologia neurologica cronica che colpisce 50-65 milioni di persone in tutto il mondo [1]. Studi epidemiologici specifici condotti nei paesi sviluppati indicano un'ampia variabilità nella prevalenza di questa malattia, che varia da 2,7 a 17,6 casi per 1000 persone [2]. L'incidenza mostra una variabilità simile che varia da 16 a 111 nuovi casi ogni 100.000 persone all'anno [2,3]. L'epilessia è attualmente più frequente tra i bambini [4], anche se negli ultimi anni la letteratura sta registrando un'inversione di trend: la prevalenza e l'incidenza dell'epilessia hanno mostrato una tendenza crescente nella popolazione anziana, mentre nell'infanzia e nell'adolescenza il trend è in diminuzione [5]. L'utilizzo di esami diagnostici specifici, come l'elettroencefalogramma (EEG), sono indispensabili al fine della diagnosi. I farmaci antiepilettici (ricongruiibili al sottogruppo "ATC N03" dal sistema di classificazione Anatomico Terapeutico e Chimico) sono il trattamento d'elezione per i disturbi epilettici. Per valutare la prevalenza (o incidenza) dell'epilessia ci si può avvalere di algoritmi che identificano i soggetti epilettici partendo da dati amministrativi correnti. C'è infatti un crescente interesse nell'analisi dei dati provenienti da fonti amministrative per valutare l'utilizzo delle risorse sanitarie, gli esiti sanitari e l'impatto economico sul Sistema Sanitario di diverse malattie croniche, inclusa l'epilessia [6]. Questo lavoro si inserisce all'interno di un progetto di 17 revisioni sistematiche per la valutazione dello stato dell'arte degli algoritmi basati su fonti amministrative correnti per l'identificazione di casi affetti da diverse condizioni croniche.

Obiettivo. Effettuare una revisione sistematica di tutti i lavori pubblicati negli ultimi 10 anni che, utilizzando dati amministrativi correnti italiani, hanno elaborato almeno un algoritmo originale per l'identificazione dei casi di epilessia.

Metodi. La revisione si è basata su articoli di ricerca *peer-reviewed*, pubblicati tra il 01/01/2007 e il 31/12/2017 in inglese o italiano, individuati su Pubmed mediante una stringa di ricerca finalizzata a identificare sia l'utilizzo dei dati sanitari correnti che la specifica patologia, combinando testo libero con termini MeSH ove disponibili. I criteri di inclusione degli algoritmi sono stati dettati sulla base degli obiettivi che gli algoritmi stessi si proponevano. Sono stati inclusi quindi tutti quei lavori che utilizzavano un algoritmo originale di identificazione dei casi di epilessia per uno dei seguenti scopi: 1) misurare l'insorgenza dell'epilessia; 2) identificare una popolazione o una coorte di soggetti affetti da epilessia, per studiare gli effetti sulla salute o i percorsi dei pazienti; 3) identificare l'epilessia come esito. Sono state estratte le informazioni da ogni database amministrativo utilizzato nei lavori selezionati (Schede di Dimissione Ospedaliera-SDO, Esenzioni Ticket-ET, Prescrizioni Farmaceutiche-PF, Servizi di assistenza ambulatoriale-AMB, ...) e i relativi codici utilizzati nell'algoritmo (es. codici ICD-9-CM per SDO ed ET; codici ATC per PF). Sono stati inoltre registrati i criteri di identificazione dei casi, il periodo di osservazione/follow-back, le fasce d'età ed eventuali validazioni esterne con le opportune misure di accuratezza (sensibilità, specificità, valori predittivi). A causa di una

quantità relativamente scarsa di articoli su questo argomento nel contesto italiano, la strategia di ricerca è stata studiata per massimizzare la sensibilità.

Risultati. La stringa di ricerca ha identificato 100 articoli di cui 5 pertinenti, per un totale di 4 algoritmi originali [7,8,9,10]. La ricerca della bibliografia dei lavori identificati dalla stringa non ha portato all'inclusione di altri articoli pertinenti. Gli articoli, pubblicati tutti negli ultimi 5 anni, si basano su studi effettuali su setting al più locali/regionali; in particolare, nessun lavoro presenta risultati a livello multicentrico nazionale o internazionale. Tutti gli algoritmi considerano come fonti necessarie per l'identificazione di pazienti epilettici la presenza di almeno un EEG in combinazione con le PF, utilizzando diverse combinazioni tra i 25 principi attivi all'interno dell'ATC N03 [tabella 1]. I criteri di inclusione prevedono la presenza di almeno un EEG in tutti gli anni presi in considerazione dagli studi, mentre sono più restrittivi con l'inclusione delle PF: in particolare, per essere considerate negli algoritmi, le PF devono rispettare dei vincoli temporali legati alla data dell'EEG (PF rilasciate in un range di più o meno 6 mesi dalla data dell'EEG [9], ad una distanza massima di 12 mesi dall'EEG [10], o ancora, PF relative solo all'ultimo anno dello studio [8]). Le SDO sono considerate come requisito per l'identificazione della patologia in 3 algoritmi su 4, mentre solamente 1 algoritmo utilizza le ET specifiche per epilessia [7]. Due algoritmi presentano una validazione esterna [7,10]. In un lavoro [7], il gold standard è rappresentato da 11 medici di base, ed è riportato un valore di sensibilità pari a 85.9%. In un secondo studio [10] la sensibilità dell'algoritmo è testata grazie a due centri neurologici per il trattamento dell'epilessia ottenendo un valore pari all' 87.3%. Lo stesso studio descrive il contributo delle fonti, indicando che il 74% dei casi viene identificato grazie alla combinazione (EEG) AND (PF).

Conclusioni. L'utilizzo di una stringa di ricerca ottimizzata per massimizzare la sensibilità, rende confidenti sulla completezza della rassegna delle esperienze condotte. Dei 4 algoritmi originali risultati dalla ricerca della letteratura, il primo [7] ha confrontato 15 differenti combinazioni di fonti/codici, trovando le migliori misure di accuratezza nel "best algorithm" che vede utilizzate le fonti (EEG) AND (PF). Due algoritmi successivi [8, 9] si sono basati sui criteri definiti da questo algoritmo, proponendone delle modifiche. Come atteso, la presenza di un EEG e l'assunzione di farmaci antiepilettici rivestono un ruolo essenziale nell'identificazione dei soggetti affetti da epilessia. Nonostante una discreta eterogeneità dei pattern farmaceutici usati, i principi attivi più diffusi nelle linee guida per il trattamento dell'epilessia sono presenti in tutti gli algoritmi. Dai risultati emergono alcuni aspetti critici: 1) Le esperienze multicentriche nazionali ed internazionali sono assenti, 2) i lavori di validazione risultano limitati ed eterogenei nei metodi applicati, 3) la letteratura italiana su questo tema risulta notevolmente scarsa, mostrando algoritmi simili tra loro seppur con qualche differenza nel pattern farmaceutico utilizzato. In particolare le variazioni apportate non sono accompagnate da una giustificazione clinica. In futuro, il confronto con algoritmi internazionali potrebbe portare a un miglioramento nell'utilizzo di queste fonti d'informazione. La metodologia condivisa per la ricerca degli algoritmi rilevanti potrà essere replicata per altre patologie non incluse in questa revisione.

Bibliografia

1. Perrin, James M.; Anderson, L. E; Van Cleave, J. The rise in chronic conditions among infants, children, and youth can be met with continued health system innovations. *Health affairs*, 2014, 33.12: 2099-2105.

2. Banerjee, P; Filippi, D; Hauser, W. The descriptive epidemiology of epilepsy—a review. *Epilepsy research*, 2009, 85.1: 31-45.
3. Neligan, A; Hauser, W.; Sander, JW. The epidemiology of the epilepsies. in: *Handbook of clinical neurology*. elsevier, 2012. p. 113-133.
4. Putignano, D, Clavenna A., Campi R., et al. Antiepileptic drug use in italian children over a decade. *European journal of clinical pharmacology*, 2017, 73.2: 241-248.
5. Casetta, I, Pugliatti M., Faggioli R., et al. Incidence of childhood and adolescence epilepsy: a community-based prospective study in the province of Ferrara and in Copparo, Italy, 1996– 2005. *European journal of neurology*, 2012, 19.2: 312-316.
6. Franchi, C., Giussani, G., Messina, P., et al. Validation of healthcare administrative data for the diagnosis of epilepsy. *J epidemiol community health*, 2013, jech-2013-202528.
7. St. Germaine-Smith, C., Liu, M., Quan, H., et al. Development of an epilepsy-specific risk adjustment comorbidity index. *Epilepsia*, 2011, 52.12: 2161-2167.
8. Giussani, G., Franchi, C., Messina, P., et al. Prevalence and incidence of epilepsy in a well-defined population of northern Italy. *Epilepsia*, 2014, 55.10: 1526-1533.
9. Baviera, M., Roncaglioni, M. C., Tettamanti, M., et al. Diabetes mellitus: a risk factor for seizures in the elderly—a population-based study. *Acta diabetologica*, 2017, 54.9: 863-870.
10. Bellini, I., Policardo, L., Zaccara, G., et al. Identification of prevalent patients with epilepsy using administrative data: the tuscany experience. *neurological sciences*, 2017, 38.4: 571-577.

Tabella1: Presenza e combinazioni dei principi attivi negli algoritmi originali per l'identificazione

Principio attivo (codice ATC)	Algoritmo 1 [7] & Algoritmo 2 [8]		Algoritmo 3 [9]	Algoritmo 4 [10]	
	"At least two of"	"One between"		"not specific for epilepsy"	"specific for epilepsy"
Carbamazepine (N03AF01)	x	x	x	x	--
Phenytoin (N03AB02)	x	x	x	x	--
Phenobarbital (N03AA02)	x	x	x	x	--
Primidone (N03AA03)	x	x	x	--	--
Barbexalone (N03AA04)	x	x	x	--	--
Clonazepam (N03AE01)	x	x	x	x	--
Ethosuximide (N03AD01)	x	x	x	--	--
Valproate (N03AG01)	x	x	x	--	--
Valpromide (N03AG02)	x	--	x	--	--
Clobazam (N05BA09)	x	x	x	x	--
Vigabatrin (N03AG04)	x	x	x	--	x
Felbamate (N03AX10)	x	x	x	--	x
Tiagabine (N03AG06)	x	x	x	--	x
Pregabalin (N03AX16)	x	--	x	x	--
Oxcarbazepine (N03AF02)	x	x	x	x	--
Gabapentin (N03AX12)	x	--	x	x	--
Topiramate (N03AX11)	x	--	x	x	--
Levetiracetam (N03AX14)	x	x	x	--	x
Zonisamide (N03AX15)	x	x	x	--	x
Lamotrigine (N03AX09)	--	--	x	x	--
Lacosamide (N03AX18)	--	--	--	--	x
Perampanel (N03AX22)	--	--	--	--	x
Eslicarbazepine (N03AF04)	--	--	--	--	x
Rufinamide (N03AF03)	--	--	--	--	x
Stiripentol (N03AX17)	--	--	--	--	x

UTILIZZO EPIDEMIOLOGICO DI ARCHIVI SANITARI ELETTRONICI CORRENTI IN ITALIA: REVISIONE SISTEMATICA DEGLI ALGORITMI PER L'IDENTIFICAZIONE DI PATOLOGIE

Cappai Giovanna¹, Di Domenicantonio Riccardo¹, Simonato Lorenzo², Baldi Ileana²,
Dalla Zuanna Teresa², Gregori Dario², Pitter Gisella², Barbiellini Amidei Claudio²,
Danieli Silvia², Buja Alessandra², Lorenzoni Giulia³, Costa Giuseppe³, Gnani
Roberto³, Corrao Giovanni⁴, Rea Federico⁴, Gini Rosa⁵, Hyeraci Giulia⁵, Roberto
Giuseppe⁵, Spini Andrea⁶, Lucenteforte Ersilia⁷, Agabiti Nera¹, Davoli Marina¹,
Canova Cristina²

¹Dipartimento di Epidemiologia del Servizio Sanitario Regionale - Regione Lazio –
DEPLAZIO, ²Università degli Studi di Padova – UNIPD, ³Epidemiologia Piemonte - EPI
PIEMONTE, ⁴Università degli Studi di Milano – Bicocca – UNIMIBI, ⁵Agenzia Regionale
di Sanità della Toscana - ARS TOSCANA, ⁶Università degli Studi di Siena – UNISI,
⁷Università di Pisa - UNIP

Introduzione. L'uso di dati amministrativi a fini epidemiologici in Italia vanta un'esperienza pluriennale, in particolare per identificare condizioni di salute acute e croniche. Questo obiettivo viene spesso raggiunto definendo e utilizzando algoritmi di identificazione di caso di malattia, che combinano informazioni codificate provenienti da più sistemi informativi sanitari. Oltre alla stima dell'occorrenza della patologia in studio [1], specialmente nell'ultima decade, questo approccio è stato utilizzato anche per arruolare coorti di pazienti al fine di valutare la qualità dell'assistenza [2-4], per misurare l'effetto di esposizioni ambientali o per identificare la patologia in studio come esito [5-7]. Lo sviluppo di approcci orientati a quesiti di ricerca sempre più specifici, la differente disponibilità e qualità dei dati e la diversa organizzazione dell'assistenza nelle regioni, congiuntamente alla difficoltà insita nel processo di validazione degli algoritmi, sono alla base dello sviluppo di diverse esperienze locali anche per identificare la stessa condizione. Alcune iniziative a livello nazionale incentrate sulla definizione dei modelli di assistenza (Piano Nazionale Cronicità [8]), sullo sviluppo degli indicatori di processo (Nuovo Sistema di Garanzia dei LEA) e sulla valutazione degli esiti dell'assistenza sanitaria (Programma Nazionale Esiti [9]), si avvantaggiano dell'utilizzo integrato dei dati dei sistemi informativi applicando o sviluppando algoritmi a partire dall'armonizzazione di esperienze locali [10]. La crescente disponibilità dei dati sanitari ed il conseguente ampliamento delle patologie per le quali sono stati e verranno sviluppati e utilizzati algoritmi di identificazione di caso, rendono utile una revisione sistematica delle esperienze condotte negli ultimi 10 anni. L'analisi sistematica delle caratteristiche degli algoritmi, incluso il grado di affidabilità disponibile sulla base di eventuali esperienze di validazione effettuate, può infatti fornire elementi utili all'individuazione dell'approccio più appropriato in funzione dell'obiettivo specifico della ricerca.

Obiettivi. Effettuare una revisione sistematica di tutti i lavori pubblicati che, utilizzando dati amministrativi correnti italiani, hanno elaborato almeno un algoritmo originale per l'identificazione delle seguenti patologie: ipo/ipertiroidismo, diabete tipo 1/tipo 2, infarto miocardico acuto, cardiopatia ischemica, insufficienza cardiaca, ictus cerebrale, ipertensione arteriosa, anomalie congenite cardiovascolari, morbo di Parkinson, sclerosi

multipla, epilessia, BPCO, asma, malattie infiammatorie croniche intestinali, celiachia, insufficienza renale cronica.

Metodi. La revisione, ancora in corso, è effettuata in doppio utilizzando Pubmed per individuare gli articoli peer-reviewed pubblicati dal 01/01/2007 al 31/12/2017 in Inglese o in Italiano, mediante una stringa di ricerca, finalizzata a identificare sia l'utilizzo dei dati sanitari correnti che la specifica patologia, combinando testo libero con termini MeSH ove disponibili.

Sulla base della lettura dei titoli e degli abstract individuati, sono stati esclusi quelli inequivocabilmente non pertinenti o con le seguenti caratteristiche:

- nessun utilizzo/definizione/validazione di un Algoritmo
- nessun dato italiano presentato
- utilizzo esclusivo Certificati di Morte
- utilizzo esclusivo dei dati da reti di MMG/Pediatri
- utilizzo di un registro di patologia non basato su fonti correnti, o se basato, senza riportare i dettagli dell'algoritmo utilizzato per la creazione del registro
- utilizzo/definizione/validazione di un Algoritmo non chiaramente definito (senza il dettaglio dei codici utilizzati per le varie fonti o senza il dettaglio dei criteri logici di combinazione delle varie fonti)

Dai lavori inclusi sono stati considerati inoltre i riferimenti bibliografici pertinenti per identificare altri studi rilevanti.

Sono stati inclusi gli articoli che utilizzano algoritmi per: 1) misurare l'occorrenza della patologia, 2) identificare una coorte di soggetti affetti dalla patologia, 3) identificare la patologia come outcome. Sono state estratte le informazioni per caratterizzare i paper pertinenti. Sulla base di una combinazione di caratteristiche comuni sono stati identificati, per ogni patologia inclusa, gli algoritmi "originali" nel primo lavoro identificato in ordine cronologico. Le caratteristiche per identificare gli algoritmi originali, descriverli e confrontarli sono state le seguenti: le fonti amministrative utilizzate (ricoveri ospedalieri, farmaceutica, esenzioni, etc.), i criteri di identificazione dei casi (codici utilizzati e valori soglia di frequenza o cadenza temporale definiti), il tempo di osservazione e l'età. Sono state inoltre descritte le modalità e riportate le relative misure di accuratezza (sensibilità, specificità, valori predittivi) di eventuali validazioni esterne.

Risultati. In base ad un'analisi preliminare dei dati della revisione in corso, la stringa di ricerca identifica 4720 papers di cui 782 letti in full text. Tra questi, 115 articoli presentano almeno un algoritmo originale, per un totale di 132 algoritmi. 20 lavori riportano una validazione esterna.

Conclusioni. L'utilizzo di una stringa di ricerca ottimizzata per massimizzare la sensibilità, rende confidenti sulla completezza della rassegna delle esperienze condotte. Dai risultati emergono alcuni aspetti critici: 1) sono presenti differenze nelle caratteristiche degli algoritmi nei quali raramente è espresso un chiaro razionale, 2) ci sono poche esperienze multicentriche nazionali ed internazionali, 3) i lavori di validazione risultano limitati ed eterogenei nei metodi applicati, in particolare, dato il frequente utilizzo per valutare l'affidabilità degli algoritmi di archivi costituiti esclusivamente da soggetti con patologia anziché campioni di popolazione, raramente è possibile avere una stima della specificità degli algoritmi. La metodologia definita per la ricerca degli algoritmi, la loro classificazione in base all'obiettivo, il confronto delle loro caratteristiche consentirà di

disporre di una raccolta sistematica e aggiornata degli algoritmi attualmente utilizzati in Italia per identificare condizioni croniche attraverso l'utilizzo dei dati dei sistemi informativi sanitarie potrà essere replicata per altre patologie non incluse in questa revisione.

Bibliografia

1. Simonato L., Baldi I., Balzi D. et al., Objectives, tools and methods for an epidemiological use of electronic health archives in various areas of Italy. *Epidemiol Prev.*, 2008;32 (3 Suppl): 5–14.
2. Buja A, Gini R, Visca M et al., Valore Project. Need and disparities in primary care management of patients with diabetes. *BMC Endocr Disord.* 2014 Jul 10;14:56.
3. Giorda C, Picariello R, Nada E et al., The impact of adherence to screening guidelines and of diabetes clinics referral on morbidity and mortality in diabetes. *PLoS One.* 2012;7(4)
4. Di Martino M., Agabiti N., Bauleo L. et al., Use Patterns of Long-Acting Bronchodilators in Routine COPD Care: The OUTPUT Study. *COPD.* 2014 Aug;11(4):414-23.
5. Conti V., Biagi C., Melis M., et al., Acute Renal Failure in Patients Treated with Dronedarone or Amiodarone: A Large Population-Based Cohort Study in Italy. *Eur J Clin Pharmacol.* 2015. Sep;71(9):1147-53.
6. Pitter G., Canova C., Reply to Bianchi et Al.: In Italy Anti-Asthmatic Drug Prescription Is Not Always a Reliable Proxy of Asthma. *Eur J Epidemiol.* 2016 May;31(5):533.
7. Canova C., Pitter G., Schifano P. A systematic review of epidemiological cohort studies based on the Italian Medical Birth Register. Is it time to think of a multicentric birth cohort? *Epidemiol Prev.* 2016 Nov-Dec;40(6):439-452.
8. Piano Nazionale della Cronicità. Accordo tra lo Stato, le Regioni e le Province Autonome di Trento e di Bolzano del 15 settembre 2016. DIREZIONE GENERALE DELLA PROGRAMMAZIONE SANITARIA. Ministero della salute. Disponibile presso http://www.salute.gov.it/imgs/C_17_pubblicazioni_2584_allegato.pdf
9. Programma Nazionale Esiti - PNE Ministero della Salute - Agenzia Nazionale per i Servizi Sanitari Regionali, disponibile presso <http://pne2017.agenas.it/>
10. Davoli M., La valutazione di esito nella Regione Lazio: da esperienza regionale ad esperienza nazionale. Alcune riflessioni sul futuro. *Epidemiol Prev.*, 2018;42 (2).

IDENTIFICAZIONE DI ASMA E BPCO ATTRAVERSO L'USO DEI DATI AMMINISTRATIVI: REVISIONE SISTEMATICA DELLE ESPERIENZE IN ITALIA NEGLI ULTIMI 10 ANNI

Di Domenicantonio Riccardo¹, Cappai Giovanna¹, Di Martino Mirko¹, Agabiti Nera¹, Simonato Lorenzo², Canova Cristina², Barbiellini Amidei Claudio²

¹Dipartimento di Epidemiologia del Servizio Sanitario Regionale - Regione Lazio – DEPLAZIO,

²Università degli Studi di Padova - UNIPD

Introduzione. L'uso integrato dei dati amministrativi per identificare condizioni croniche costituisce un approccio ampiamente impiegato per approfondire l'epidemiologia dell'asma e della BPCO. Per questo è importante disporre di specifici metodi in grado di stimare l'occorrenza, monitorare l'aderenza ai percorsi assistenziali e valutarne gli esiti. La rassegna degli approcci utilizzati costituisce uno strumento utile per orientare alla scelta o allo sviluppo dell'algoritmo più appropriato per l'obiettivo della ricerca.

Obiettivi. Effettuare una revisione sistematica per caratterizzare gli algoritmi utilizzati negli ultimi 10 anni in Italia per l'identificazione di pazienti con asma e BPCO.

Metodi. La revisione ha riguardato articoli *peer-reviewed*, individuati su Pubmed, pubblicati tra 2007 e il 2017, mediante una stringa di ricerca che identificasse l'utilizzo di dati amministrativi in combinazione a termini patologia-specifici. Sono stati selezionati solo gli articoli che utilizzavano gli algoritmi per i seguenti obiettivi: stima d'occorrenza, valutazione dei percorsi assistenziali e definizione di esito. Da questi lavori sono stati ricavati gli algoritmi, classificati in base a fonti (Schede di Dimissione Ospedaliera-SDO, Prescrizioni Farmaceutiche-PF, etc.), codici, periodi di follow-back ed età. Ciascun algoritmo è stato attribuito al primo articolo in ordine cronologico che ne fa uso. Ulteriori informazioni (obiettivo specifico dell'algoritmo, misure di accuratezza, analisi di sensibilità, contributo delle fonti) sono state raccolte per caratterizzare gli algoritmi.

Risultati. La strategia di ricerca ha permesso di identificare 31 e 14 articoli, rispettivamente per BPCO e asma, la metà dei quali utilizza dati tra il 2008 e il 2014. Gli intervalli di età considerati in almeno 3/4 di questi lavori risultano pari a 45+ per BPCO e 6-17 anni per asma, circa 1/3 utilizza algoritmi per la stima di occorrenza. Tra i 24 e 13 articoli che utilizzano algoritmi con gli obiettivi precedentemente definiti, sono stati individuati 16 algoritmi distinti per BPCO e 15 per asma. Per la BPCO 7 algoritmi utilizzano le PF mentre per l'asma la quasi totalità. In entrambe le patologie lo spettro dei farmaci considerati evolve dall'intera classe ATC R03 a combinazioni di specifici principi attivi e vie di somministrazione, con numero di prescrizioni, anni di follow-back ed età differenti. Gli articoli che riportano misure di accuratezza risultano 3 sia per BPCO che per asma, solo per l'asma si osservano esperienze di validazione su campioni di popolazione e non di soli casi individuati da registri di patologia o coorti ospedaliere come per la BPCO.

Conclusioni. Il lavoro evidenzia un progressivo incremento nella complessità degli algoritmi, principalmente riconducibile all'aumentata disponibilità e capacità di utilizzo dei dati delle PF. Questa evoluzione ha consentito di sviluppare algoritmi che rispondessero in maniera sempre più specifica ai diversi obiettivi della ricerca.

FINDINGS FROM A ONE-YEAR COHORT STUDY IN PAVIA: HOSPITALIZATION AND DIRECT COSTS DUE TO INJURY SUSTAINED IN ROAD TRAFFIC CRASHES

Ferraro Ottavia E., Orsi Chiara, Montomoli Cristina, Morandi Anna, and Rehabil-
Aid Group

*Department of Public Health, Experimental and Forensic Medicine, Biostatistics and
Clinical Epidemiology Unit, Centre of Study and Research on Road Safety, University of
Pavia, Italy*

Introduction. The burden of injuries sustained in road traffic crashes is high for victims, families and national budgets, but there is limited information on the cost of injury [1-4].

Methods. It is a prospective, cost-of-illness study. Participants admitted in the intensive care units (ICU) because of injuries from road traffic crashes, during one year, were enrolled in the study. Patients were followed-up for one year after the intensive care unit admission to report emerging direct costs related to their injury.

Results. A total of 40 injured people were enrolled. Out of these 40, 87.5% patients provided full self-reported data. The majority of casualties admitted into the ICU was males (75%), those aged 45-64 (42.5%), vulnerable road users (62.5%). More than a half of injuries were classified as Maximum Abbreviated Injury Scale (MAIS)³⁺ (MAIS3: 32.5% and MAIS4: 25%, respectively) and the most severe injuries were located at the lower extremities (47.5%). The median annual cost for patient was estimated at 9,273 euros (IQR 2,820-22,727€). The median annual hospitalization costs (DRG) were equal to euros 4,589 (IQR 1,495-11,708€) and the direct costs were estimated equal to euros 2,559 (IQR 876-5,067€). The highest injury costs were reported by women, those aged ≤24 years and pedestrians but differences found among gender, year age-groups and road user groups were not statistically significant. Taking into account injury severity, victims sustaining the most severe injury (MAIS4) showed median costs higher than those with MAIS2 or MAIS3 ($p<0.001$ and $p=0.002$, respectively). Subjects with MAIS in low extremities sustained higher median costs than subjects with highest severity at the central region of the body ($p=0.007$).

Conclusions. This study has sought to quantify the huge financial burden of serious road traffic injuries as well as to the health care systems. Evidence from our study is important in determining priorities for injury prevention and should be targeted in health policy initiatives.

References

- [1] Alexandrescu A., O'Brien SJ. and Lecky FE. A review of injury epidemiology in the UK and Europe: some methodological considerations in constructing rates. BMC Public Health 2009; 9: 226
- [2] Connelly LB. and Supangan R. The economic costs of road traffic crashes: Australia, states and territories. Accident Anal Prevent 2006; 38: 1087-1093
- [3] Pape HC., Neugebauer E., Ridley SA., et al. Cost-drivers in acute treatment of

severe trauma in Europe: a systematic review of literature. Eur J Trauma Emerg Surg 2009; 35: 61–66

[4] WHO Road traffic injuries Fact sheet N°358 Updated October 2015 <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs358/en/> (2015, accessed 4 September 2018).

STIMA DEI COSTI DIRETTI PER IL TRATTAMENTO DEI TUMORI DEL DISTRETTO TESTA-COLLO: UNO STUDIO DI POPOLAZIONE IN FRIULI VENEZIA GIULIA

Polesel Jerry¹, Lupato Valentina², Fanetti Giuseppe³, Emanuela Vaccher⁴, Serraino Diego¹, Birri Silvia⁵, Franchin Gianni³

¹SOC of Epidemiologia Oncologica, IRCCS Centro di Riferimento Oncologico Aviano, ²SC Otorinolaringoiatria, Ospedale Santa Maria degli Angeli Pordenone, ³SOC Oncologia Radioterapica, IRCCS Centro di Riferimento Oncologico Aviano, ⁴SOC Oncologia Medica A, IRCCS Centro di Riferimento Oncologico Aviano, ⁵Unità di Epidemiologia, AAS 5 "Friuli Occidentale" Pordenone

Introduzione. L'approccio al trattamento dei tumori del distretto testa-collo (TTC) è cambiato negli ultimi decenni a seguito dei progressi tecnologici nella radioterapia, dello sviluppo di nuovi farmaci antitumorali e degli avanzamenti nelle tecniche chirurgiche. Il conseguente miglioramento della prognosi e della qualità di vita in questi pazienti ha comportato un aumento del costo a carico del sistema sanitario. La stima del costo per il trattamento dei TTC e dei relativi determinanti è perciò di estrema attualità per un'efficiente allocazione delle risorse sanitarie in un contesto economicamente sostenibile [1]. Sebbene il beneficio clinico sul paziente rimane lo scopo principale delle scelte terapeutiche, la valutazione dei costi può fornire importanti informazioni per la definizione dei percorsi diagnostico-terapeutici (PDTA) nei tumori del distretto testa-collo. Precedenti studi sul costo del trattamento dei TTC [1-6], condotti per la maggior parte negli Stati Uniti, hanno mostrato una estrema eterogeneità, con un costo totale nel primo anno di trattamento che varia da €3.000 a €67.000. Oltre che a differenze nella definizione della popolazione e dei costi di riferimento, tale variabilità dipende dallo sviluppo economico dei paesi considerati, nonché dalla quota di costi a carico del sistema sanitario. Nessuno degli studi sopracitati è stato condotto in Italia, cosicché non vi sono attualmente dati generalizzabili al nostro sistema sanitario nazionale.

Obiettivi. L'obiettivo di questo studio retrospettivo è stimare i costi diretti imputabili al Sistema Sanitario Regionale per il trattamento dei TTC, utilizzando le banche dati sanitarie già esistenti per fini amministrativi in Friuli Venezia Giulia. Inoltre, si vuole valutare come variano questi costi in funzione del tempo dall'inizio del trattamento e se ne vogliono stimare i potenziali determinanti.

Metodi. Questo studio utilizza i dati di 879 pazienti con TTC, residenti in Friuli Venezia Giulia, identificati attraverso il Registro Tumori del Friuli Venezia Giulia. Nel dettaglio, sono stati inclusi i tumori squamocellulari (codice morfologico ICD-O-3: 8000-8082, 8430, 8480) di cavo orale (codice ICD-10: C00.3-C00.9, C02-C06, C14; n=266), orofaringe (C01, C09-C10; n=187), ipofaringe (C131; n=136), e laringe (C32; n=290) diagnosticati tra gennaio 2007 e dicembre 2010. Dall'analisi sono stati esclusi 337 pazienti, in base ai seguenti criteri di esclusione: a) diagnosi autoptica; b) pazienti di età >75 anni; c) pazienti senza trattamento o con trattamento palliativo. I dati individuali dei pazienti con TTC sono stati linkati in modo anonimo con il Data Warehouse regionale, un database che raccoglie i dati sanitari delle persone residenti in Friuli Venezia Giulia, incluse informazioni su ricoveri, specialistica ambulatoriale, prescrizioni farmaceutiche e anatomia patologica. I costi di ricoveri e prestazioni ambulatoriali sono stati stimati a tariffa DRG. Per tener conto

delle caratteristiche socio-economiche, è stato determinato l'indice di deprivazione in base al comune di residenza. Per ogni paziente, la data di inizio trattamento è stata definita come la data del primo trattamento tra chirurgia, radioterapia o chemioterapia per TTC. I costi sono stati calcolati dal momento della diagnosi fino a 24 mesi dopo l'inizio del trattamento. Ogni voce di costo è stata considerata come associata al trattamento del TTC se rispettava almeno una delle seguenti condizioni: a) un TTC era menzionato tra le cause di ospedalizzazione; b) era relativa a chirurgia, radioterapia o chemioterapia per TTC; c) era relativa a chirurgia ricostruttiva per sedi del distretto testa-collo; d) era relativa a imaging su testa, collo o torace; e) farmaci antitumorali per TTC; f) farmaci per terapia di supporto in TTC. Il costo totale dalla diagnosi fino a 24 mesi dopo l'inizio trattamento è stato calcolato come somma di tutti i costi relativi a TTC nel periodo. Al fine di tener conto della distribuzione non normale, i costi sono stati stimati attraverso i modelli lineari generalizzati con distribuzione Gamma e funzione log-link, includendo le seguenti covariate: sesso, età alla diagnosi, sede del tumore e trattamento elettivo. Le differenze nelle medie dei costi predetti sono state valutate attraverso l'analisi della varianza (ANOVA). I costi sono stati analizzati per fasi, definite in base al tempo rispetto all'inizio del trattamento: pre-trattamento, cioè dalla diagnosi all'inizio del trattamento; da 0 a 3 mesi dall'inizio del trattamento; da 4 a 12 mesi; da 12 a 24 mesi. Al fine di tener conto della sopravvivenza dei pazienti, il costo di ogni fase è stato pesato per la probabilità di essere vivo all'inizio di ogni fase, e quindi sommato [7].

Risultati. Il costo medio globale nei primi 24 mesi di trattamento è di €20.184 (intervallo di confidenza - IC - al 95%: €19.634-20.733), per un totale di oltre €4,4 milioni/anno. Il costo medio non varia rispetto al sesso e cresce al diminuire dello stato socio-economico (da €18.529 a €21.910 passando dalle aree con basso ad alto indice di deprivazione; p -trend=0,010). I costi medi globali variano significativamente per sede tumorale, trattamento elettivo e ri-trattamento per ricaduta di malattia. I risultati sono stati confermati in un sottogruppo di 292 pazienti per i quali era disponibile la stadiazione completa TNM; nei quali pazienti è inoltre emerso un costo minore per gli stadi I (€12.958) rispetto agli stadi III o IV (circa €26.000; $P<0,01$). L'analisi per fasi evidenzia un costo medio di circa €2.000 prima dell'inizio del trattamento. I costi hanno un picco nei primi 3 mesi di trattamento (€11.074; IC 95%: €10.810-11.338), seguito da un declino costante nelle fasi successive. Questo pattern mostra una considerevole eterogeneità rispetto al tipo di trattamento elettivo. Chirurgia e radio-chemioterapia adiuvante riportano il costo pre-trattamento più basso (rispettivamente €906 e €815), seguito da un rapido incremento nei 3 mesi successivi. Diversamente, le procedure di diagnostica, simulazione e preparazione del trattamento radioterapico alzano i costi pre-trattamento per radioterapia e radio-chemioterapia a circa €3.000. Diversamente dagli altri trattamenti, i costi per la radio-chemioterapia rimangono abbastanza stabili durante i primi 12 mesi di trattamento. La frequenza di un trattamento successivo al primo per mancata risposta o ricaduta varia in base alla sede del tumore e al trattamento elettivo. È stata, quindi, condotta un'analisi stratificata in base al ritrattamento. Come atteso, i pazienti con e senza ritrattamento presentano costi simili fino a 3 mesi; ma per i primi c'è un brusco aumento dei costi nel periodo successivo al terzo mese (Figura 1). Tale incremento è più marcato per i pazienti trattati inizialmente con radioterapia (da €7.988 a €17.759: +122%) a causa dei costi della chirurgia di salvataggio (Figura 1B). L'impatto di un secondo trattamento è più limitato per

i pazienti trattati inizialmente con chirurgia (+56%), radio-chemioterapia (+33%) e radio-chemioterapia adiuvante (+32%).

Conclusioni. Sebbene i risultati di questo studio possano essere soggetti a bias di informazione a causa della natura puramente amministrativa dei dati disponibili, essi forniscono una prima stima dei costi relativi al trattamento dei TTC. Nei primi 2 anni di trattamento, il costo diretto medio stimato è risultato di circa €20.000; tale costo è concentrato principalmente nel primo anno, con una notevole eterogeneità rispetto alla sede tumorale, allo stadio della malattia e al trattamento elettivo. È inoltre emerso l'impatto sul costo totale del trattamento successivo a quello elettivo. Ciò non sorprende, considerato che i pazienti con trattamento eradicante necessitano solo di sorveglianza. Uno studio precedente aveva già mostrato come un trattamento tempestivo sia associato ad una prognosi migliore, in particolare per i tumori agli stadi iniziali [8]. I risultati di questo studio supportano ulteriormente le strategie per la diagnosi e trattamento tempestivi, attuabili attraverso una accurata definizione dei PDTA. Il trattamento dei TTC agli stadi iniziali, quando un trattamento unimodale è ancora fattibile, può portare ad una riduzione dei costi per il trattamento, oltre che ad un vantaggio nella prognosi dei pazienti.

Bibliografia

1. Defourny N, Dunscombe P, Perrier L, et al. Cost evaluations of radiotherapy: What do we know? An ESTRO-HERO analysis. *Radiother Oncol* 2016; 12: 468-474.
2. Epstein JD, Knight TK, Epstein JB, et al. Cost of care for early- and late-stage oral and pharyngeal cancer in the California Medicaid population. *Head Neck* 2008; 30: 178-186.
3. Han S, Chen Y, Ge X, et al. Epidemiology and cost analysis for patients with oral cancer in a university hospital in China. *BMC Public Health* 2010; 10: 196.
4. Wissinger E, Griebisch I, Lungershausen J, et al. The economic burden of head and neck cancer: A systemic literature review. *Pharm Econ* 2014; 32: 865-882.
5. Divi V, Tao L, Whitemore A, Oakley-Girvan I. Geographic variation in Medicare treatment costs and outcomes for advanced head and neck cancer. *Oral Oncol* 2016; 61: 83-88.
6. Lairson DR, Wu CF, Chan W, et al. Medical care cost of oropharyngeal cancer among Texas patients. *Cancer Epidemiol Biomarker Prev* 2017; 26: 1-9. .
7. Barlow WE. Overview of methods to estimate the medical costs of cancer. *Med Care* 2009; 47: S33-S36.
8. Polesel J, Furlan C, Birri S, et al. The impact of time to treatment initiation on survival from head and neck cancer in north-eastern Italy. *Oral Oncol* 2017; 65: 175-182.

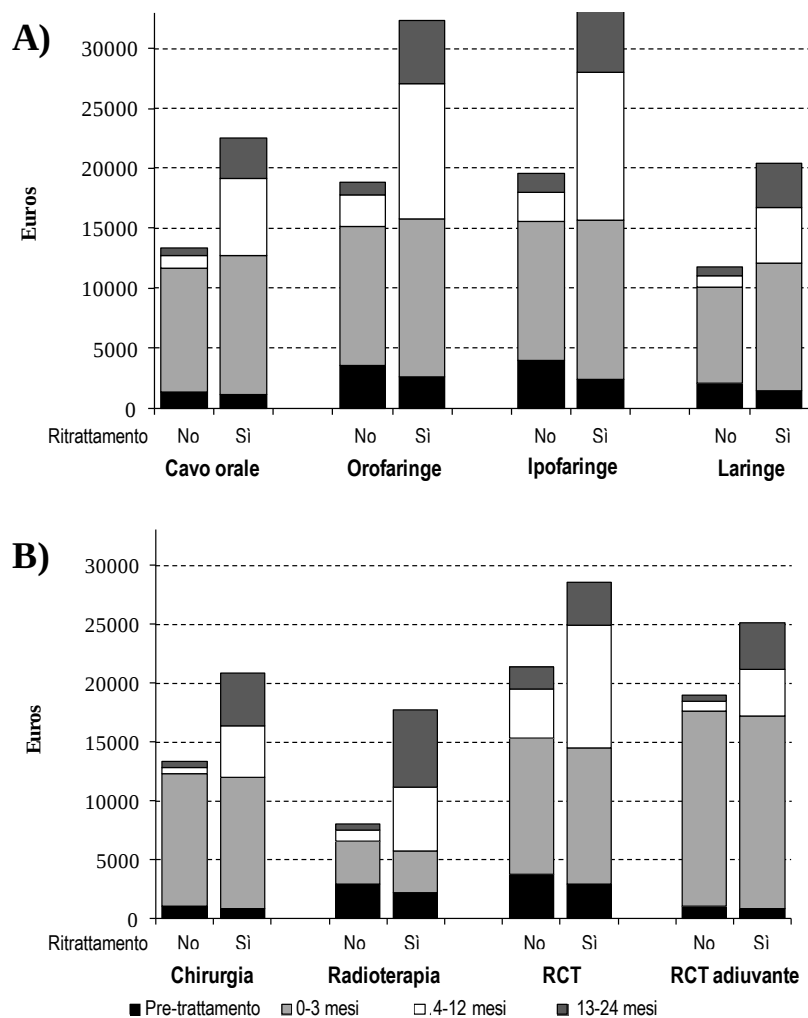


Figura 1. Stima dei costi diretti per il trattamento dei tumori del distretto testa-collo nei primi 24 mesi di trattamenti, per sede tumorale (A) e intervento elettivo (B).

COSTO-EFFICACIA DI UN PROGRAMMA DI SCREENING PER IL MELANOMA

Buja Alessandra¹, Rivera Michele², Girardi Giovanni¹, Vecchiato Antonella³, Rebba Vincenzo⁴, Pizzo Elena⁵, Chiarion Sileni Vanna³, Palozzo Angelo Claudio⁶, Montesco Maria³, Zorzi Manuel⁷, Sartor Gino⁸, Scioni Manuela⁹, Bolzan Mario⁹, Del Fiore Paolo³, Bonavina Maria Giuseppina³, Baldo Vincenzo¹, Rossi Carlo Riccardo^{2,3}

¹Dipartimento di Scienze Cardiologiche, Vascolari e Toraciche e Salute Pubblica, Università degli Studi di Padova, ²Dipartimento di Chirurgia, Oncologia e Gastroenterologia, Università degli Studi di Padova, ³Dipartimento di Oncologia, Istituto Oncologico Veneto, ⁴Dipartimento di Economia e Management "Marco Fanno", Università degli Studi di Padova, CRIEP (Centro di Ricerca Interuniversitario sull' Economia Pubblica), ⁵Department of Applied Health Research, University College London, UK, ⁶Dipartimento di Farmacia, Istituto Oncologico Veneto, ⁷Registro Tumori Regione Veneto, ⁸Dipartimento di Scienze della Salute, Università degli Studi di Firenze, ⁹Dipartimento di Scienze Statistiche, Università degli Studi di Padova

Introduzione. Il tasso di incidenza del melanoma è aumentato a livello mondiale di circa il 15% negli ultimi dieci anni. Il tasso di incremento dell'incidenza ha superato quello di qualsiasi altro cancro, ad eccezione del cancro del polmone nelle donne. Inoltre il progressivo aumento dei costi, soprattutto correlati all'introduzione dei nuovi farmaci per la cura dei pazienti negli stadi più avanzati del tumore, rende cruciale una valutazione economica per un'appropriata allocazione delle risorse.

Obiettivi. Lo scopo del presente studio è quello di verificare l'impatto di salute ed economico di un intervento di screening di popolazione per il melanoma, rispetto alle cure abituali, con orizzonte temporale di 25 anni, nell'era delle nuove terapie a bersaglio molecolare e dell'immunoterapia. La prospettiva adottata è quella del Servizio Sanitario Nazionale, considerando solo i costi diretti da esso sostenuti.

Metodi. A partire da un Whole Disease Model realizzato in un precedente studio che modella l'intero percorso diagnostico-terapeutico assistenziale (PDTA) per il melanoma, redatto dalla Rete Oncologica Veneta, è stato realizzato un modello di Markov con un orizzonte temporale di 25 anni, attraverso il supporto del software TreeAge Pro 2011 [1,3-5]. Il percorso "ideale" definito nel PDTA è stato quindi il punto di partenza per la realizzazione del modello analitico, ampiamente dettagliato, alla cui definizione hanno contribuito i costi associati a ciascuna attività diagnostica, stadiativa, terapeutica e di follow-up e le probabilità sia cliniche che di processo che descrivono l'iter dei pazienti durante la storia della malattia. I costi unitari di ciascuna procedura sono ricavati dal nomenclatore tariffario regionale per le prestazioni ambulatoriali e per i ricoveri ospedalieri. Inoltre, per le terapie complesse, sono stati creati pacchetti ad hoc, che tenessero conto, non solo del costo del farmaco ma anche di tutte le attività correlate alla sua somministrazione e monitoraggio. Le probabilità cliniche che popolano il modello sono state ottenute prevalentemente da un'attenta analisi della letteratura; nel caso in cui esse non fossero facilmente rilevabili in letteratura, sono state stimate a partire da un database clinico fornito dall'Istituto Oncologico Veneto nel periodo 2011-2014. La maggior parte delle probabilità di processo, invece, sono state ricavate dalle indicazioni del PDTA stesso.

Poiché il PDTA lascia alcune decisioni che coinvolgono delle specifiche procedure diagnostiche o terapeutiche alla discrezione dello specialista, si è ricorsi ad un'indagine di tipo Delphi alla quale sono stati invitati a partecipare gli esperti del Network Nazionale Italiano Melanoma. Per valutare il rapporto costo-efficacia di un intervento di screening, sono stati considerati due scenari alternativi: quello attuale, senza l'implementazione di alcun intervento di screening, e uno che preveda invece un intervento di screening di popolazione effettuato sia da medici di medicina generale che dermatologi. La strategia di screening qui sviluppata è stata derivata in larga misura dal progetto di screening, denominato SCREEN, realizzato tra il luglio 2003 e il giugno 2004 nella regione tedesca di Schleswig- Holstein [6-10]. Al progetto originario sono state introdotte delle modifiche al fine di rendere più compatibile l'intervento di screening con l'assetto organizzativo del Servizio Sanitario Nazionale italiano. Si è adottata una soglia pari a 25,000 €/ anno di vita guadagnato per determinare la costo-efficacia della campagna di screening [11]. Per determinare le variabili aventi il maggior impatto sulla costo-efficacia e per verificare la robustezza del modello si sono condotte una serie di analisi di sensitività ad una via e un'analisi di sensitività probabilistica, basata su 10,000 simulazioni. La nostra attenzione si è focalizzata sulle variabili relative allo screening, come ad esempio il tasso di partecipazione allo screening e la sensibilità/specificità dell'intervento. In particolare, i valori di queste variabili sono stati simulati per mezzo della distribuzione Beta, mentre si è ricorsi alla distribuzione di Dirichlet per simulare le probabilità dello stadio del tumore alla diagnosi.

Risultati. In un orizzonte temporale di 25 anni, adottando lo scenario di screening di popolazione, i pazienti con melanoma guadagnano 4 mesi di vita in media (da 13.28 a 13.61 anni di sopravvivenza). Inoltre il costo medio per caso trattato nello scenario di un intervento di screening corrisponde a 156,054.14 € invece di 170,942.77 € nello scenario attuale. L'intervento di screening si è dimostrato così essere dominante. Le analisi di sensibilità ad una via mostrano che la proporzione di casi di melanoma individuati all'interno del programma di screening e il tasso di partecipazione allo screening risultano essere le variabili che maggiormente contribuiscono alla variabilità del rapporto incrementale di costo-efficacia. Tutte le 10.000 simulazioni condotte nell'analisi di sensibilità probabilistica sono risultate essere costo- efficaci (considerando come valore soglia 25.000 € per anno di vita guadagnato) ed il 97,53% di queste indicava che la strategia di screening fosse dominante. L'intervallo di credibilità al 95% per l'ICER, costruito a partire dai percentili della distribuzione di Monte Carlo, era pari da -30.728,79 € a -114,82 € per anno di vita guadagnato.

Conclusioni. Un intervento di screening di popolazione per il melanoma è risultato essere dominante sullo scenario attuale. La robustezza delle stime è stata confermata dall'analisi di sensitività probabilistica. I risultati del presente studio suggeriscono di considerare l'opportunità di pianificare una campagna di screening per il melanoma a livello regionale.

Bibliografia

- [1] Buja A, Sartor G, Scioni M, et al. Estimation of direct melanoma-related costs by disease stage and by phase of diagnosis and treatment according to clinical guidelines. *Acta derm Venereol* 2018 Feb 7;98(2):218 -224.
- [2] Pil L, Hoorens I, Vossaert K, et al. Cost-effectiveness and budget effect analysis of a

- population -based skin cancer screening. JAMA Dermatol 2017 Feb;153(2):147-153.
- [3] Tappenden P, Chilcott J, Brennan A, et al. Whole disease modeling to inform resource allocation decisions in cancer: a methodological framework. Value Health 2012 Dec;15(8):1127 -36.
- [4] NCCN Melanoma Guidelines. Available from: https://www.nccn.org/store/login/login.aspx?ReturnURL=https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/PDF/melanoma.pdf
- [5] Rete Oncologica Veneta, PDTA per pazienti af fetti da melanoma. Available from: <https://salute.regione.veneto.it/web/rov/pdta-melanoma>
- [6] Breitbart EW, Waldmann A, Nolte S, et al. Systematic skin cancer screening in Northern Germany. J Am Acad Dermatol 2012 Feb;66(2):201-11.
- [7] Waldmann A, Nolte S, Weinstock MA, et al. Skin cancer screening participation and impact on melanoma incidence in Germany – an observational study on incidence trends in regions with and without population -based screening. Br J Cancer 2012 Feb;106(5):970-4.
- [8] Waldmann A, Nolte S, Geller AC, et al. Frequency of excisions and yields of malignant skin tumours in a population-based screening intervention of 360,288 whole-body examinations. Arch Dermatol 2012 Aug;148(8):903-10.
- [9] Hübner J, Waldmann A, Geller AC, et al. Interval cancers after skin cancer screening: incidence, tumour, characteristics and risk factors for cutaneous melanoma. Br J Cancer 2017 Jan;116(2):253-9.
- [10] Eisemann N, Waldmann A, Katalinic A. Inzidenz des malignen Melanoms und Veränderung der stadienspezifischen Inzidenz nach Einführung eines Hautkrebsscreenings in Schleswig-Holstein. Bundesgesundheitsblatt – Gesundheitsforschung – Gesundheitsschutz 2014;57(1):77-83.
- [11] Claxton K, Martin S, Soares M, et al. Methods for the estimation of the National Institute for Health and Care Excellence cost.effectiveness threshold. Health Technol Assess 2015 Feb;19(14):1 -503.

Sala Marconi

**PERCORSI DI CURA:
ESITI E METODI STATISTICI DI VALUTAZIONE**

Introducono e moderano

Miriam Isola

Università degli Studi di Udine

Mirko Di Martino

Dipartimento di Epidemiologia, ASL Roma 1, SSR Lazio, Roma

ADERENZA AD ANTIDEPRESSIVI E MORTALITÀ IN PAZIENTI ANZIANI CARDIOPATICI: RISULTATO DI UNO STUDIO MULTICENTRICO ITALIANO

Biffi Annalisa^{1,2}, Scotti Lorenza^{1,2}, Rea Federico^{1,2}, Lucenteforte Ersilia³, Chinellato Alessandro⁴, Vetrano Davide Liborio⁵⁻⁶, Vitale Cristiana⁷, Agabiti Nera⁸, Sultana Janet⁹, Roberto Giuseppe¹⁰, Mugelli Alessandro³, Corrao Giovanni^{1,2}, on the behalf of the the Italian Group for Appropriate Drug prescription in the Elderly (I-GrADE)¹¹

¹Centro nazionale di Healthcare Research & Pharmacoepidemiology, Italia, ²Università degli studi di Milano-Bicocca, ³Università degli studi di Firenze, ⁴ULSS 9 Treviso, ⁵Università cattolica Sacro Cuore, Roma, ⁶Istituto Karolinska e Università di Stoccolma, Svezia, ⁷IRCCS San Raffaele Pisana, Roma, ⁸ASL 1 Roma, ⁹Università degli studi di Messina, ¹⁰ARS Toscana, Firenze, ¹¹I-GrADE (progetto finanziato da AIFA-FARM9LBBBL): Nera Agabiti⁸, Claudia Bartolini¹⁰, Roberto Bernabei⁵, Alessandra Bettiol³⁻⁴, Stefano Bonassi⁷, Achille Patrizio Caputi⁹, Silvia Cascini⁸, Alessandro Chinellato⁴, Francesco Cipriani¹⁰, Giovanni Corrao¹⁻², Marina Davoli⁸, Massimo Fini⁷, Rosa Gini¹⁰, Francesco Giorgianni⁹, Ursula Kirchmayer⁸, Francesco Lapi¹⁰, Niccolò Lombardi³, Ersilia Lucenteforte³, Alessandro Mugelli³, Graziano Onder⁵, Federico Rea¹⁻², Giuseppe Roberto¹⁰, Chiara Sorge⁸, Michele Tari⁹, Gianluca Trifirò⁹, Alfredo Vannacci³, Davide Liborio Vetrano⁵⁻⁶, Cristiana Vitale⁷

Introduzione. Oggigiorno la depressione rappresenta un serio problema di salute pubblica poiché colpisce più di 350 milioni di persone in tutto il mondo e fino ad un quarto della popolazione europea [1]. La prevalenza della sindrome depressiva è in continuo aumento con l'avanzare dell'età ed è elevata soprattutto tra i soggetti che presentano altre patologie [2-3]. Ad esempio, quasi il 50% delle persone affette da patologia cardiovascolare (CV) sperimentano almeno una volta disturbi depressivi. Un adeguato trattamento con antidepressivi (AD) potrebbe ridurre l'onere della morbidità e mortalità. Sebbene la letteratura riporti risultati contrastanti sulla relazione tra l'uso di farmaci AD ed il rischio di decesso [4-7], i soggetti affetti da patologia CV che aderiscono al trattamento AD sembrano beneficiare della terapia farmacologica, mostrando una ridotta mortalità [8-10]. L'impatto che l'aderenza alla terapia con AD ha sulla mortalità rappresenta quindi un'interessante quesito in ambito clinico, in particolare in una popolazione di soggetti anziani con precedente ricovero CV.

Obiettivi. Valutare l'ipotesi che una migliore aderenza al trattamento con AD possa ridurre la mortalità in una popolazione di anziani cardiopatici utilizzando i dati provenienti dai database sanitari amministrativi delle unità partecipanti al progetto I-GrADE. Obiettivo secondario è quello di valutare come si modifica l'impatto dell'aderenza ad AD sulla mortalità rispetto all'uso/aderenza a determinati cotrattamenti CV (antidiabetici, antiipertensivi, ipolipemizzanti e altri farmaci CV).

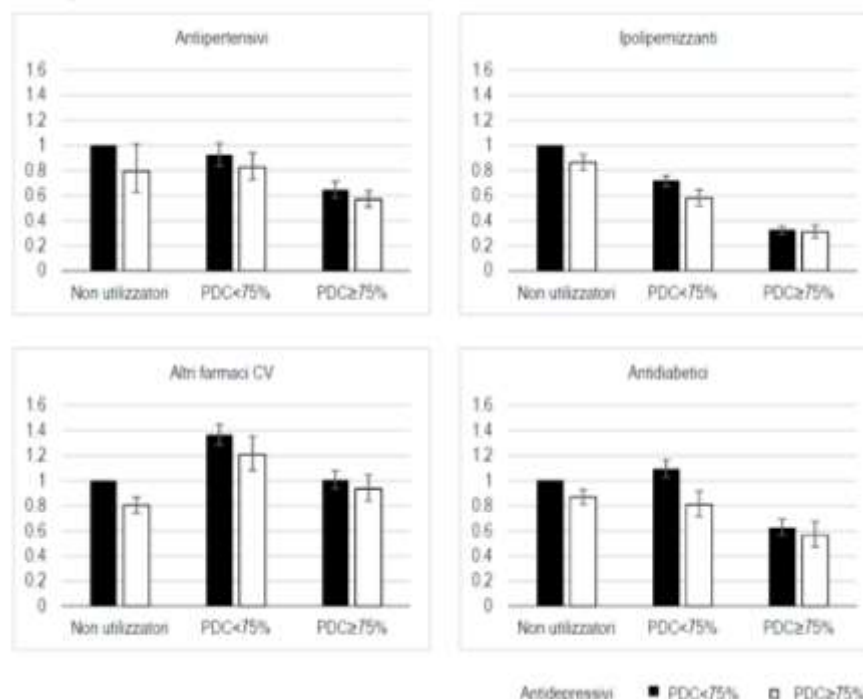
Metodi. I dati utilizzati per il presente studio sono stati ottenuti dai database sanitari di cinque unità territoriali italiane che aderiscono al programma I-GrADE (Italian Group for Appropriate Drug prescription in the Elderly), finanziato dall'Agenzia Italiana del Farmaco

(AIFA), che si poneva l'obiettivo di valutare l'appropriatezza prescrittiva in pazienti anziani affetti da patologia CV. Le unità territoriali partecipanti consistono in tre regioni (Lazio, Lombardia, Toscana) e due aziende sanitarie locali (Caserta, Treviso). I dati di circa 21 milioni di beneficiari del Servizio Sanitario Nazionale (SSN) residenti in queste aree (quasi il 35% della popolazione italiana) sono contenuti nei corrispondenti database. Al fine di raccogliere le informazioni relative alle prestazioni sanitarie erogate, il SSN ha regolamentato un sistema di banche dati che include: (1) un archivio dei soggetti residenti, il quale riporta dati demografici (come età, genere) e amministrativi, oltre che la data di inizio e termine in qualità di beneficiario dei servizi sanitari (data di nascita/immigrazione e morte/emigrazione); (2) un database riguardante i ricoveri ospedalieri, comprese le informazioni sulla diagnosi primaria e fino a cinque condizioni associate e procedure codificate secondo la Classificazione Internazionale delle Patologie (ICD9); (3) un database contenente tutte le prescrizioni rimborsate dal SSN e codificate secondo il sistema di Classificazione Anatomico Terapeutico e Chimico (ATC). Per ogni assistito, è possibile mettere in relazione tutte le informazioni contenute nei diversi flussi mediante un codice identificativo univoco. Al fine di preservare la privacy, il codice identificativo originale è stato sostituito con un codice criptato. I beneficiari del SSN (i) residenti nelle unità territoriali nominate sopra, (ii) con almeno 65 anni di età, (iii) con ricovero per patologia CV (scompenso cardiaco, aritmia, malattie cerebrovascolari o cardiopatia ischemica) tra l'1/1/2008 e il 31/12/2010, sono stati inclusi nella coorte. La data di dimissione del primo ricovero CV verificato in questo intervallo di tempo è stata definita come data di ingresso nella coorte. I soggetti sono stati esclusi se non registrati presso il SSN nei tre anni antecedenti l'ingresso in coorte (per una valutazione delle covariate e applicazione dei criteri di esclusione) e con almeno sei mesi di follow-up (per apprezzare un adeguato tempo di esposizione ai farmaci di interesse). Da questa coorte iniziale sono stati ulteriormente esclusi i soggetti che, nei tre anni antecedenti l'ingresso, (i) avevano ricevuto almeno una prescrizione di antineoplastico o con diagnosi di cancro, al fine di escludere i pazienti più fragili, (ii) avevano ricevuto almeno una prescrizione di AD, e (iii) coloro che non avevano fatto uso di AD nell'anno successivo il reclutamento, così da considerare i nuovi utilizzatori di AD [11-12]. I pazienti sono stati seguiti dalla prima prescrizione di AD fino al verificarsi di uno dei seguenti eventi: evento in studio (morte), emigrazione, segni di cancro o termine del periodo di studio, definito dal termine della disponibilità dei dati di ciascuna delle unità territoriali partecipanti al progetto (31 Dicembre 2011 per Lazio, 31 Dicembre 2012 per Lombardia, Toscana e Caserta e 31 Dicembre 2014 per Treviso). *Definizione dell'evento* La data di morte verificatasi durante il follow-up è stata definita come *data indice* la cui causa non è stata considerata data la mancata registrazione di essa per la maggior parte delle unità partecipanti. *Aderenza ai farmaci* Sono state identificate tutte le prescrizioni dispensate ai membri della coorte durante il follow-up, la cui copertura è stata valutata considerando la "dose definita giornaliera" o "dose di mantenimento giornaliera media di un farmaco utilizzato per la sua indicazione principale nell'adulto" [13-14]. Per prescrizioni sovrapposte, è stato ipotizzato il completamento della prima prescrizione rispetto all'inizio della successiva. Nel caso in cui l'intervallo di tempo tra il termine di una prescrizione e la seguente fosse ≤ 30 giorni, è stata assunta ininterrotta la copertura farmacologica. L'aderenza è stata misurata come il rapporto tra il numero cumulato di giorni in cui il farmaco era disponibile e i giorni del follow-up (o proporzione di giorni coperti, PDC) [15]. I membri della coorte sono stati classificati a seconda del livello di aderenza, considerando come cut-off il 75% [16]. *Identificazione delle covariate.* Per ogni membro della coorte

sono stati identificati alcuni potenziali fattori confondenti. Tra questi, caratteristiche al baseline come età, genere, classe di primo AD prescritto (inibitori selettivi della serotonina SSRI, farmaci triciclici, altri AD), principale diagnosi CV di reclutamento, comorbidità, l'indice di comorbidità di Charlson [17], e farmaci dispensati nell'anno antecedente il reclutamento (calcolando uno score di polifarmacia con categorie 0, 1-4, 5-9, ≥ 10 prescrizioni) e durante il follow-up – considerando i livelli di aderenza ai cotrattamenti (antidiabetici, antiipertensivi, ipolipemizzanti e altri farmaci CV). *Analisi statistica* È stato utilizzato un modello di Cox per stimare gli Hazard Ratio (HR), i relativi Intervalli di Confidenza (IC) al 95%, di mortalità in relazione ai livelli di aderenza al trattamento con AD, aggiustati per diversi fattori. In più, è stato valutato il rischio di morte considerando congiuntamente l'aderenza ad AD e l'utilizzo di altri cotrattamenti. L'uso di altri farmaci è stato definito con le seguenti categorie: non uso, bassa e alta aderenza. Per questa analisi, i soggetti con bassa aderenza ad AD e non utilizzatori di altri farmaci sono stati considerati come gruppo di riferimento. Sono state impiegate variabili tempo-dipendenti per poter considerare la natura cumulativa e variabile dell'aderenza ai farmaci.

Risultati. È stata ottenuta una coorte di 29,845 soggetti tra le cinque unità territoriali, che ha generato 7,882 decessi. Solo il 20% dei pazienti ha aderito al trattamento con AD durante il follow-up. I soggetti meno aderenti alla terapia AD (i) erano più anziani rispetto ai più aderenti alla terapia, (ii) inizialmente trattati in monoterapia con SSRI o altri AD, (iii) presentavano un miglior profilo clinico e (iv) facevano uso di più cotrattamenti. Al contrario, durante il follow-up questi sono stati meno aderenti all'utilizzo dei cotrattamenti. È stata rilevata una riduzione della mortalità tra i pazienti con elevata aderenza ad AD pari al 16% (95% CI, 11% - 21%) rispetto a coloro che erano meno aderenti alla terapia AD, in particolare i soggetti reclutati per patologia cerebrovascolare hanno mostrato una riduzione pari al 24%.

La figura riporta gli HR e i corrispondenti IC 95% circa l'azione combinata dell'uso di AD (due livelli di aderenza) e di cotrattamenti (non uso e due livelli di aderenza) rispetto al rischio di morte durante il follow-up.



L'azione protettiva scaturita dall'elevata aderenza ad AD è più pronunciata tra i soggetti non utilizzatori o con un basso livello di aderenza ai cotrattamenti rispetto ai pazienti con alta aderenza. Infatti, rispetto ai meno aderenti ad AD, i soggetti con elevata aderenza hanno mostrato una riduzione della mortalità del 21%, 9% e 8%, 14%, 13% e 1%, 20%, 15% e 7%, 13%, 28% e 6% rispettivamente nelle categorie di non utilizzatori, bassa o elevata aderenza ad antiipertensivi, ipolipemizzanti, altri farmaci CV, antidiabetici.

Conclusioni. Lo studio basato su dati "real-world" ha considerato anziani che hanno iniziato il trattamento con AD a seguito di un ricovero CV. Soggetti con elevata aderenza al trattamento AD hanno mostrato una riduzione della mortalità pari al 16%. Inoltre, lo studio ha mostrato come una migliore aderenza alla terapia AD possa ridurre la mortalità, soprattutto tra i non utilizzatori di cotrattamenti CV (antidiabetici, antiipertensivi, ipolipemizzanti o altri farmaci CV). Infine, l'effetto benefico derivante dall'elevata aderenza ad AD è stato principalmente evidenziato tra i pazienti reclutati per patologia cerebrovascolare. Questo ampio studio di popolazione evidenzia come un aumento della sopravvivenza possa essere garantito dalla continuità della terapia con AD in anziani cardiopatici.

Bibliografia

- [1] Depression. A Global Public Health Concern. http://www.who.int/mental_health/ (2017). Accessed 28 Sep 2017.
- [2] Kingstone T., Burroughs H., Bartlam B. et al., Developing a community-based psycho-social intervention with older people and third sector workers for anxiety and depression: a

- qualitative study. *BMC Fam Pract.*, 2017 Jul;18(1):77.
- [3] Moussavi S., Chatterji S., Verdes E. et al., Depression, chronic disease and decrements in health. Results from the world health surveys. *Lancet.*, 2007 Sep;370(9590):851-8.
- [4] O'Connor C.M., Jiang W., Kuchibhatla M. et al., Antidepressant use, depression, and survival in patients with heart failure. *Arch Intern Med.*, 2008 Nov;168(20):2232-7.
- [5] Brouwers C., Christensen S.B., Damen N.L., et al., Antidepressant use and risk for mortality in 121,252 heart failure patients with or without a diagnosis of clinical depression. *Int J Cardiol.*, 2016 Jan;203:867-73. [6] Sherwood A., Blumenthal J.A., Trivedi R., et al., Relationship of depression to death or hospitalization in patients with heart failure. *Arch Intern Med.*, 2007 Feb;167(4):367-73.
- [7] Diez-Quevedo C., Lupon J., Gonzalez B., et al., Depression, antidepressants, and long-term mortality in heart failure. *Int J Cardiol.*, 2013 Aug;167(4):1217-25.
- [8] Scherrer J.F., Chrusciel T., Garfield L.D., et al., Treatment-resistant and insufficiently treated depression and all-cause mortality following myocardial infarction. *Br J Psychiatry.*, 2012 Feb;200(2):137-42.
- [9] Krivoy A., Balicer R.D., Feldman B., et al., Adherence to antidepressant therapy and mortality rates in ischaemic heart disease: cohort study. *Br J Psychiatry.*, 2015 Apr;206(4):297-301.
- [10] Krivoy A., Stubbs B., Balicer R.D., et al., Low adherence to antidepressants is associated with increased mortality following stroke: A large nationally representative cohort study. *Eur Neuropsychopharmacol.*, 2017 Oct;27(10):970-76.
- [11] Corrao G., Ghirardi A., Segafredo G., et al., User-only design to assess drug effectiveness in clinical practice: application to bisphosphonates and secondary prevention of fractures. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.*, 2014 Aug;23(8):859-67.
- [12] Ray W.A., Evaluating medication effects outside of clinical trials: new-user designs. *Am J Epidemiol.*, 2003 Nov;158(9):915-20.
- [13] WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. <https://www.whocc.no/>. Accessed August 2017.
- [14] Haukka J., Arffman M., Partonen T., et al., Antidepressant use and mortality in Finland: a register- linkage study from a nationwide cohort. *Eur J Clin Pharmacol.*, 2009 Jul;65(7):715-20.
- [15] Andrade S.E., Kahler K.H., Frech F., et al., Methods for evaluation of medical adherence and persistence using automated databases. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.*, 2006 Aug;15(8):565-74.
- [16] Lapi F., Nicotra F., Scotti L., et al., Use of antidepressant serotonergic medications and cardiac valvulopathy: a nested case-control study in the health improvement network (THIN) database. *Br J Clin Pharmacol.*, 2012 Sep;74(3):536-44.
- [17] Charlson M.E., Charlson R.E., Peterson J.C., et al., The Charlson comorbidity index is adapted to predict costs of chronic disease in primary care patients. *J Clin Epidemiol.*, 2008 Dec;61(12):1234-40.

IL PROGETTO PIRP PER LA PREVENZIONE DELLA INSUFFICIENZA RENALE PROGRESSIVA IN REGIONE EMILIA-ROMAGNA

Santoro Antonio¹, Mandreoli Marcora², Gibertoni Dino³, Rucci Paola³, a nome dei partecipanti al progetto PIRP della Regione Emilia-Romagna

¹UO Nefrologia, Dialisi e Ipertensione, Policlinico S.Orsola-Malpighi, Bologna, ²UO Nefrologia e Dialisi, Ospedale S.Maria della Scaletta, Imola, ³Dipartimento di Scienze Biomediche e Neuromotorie, Università di Bologna

Introduzione. La Malattia Renale Cronica (MRC) ha una incidenza a livello mondiale a carattere epidemico, con frequenze nella popolazione generale che vanno dal 7 al 15% nei vari paesi[1]. L'assorbimento di risorse finanziarie nei percorsi assistenziali dei vari stadi della MRC varia dai 6.000 euro annui negli stadi iniziali ai 45.000-50.000 euro nella fase della dialisi cronica[2]. Da queste premesse nasce l'esigenza di identificazione precoce della malattia e dello sviluppo di percorsi diagnostico-assistenziali utili a seguire le varie fasi della MRC, con l'obiettivo di rallentare la progressione della malattia e di conseguenza evitare o ritardare il raggiungimento della sua fase terminale e della terapia sostitutiva con dialisi o trapianto renale. Con questa ottica, la Regione Emilia-Romagna sin dal 2004, dopo aver constatato l'aumento della prevalenza della malattia renale cronica (MRC) associata all'invecchiamento e all'aumento della sopravvivenza nella popolazione, ha dato vita ad un progetto di Prevenzione della Insufficienza Renale Progressiva denominato progetto PIRP[3]. La prima fase del progetto è consistita nel formare i medici di base (MMG) all'identificazione delle persone a rischio di MRC e all'implementazione di strategie di intervento efficaci nel prevenire la MRC o ritardarne la progressione. Nella seconda fase del progetto le unità operative (UO) di Nefrologia degli ospedali dell'Emilia-Romagna hanno aperto ambulatori dedicati per fornire una valutazione approfondita e un'assistenza personalizzata ai pazienti con MRC inviati loro dai MMG. Il protocollo del progetto definisce le caratteristiche dei pazienti che possono essere reinviati ai MMG, quelli che vanno seguiti negli ambulatori nefrologici dedicati oppure quelli che possono essere co-gestiti tramite protocolli terapeutico assistenziali condivisi. Per monitorare il progetto è stato realizzato un Registro online che permette di seguire le tappe evolutive della MRC nei singoli pazienti. Il Registro PIRP raccoglie la più ampia coorte di pazienti MRC in Italia e in Europa[4], e questo la rende ideale per studi basati su confronti internazionali e come modello per i registri nazionali.

Obiettivi. L'obiettivo di questo studio è di verificare l'efficacia pratica del progetto PIRP, valutandone i principali esiti clinici e le caratteristiche dei pazienti MRC in base al loro anno di reclutamento nel progetto. L'ipotesi di ricerca, volta a verificare empiricamente gli obiettivi del progetto PIRP, è che la progressiva diffusione del progetto sul territorio regionale abbia favorito la presa in carico precoce dei pazienti e la riduzione dell'incidenza degli esiti clinici, in modo particolare il ricorso al trattamento dialitico.

Metodi. In questo studio prospettico la popolazione è costituita dai pazienti con MRC arruolati nel progetto PIRP dal 1.04.2004 al 30.06.2018, dei quali si sono valutate le variazioni per anno di reclutamento delle principali caratteristiche cliniche e demografiche. Si è inoltre valutata a 5 anni dal reclutamento la sopravvivenza dei pazienti

PIRP rispetto all'esito RRT (Renal Replacement Therapy, ovvero dialisi o trapianto) e rispetto alla mortalità. Queste analisi sono circoscritte ai pazienti reclutati fino al 31.12.2011, essendo il dato dell'ingresso in dialisi ottenuto dal Registro Italiano Dialisi e Trapianto attualmente aggiornato al 31.12.2016. Per l'analisi della mortalità, l'eventuale esito RRT non ha determinato la censura del soggetto. Nello specifico si sono calcolate, nei sottogruppi di pazienti identificati in base all'anno di reclutamento, le probabilità di sopravvivenza non aggiustate secondo la formula di Kaplan-Meier e le corrispondenti probabilità aggiustate per età, variazione di filtrato glomerulare (VFG) basale e per presenza di comorbidità cardio-vascolari, stimate mediante un modello di *flexible parametric survival*. I dati della presenza di comorbidità cardio-vascolari sono stati ricavati dalle schede di dimissione ospedaliera dei ricoveri dei pazienti PIRP nel periodo 2000-2016. Le stime di sopravvivenza aggiustate sono state ottenute per quattro pazienti 'tipo' che rappresentano quattro diversi gradi di rischio per gli esiti dei pazienti MRC, definiti dalla presenza di comorbidità cardio-vascolari e dalla combinazione di due diversi valori di età (65 e 75 anni) e di VFG basale (20 e 30 mL/min per 1.73 m², corrispondenti rispettivamente a insufficienza renale cronica di stadio grave e di stadio medio-grave).

Risultati. Il registro implementato per raccogliere i dati demografici e clinici dei pazienti includeva, al 30 giugno 2018, 26.211 pazienti affetti da MRC, con un follow-up mediano di 24,5 mesi. Nel corso dei 14 anni di attività del progetto PIRP i pazienti incidenti hanno mostrato, alla loro prima visita, un aumento dell'età media da 71,0 a 74,2 anni e un aumento del VFG medio da 30,56 a 36,52 mL/min/1,73m². L'implementazione e l'arrivo a regime del progetto ha visto ridursi il numero di pazienti che annualmente arrivano al trattamento dialitico in Emilia-Romagna: il tasso di incidenti in dialisi per 100.000 residenti è passato da 18,6 nel 2006 a 16,6 nel 2016, a cui corrispondono in termini assoluti circa 100 unità in meno. La probabilità di sopravvivenza a 5 anni per l'esito RRT non aggiustata (Fig.1) ha oscillato attorno a 0,800 per i pazienti reclutati nei primi tre anni, dal 2004 al 2006, per poi migliorare decisamente e progressivamente fino al 2010, quando è risultata pari a 0.907. La traiettoria ottenuta con l'aggiustamento per età e VFG basale mostra una crescita piuttosto regolare dal 2005 al 2010, con una leggera inversione nel 2011. In particolare, il paziente-tipo di 65 anni, 20 mL/min/1,73 m² di VFG e con comorbidità cardio-vascolari è quello che mostra i valori inferiori della probabilità di sopravvivenza all'esito RRT ma anche il suo maggiore incremento, crescendo da 0,473 nel 2005 a 0,601 nel 2010. La probabilità di sopravvivenza complessiva rispetto alla mortalità non aggiustata ha mostrato una flessione nei primi tre anni e una successiva costante ripresa fino al 2011 in cui ha registrato il valore di 0.647. Questo trend non viene evidenziato nella traiettoria delle probabilità di sopravvivenza aggiustate, che dal 2005 in poi si sono mantenute stabili su valori superiori a 0.500 per il paziente-tipo con 65 anni, funzionalità renale molto compromessa e comorbidità vascolari.

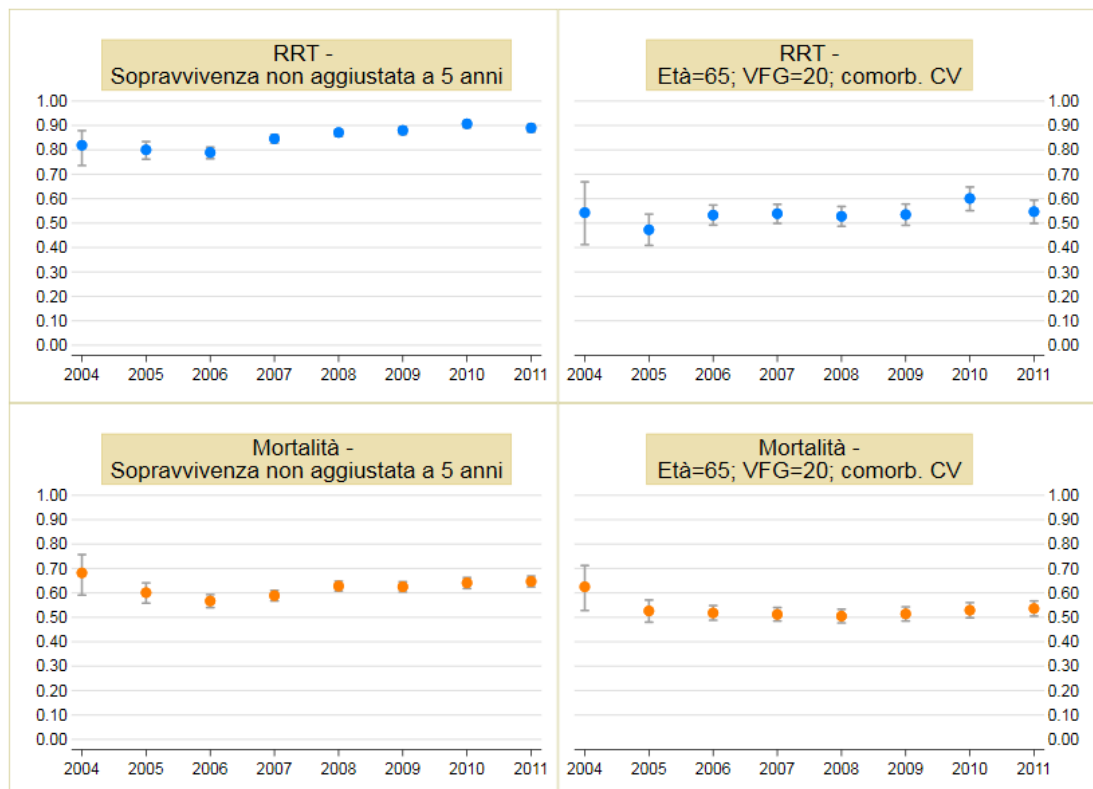


Fig.1: Sopravvivenza stimata a 5 anni per anno di reclutamento nel progetto PIRP. Nella riga superiore: sopravvivenza RRT (dialisi + trapianto) non aggiustata (a sx) e aggiustata per età=65anni, VFG=20 mL/min e presenza di comorbidità cardio-vascolari (a dx). Nella riga inferiore: sopravvivenza alla mortalità non aggiustata (a sx) e aggiustata per età=65anni, VFG=20 mL/min e presenza di comorbidità cardio-vascolari (a dx).

Conclusioni. I risultati dello studio forniscono evidenze a supporto dell'efficacia del progetto PIRP nella prevenzione secondaria della MRC. La sensibilizzazione dei MMG e degli altri specialisti verso una migliore e più tempestiva individuazione dei pazienti che presentano alterazioni della funzione renale ha consentito nel tempo un reclutamento di pazienti con funzionalità renale maggiormente conservata. Questo ha comportato un aumento della sopravvivenza rispetto alla perdita completa della funzionalità renale nei pazienti che entrano nel progetto. Il progetto ha quindi un importante impatto in termini di salute pubblica, di qualità della vita dei pazienti con MRC e di contenimento della spesa sanitaria, per effetto della dilazione dei trattamenti sostitutivi.

Bibliografia

1. Hill NR, Fatoba ST, Oke JL, et al. Global prevalence of chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis. PLoS One, 2016; 11:e0158765. doi: 5524 [pii]

2. Santoro A. La Malattia Renale Cronica in Italia, i numeri e i costi. 2016
Mar 16; Sanità24 - Il Sole 24 Ore
3. Giunta Regionale Emilia-Romagna, Delibera n.696 del 14/05/2018 Definizione del percorso diagnostico terapeutico assistenziale del paziente con insufficienza renale cronica nella regione Emilia-Romagna - Strutturazione progetto Prevenzione Insufficienza Renale Progressiva (PIRP).
4. Brück K, Jager KJ, Zoccali C, et al. Different rates of progression and mortality in patients with chronic kidney disease at outpatient nephrology clinics across Europe. *Kidney Int*, 2018; 93:1432–1441. doi: 10.1016/j.kint.2018.01.008

DIVERSI APPROCCI STATISTICI PER VALUTARE IN UNO STUDIO RETROSPETTIVO L'IMPATTO DEL TIPO DI VALVOLA AORTICA SUGLI ESITI DEI PAZIENTI: METODO TRADIZIONALE E UTILIZZO DEI PROPENSITY SCORE

Battistella Claudio¹, Lechiancole Andrea², Sponga Sandro², Livi Ugolino², Isola Miriam¹

¹Dipartimento di Area Medica, Università degli Studi di Udine, ²Dipartimento Cardioracico, Azienda Sanitaria Universitaria Integrata di Udine

Introduzione. La sostituzione della radice aortica mediante l'impianto di una protesi valvolare aortica inclusa in una protesi vascolare, con il reimpianto delle coronarie (tecnica di Bentall) [1], viene attualmente considerata come la procedura di scelta per il trattamento di aneurismi della radice aortica, associati o meno a valvulopatia aortica [2]. Dalla recente letteratura, si evince come nei pazienti più anziani vengano preferite protesi valvolari biologiche rispetto a quelle meccaniche, al fine di ridurre possibili effetti collaterali dovuti alla terapia anticoagulante [3]. Tuttavia, non è ancora stato dimostrato in modo definitivo un vantaggio a lungo termine nell'utilizzo di un tipo di protesi rispetto all'altro per quanto riguarda l'intervento di Bentall [4]. L'impiego di condotti valvolati meccanici ha infatti dimostrato risultati eccellenti negli anni, sia considerando la stabilità della procedura chirurgica, sia osservando la relativa libertà da eventi avversi nel lungo periodo [5].

Obiettivi. L'obiettivo dello studio multicentrico è stato quello di valutare retrospettivamente l'impatto del tipo di condotto valvolato, biologico o meccanico, sulla sopravvivenza e libertà da complicanze in pazienti con più di 65 anni operati tra il maggio 2000 e il maggio 2015 utilizzando approcci statistici diversi.

Metodi. I dati di 282 pazienti sottoposti ad intervento di Bentall in 4 centri italiani, 173 con condotto valvolato biologico (VB) e 109 con condotto valvolato meccanico (VM), sono stati analizzati presso la sezione di Statistica del Dipartimento di area medica dell'Università di Udine. L'indicazione principale all'intervento era la malattia valvolare aortica associata alla dilatazione dell'aorta ascendente o della radice aortica; sono stati esclusi i pazienti con dissezione aortica o endocardite distruttiva della radice aortica. I dati sono stati raccolti in modo retrospettivo dalla documentazione clinica pre-operatoria, intraoperatoria e al follow-up. Gli outcomes considerati sono stati: sopravvivenza complessiva (OS), definita tempo dall'intervento alla morte per qualsiasi causa; libertà da eventi avversi maggiori (EAM), definita come tempo dall'intervento alla prima manifestazione di infarto miocardico, evento cerebrovascolare maggiore, necessità di ricovero legato alla valvola o morte per ogni causa. L'OS e la libertà da EAM sono state stimate usando la tecnica di Kaplan-Meier. L'associazione tra caratteristiche pre-operatorie e intraoperatorie dei pazienti e gli outcomes è stata stimata utilizzando il modello di regressione di Cox, dopo aver verificato l'assunto della proporzionalità dei rischi. Trattandosi di uno studio retrospettivo, i due gruppi di pazienti (VB e VM) differivano per alcune caratteristiche (età, eziologia, esecuzione di concomitante bypass coronarico, fibrillazione atriale, punteggio NYHA, tempo di circolazione extracorporea durante l'intervento, tempo di clampaggio aortico, arresto circolatorio durante

l'intervento) che potevano influire sugli outcomes. Per tener conto di queste differenze l'analisi è stata affrontata con due approcci: l'approccio classico, che utilizza la regressione multipla di Cox aggiustando per i potenziali fattori confondenti e l'approccio che prevede l'utilizzo dei propensity score (PS). Per la stima dei PS è stato usato il modello di regressione logistica. Una volta stimati i PS, sono stati applicati 3 metodi diversi per l'aggiustamento [6]: a) la popolazione è stata stratificata in 5 e 10 gruppi in base al PS e tale stratificazione è stata usata come covariata insieme al tipo di valvola nel modello di Cox; b) i PS sono stati inseriti come covariata nel modello di Cox multivariato; c) utilizzando i PS sono stati selezionati due sottogruppi di pazienti, trattati rispettivamente con VB e VM, con prevalenza dei fattori di rischio pre-operatori e intraoperatori relativamente ben bilanciata. Il metodo usato per effettuare il PS-matching tra i due gruppi è stato il single nearest-neighbour, con appaiamento 1:1. La massima differenza consentita tra i PS ("caliper") è stata 0,03.[7]

Risultati Le caratteristiche sbilanciate (VB vs VM) al baseline erano: età mediana e range interquartile (72 anni [69 – 76] vs 70 [67 – 73]; $p<0,001$); fibrillazione atriale preoperatoria (5,2% vs 16,5%; $p=0,002$); malattia coronarica (32,4% vs 19,3%; $p=0,02$); NYHA ≥ 3 (27,8% vs 47,8%; $p=0,001$); tipo di malattia della valvola aortica – rigurgito (53,8% vs 67,0%) – stenosi (26,6% vs 24,8%) – normale (27,2% vs 25,7%) ($p=0,02$). Le caratteristiche intraoperatorie sbilanciate (VB vs VM) erano: esecuzione di concomitante bypass coronarico (28,9% vs 13,8%; $p=0,003$); tempo mediano di circolazione extracorporea e range interquartile (201 min [167 – 239] vs 186 min [130 – 237]; $p=0,006$); durata mediana del clampaggio aortico e range interquartile (160 min [130 – 186] vs 139 min [104 – 178]; $p=0,001$); arresto circolatorio (36,4% vs 13,8%; $p<0,001$). Il follow up mediano è risultato più lungo per il gruppo VM (107,5 mesi [63,2 – 144,7] vs 76,9 mesi [49,0 – 110,8]; $p<0,001$). Per quanto riguarda OS, sia il modello di Cox univariato sia quello aggiustato non hanno evidenziato alcuna associazione statisticamente significativa con il tipo di valvola (VB vs VM), fornendo rispettivamente: HR 0,710 [0,478 – 1,054]; $p=0,09$ e HR 0,856 [0,521 – 1,405]; $p=0,5$. La stratificazione dei PS in 5 e 10 gruppi utilizzata come covariata ha fornito rispettivamente i seguenti risultati: HR 0,845 [0,517 – 1,381]; $p=0,5$ e HR 0,845 [0,517 – 1,382]; $p=0,5$. L'uso dei PS come covariata aggiunta al modello aggiustato ha evidenziato un HR 0,853 [0,514 – 1,416]; $p=0,5$. Utilizzando il nearest neighbor matching sono stati ottenuti due gruppi di 73 pazienti bilanciati per le caratteristiche considerate. Anche dopo il matching non è emersa alcuna associazione tra OS e tipo di valvola, risultando: HR 0,761 [0,443 – 1,307]; $p=0,3$. Per quanto riguarda la libertà da EAM, sia il modello di Cox univariato sia quello aggiustato non hanno evidenziato alcuna associazione statisticamente significativa con il tipo di valvola (VB vs VM), fornendo rispettivamente: HR 0,836 [0,580 – 1,205]; $p=0,3$ e HR 1,014 [0,644 – 1,600]; $p=0,9$. La stratificazione dei PS in 5 e 10 gruppi come covariata ha fornito rispettivamente i seguenti risultati: HR 1,021 [0,657 – 1,587]; $p=0,9$ e HR 1,036 [0,666 – 1,612]; $p=0,9$. L'uso dei PS come covariata aggiunta al modello aggiustato ha evidenziato un HR 1,029 [0,659 – 1,607]; $p=0,9$. Anche dopo il matching non è emersa alcuna associazione tra OS e tipo di valvola, risultando: HR 0,857 [0,520 – 1,410]; $p=0,5$. In Figura 1 sono sintetizzati il confronto tra i diversi metodi applicati per l'analisi dell'OS e della libertà da EAM.

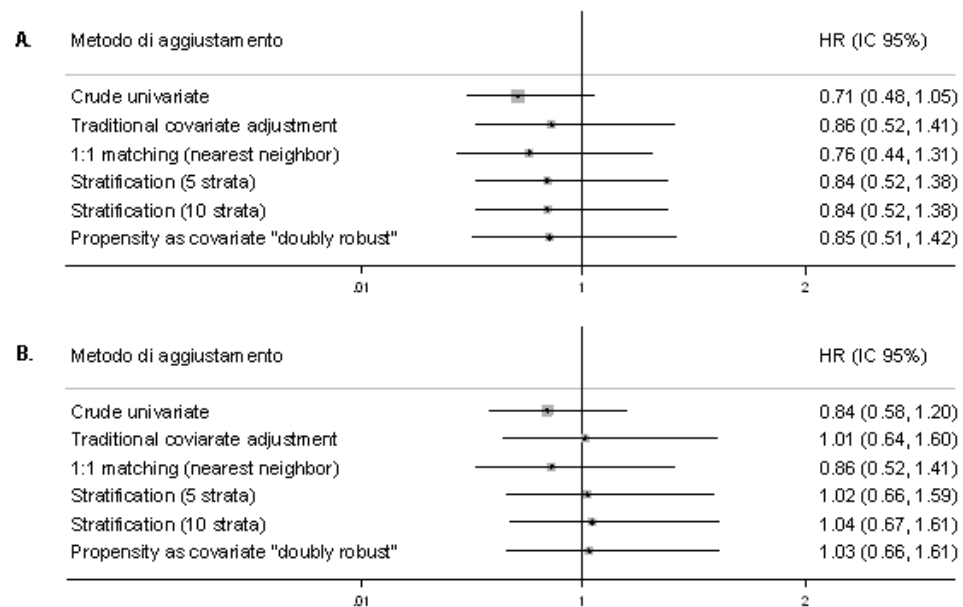
Conclusioni. Utilizzando diversi approcci l'OS e la libertà da EAM non hanno mostrato associazione statisticamente significativa con il tipo di valvola impiantata. L'applicazione

di diversi metodi di aggiustamento delle covariate conduce a risultati sovrapponibili. In particolare, la regressione multivariata tradizionale dà risultati molto simili a quelli che si ottengono usando il propensity score come covariata. Tali risultati confermano quanto concluso da Elze et al.[6] nel confronto tra metodi: l'uso dei metodi basati sui PS non è necessariamente superiore alla regressione multivariata tradizionale, che sembra dunque essere altrettanto affidabile. Lo stesso studio citato osservava anche che il PS-matching è il metodo che più degli altri tende a discostarsi nella stima dell'HR, e tale osservazione risulta confermata anche dal nostro studio, probabilmente a causa del calo nella numerosità campionaria che il metodo comporta. Sulla base di tali considerazioni la scelta del metodo statistico più adatto dovrebbe essere valutata attentamente caso per caso.

Bibliografia

- 1) Bentall H., De Bono A., A technique for complete replacement of the ascending aorta. *Thorax*. 1968 Jul; 23(4):338-9
- 2) Gaudino M., Lau C., Munjal M. et Al., Contemporary outcomes of surgery for aortic root aneurysms: A propensity-matched comparison of valve-sparing and composite valve graft replacement. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2015 Nov; 150(5):1120-9.e1
- 3) Falk V., Baumgartner H., Bax J.J. et Al., 2017 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2017 Oct 1; 52(4):616-664
- 4) Lehr E.J., Wang P.Z., Oreopoulos A. et Al., Midterm outcomes and quality of life of aortic root replacement: mechanical vs biological conduits. *Can J Cardiol*. 2011 Mar-Apr; 27(2):262.e15-20
- 5) Mataraci I., Polat A., Kiran B. et Al., Long-term results of aortic root replacement: 15 years' experience. *Ann Thorac Surg*. 2009 Jun; 87(6):1783-8
- 6) Elze M.C., Gregson J., Baber U. et. Al., Comparison of propensity score methods and covariate adjustment: evaluation in 4 cardiovascular studies. *J Am Coll Cardiol*, 2017; 69(3):345–57
- 7) Austin P.C., Optimal caliper widths for propensity-score matching when estimating differences in means and differences in proportions in observational studies. *Pharmaceut Statist*, 2011; 10:150–61

Figura 1. Confronto tra gli hazard ratio per l'OS (A.) e per libertà da EAM (B.) stimati usando diversi metodi.



RELATIONSHIP-BASED CARE MODEL IN PEDIATRICS: A RANDOMIZED CONTROLLED TRIAL TO IMPLEMENT QUALITY OF CARE

De Barbieri Ilaria¹, Sisti Davide², Rocchi Marco Bruno Luigi², Amatori Stefano², Di Falco Achille³, Galeazzo Marilena⁴, Perilongo Giorgio⁵

¹Hospital Agency of Padova, Italy, ² Department of Biomolecular Sciences, Service of Biostatistics, University of Urbino, Italy, ³ Zero Agency, Veneto Region, Italy, ⁴ Local Health Agency 3, Bassano, Vicenza, Italy, ⁵ University of Padova, Italy

Background: One of the fundamental rules of the “Relationship Based Care” (RBC) nursing model is to establish an approach to the patients and their families based on their central role. [1] The implementation of this model led to remarkable results in terms of quality of care, of health and therefore led to a reduction of health assistance costs as well. [2,3] The RBC nursing care model has never been implemented in Italy in any field.

Aim: To evaluate whether or not the application of the RBC care model to the paediatric field could reduce the anxiety of the caregiver, enhance the quality of the nursing care as perceived by the caregiver.

Methods: Study design was a single blind, randomized control trial. In order to ensure a balance, a permuted block randomization was applied. Patients belonging to the same group (case or control group) were admitted to the same rooms. During the stay of the case patients in the Units, nurses applied the T5M treatment, that consisted of dedicating some time to the relationship with the caregiver in order to achieve a more effective collaboration, applying some specific communication strategies. Primary outcome was ‘The Hospital Anxiety and Depression Scale’ (HADS); also ‘Caring Behaviours Inventory’ (CBI) was filled out by caregiver. Moreover, ‘Fulfilment in the Workplace’ questionnaire was given to the nurses at the beginning and at the end of the study. Statistical analysis: Two-way ANOVA with pairwise comparisons were used for comparing control and treated group, at T0 and T1 for primary outcome; linear regression analysis was also performed in order to evaluate relationship between HADS initial values and HADS final variation.

Results: In the experimental group, data showed a lower level of anxiety and depression and highlighted that the effect of the T5M was proportional to the seriousness of caregivers’ anxiety and depression. The quality of nursing care was perceived as better in the experimental group, for the items “Presence”, “Respect”, “Attention” and “Competence”.

Discussion: These findings have important implications for clinical practice: they showed that it’s affordable to improve nursing care without raising costs for the health care organizations and that the RBC is compatible with the standard nursing care plan. Further research is needed to develop this model care in other settings. The findings of this research are comparable with other studies for the improvement of perceived quality of nursing care and patients’ satisfaction with health care.

References:

- [1] Cleary, P.D., & McNeil, B.J., Patient Satisfaction as an Indicator of Quality Care. *Inquiry*, 1988; 25(1): 25-36
- [2] Cropley, S., The relationship-based care model: Evaluation of the impact on patient satisfaction, length of stay, and readmission rates. *The Journal of Nursing Administration*, 2012; 42(6): 333-339
- [3] Faber, K., Relationship-based care in the neonatal intensive care unit. *Creative Nursing*, 2013. 19(4): 214-218.

OVERALL SURVIVAL AND COSTS ASSOCIATED TO THE TREATMENT OF METASTATIC COLORECTAL CANCER WITH BIOLOGICAL DRUGS

Franchi Matteo^{1,2}, Merlino Luca³, Corrao Giovanni^{1,2}

¹National Centre of Healthcare Research & Pharmacoepidemiology, University of Milano-Bicocca, Milan, Italy, ²Laboratory of Healthcare Research & Pharmacoepidemiology, Unit of Biostatistics, Epidemiology and Public Health, Department of Statistics and Quantitative Methods, University of Milano-Bicocca, Milan, Italy, ³Operative Unit of Territorial Health Services, Lombardy Region, Milan, Italy

Introduction. Biological agents cetuximab and bevacizumab have both been shown to improve clinical outcomes in patients with previously untreated metastatic colorectal cancer (mCRC) when added to chemotherapy regimens. In particular, the EGFR antibody cetuximab improved overall survival (OS) of K-RAS wild-type mCRC patients when added to the chemotherapy regimen FOLFIRI (fluorouracil, folinic acid and irinotecan) [1, 2]. The VEGF-A antibody bevacizumab has been shown to improve OS of mCRC patients when administered in addition to the chemotherapy regimen IFL (irinotecan, bolus fluorouracil and folic acid) [3]. Despite these findings, however, there is still a paucity of data on long-term clinical outcomes associated with biological therapy used in large, unselected, general clinical practice populations, including elderly patients and subjects with less favourable prognostic factors than those enrolled in RCTs. Moreover, a recent real-world study conducted in five Italian provinces did not show evidence of an improvement in OS in mCRC patients treated with bevacizumab as compared to those treated with chemotherapy (CT) alone [4].

Objectives. The main objective of this study was to compare OS of mCRC patients treated with first-line bevacizumab- or cetuximab-containing therapy with that of patients treated with CT alone, in the real-world setting of Italian clinical practice. Total costs associated to the treatment of these patients were also evaluated.

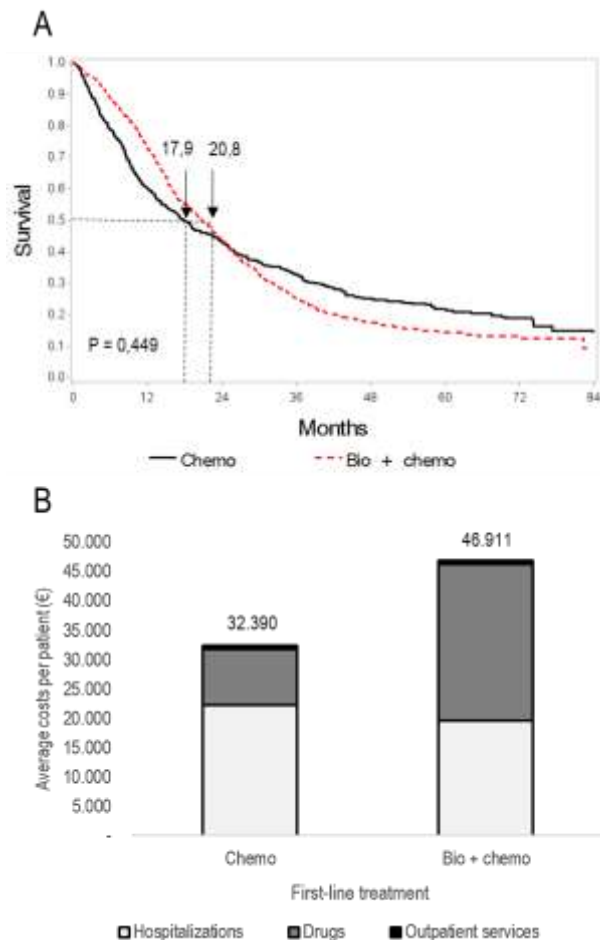
Methods. Data were retrieved from the healthcare utilization (HCU) database of Lombardy, the largest Italian Region that account for about 10 million inhabitants (about 16% of the whole Italian population). A variety of information is stored in the HCU databases, among which (i) outpatient dispensations of high-cost drugs (including bevacizumab and cetuximab), recorded according to the Anatomical Therapeutic Chemical (ATC) codes; (ii) inpatient ICD9-CM diagnostic and procedure codes recorded by public or private hospitals; (iii) outpatient services, including diagnostic procedures and radiotherapies. Information was available starting from January 1st, 2007, until December 31st, 2016. CRC patients were identified during the period 2010-2014 through ICD9-CM diagnostic code 153*, 154.0, 154.1 and 154.8. The date of the first hospitalization reporting a diagnosis of CRC was defined as “index hospitalization”. Metastatic CRC cases were defined as those having a diagnostic code of metastasis (ICD9-CM codes 197*, 198* and 199*) concomitant or within 90 days from index hospitalization. In order to include only incident cases, those with either a diagnosis of malignant cancer (ICD9-CM codes 140*-208*) or a prescription of antineoplastic drug (ATC codes L01*) in the three years prior to

the index hospitalization were excluded. Moreover, only adult patients who started a pharmacological treatment within 90 days from index hospitalization were included in the final cohort. Exposure to first-line biological therapy, including bevacizumab and cetuximab, was defined through the following algorithm: first, drug prescriptions of any antineoplastic drug approved for the treatment of mCRC were selected. Drugs approved in Italy for treating mCRC were fluorouracil (ATC L01BC02), capecitabine (ATC L01BC06), oxaliplatin (ATC L01XA03), irinotecan (ATC L01XX19), bevacizumab (ATC L01XC07), cetuximab (ATC L01XC06) and panitumumab (ATC L01XC08). Second, since the information on chemotherapy (i.e. irinotecan, oxaliplatin, capecitabine and fluorouracil) of inpatients was not available in our database, all the hospitalizations or outpatient services subsequent to the index hospitalization reporting a code of CT were selected. Thus, the date of therapy start (index date) was defined as the earliest between the dates of the first procedure code of CT or of the first prescription of an antineoplastic agent. Finally, starting from the index date, all the prescriptions of antineoplastic drugs in the following 21 days (i.e., the plausible duration of a CT cycle) were selected. The cohort members were classified into two mutually exclusive categories. If at least one prescription of bevacizumab or cetuximab was dispensed within 21 days after the index date, the patient was considered exposed to biological-containing therapy. If neither bevacizumab and cetuximab nor other antineoplastic biological drugs (i.e. panitumumab) were dispensed within 21 days after the index date, the patient was considered as starting a first-line on CT alone. Patients receiving panitumumab within 21 days after the index date, as well as those who did not receive any therapy within 90 days after the index date (e.g., because they were never treated or received antineoplastic therapy afterwards) were excluded from the final cohort. Cohort members accumulated person-years of follow-up from the date of the index date until the earliest date among death, lost to follow-up or December 31, 2016. Baseline information included patient age, gender, year of mCRC diagnosis, surgery, Charlson comorbidity index score and outpatients' procedures recorded during the follow-up, such as the number of computed tomography scans of the abdomen, magnetic resonance exams, x-rays of digestive system, radiotherapies and surgical procedures. Overall survival was calculated by means of the Kaplan-Meier estimator and the log-rank test was used for testing survival differences between patients starting on biological therapy or CT alone. To address the issue of residual confounders influencing the first-line treatment choice, a propensity score [PS] 1:1 matched analysis was performed [5]. In this analysis, propensity scores were calculated using covariates calculated in the three years prior to the index date, including patient age, gender, year of mCRC diagnosis, surgery, Charlson comorbidity index score, diabetes, hypertension, cerebrovascular/ ischemic heart/ respiratory/ renal diseases, time-to-treat (i.e., width of time-window between mCRC diagnosis and start of first-line treatment), number of hospitalizations, outpatient services and drug prescriptions. Total costs associated to the treatment with biological therapy or CT were calculated as the sum of costs related to hospitalizations, dispensation of drugs and outpatient services during follow-up.

Results. The study cohort included 2,742 mCRC patients, of which 791 treated with a biological-containing first-line therapy (80.9% with bevacizumab and 19.1% with cetuximab) and 1,951 treated with CT alone. After applying the PS method, a matched cohort of 784 patients treated with biological-containing therapy and 784 patients treated with CT alone was obtained. In the PS matched cohort, median OS was 20.8 months and

17.9 months ($p=0.449$) for patients treated with biological therapy and for those treated with CT alone, respectively (Figure 1a). Average costs were 46,911€ for a patients treated with biological drugs and 32,390€ for a patients treated with CT alone (Figure 1b).

Figure 1. Overall survival (panel A) and costs (panel B) associated to 784 PS-matched mCRC patients treated with biologic-containing therapy and chemotherapy alone.



Conclusions. Median OS of mCRC patients treated with biological-containing therapy was similar to that reported in RCTs [3]. However, our study showed that patients treated with biological agents had a higher survival with respect to those treated with CT alone only during the first two years after start of treatment. Against a median gain in OS of 2.9 months, the total costs associated to one patient treated with biological drug are about 15,000€ higher with respect to one patient treated with CT alone.

Bibliography

[1] Van Cutsem E, Köhne CH, Hitre E et al., Cetuximab and chemotherapy as initial

- treatment for metastatic colorectal cancer. N Engl J Med., 2009 Apr 2; 360(14):1408-17
- [2] Van Cutsem E, Köhne CH, Láng I et al., Cetuximab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin as first- line treatment for metastatic colorectal cancer: updated analysis of overall survival according to tumor KRAS and BRAF mutation status. J Clin Oncol., 2011 May 20; 29(15):2011-9
- [3] Hurwitz H, Fehrenbacher L, Novotny W et al., Bevacizumab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin for metastatic colorectal cancer. N Engl J Med., 2004 Jun 3; 350(23):2335-42
- [4] Franchi M, Barni S, Tagliabue G et al., Effectiveness of First-Line Bevacizumab in Metastatic Colorectal Cancer: The Observational Cohort Study GRETA. Oncologist, 2018 Aug 10; Epub ahead of print
- [5] Haukoos JS, Lewis RJ. The Propensity Score. JAMA, 2015 Oct 20; 314(15):1637-8

IDENTIFICAZIONE DI FATTORI PREDITTIVI DI IPOGLICEMIA NEGLI UTILIZZATORI DI ANTIDIABETICI: UNO STUDIO DI POPOLAZIONE NELL'ASP DI PALERMO

Alibrandi Angela¹, Ingrasciotta Ylenia², Ientile Valentina³, Crisafulli Salvatore²,
Zirilli Agata¹, Bertuccio Maria Paola², Pastorello Maurizio⁴, Uomo Ilaria⁴,
Provenzano Vincenzo⁵, Scorsone Alessandro⁵, Trifirò Gianluca²

¹ Dipartimento di Economia, Sezione di Scienze Statistiche e Matematiche - Università degli Studi di Messina, ² Dipartimento di Scienze Biomediche, Odontoiatriche e delle Immagini Morfologiche e Funzionali- Università degli Studi di Messina; ³Unità di Farmacologia Clinica A.O.U. Policlinico "G. Martino", Messina, ⁴ Dipartimento Farmaceutico, Azienda Sanitaria Provinciale (ASP) di Palermo, ⁵ Centro Regionale di Riferimento Diabetologia ed Impianto Microinfusori Sicilia - Ospedale Civico di Partinico (Palermo)

Introduzione. In Italia, il diabete mellito è considerato un grave problema sanitario a causa delle sue complicanze e del continuo aumento della sua prevalenza, pari allo 0,3% per il diabete tipo 1 ed al 5% per il diabete tipo 2 [1]. La prevalenza di diabetici cresce con l'età (è inferiore al 2% nelle persone con meno di 50 anni e sfiora il 10% fra quelle di 50-69 anni), è più frequente fra gli uomini che fra le donne (5,1% vs 3,8%), nelle fasce di popolazione socio-economicamente più svantaggiate per istruzione o condizioni economiche, fra i cittadini italiani rispetto agli stranieri, e nelle Regioni meridionali rispetto al Centro e al Nord Italia [2]. Quando il controllo metabolico risulta inadeguato, è necessario iniziare, sulla base delle linee guida vigenti, un trattamento di tipo farmacologico che vede in prima linea l'utilizzo di metformina a basse dosi. Quando quest'ultima risulta non tollerata o controindicata, o ancora non soddisfa gli obiettivi glicemici desiderati, è necessario modificare o aggiungere, a seconda del quadro clinico di ogni singolo paziente, indifferentemente gli altri farmaci antidiabetici [1]. La principale criticità del diabete mellito di tipo 2 è rappresentata dall'insorgenza di complicazioni di tipo cronico (siano esse di tipo macro- e microvascolare) e da eventi potenzialmente acuti che possono mettere a rischio la vita del paziente (es. episodi di ipoglicemia). Il mantenimento di un adeguato controllo glicemico ($HbA1c \leq 7\%$) riduce le probabilità di queste complicanze. Com'è noto, per ipoglicemia si intende un valore di glicemia inferiore al valore di 70 mg/dl (3,9 mmol/l) e può essere classificata in sintomatica ed asintomatica o, a seconda del grado di severità, lieve, moderata o grave. In qualsiasi caso, queste vengono considerate a tutti gli effetti come reazioni avverse da farmaci (ADR). Di norma tutti i farmaci antidiabetici (principalmente insuline e sulfaniluree) possono causare l'insorgenza di episodi di ipoglicemia.

Obiettivo. L'obiettivo dello studio è quello di valutare il rischio di insorgenza di ipoglicemie associato all'uso di differenti classi farmacologiche per il trattamento del diabete mellito in pratica clinica, tenuto conto di diversi fattori predisponenti all'ipoglicemia. Tale obiettivo è stato perseguito tramite l'uso di dati amministrativi dell'ASP di Palermo e dati clinici della rete ambulatoriale diabetologica che ricadono nella stessa area negli anni 2011-2017.

Metodi. È stato condotto uno studio osservazionale, non interventistico, retrospettivo, negli anni 2011-2017 utilizzando la banca dati amministrativa dell'ASP di Palermo (che copre una popolazione di circa 1,4 milioni di assistiti negli anni in studio). Per circa 35.000 utilizzatori di farmaci per il trattamento del diabete mellito tracciati dai flussi amministrativi dell'ASP di Palermo era disponibile anche lo storico di alcuni parametri clinici, complicanze e terapie farmacologiche di antidiabetici. Gli utilizzatori incidenti sono stati categorizzati in funzione delle molecole/classi di farmaci antidiabetici dispensate all'ID: metformina, inibitori della dipeptidil-peptidasi 4 (iDPP4), inibitori del co-trasportatore Sodio-Glucosio di tipo 2 (iSGLT2), agonisti del glucagon-like peptide-1 (aGLP1), inibitori dell'alfa- glucosidasi (AGI), glinidi, glitazoni, insuline, sulfaniluree, altri farmaci antidiabetici (metformina in associazione con iDPP4, con iSGLT2, con glitazoni e con sulfaniluree, glitazoni in associazione con iDPP4 e con sulfaniluree). Sono stati identificati e caratterizzati al baseline tutti gli utilizzatori incidenti di farmaci antidiabetici, ovvero utilizzatori che non hanno avuto nessuna dispensazione di antidiabetico appartenente alla stessa classe nell'anno precedente alla data di inizio del trattamento con farmaci antidiabetici (Data Indice-ID), categorizzati in base alla molecola/classe di farmaco antidiabetico dispensata alla data indice. Al fine di identificare i fattori predittivi di ipoglicemia nei soggetti che fanno uso di farmaci antidiabetici è stato utilizzato un modello di regressione logistica [3]; dapprima sono stati stimati modelli univariati al fine di identificare i fattori potenzialmente predittivi; successivamente è stato stimato il modello multivariato, al fine di tenere simultaneamente conto del pattern di variabili esplicative e identificare, quindi, indipendenti fattori di rischio di ipoglicemia.

Resultati. Dalla stima dei modelli di regressione logistica uni variata, sottoponendo a verifica l'influenza esercitata dai diversi fattori, l'ipoglicemia risulta essere significativamente legata all'emoglobina HbA1c (OR=1,4; p=0,046), dalla storia pregressa di ipoglicemia (OR=16,88; p<0,001) e dall'insufficienza renale cronica (OR=3,5; p<0,001). Il BMI è significativo ma inversamente associato all'ipoglicemia (OR=0,797; p=0,041). Tra i farmaci la metformina da sola o in associazione ad altri farmaci sembra esercitare una significativa influenza protettiva, nel senso che significativamente riduce la probabilità di sviluppare l'evento ipoglicemia. Infine, in accordo a quanto già noto in letteratura, insulina (OR=2,33; p<0,001) e sulfaniluree (OR=1,69; p=0,038) esercitano una significativa influenza diretta sulla probabilità di sviluppare l'evento. Non significative risultano le altre terapie farmacologiche prese in esame né le combinazioni di esse. Da risultati del modello di regressione logistica multivariato, stimato mediante procedura stepwise (backward elimination) si evidenzia la significatività solo dell'emoglobina glicata (OR=1,52; p=0,024) e del trattamento farmacologico con sulfaniluree (OR=7,19; p= 0,037).

Conclusioni. Il rischio di ipoglicemia sembra essere legato alle alterazioni di HbA1c: l'insorgenza d'una ipoglicemia è la risultante dell'interazione fra l'eccesso d'insulina e le ridotte disponibilità energetiche a livello cellulare, riserve che si trovano nei due tessuti principali, muscolare ed epatico, e che sono costituite dal glucosio e dal glicogeno, riserve immediatamente utilizzate in caso di bisogno. Nel paziente diabetico, insulino-dipendente o insulino-richiedente, l'insulina continua ad agire: quindi la glicemia continua a scendere, anche al disotto della soglia di sicurezza (che si situa attorno a 4 mmol/l.), provocando inevitabilmente l'insorgenza d'una ipoglicemia. Ecco che in tale contesto fluttuazioni dei livelli di emoglobina glicata risultano essere influenti sul verificarsi dell'evento ipoglicemico. Altresì, rilevante risulta essere il ruolo esercitato dalle

sulfaniluree; queste stimolano direttamente e potentemente la secrezione di insulina da parte della beta-cellula attraverso meccanismi largamente glucosio-indipendenti e conseguentemente aumentano i livelli di insulina circolante sia a livello portale sia a livello periferico. Di conseguenza hanno un buon effetto ipoglicemizzante, ma il loro uso è connesso con un importante rischio di ipoglicemia. In contrasto la probabilità di ipoglicemia con la metmorfin, i glitazoni, gli inibitori della dipeptidil peptidasi-4 e gli agonisti del peptide glucagone simile 1 (GLP-1) è piuttosto bassa.

Bibliografia

- [1] AMD-SID. Standard italiani per la cura del diabete mellito. 2018; Disponibile online: <http://aemmedi.it/wp-content/uploads/2009/06/AMD-Standard-unico1.pdf>.
- [2] Il portale dell'epidemiologia per la sanità pubblica (Epicentro). Diabete Aspetti epidemiologici: Disponibile online: <http://www.epicentro.iss.it/problemi/diabete/epid.asp>
- [3] Kleinbaum D., Klein M., Survival Analysis, A Self-Learning Text, Third Edition, 2012, Statistics for Biology and Health, Springer Science + Business Media

UTILIZZO DI INIBITORI DELLA POMPA PROTONICA E RISCHIO DI EVENTI ISCHEMICI NELLA POPOLAZIONE GENERALE

Casula Manuela¹, Scotti Lorenza², Galimberti Federica¹, Mozzanica Francesco¹,
Tragni Elena¹, Corrao Giovanni², Catapano Alberico Luigi^{1,3}

¹Centro Interuniversitario di Epidemiologia e Farmacologia Preventiva, Dipartimento di Scienze Farmacologiche e Biomolecolari, Università degli studi di Milano, Milano, ² Divisione di Biostatistica, Epidemiologia e Salute Pubblica, Dipartimento di Statistica e Metodi Quantitativi, Università degli studi di Milano-Bicocca, Milano, ³ IRCCS Multimedica, Sesto San Giovanni (MI).

Introduzione. Gli inibitori della pompa protonica (IPP) sono tra i farmaci più prescritti per il trattamento di patologie gastrointestinali come il reflusso gastroesofageo, l'ulcera peptica e duodenale e la dispepsia [1,2]. Negli ultimi anni si è assistito ad un incremento dell'utilizzo di questi farmaci dovuto sia ad un aumento della prevalenza delle patologie gastrointestinali nei paesi dell'Europa occidentale e in Asia, e conseguentemente dell'uso dei farmaci per il loro trattamento [3], sia alla convinzione che questi farmaci abbiano un ottimo profilo di sicurezza e conseguente vengono quindi prescritti senza particolari accorgimenti da parte dei medici. Alcuni studi hanno però mostrato come l'utilizzo di IPP possa essere associato con un incrementato rischio di patologie cardiovascolari, in particolare quando utilizzati in combinazione con clopidogrel, farmaco antiaggregante [4]. Infatti, studi di farmacodinamica hanno mostrato come l'utilizzo di IPP possa ridurre il potere antiaggregante del clopidogrel [5] aumentando il rischio cardiovascolare negli utilizzatori di questa combinazione di farmaci. Inoltre, una recente meta-analisi basata su 16 studi clinici controllati e randomizzati ha mostrato come pazienti trattati con IPP in monoterapia abbiano il 70% di rischio cardiovascolare in più rispetto a pazienti trattati con placebo o antagonisti del recettore H₂, un'altra classe di farmaci utilizzati per il trattamento di patologie gastrointestinali [6]. L'obiettivo dello studio era quindi quello di verificare se vi fosse un'associazione tra utilizzo di IPP e insorgenza di eventi cardiovascolari utilizzando i dati provenienti dai database sanitari amministrativi della regione Lombardia.

Metodi. Fonti dei dati. Per la conduzione dello studio sono stati utilizzati i dati provenienti dai database sanitari amministrativi della regione Lombardia che raccolgono tutte le informazioni relative alle prestazioni sanitarie fornite dal sistema sanitario nazionale (SSN) agli assistiti residenti nella regione. In particolare, sono stati considerati i seguenti database:

- 1) anagrafe assistiti: contenente alcune informazioni demografiche e dati amministrativi degli assistiti dal SSN residenti in regione Lombardia
- 2) il database delle prescrizioni farmaceutiche che contiene le informazioni (lombardo tra cui la data di erogazione e il codice ATC identificativo del farmaco) di tutte le prescrizioni dei farmaci rimborsabili dal SSN erogati dalle farmacie situate sul suolo.
- 3) Il database delle schede di dimissione ospedaliera contenente tutte le informazioni (tra cui le date di ricovero e dimissione e i codici ICD-9 delle diagnosi primarie e secondarie) relative ai ricoveri presso ospedali pubblici e privati della regione.

Per ogni soggetto incluso nel database è stato possibile collegare le informazioni contenute nei differenti database tramite una procedura di record linkage tramite un codice identificativo univoco criptato assegnato ad ogni residente della regione.

Selezione della coorte. La popolazione target era rappresentata da tutti i residenti in regione Lombardia di età compresa tra i 18 e i 70 anni. Da questa popolazione sono stati selezionati tutti coloro che avevano ricevuto almeno una prescrizione di IPP (ATC A02BC) tra l'1/1/2003 e il 31/12/2007. La data della prima prescrizione durante questo periodo è stata definita come data indice. Da questa coorte sono stati esclusi coloro che nei tre anni precedenti la data indice: i) avevano ricevuto una prescrizione di IPP al fine di escludere gli utilizzatori prevalenti del farmaco, ii) erano stati ricoverati con diagnosi di evento cardiovascolare o trattati con anticoagulanti o antiaggreganti per escludere pazienti con precedenti problemi cardiovascolari, iii) erano stati ricoverati per tumore, iv) avevano meno di 57 giorni di follow-up, v) avevano ricevuto una prescrizione di antagonisti del recettore H2 nel periodo indicato e durante il follow-up per escludere l'effetto dell'utilizzo di farmaci con indicazione simile. I pazienti inclusi nella coorte sono stati seguiti dalla data indice al primo dei seguenti eventi: ricovero per evento cardiovascolare (CV), morte, migrazione o termine del follow-up (31/12/2010).

Selezione di casi e controlli. Tutti i membri della coorte che durante il follow-up sono stati ricoverati per un evento ischemico (codici ICD-9 410-414, 425, 427, 428) e/o per eventi cerebrovascolari (codici ICD-9 433-435) sono stati identificati e definiti come casi. La data del primo ricovero avvenuto durante il follow-up è stata definita come data di evento. Per ogni caso sono stati selezionati fino a 5 controlli tra coloro che erano ancora a rischio di sviluppare la malattia al momento in cui è insorto il corrispondente caso. Casi e controlli sono stati appaiati per genere, età all'ingresso nella coorte e data di ingresso nella coorte.

Definizione dell'esposizione. I membri della coorte sono stati categorizzati in base alla copertura prescrizione di IPP in utilizzatori correnti se l'ultimo giorno coperto dalla terapia con PPI era entro 28 giorni prima della data dell'evento; utilizzatori recenti se l'ultimo giorno coperto dalla terapia con PPI era tra 29 e 56 giorni prima della data dell'evento o utilizzatore passato altrimenti.

Definizione delle covariate. I seguenti potenziali confondenti sono stati misurati negli 3 anni precedenti la data indice e durante il follow-up: uso di farmaci antidiabetici orali (ATC A10B), antipertensivi (ATC C02, C03, C07, C08, C09) e ipolipemizzanti (C10A), antinfiammatori non steroidei (FANS) esclusi i Cox-2 inibitori (ATC M01AA, M01AB, M01AC, M01AE, M01AG, M01AX), Cox-2 inibitori (Coxib, ATC M01AH), corticosteroidi sistemici (ATC H02AB, H02BX01) e l'indice di comorbidità di Charlson.

Analisi Statistica. Modelli di regressione logistica condizionata univariati sono stati applicati al fine di valutare se vi fossero differenze tra casi e controlli per quanto riguarda i potenziali confondenti e l'esposizione. Successivamente un modello di regressione logistica condizionato è stato applicato per stimare l'odds ratio (OR) e il corrispondente intervallo di confidenza al 95% (95%CI) per la relazione tra uso corrente o recente di IPP e rischio CV, rispetto all'uso passato, aggiustato per i confondenti individuati. L'analisi è stata successivamente ripetuta valutando l'effetto dell'utilizzo di IPP separatamente su rischio cardiovascolare e cerebrovascolare. Infine è stata effettuata un'analisi stratificata per utilizzo di farmaci antitrombotici, ipolipemizzanti, antipertensivi e per genere ed età (≤ 60 vs > 60 anni). Le stime strato specifiche sono state calcolate inserendo un termine di interazione tra esposizione e variabile di stratificazione nel modello multivariabile. Il test relativo al parametro del termine di interazione è stato utilizzato per verificare se vi fosse differenza nell'associazione tra uso corrente di IPP e rischio cardiovascolare tra gli strati.

Analisi della sensibilità. Per verificare la robustezza dei risultati rispetto ad una differente definizione delle finestre di esposizione, l'analisi è stata ripetuta variando l'ampiezza delle

finestre (utilizzatori correnti: ≤ 14 giorni, utilizzatori recenti 15-28 giorni, utilizzatori passati >28 giorni). Per verificare la possibile presenza di protopathic bias, lo studio è stato ripetuto utilizzando come esposizione l'uso di antagonisti del recettore H2, una classe di farmaci prescritti per le stesse indicazioni degli IPP ma che notoriamente non sono associati ad eventi avversi cardiovascolari.

Risultati. Dopo l'applicazione dei criteri di esclusione, la coorte era formata da 737.359 utilizzatori incidenti di IPP liberi da patologia cardiovascolare all'ingresso nella coorte, che non avevano utilizzato antitrombotici e inibitori del recettore H2. In questa coorte sono stati identificati 17.832 pazienti con un ricovero per patologia cardiovascolare ischemica e/o per evento cerebrovascolare ai quali sono stati appaiati 89.160 controlli. In tabella 1 sono riportate la distribuzione di esposizione e confondenti per casi e controlli e i corrispondenti OR e 95%IC ottenuti dall'analisi multivariabile per l'evento CV complessivo e separatamente per eventi ischemici cardiovascolari e cerebrovascolari. L'età media di casi e controlli era di 9 anni (DS 9.05 anni) e il 65% dei soggetti selezionati era rappresentato da uomini. Rispetto ai controlli, i casi facevano maggior uso di farmaci antidiabetici, antipertensivi e ipolipemizzanti ed avevano un peggior profilo clinico (valori maggiori dell'indice di Charlson), mentre non sono state osservate differenze per quanto riguarda l'utilizzo di FANS e Coxib. Inoltre si osserva un maggior utilizzo di IPP nel periodo corrente da parte dei casi rispetto ai controlli (24.6% vs 14.4%). I risultati del modello multivariabile mostrano come gli utilizzatori correnti abbiano un maggior rischio di eventi CV rispetto agli utilizzatori passati (OR 1.61, 95%IC 1.55-1.68) come anche gli utilizzatori recenti (OR 1.15, 95%IC 1.06-1.26). Risultati analoghi si osservano per gli utilizzatori correnti quando si considerano separatamente gli eventi cardiaci e cerebrovascolari, gli OR erano, infatti, pari a 1.71 (95%CI 1.63-1.81) e 1.43 (95%IC 1.34-1.54) rispettivamente.

L'analisi stratificata ha mostrato una differenza significativa nell'incremento del rischio di evento CV negli utilizzatori correnti di IPP tra utilizzatori di antitrombotici e non utilizzatori (p-value 0.002) e tra coloro che avevano più di 60 anni rispetto ad individui più giovani (p-value <0.0001) mentre non sono state riscontrate differenze per quanto riguarda gli altri strati. In particolare, l'associazione tra uso di IPP e rischio CV sembra essere più evidente tra gli utilizzatori di antitrombotici (OR 1.74, 95%IC 1.63-1.85 vs 1.52, 95%IC 1.44-1.61 dei non utilizzatori) e tra gli individui più anziani (OR 1.78, 95%IC 1.67-1.90 vs OR 1.50, 95%IC 1.42-1.58, età ≤ 60 anni). Per quanto riguarda l'analisi della sensibilità, la variazione dell'ampiezza delle finestre di esposizione non influenza l'effetto dell'esposizione portando a stime pressoché uguali a quelle ottenute nell'analisi principale. Infine, quando lo studio è stato condotto sostituendo l'esposizione a IPP con l'esposizione ad antagonisti dei recettori H2, non si osserva alcuna associazione tra utilizzo corrente e recente di inibitori del recettore H2 e il rischio di eventi CV (OR uso corrente vs passato 0.89 95%IC 0.51-1.54 e OR uso recente vs passato 1.04 95%CI 0.39-2.78).

Conclusioni. L'utilizzo di IPP sembra essere associato ad un incremento del rischio di eventi CV sia complessivamente che cardiovascolari e cerebrovascolari separatamente. Inoltre, l'incremento di rischio è maggiormente marcato tra gli utilizzatori di antitrombotici e soggetti con età maggiore di 60 anni. Inoltre l'effetto di questi farmaci non sembra essere dovuto dalla presenza di protopathic bias. I risultati di questo studio suggeriscono un profilo di sicurezza dei farmaci IPP meno favorevole di quanto generalmente assunto e evidenziano la necessità di prescrivere questa classe di farmaci solo in caso di reale necessità.

Bibliografia

- [1] Barozzi N, Tett SE. Gastroprotective drugs in Australia: utilization pattern between 1997 and 2006 in relation to NSAIDs prescribing, Clin Therapeut 2009;31:849-61.
- [2] Rotman SR, Bishop TF. Proton pump inhibitors use in the U.S. ambulatory setting, 2002-2009. PloS One 2013;8:e56060.
- [3] Edwards SJ, Lind T, Lundell L. Systematic review of proton pump inhibitors for the acute treatment of reflux oesophagitis. Aliment Pharmacol Ther 2006; 23;2-8.
- [4] Juurlink DN, Gomes T, Ko DT et al. A population-based study of drug interaction between proton pump inhibitors and clopidogrel. CMAJ 2009;180:713-8.
- [5] Bouziana SD, Tziomalos K. Clinical relevance of clopidogrel-proton pump inhibitors interaction. World J Gastrointest Pharmacol Ther 2015;6:17-21.
- [6] Sun S, Cui Z, Zhou M, et al. Proton pump inhibitor monotherapy and the risk of cardiovascular events in patients with gastro-esophageal reflux disease: a meta-analysis. Neurogastroenterol Motil 2017 Feb;29(2).

Tabella 1 Distribuzione di esposizione e confondenti per casi e controlli e i corrispondenti OR e 95%IC ottenuti dall'analisi multivariabile per l'evento cardiovascolare complessivo e separatamente per eventi ischemici cardiovascolari e cerebrovascolari.

	Casi	Controlli	Eventi CV	Eventi Cardiovascolari	Eventi Cerebrovascolari
Variabile	N(%)	N(%)	OR ^a (95%IC)	OR ^a (95%IC)	OR ^a (95%IC)
IPP					
Uso corrente	4386 (24,60)	12.828 (14,39)	1,61 (1,55-1,68)	1,71 (1,63-1,81)	1,43 (1,34-1,54)
Uso recente	781 (4,38)	3845 (4,31)	1,15 (1,06-1,26)	1,13 (1,02-1,27)	1,16 (1,01-1,34)
Uso passato	12.665 (71,02)	72.487 (81,30)	1	1	1
Farmaco all'ingresso nella coorte					
Omeoprazolo	4098 (22,98)	19.108 (21,93)	0,98 (0,93-1,03)		
Pantoprazolo	3173 (17,79)	16.330 (18,32)	0,97 (0,32-1,02)		
Lansoprazolo	4088 (22,93)	20.492 (22,98)	1		
Rabeprazolo	1829 (10,26)	9203 (10,32)	0,98 (0,92-1,05)		
Esomeprazolo	4615 (25,88)	23.932 (26,84)	0,98 (0,93-1,03)		
Combinazioni	29 (0,16)	95 (0,11)	1,18 (0,76-1,83)		
Uso di antidiabetici	2978 (16,70)	8307 (9,32)	1,37 (1,31-1,44)		
Uso di antipertensivi	12.505 (70,13)	46.516 (52,17)	1,77 (1,70-1,84)		
Uso di ipolipemizzanti	5818 (32,63)	19.040 (21,35)	1,34 (1,29-1,40)		
Uso di antitrombotici durante il follow-up	7696 (43,16)	19.513 (21,89)	2,37 (2,29-2,46)		
Uso di FANS (no Coxib)	11.596 (65,02)	57.822 (64,85)	0,94 (0,91-0,98)		
Uso di Coxib	3914 (21,95)	19.304 (21,65)	0,94 (0,90-0,98)		
Uso di corticosteroidi	4993 (28,00)	23.630 (26,50)	1,03 (0,99-1,07)		
Indice di comorbidità di Charlson					
0	15.431 (86,54)	83.126 (93,23)	1		
1	1395 (7,82)	4197 (4,71)	1,37 (1,28-1,47)		
≥2	1006 (5,64)	1837 (2,06)	1,83 (1,68-1,99)		

^a stime aggiustate per farmaco di prima linea, utilizzo di antidiabetici, antipertensivi, ipolipemizzanti, antitrombotici, Fans, Coxib, corticosteroidi e indice di comorbidità di Charlson

BALANCING CARDIOVASCULAR BENEFIT AND DIABETOGENIC HARM OF THERAPY WITH STATINS: REAL- WORLD EVIDENCE FROM ITALY

Monzio Compagnoni Matteo^{1,2}, Mancina Giuseppe³, Cantarutti Anna^{1,2}, Rea
Federico^{1,2}, Merlino Luca⁴, Catapano Alberico L^{5,6}, Corrao Giovanni^{1,2}

¹Department of Statistics and Quantitative Methods, Division of Biostatistics,
Epidemiology and Public Health, University of Milano-Bicocca, Milan, Italy,

²Interuniversity Centre of Healthcare Research & Pharmacoepidemiology, located at the
Laboratory of Healthcare Research & Pharmacoepidemiology, University of Milano-

Bicocca, Milan, Italy, ³Professor Emeritus of Medicine, University of Milano-Bicocca,
Milan, Italy, ⁴Operative Unit of Territorial Health Services, Lombardy Region, Milan,

Italy, ⁵Department of Pharmacological and Biomolecular Sciences, Centre of
Epidemiology and Preventive Pharmacology (SEFAP), University of Milano, Milan, Italy,

⁶IRCSS Multimedica, Sesto San Giovanni, Milan, Italy

Introduction. Randomized clinical trials as well as systematic reviews and meta-analyses leave no doubt that statin therapy reduces the risk of cardiovascular (CV) events and mortality, and that this is the case in both adults and elderly patients with or without history of CV disease [1,2]. However, evidence is also available that use of statins is accompanied by an increased risk of developing type 2 diabetes mellitus [3,4], which is thus believed to be an inconvenience that may contribute to attenuate the overall protective effect of statins [5]. Because statins are among the most commonly prescribed drugs [6], and type 2 diabetes mellitus is one of the most common diseases worldwide [7] and a significant risk factor for CV diseases, determining the balance between the CV benefit and the diabetogenic harm of statins would have important implications for public health.

Aims. Given this state of art, we used the data provided by the healthcare utilization databases of Lombardy region to increase information on this issue. Benefit (estimated by the number needed to treat in order to save a CV event) and harm (estimated by the number needed to cause a type 2 diabetes case) were compared in a large cohort of newly users of statins. Data analysis was extended to subgroups differing for demographic and clinical features.

Methods. The data used for this study were retrieved from the healthcare utilization databases of Lombardy, a region of Italy accounting for about 16% (almost ten million) of its population. In Italy, the whole population is covered by the National Health Service and in Lombardy this has been associated since 1997 with an automated system of databases to collect a variety of information. All the 738,114 beneficiaries of the National Health Service who had their residence in Lombardy were identified, provided that at least one prescription of statins had been dispensed between 2003 and 2005. The date of the first dispensation was considered the index date. Six patient categories were excluded: **(i)** the 365,981 patients who received one or more statin prescriptions within three years prior to the index date; **(ii)** the 81,061 patients aged 50 years or younger; **(iii)** the 3,668 patients who were beneficiaries of the National Health Service from less than 3 years prior to the index date; **(iv)** the 58,055 patients who used antidiabetic agents, or were hospitalized for

diabetes, within the three years prior to the index date; **(v)** the 17,860 patients who did not reach at least 1 year of follow-up; and **(vi)** the 95,550 patients who did not renew the initial prescription of statins at least twice within the first year of follow-up. The remaining 115,939 patients included into the investigated cohort accumulated person-years of follow-up from the index date until the earliest among the date of outcome occurrence (see below), death, emigration, or December 31st, 2012. Two outcomes were separately considered. One outcome was the earliest event among death for any cause and hospital admission for myocardial infarction, stroke or heart failure (type-1 outcome). The other (type-2 outcome) was the onset of diabetes, which was identified if during the follow-up **(i)** at least three consecutive prescriptions of antidiabetic drugs were dispensed and/or **(ii)** there was one or more hospital admissions with the diagnosis of diabetes. The date of the first antidiabetic dispensation or of the first hospitalization for diabetes, whichever was the earlier, was assumed to be the date of the type-2 outcome onset. All prescriptions of statins dispensed to cohort members during the follow-up were identified, and for each patient was calculated its adherence to statin treatment by means the ratio between the cumulative number of days during which the statins were prescribed and the total number of days of follow-up, i.e., the “proportion of days covered” (PDC) [8]. Four mutually exclusive categories of PDC were created, i.e., very low (PDC $\leq 10\%$), low (PDC from 11% to 50%), intermediate (PDC from 51% to 89%) and high (PDC $\geq 90\%$) adherence with statins. The baseline characteristics of cohort members (i.e., those recorded at the index date or during the previous three years) were also calculated, including gender, age, initial type of statins (atorvastatin, fluvastatin, pravastatin, rosuvastatin and simvastatin), co-medications (antihypertensive, antiarrhythmic, antithrombotic and antidepressant agents, digitalis, nitrates and drugs used for chronic obstructive pulmonary disease) and co-morbidities (mainly hospital admissions for CV diseases). Finally, the so-called Multisource Comorbidity Score (MCS), a new comorbidity index obtained from inpatient diagnostic information and outpatient drug prescriptions, and validated using data from Lombardy and other Italian regions [9], was used. Patients were categorized as having low (0-9) or high (≥ 10) MCS. Two types of data analysis were performed. First, we looked for replication of our previous findings that increasing the level of adherence with statin treatment 1) decreases the risk of developing the type-1 outcome [10], and 2) increases the risk of experiencing the type-2 outcome [2]. Cox proportional hazard models were separately fitted to estimate the hazard ratio (HR), and the relative 95% confidence interval (CI), for the exposure (categories of adherence with statins) - outcome (type-1 or type-2) associations. Adherence categories were included in the model as time-dependent variables, thereby accounting for their cumulative and varying nature. The model included as covariates those listed in the previous section. The exposure-outcome associations were evaluated for the entire cohort and, separately, for gender, age (categorized in two levels, i.e., < 70 and ≥ 70 years), previous CV events and MCS strata. Trends in HR were tested. Second, we balanced the CV benefit and the diabetogenic harm of therapy with statins respectively through the number needed to treat (NNT) and the number needed to harm (NNH). NNT and NNH (i.e., the number of individuals who must be treated in order to prevent, or to generate, the type-1 and type-2 outcome, respectively), were calculated by the reciprocal of the corresponding absolute risk reduction (ARR) [11,12]. Because individuals with very low adherence almost never used statins (mean PDC being 5.7% in this category), we considered them as untreated patients in contrast with patients at high adherence who represented the treated group (mean PDC being 95.6%). In a supplementary analysis, cohort

members with very low adherence were also compared with those having low and intermediate adherence. Confidence intervals of NNT and NNH were calculated by normal approximation of ARR. All above calculations were performed for the entire cohort and across the different cohort strata. The Statistical Analysis System Software (version 9.4; SAS Institute, Cary, North Carolina, USA) was used for the analyses. For all hypotheses tested, two-tailed p-values less than 0.05 were considered to be significant.

Results. The 115,939 cohort members accumulated 879,976 person-years of follow-up, on average 7.6 years per patient. During this period 28,306 patients experienced the type-1 outcome (with an incidence of 32 cases every 1,000 person-years). In the entire cohort there were 14,652, 10,562, 5,762 and 7,120 deaths, myocardial infarctions, strokes and heart failures, respectively. In the entire cohort the increase in adherence with statin therapy was associated with a significant progressive reduction of the type-1 outcome risk. Compared with patients with very low adherence, those on low, intermediate and high adherence respectively showed a risk reduction of 13% (95% CI, 9% to 17%), 24% (20% to 27%) and 28% (23% to 33%). Significant trends in the same direction were observed in all the considered strata. Adherence with statin therapy had a greater protective effect among older patients than among the younger ones: differences between patients with high versus those with very low adherence were 38% (32% to 44%) and 19% (10% to 27%), respectively. Similarly, adherence to statin therapy had a greater protective effect among patients with a higher than with a lower comorbidity score: risk reductions for patients with high versus those with very low adherence were 29% (22% to 39%) and 27% (21% to 33%) respectively. Considering the type-2 outcome, cohort members accumulated 837,758 person-years of follow-up (on average 8.0 years per patient) and during this period, diabetes occurred among 12,539 patients, with an incidence of 15 cases every 1,000 person-years. The increase in adherence with statin therapy was associated in the whole cohort with a significant progressive increase in the type-2 outcome, i.e. new onset diabetes. Compared with patients with very low adherence, those on low, intermediate and high adherence respectively showed an increased risk of diabetes of 23% (95% CI, 12% to 35%), 55% (42% to 70%) and 67% (50% to 86%). Significant trends in the same direction were observed irrespective of gender, age and comorbidity score. Adherence with statin therapy increased the risk of diabetes also among patients without history of CV events but not among patients with previous CV events. Comparisons of the NNT and NNH were made, and results are showed in **Figure 1**. In the entire cohort the NNT was 26, whereas the NNH was 65. The NNT was lower than the NNH for all strata, but a more favourable balance was observed for patients aged 70 years or older (16 versus 74), patients with a history of CV events (21 versus 96), and cohort members with a high comorbidity score (13 versus 82). Cohort members without previous CV events exhibited closer NNT and NNH values (52 versus 64). The results of the ancillary analysis further confirmed the results obtained.

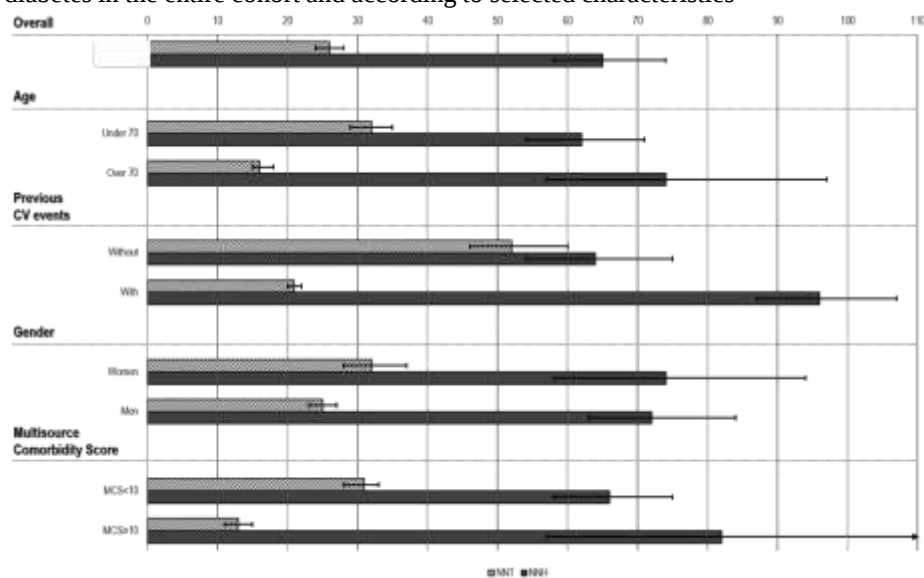
Conclusions. In summary, this large investigation provides real-world evidence that the balance between the CV benefit and the diabetogenic harm of therapy with statins is largely favourable to the treatment benefits. This is more evident, however, in some demographic and clinical subgroups than in others, making further analytic studies desirable.

Bibliography.

- [1] Taylor F, Huffman MD, Macedo AF, et al. Statins for the primary prevention of

- cardiovascular disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;(1):CD004816
- [2] Ray KK, Seshasai SR, Erqou S, et al. Statins and all-cause mortality in high-risk primary prevention: a meta-analysis of 11 randomized controlled trials involving 65,229 participants. *Arch Intern Med* 2010;170(12):1024-31
- [3] Preiss D, Seshasai SR, Welsh P, et al. Risk of incident diabetes with intensive-dose compared with moderate-dose statin therapy: a meta-analysis. *JAMA* 2011;305(24):2556-64
- [4] Corrao G, Ibrahim B, Nicotra F, et al. Statins and the risk of diabetes: evidence from a large population-based cohort study. *Diabetes Care* 2014;37(8):2225-32
- [5] Collins R, Reith C, Emberson J, et al. Interpretation of the evidence for the efficacy and safety of statin therapy. *Lancet* 2016;388(10059):2532-2561
- [6] Guerra T. Top 200 Drugs of 2017. Available from: <http://www.pharmacytimes.com/contributor/tony-guerra-pharmd/2017/03/the-top-200-drugs-of-2017> [Accessed April 15, 2018]
- [7] World Health Organization. WHO global status report on noncommunicable diseases, 2010. Geneva: World Health Organization; 2011
- [8] Andrade SE, Kahler KH, Frech F, et al. Methods for evaluation of medication adherence and persistence using automated databases. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2006;15(8):565-74
- [9] Corrao G, Rea F, Di Martino M, et al. Developing and validating a novel multisource comorbidity score from administrative data: a large population-based cohort study from Italy. *BMJ Open* 2017;7(12):e019503
- [10] Corrao G, Monzio Compagnoni M, Franchi M, et al. Good adherence to therapy with statins reduces the risk of adverse clinical outcomes even among very elderly. Evidence from an Italian real-life investigation. *Eur J Intern Med* 2018;47:25-31
- [11] Laupacis A, Sackett DL, Roberts RS. An assessment of clinically useful measures of the consequences of treatment. *N Engl J Med* 1988;318(26):1728-33
- [12] Cook RJ, Sackett DL. The number needed to treat: A clinically useful measure of treatment effect. *BMJ* 1995;310(6977):452-4.

Figure 1. Comparing number needed to treat (NNT) for preventing the occurrence of a type-1 outcome (i.e., the earliest occurring among death, myocardial infarction, stroke or heart failure) and number needed to harm (NNH) for producing the occurrence of a case of diabetes in the entire cohort and according to selected characteristics



THE CLINICAL HISTORY OF THE ASTHMA-COPD OVERLAP: PRELIMINARY RESULTS FROM THE ECRHS STUDY

Marcon Alessandro¹, Locatelli Francesca¹, Angelo Corsico², Josep M. Antó^{3,4,5}, Peter Burney^{6,7}, Shyamali C. Dharmage⁸, Thorarinn Gislason^{9,10}, Joachim Heinrich¹¹, Christer Janson¹², Rain Jõgi¹³, Bénédicte Leynaert¹⁴, Theodore Lytras^{3,4}, Nicole Probst-Hensch^{15,16}, Cecilie Svanes^{17,18}, Kjell Toren¹⁹, Joost Weyler²⁰, Judith Garcia-Aymerich^{3,4,5}, Deborah Jarvis^{6,7}, Simone Accordini¹

¹. Unit of Epidemiology and Medical Statistics, Department of Diagnostics and Public Health, University of Verona, Italy; ². IRCCS San Matteo Hospital Foundation, University of Pavia, Italy; ³. ISGlobal, CREAL, Barcelona, Spain; ⁴. Universitat Pompeu Fabra, Barcelona, Spain; ⁵. CIBERESP, Barcelona, Spain; ⁶. Population Health & Occupational Disease, National Heart and Lung Institute, Imperial College, London, UK; ⁷. MRC-PHE Centre for Environment and Health, Imperial College London, UK; ⁸. Allergy and Lung Health Unit, School of Population and Global Health, University of Melbourne, Australia; ⁹. Department of Respiratory Medicine and Sleep, Landspítali University Hospital (E7), Reykjavik, Iceland; ¹⁰. University of Iceland, Faculty of Medicine, Reykjavik, Iceland; ¹¹. Institute and Outpatient Clinic for Occupational, Social and Environmental Medicine, University Hospital of Ludwig Maximilians University, Munich, Comprehensive Pneumology Centre Munich, German Centre for Lung Research, Germany; ¹². Department of Medical Sciences: Respiratory, Allergy and Sleep research, Uppsala University, Sweden; ¹³. Lung Clinic, Tartu University Hospital, Tartu, Estonia; ¹⁴. Inserm UMR 1152. Pathophysiology and Epidemiology of Respiratory Diseases; University Paris Diderot Paris 7, UMR 1152, F-75890, France; ¹⁵. Department Epidemiology and Public Health, Swiss Tropical and Public Health Institute, Basel, Switzerland; ¹⁶. University of Basel, Switzerland; ¹⁷. Centre for International Health, Department of Global Public Health and Primary Care, University of Bergen, Bergen, Norway; ¹⁸. Department of Occupational Medicine, Haukeland University Hospital, Bergen, Norway; ¹⁹. Occupational and Environmental Medicine, Institute of Medicine, University of Gothenburg, Gothenburg, Sweden; ²⁰. Department of Epidemiology and Social Medicine, University of Antwerp, Antwerp, Belgium.

Background. Asthma and COPD are common chronic respiratory diseases in the general population that may frequently coexist [1]. Rather than a single disease entity, the Asthma-COPD Overlap (ACO) may reflect different disease phenotypes, including e.g. asthma with fixed airflow obstruction in smokers, or COPD with eosinophilia, airway hyperresponsiveness or a large degree of reversibility [2]. ACO is acknowledged to have a worse clinical course and prognosis compared to either disease alone [1,2]. Investigating the risk factors and clinical characteristics that are differentially associated with ACO compared to either disease alone can improve the early identification of patients at risk for worse health outcomes.

Objective. We aim at describing the clinical history of subjects aged 40–68 years with current asthma, COPD, ACO, or none of them, from their early adulthood to middle age. This abstract reports preliminary results on Forced Expiratory Volume in 1 s (FEV₁).

Methods. Within the EU-funded ALEC study (Horizon 2020, GA #633212, <https://www.alecstudy.org/>), we analysed data from the European Community Respiratory Health Survey (ECRHS), a multicentre population-based cohort study that collected information at three time points in 1991–94 (ECRHS I), 1998–2002 (ECRHS II) and 2011–13 (ECRHS III) [3]. At ECRHS III, we classified subjects as having current asthma alone (n=808), COPD alone (n=112), ACO (n=178), or none of them (“healthy” subjects, n=3477). COPD was defined as a post-bronchodilator FEV₁/FVC < lower limit of normal [4] in combination with key indicators for COPD mentioned in the GOLD guidelines (at least one of symptoms, a history of smoking/occupational exposures, familiarity of COPD, or respiratory infections in childhood) [5]. Subjects fulfilling the criteria for COPD who had either a history of asthma or a bronchodilator response >400 mL and >15% were identified as having ACO. We reported subjects’ characteristics using proportions (%) and computed p-values for the overall comparison across the four disease groups (p_{overall}). We then described the temporal variations in pre-bronchodilator FEV₁ for these disease groups over a 20-year period from age 20–48 years (ECRHS I) to age 40–68 years (ECRHS III). We applied population-averaged generalised estimating equations, with individuals as the clustering factor (to account for repeated measurements); sex, height, disease status, age, and disease status × age (interaction term) as independent variables; and an unstructured within-group correlation.

Results. The proportion of women ranged from 42% (COPD) to 61% (current asthma). At ECRHS III (2010–14), compared with the ACO group, the subjects with COPD alone were more likely to be a heavy smoker (>15 pack-years, 70 vs 41%, p_{overall}<0.001), to report occupational exposures to vapours, gas, dusts or fumes (52 vs 41%, p_{overall}=0.03) and to have a family history of COPD (32 vs 29%, p_{overall}<0.001); however, they reported early-life respiratory infections less frequently (13 vs 18%, p_{overall}<0.001). The subjects with current asthma alone were less likely to have a history of airway hyperresponsiveness (78 vs 95%, p_{overall}<0.001) or a history of high total serum IgE (>100 kU/L, 56 vs 68%, p_{overall}<0.001) compared with the ACO group, but they were more likely to report current hay fever (58 vs 53%) or eczema (56 vs 52%, p_{overall}<0.001) at ECRHS III. Pre-bronchodilator FEV₁ estimated at age 20 years was the highest for healthy subjects and those with COPD, and the lowest for subjects with ACO; the subjects with COPD had the steepest FEV₁ decline over time (Figure 1).

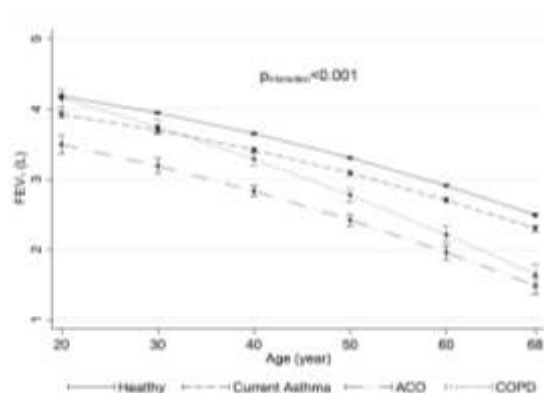


Figure 1. Estimated relationship between FEV₁ and age by disease status

Conclusions. These preliminary results suggest that ACO represents a form of severe asthma and that the impairment of lung function related to this condition may have its origins early in life. In fact, the subjects with ACO were the most likely to have had respiratory infections in childhood and a low attained lung function in young adult life. A higher exposure or susceptibility to smoking and occupational exposures to air pollution may explain the faster lung function decline observed in COPD compared to the other disease groups.

References

- [1] de Marco R., Pesce G., Marcon A. et al. The coexistence of asthma and chronic obstructive pulmonary disease (COPD): prevalence and risk factors in young, middle-aged and elderly people from the general population. *PLoS One*. 2013;8(5):e62985.
- [2] Miravittles M. Diagnosis of asthma-COPD overlap: the five commandments. *Eur Respir J* 2017;49(5).
- [3] Burney P.G., Luczynska C., Chinn S. et al. The European Community Respiratory Health Survey. *Eur Respir J*, 1994;7(5):954-60.
- [4] Quanjer P.H., Stanojevic S., Cole T.J. et al. Multi-ethnic reference values for spirometry for the 3-95-yr age range: the global lung function 2012 equations. *Eur Respir J*, 2012;40(6):1324-43.
- [5] Global initiative for chronic Obstructive lung Disease (GOLD) guidelines. Update 2018. <http://goldcopd.org/>

QUAGENS: A TOOL FOR QUALITY ASSESSMENT OF GENETIC STUDIES IN SYSTEMATIC REVIEWS. A PROPOSAL.

De Silvestri Annalisa¹, Capittini Cristina¹, Rebuffi Chiara², Scotti Valeria², Tinelli Carmine¹, Curti Moreno², Klersy Catherine¹, Scudeller Luigia¹

¹Clinical Epidemiology Unit, Scientific Direction, IRCCS Policlinic San Matteo Foundation, viale Golgi 19, 27100 Pavia, Italy, ²Scientific Documentation Service, Scientific Direction, IRCCS Policlinic San Matteo Foundation, viale Golgi 19, 27100 Pavia, Italy

Introduction. The HuGENet™ HuGE Review Handbook is a guideline for conducting systematic reviews (SR) in genetic association studies; it includes a chapter on assessing and addressing potential biases [1]. However, no specific formal tool to assess quality of studies is available to date.

Objectives. Our aim was to develop and propose a checklist for quality assessment of genetic studies, to be used by different stakeholders involved in SRs in genetics.

Methods. A multidisciplinary panel (statistician, clinical epidemiologist, geneticists, clinicians, meta-analysts, librarians) adopted formal consensus methods with the following steps:

- (1) preliminary conceptual decisions (focus group);
- (2) item generation, taking into account existing guidelines in similar field (e.g. QUADAS) and guidelines for reporting genetic studies (STREGA) (review of the relevant methodological literature) [2-3];
- (3) assessment of face validity (Delphi rounds);
- (4) pilot trial (application to an ongoing systematic review);
- (5) field trials to assess consistency and construct validity;
- (6) the generation of the refined instrument (planned).

'Quality' was defined to include both the internal and external validity of a study.

Results. We adopted the following principles for checklist development: quality assessment to be used in systematic reviews of genetic association studies, assessing the methodological quality of a study in generic terms (relevant to all studies), allow consistent and reliable assessment of quality by raters with different backgrounds, be relatively short and simple to complete. From an initial 63 potential items, we selected 39 items, in three domains (geneticist n=11, clinicians n=14, statistician n=14). This was used in 3 meta-analyses on association between autoimmune diseases and HLA-class II alleles [4-6]. Reliability (Cohen kappa of agreement ranging from 0.79 to 0.97) and feasibility (median time needed to complete <20'). An example of answers to 3 items is reported in Fig 1 (from a meta-analyses of 10 case-controls studies on association between celiac disease and HLA)

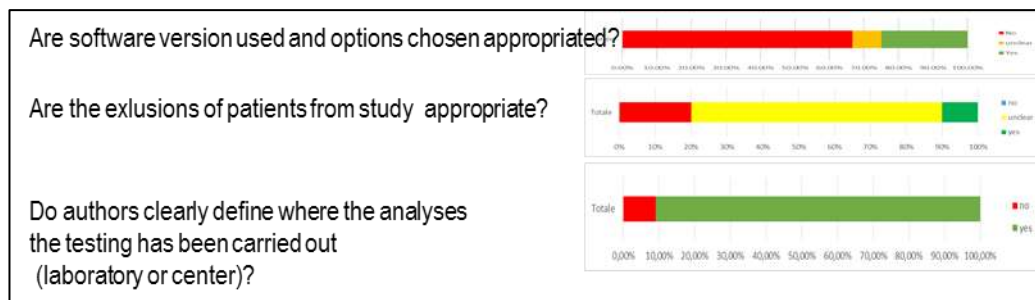


Figure 1- An example of answers to 3 items relative to statistics, clinic and genetic domain respectively indicating the percentage of No(red) unclear(yellow) and yes (green) answers.

Conclusion. Our work will assess item consistency, construct validity, and feasibility (including time needed to complete), also in other genetic systems (not only HLA genes). Our tool will help in standardizing procedures in SRs in this field.

Bibliography

- 1- Little J., Higgins J.P.T. (editors). The HuGENet™ HuGE Review Handbook, version 1.0. <http://www.hugenet.ca>
- 2- Whiting P., Rutjes A.W., Reitsma JB, et al. The development of QUADAS: a tool for the quality assessment of studies of diagnostic accuracy included in systematic reviews. *BMC Med Res Methodol.* 2003 Nov 10;3:25.
- 3- Little J., Higgins J.P., Ioannidis J.P., et al. STrengthening the REporting of Genetic Association Studies (STREGA)--an extension of the STROBE statement. *Genet Epidemiol.* 2009 Nov;33(7):581-98.
- 4- De Silvestri A., Capittini C., Poddighe D., et al. . HLA-DQ genetics in children with celiac disease: a meta-analysis suggesting a two-step genetic screening procedure starting with HLA-DQ β chains. *Pediatr Res.* 2018 Mar;83(3):564-572
- 5- De Silvestri A., Capittini C., Poddighe D., et al. HLA-DRB1 alleles and juvenile idiopathic arthritis: Diagnostic clues emerging from a meta-analysis. *Autoimmun Rev.* 2017 Dec;16(12):1230-1236.
- 6- Capittini C., De Silvestri A., Terzaghi M., et al. Correlation between HLA-DQB1*06:02 and narcolepsy with and without cataplexy: approving a safe and sensitive genetic test in four major ethnic groups. A Systematic Meta-analysis Sleep medicine in press

STUDIO DI MORTALITÀ 1980-2017 IN CARISIO (PROVINCIA DI VERCELLI) SEDE DI UNA FONDERIA DI ALLUMINIO

Salerno Christian¹, Bosio Marco¹, Gennaro Valerio²

¹Consulenti Commissione Ambiente Comune di Carisio, ²Dipartimento Terapie oncologiche Integrate, UO Epidemiologia, IRCCS Policlinico San Martino, Genova

Introduzione. Nel comune di Carisio (provincia di Vercelli) è presente una fonderia di seconda fusione per la produzione di alluminio. Dal 1975 la fabbrica utilizza sia materie prime sia scarti di lavorazione. Dagli anni '2000 i residenti lamentano disturbi attribuiti ad odori sgradevoli e dalla dispersione di polveri provenienti dai cumuli di scarti di fusione presenti nei cortili della fabbrica. Recenti analisi ambientali (condotte da Arpa) hanno evidenziato una ricaduta di inquinanti (es. diossina) in un raggio di 2 km che sembra limitata alla sola frazione di Crocicchio.

Obiettivi. Questo studio di mortalità vuole raffrontare lo stato di salute della popolazione residente a Crocicchio con quella residente nella restante area del comune di Carisio.

Metodi. La popolazione in studio è costituita da circa 200 residenti nella frazione di Crocicchio e da altri 630 residenti nel restante comune di Carisio. Il periodo di osservazione è compreso tra il 1980 e il 2017. I dati di mortalità provengono dall'archivio ISTAT (periodo 1980-2014) e dall'anagrafe comunale (2015-2017). Per quest'ultimo triennio i medici di famiglia hanno fornito le patologie di morte. Come metodo statistico (indiretto) ci siamo avvalsi del calcolo del Rapporto Standardizzato di Mortalità (SMR). La significatività statistica è stata stimata al 95% (metodo di Byar). I casi attesi, in rapporto a quelli osservati, sono stati calcolati utilizzando i tassi specifici di mortalità del Piemonte (periodo 1980-2013). Per i successivi anni sono stati applicati i tassi 2013.

Risultati. Nella frazione di Crocicchio, per l'insieme di genere, sono stati registrati incrementi statisticamente significativi per il totale cause (SMR=1,28; 142 casi osservati vs Resto Carisio SMR=0,87; 399 osservati) e nel totale tumori (SMR=1,83; 55 casi osservati vs SMR=0,97; 104 osservati). Gli eccessi di tumore erano specifici per mieloma multiplo (SMR=4,34), colon-retto (SMR=2,94), polmone (SMR=2,67), pancreas (SMR=2,77) e per l'insieme dell'apparato digerente (SMR=2,47). Nel resto del comune di Carisio risulta un eccesso di mortalità per tumori del cavo orale nel totale generi (SMR=2,25). Si segnala anche un incremento per neoplasie cerebrali (SMR=2,94). A Crocicchio le donne fanno registrare incrementi per il totale delle patologie (SMR=1,50), totale tumori (SMR=1,83), totale tumori apparato digerente (SMR=3,49), colon-retto (SMR=5,30), mieloma (SMR=10,0), pancreas (SMR=3,12), malattie CV (SMR=,37) ed apparato respiratorio (SMR=2,26). Tra gli uomini si osservano eccessi per il totale neoplasie (SMR=1,88), totale neoplasie dell'apparato digerente (SMR=1,85), stomaco (SMR=2,83) e polmone (SMR=3,20).

Conclusioni. La ricerca ha evidenziato numerosi incrementi di mortalità nella frazione Crocicchio rispetto alla resto della popolazione del comune di Carisio. Futuri studi permetteranno di accertare l'eziologia individuando possibili interazioni con altri fattori (esposizioni a pesticidi, altri agenti occupazionali, inquinamento idrico, ecc.).

ACCURATEZZA DIAGNOSTICA DI 3 METODI PER L'INTERPRETAZIONE DELL'ELASTOGRAFIA STRAIN SUL TESSUTO MAMMARIO: REVISIONE SISTEMATICA E METANALISI

Barr Richard G^{1,2}, De Silvestri Annalisa³, Scotti Valeria⁴, Manzoni Federica^{3,5},
Rebuffi Chiara⁴, Capittini Cristina³, Tinelli Carmine³

¹Dept. Of Radiology, Northeastern Ohio Medical University, Rootstown, Ohio, USA,
²Southwoods Imaging, Youngstown, Ohio USA, ³Clinical Epidemiology and Biometric Unit
- Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo, Pavia- Italy, ⁴Center for Scientific
Documentation, Fondazione IRCCS Policlinico "San Matteo", Pavia- Italy, ⁵Biostatistics
and Clinical Epidemiology Unit, Department of Public Health, Experimental and Forensic
Medicine – University of Pavia- Pavia - Italy

Introduzione. Per la caratterizzazione delle alterazioni del tessuto mammario è spesso impiegata l'elastografia strain, che si basa sulle modificazioni nella forma del tessuto a seguito dell'applicazione di uno stress [1]. Esistono tre metodi di interpretazione dei risultati: il metodo E/B ratio, che considera il rapporto tra la lunghezza della lesione all'elastografia e la lunghezza della stessa riportata con l'imaging B-mode; la scala "5 point color scale" (5P), in base alla quale l'immagine è visualizzata mediante una mappatura colorata, e il metodo basato sullo "strain ratio" (SR) che calcola la rigidità del tessuto mammario rapportandola alla rigidità del tessuto adiposo.

Obiettivi. Paragonare l'accuratezza diagnostica di tali tre metodi di interpretazione dell'elastografia strain nei confronti delle lesioni del tessuto mammario mediante una revisione sistematica della letteratura e una metanalisi.

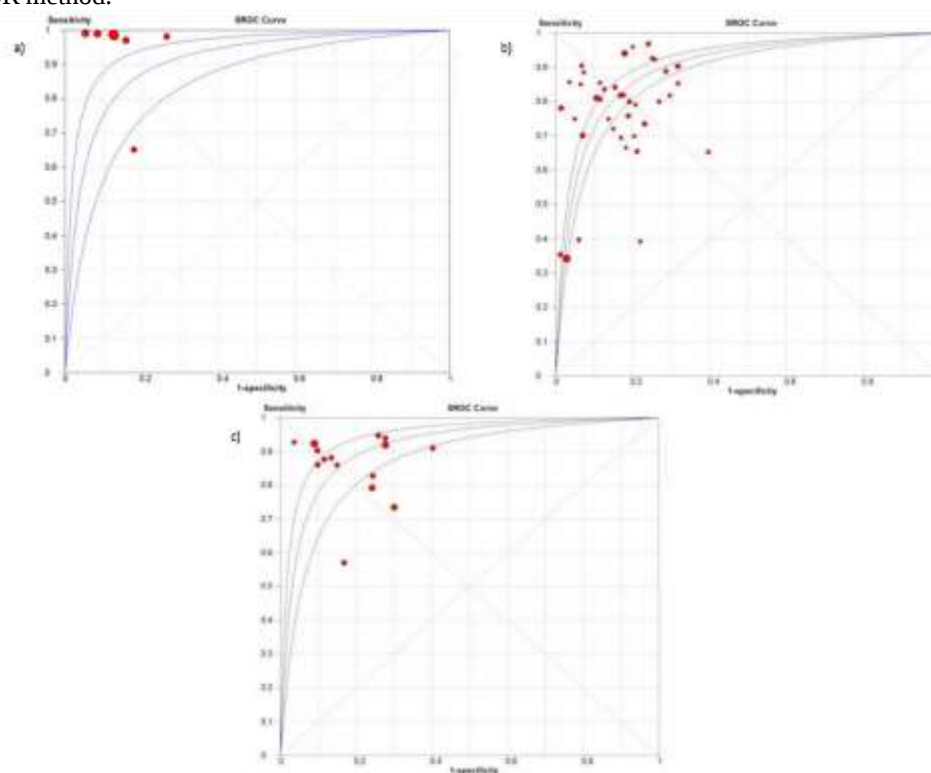
Metodi. Lo studio è stato redatto in base alla checklist PRISMA e il protocollo è stato registrato nell'ottobre 2017 sulla piattaforma PROSPERO (PROSPERO 2017 CRD42017076820). Gli articoli sono stati valutati da due autori indipendentemente e sono stati selezionati in base ai seguenti tre criteri: effettuazione di una biopsia o stabilizzazione di lungo termine del quadro clinico quale gold standard, utilizzo di uno dei tre metodi di interpretazione dell'elastografia strain sopracitati, almeno 50 casi. La sensibilità, la specificità, il likelihood ratio positivo (LRP), il likelihood ratio negativo (LRN) sono stati studiati con medie pesate, in base al sample size di ogni studio. Dal momento che per la diagnosi istologica non esiste un cutoff definito, sono state impiegate delle curve ROC simmetriche per sintetizzare i risultati [2]. L'eterogeneità degli studi è stata valutata con l'indice I^2 (un valore $>50\%$ è stato considerato indicativo di eterogeneità significativa). Per escludere l'eventualità di un publication bias, è stata analizzata la simmetria del funnel plot in base al Begg's test, che considera il calcolo del coefficiente rho di Spearman per valutare l'associazione tra le stime di accuratezza diagnostica e le rispettive varianze [3].

Risultati. Sono stati inclusi nella metanalisi 46 lavori, il cui anno di pubblicazione andava dal 2007 al 2017. L'età media delle pazienti era di 48 anni; sono state globalmente analizzate 12398 lesioni (di cui 4242 maligne). Per ogni articolo sono stati riportati i dati bibliografici, la tipologia dello studio, il setting, i dati clinici e demografici (età, tipo di lesione, dimensioni della lesione), il sample size, la prevalenza delle lesioni maligne, e per

ogni metodo di interpretazione è stato considerato il numero di falsi negativi e di falsi positivi. L'area sotto la curva SROC è risultata maggiore del 90% per ognuno dei tre metodi studiati. Per il metodo 5P sono stati riportati i seguenti valori di accuratezza diagnostica: per il metodo 5P sensibilità 77%, specificità 87%, LRP 5.3, LRN 0.24; per il metodo SR sensibilità 87%, specificità 81%, LRP 4.8, LRN 0.16; per il metodo E/B ratio sensibilità 96%, specificità 87%, LRP 7.6, LRN 0.03. Non è stato riportato alcun publication bias.

Figura 1.

a) Curva ROC relative ai lavori che hanno impiegato il metodo E/B b) Receiver Operator Curve for the papers utilizing the 5P method c) Receiver Operator Curve for papers using the SR method.



Conclusioni. Dei tre metodi studiati, l'E/B ratio ha mostrato la più alta sensibilità e il metodo 5P ha la più alta specificità. Con un LRN = 0.03, il metodo E/B ratio potrebbe essere impiegato per l'esclusione della malignità delle lesioni. Alla luce di ciò, è auspicabile uno studio multicentrico osservazionale per la conferma di tali risultati.

Bibliografia

- [1] Krouskop T.A., Wheeler T.M., Kallel F., Garra B.S., Hall T. Elastic moduli of breast and prostatic tissues under compression. 1998; 20(4):260-274.
- [2] Moses L.E., Shapiro D., Littenberg B. Combining independent studies of a diagnostic test into a summary ROC curve: data-analytic approaches and some additional

considerations.1993; 12(14):1293-1316.

[3] Begg C.B., Mazumdar M., Operating characteristics of a rank correlation test for publication bias. Biometrics, 1994; 50: 1088-1101.

RBF-PSO METHOD COULD EXPLAIN THE GROWTH HORMONE TREATMENT EFFECTIVENESS

Stura Ilaria, Cappello Nazario, Migliaretti Giuseppe, Cavallo Franco

Dipartimento di Scienze della Sanità Pubblica e Pediatriche, Università degli Studi di Torino

Introduction. The Silver Russell syndrome (SR) is characterized by a severe stereotrophic prenatal onset of growth. The diagnosis can be both genetic, with the molecular confirmation of known mutations, and clinical, with the adherence to 4 criteria out of 6, compiled in the consensus of 2017. Considered the impairment of growth starting from the fetal period, one of the diagnostic criteria it is being born small for gestational age (SGA). Many of the patients with growth retardation (SR, SGA and others) also undertake a treatment with growth hormone (GH).

Objectives. Using a mathematical method developed by our research group, we want to analyze the growth curves of SR and SGA children, both in GH and non-GH treatment, and to predict their progress in the future.

Methods. The RBF-PSO method [1] was used, a mixed technique that combines the reconstruction of curves with Radial Basis Functions (RBF) with the parameter optimization via the Particle Swarm Optimization (PSO). This method allows to estimate the growth parameters of each patient after only 4 consecutive real measurements. As a theoretical reference curve, the Gompertzian curve [2,3] was used:

$$H(t) = H_{\infty} \exp \left\{ - \log \left(\frac{H_{\infty}}{H_0} \right) \exp [r(t - t_0)] \right\}$$

where $H(t)$ is the height at time t , H_{∞} is the carrying capacity (the greatest height attainable by the type of patient) and r is the speed of growth. This method has already been validated on real data of patients with GH deficiency (IGHD) under treatment [3]. In order to extend its use, in this work a new database of 14 patients was selected with the genetically confirmed diagnosis of SR, plus the same number of non-syndromic SGA.

Results. An average difference of less than 1 cm was found between real and estimated final height. The model was therefore validated also in this scenario. Moreover, interesting considerations can be done on estimated parameters. Indeed, the optimal carrying capacities immediately show the difference between the SR and the SGA: the latter have a "hope of height" significantly higher than the others. The result changes when the cohort undergoing treatment with growth hormone is analyzed. SRs treated with GH undergo a significant increase in the asymptotic value H_{∞} (200 cm for both males and females), higher than those born small for gestational age (180 cm and 150 cm respectively).

Conclusions. The RBF-PSO method was successfully applied on the new cohort of SR patients. Moreover, the estimated parameters can be used to make considerations about the effectiveness of the treatment and to compare quantitatively the different diagnosis. In the next future, we aim at apply this method on other type of patients treated with GH, in order

to refine a tool able on give a measure of effectiveness of treatment.

Bibliography

- [1] Perracchione E., Stura I., RBF kernel method and its applications to clinical data, Dolomites Res. Notes Approx., 2016; 9(Special Issue):13–18.
- [2] Gliozzi A. S., Guiot C., Delsanto P.P. et al., A novel approach to the analysis of human growth, Theor. Biol. Med. Model., May 2012; 9:17.
- [3] Migliaretti G, Ditaranto S, Guiot C, et al., Long-term response to recombinant human growth hormone treatment: a new predictive mathematical method, J Endocrinol Invest. 2018 Jul;41(7):839-848. doi: 10.1007/s40618-017-0816-6. Epub 2018 Jan 9.

GUIDELINES ON THE ASBESTOS ISSUE IN A PERSPECTIVE OF ENVIRONMENT AND HEALTH: METHODOLOGY

Popa Ioana¹, Gnesi Marco¹, Oddone Enrico², Barbati Giulia³, Gesuita Rosaria⁴,
Matranga Domenica⁵, Villani Simona¹, ISTANCE group

¹University of Pavia, Department of Public Health, Experimental and Forensic Medicine, Section of Biostatistics and Clinical Epidemiology, ²University of Pavia, Department of Public Health, Experimental and Forensic Medicine, Section of Occupational Medicine, ³University of Trieste, Department of Medical Sciences, Unit of Biostatistics, ⁴Marche Polytechnic University, Centre of Epidemiology, Biostatistics and Medical Technical Information, ⁵University of Palermo, Department of Sciences for Health Promotion and Mother and Child Care "G. D'Alessandro"

Background. Asbestos-Related Diseases (ARDs) may affect exposed workers, their families, or people living near factories of Asbestos-Containing Materials (ACMs), even with a long latency. For years 1990- 93, the CARcinogen EXposure (CAREX) Project estimated 1.2 million of exposed workers from very different sectors in the 15 European Union (EU) countries members of that time; moreover, asbestos is a widespread contaminant, found in more than 3000 products of common use in the past, determining a broad non-occupational exposure [1]. The EU started to address the issue of asbestos since the Eighties; the total ban, implemented by Directive 1999/77/EC, entered into force in 2005. In recent years, a Resolution by the Parliament remarked how the lack of expertise in some communities is causing “*shortcomings in the execution of prevention, surveillance and enforcement tasks*”, with “*unacceptable high differences between Members States*” in terms of diagnosis, treatment, and reporting of ARDs, and in the recognition of occupational diseases. In fact, huge differences in the diagnosing of ARDs have been underlined in various studies in spite of previous recommendations [2;3]. The World Health Organisation’s Regional Office for Europe identified misdiagnosing and underreporting as possible explanations [4;5]. The aforementioned EU statements pinpoint the need for a harmonisation of the huge inequalities among Member States regarding primary, secondary and tertiary prevention, diagnostic protocols, compensation procedures for formerly exposed people, in order to ensure equal public health standards for all European citizens.

Aims. Elaborating and implementing a common proposal of good practices regarding prevention, diagnosis and compensation, addressed to EU Member States.

Methods. An international network, complemented by national subnetworks, has been set up to elaborate (and, in the future, to implement) the ISTANCE Project (*The European asbestos issue: International Support and Training on Asbestos Network Tool for Europe*). A comparative analysis of skills and experiences on ARDs from different groups/Countries will be conducted: Diseases Registries, Mortality Registries and published evidence will be used to health profiles related to asbestos and relevant health surveillance systems (including early detection of cases). A common proposal of good practices regarding prevention, surveillance, diagnosis and compensation of ARDs shared among participants’ Countries will be formulate.

Expected results. Recommendations on ARDs' surveillance harmonized and shared with procedures and protocols for diagnosis of ARDs among the Participants Countries. Guidelines for ARDs management.

References

- [1] IARC (International Agency for Research on Cancer), Asbestos (chrysotile, amosite, crocidolite, tremolite, actinolite, and anthophyllite). Monography 100C, 2012
- [2] Kameda T., Takahashi K., Kim R., et al. Asbestos: use, bans and disease burden in Europe. Bulletin of World Health Organization, 2014 Nov 1; 92(11):790–7
- [3] Świątkowska B., Szeszenia-Dąbrowska N., Wilczyńska U, Medical monitoring of asbestos-exposed workers: experience from Poland. Bulletin of World Health Organization 2016; 94(8):599–604
- [4] World Health Organization's Regional Office for Europe. National Programmes for Elimination of Asbestos-Related Diseases: Review and Assessment. Bonn, 7-8 June 2011
- [5] World Health Organization's Regional Office for Europe. Towards the elimination of asbestos-related diseases in the WHO European Region. Assessment of current policies in Member States, 2014. WHO, 2015. ISBN 978-92-890-5079-1

DEVELOPING GUIDANCE DOCUMENTS WHERE EVIDENCE IS LACKING. A CRITICAL APPRAISAL FROM PERSONAL EXPERIENCE.

Scudeller Luigia^{1,2}, Rebuffi Chiara³, Tinelli Carmine¹, Curti Moreno³, Scotti Valeria³, Klersy Catherine¹, De Silvestri Annalisa¹

¹Clinical Epidemiology Unit, Scientific Direction, Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo, Pavia, Italy, ²Clinical Guidelines Director, European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases, Basel, Switzerland, ³Grant Office and Scientific Documentation Center, Scientific Direction, Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo, Pavia, Italy

Introduction. Guidance documents can be ordered hierarchically in terms of soundness of methodology applied for development: Clinical Practice Guidelines rank first, and position papers (aka expert opinion papers) last.[1] The GRADE approach is a widely recognised method that fits well efficacy and effectiveness questions where a solid evidence-base exists.[2] GRADE drawbacks are the resource-intensive process, the requirement for solid methodological background, and time constraints. The evidence-to-decision framework has the great merit to explicitly consider criteria other-than-evidence involved into decisions.[3]

Objectives. Within the new Sistema Nazionale Linee Guida (SNLG), many Italian scientific societies are initiating projects to develop guidance documents; however, most face theoretical and practical problems.[4] We aim here to:

- 1) present practical and methodological issues highlighted in several panels, in Italy and in Europe
- 2) discuss and debate from a methodological perspective
- 3) explore solutions in a multidisciplinary world

Methods. Our Institution (IRCCS Policlinico San Matteo in Pavia, Italy) is one of the Italian Institute of Health cooperating centres for clinical governance. The Clinical Epidemiology Unit of the Scientific Direction provides advice on study design, statistical analyses, publication of scientific papers on many clinical areas, and participate as methodology board members in the development and publication of clinical guidance documents, in Italy and internationally. We used conventional and summative qualitative analyses to identify themes emerging from 3 face-to-face, panel meeting discussions among methodologists only. The first meeting set scope, objectives and methods of the discussion, the second meeting produced a long list of themes, the third meeting achieved consensus in summarizing concepts. The starting point was the analysis of personal involvement as methodologists into projects of clinical guidance (Italian and European). Issues were checked against those reported by the Guidelines International Network to assess specificity to the Italian system.[5] Two medical librarians were also involved to highlight practical issues in systematic review access from users.

Results. We highlighted several issues.

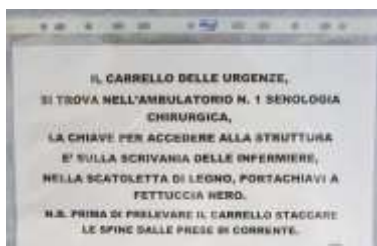
- 1) Priority setting: how to choose, among the many potential topics where guidance is needed[6]
- 2) In current clinical practice, most patients present multiple morbidities and complex clinical patterns; this engenders difficulties in 1) applying disease-oriented guidance documents 2) developing useful and valid guidance documents[7].

- 3) too much medical literature, too little scientific evidence: the problem of information overload in selecting the “right” literature[8]
- 4) in several clinical situations, it is expected that the vast majority of recommendations will be good practice statements. How many of these can be included into a “guideline” without “downgrading” to consensus/expert opinion?[9]
- 5) in developing recommendations, different types of knowledge and of reasoning are used; no strong guidance exist into how to incorporate these[10]
- 6) consensus methods apply to several steps within the GRADE approach. However, no formal guidance is available on which methods to adopt or how to measure consensus[11,12]
- 7) the time necessary to develop guidance documents: it is difficult to strike a balance between strict adherence to rigorous methods (that would increase it) and promptness of publication (that would decrease it)
- 8) budget and funding: no reliable estimates exist on budget of guidance projects, no guidance on budget planning is available, and funding of individual project is still responsibility of individual scientific societies
- 9) perspective: deciding the local, National, international scope of guidance needs intensive networking activities
- 10) where to publish: the decision on language of publication (notably: Italian or English) bears major consequences on scope, methods and applicability (Figure).
- 11) conflicts of interest: there are no binding requirements as to procedures that scientific societies need to implement to ensure proper management of conflicts of interest[13,14]
- 12) expertise needed in panels: multidisciplinary panels should include an expert in guideline development methods; however, the number of adequately trained professionals in Italy currently do not meet the increasing demand.

Most issues have been at least mentioned by other study groups globally. Specific to the Italian current context are the need for prioritization of topics where guidance is necessary and the need for training and education of the clinical and scientific community.

Conclusions. The science and art of guidance production is as complex and interesting as it is important in these times of information overload, resource constraints in health care and shrinking research budgets. We highlighted a large number of issues awaiting guideline production in the future, in Italy and worldwide.

Figure: example of poorly written guidance. Practical exercise: spot all issues indicating poor quality



References

- 1 Scudeller L, Rodríguez-Baño J, Zinkernagel A, *et al.* ESCMID white paper: a guide on ESCMID guidance documents. *Clin Microbiol Infect* Published Online First: 23

- August 2018. doi:10.1016/j.cmi.2018.08.005
- 2 Guyatt G, Oxman AD, Akl EA, *et al.* GRADE guidelines: 1. Introduction-GRADE evidence profiles and summary of findings tables. *J Clin Epidemiol* 2011;**64**:383–394. doi:10.1016/j.jclinepi.2010.04.026
 - 3 Schünemann HJ, Wiercioch W, Brozek J, *et al.* GRADE Evidence to Decision (EtD) frameworks for adoption, adaptation, and de novo development of trustworthy recommendations: GRADE-ADOLOPMENT. *J Clin Epidemiol* 2017;**81**:101–110. doi:10.1016/j.jclinepi.2016.09.009
 - 4 Centro Nazionale per l' Eccellenza Clinica. Manuale metodologico per la produzione di linee guida di pratica clinica. https://snlg.iss.it/wp-content/uploads/2018/07/MM_v1.2_lug-2018.pdf (accessed 27 Sep2018).
 - 5 G-I-N — Guidelines International Network. <http://www.g-i-n.net/> (accessed 4 Mar2018).
 - 6 Akl EA, Fadlallah R, Ghandour L, *et al.* The SPARK Tool to prioritise questions for systematic reviews in health policy and systems research: development and initial validation. *Health Res Policy Syst* 2017;**15**:77. doi:10.1186/s12961-017-0242-4
 - 7 Muth C, Glasziou PP. Guideline recommended treatments in complex patients with multimorbidity. *BMJ* 2015;**351**:h5145. doi:10.1136/bmj.h5145
 - 8 Horner RD. Is evidence, like beauty, only in the eye of the beholder? *Med Care* 2013;**51**:293–294. doi:10.1097/MLR.0b013e31828c0c8e
 - 9 Guyatt GH, Schünemann HJ, Djulbegovic B, *et al.* Guideline panels should not GRADE good practice statements. *J Clin Epidemiol* 2015;**68**:597–600. doi:10.1016/j.jclinepi.2014.12.011
 - 10 Wieringa S, Dreesens D, Forland F, *et al.* Different knowledge, different styles of reasoning: a challenge for guideline development. *BMJ Evid Based Med* 2018;**23**:87–91. doi:10.1136/bmjebm-2017-110844
 - 11 McMillan SS, King M, Tully MP. How to use the nominal group and Delphi techniques. *Int J Clin Pharm* 2016;**38**:655–662. doi:10.1007/s11096-016-0257-x
 - 12 Waggoner J, Carline JD, Durning SJ. Is there a consensus on consensus methodology? descriptions and recommendations for future consensus research. *Acad Med* 2016;**91**:663–668.
 - 13 Sox HC. Conflict of interest in practice guidelines panels. *JAMA* 2017;**317**:1739–1740. doi:10.1001/jama.2017.2701
 - 14 Raoult D, Hope W, Kahlmeter G. Guidelines need controls. *Clin Microbiol Infect* 2015;**21**:1043–1044. doi:10.1016/j.cmi.2015.09.010

APPLICAZIONE DI UN INDICATORE DI DIPENDENZA NON LINEARE AL MONITORAGGIO E CONTROLLO DELLA PRESSIONE INTRACRANICA NEL TRATTAMENTO DEL TRAUMA CRANICO IN ETÀ PEDIATRICA.

Di Rocco A, Vestri AR, Nofroni I, Di Traglia M

Dipartimento di Sanità Pubblica e Malattie Infettive, Università degli Studi di Roma “Sapienza”

Introduzione. Nella statistica esistono numerose misure della dipendenza tra fenomeni quantitativi (r di Pearson, correlazione di Spearman, correlazione di Kendall, ecc.) ma esse sono utilizzabili solo quando la relazione è lineare (r di Pearson) oppure quando essa è monotona (correlazione di Spearman, correlazione di Kendall). Quando le relazioni tra fenomeni quantitativi sono non lineari e non monotone, le misure menzionate falliscono. Ossia, possono segnalare assenza di relazione quando essa è, invece, presente e molto intensa. L'importanza di misurare correttamente l'intensità di una relazione non lineare tra due o più fenomeni, risiede nel fatto che tale misura viene utilizzata nelle successive analisi statistiche multivariate come, ad esempio, l'ACP (Analisi in Componenti Principali, Regressione, Analisi di Serie Storiche e Territoriali, ecc..) oppure nella costruzione di modelli matematico-statistici con finalità di predizione e controllo. Esistono degli indici di *Correlazione Curvilinea* ma sono basati su modelli di interpolazione dei dati (spesso modelli polinomiali), ossia sono modello- dipendenti e, quindi, possono essere distorti. L'indice che proponiamo è non- parametrico e differisce dai MDI (Mutual Information Index) come l'entropia di Shannon o la divergenza di Kullback-Leibler, o il CHI quadro di Pearson in quanto non si basa sulle frequenze marginali o sulle congiunte ma sul pattern dei punti campione nel reticolo che ricopre l'area (o lo spazio) generata dallo scatterplot dei dati nel piano cartesiano (o nello spazio).

Obiettivi. L'obiettivo di questo lavoro è l'applicazione di un indicatore recentemente introdotto (Di Traglia, 2012) [1] in grado di misurare l'intensità delle associazioni non-lineari tra fenomeni quantitativi. L'indicatore che si intende applicare è basato sull'*Integrale di Correlazione* (Grassberger & Procaccia, 1983) [2], il quale è stato introdotto come strumento per lo studio dello spazio delle fasi di un sistema dinamico di tipo non lineare. In letteratura, l'integrale di Correlazione ha trovato applicazione prevalentemente nell'ambito dell'analisi statistica dei sistemi dinamici spazialmente estesi che presentano relazioni non lineari e dinamiche di natura caotica. L'Integrale di Correlazione si basa sul concetto di “*ricoprimento*” di uno spazio metrico (o metrizzabile) attraverso reticoli regolari come una funzione del rapporto tra il numero di celle che contengono punti (osservazioni) ed il totale delle celle che ricoprono l'intero spazio. Tale rapporto diminuisce all'aumentare del numero di celle del reticolo e tende a zero quando il numero delle celle tende all'infinito oppure, allo stesso modo, quando la dimensione della celle tende a zero. Il tendere a zero della dimensione delle celle, coinvolge problematiche di natura teorica che, in questa sede, non verranno considerate in quanto non interessano i casi pratici.

Metodi. L'indice di dipendenza-associazione tra caratteri quantitativi, (che chiameremo ISSO -Index of Structural Self Organization), è costruito tenendo conto dell'area sottesa

alla curva dell' *Integrale di Correlazione*. La sua espressione formale è data da:

$$ISSO = 1 - A^{-1} \int_{\min(l)}^{\max(l)} C(l) dl$$

Dove l rappresenta l'ampiezza delle celle, $C(l)$ l'*Integrale di Correlazione* in funzione dell'ampiezza delle celle al cui interno figura almeno 1 punto, A indica l'intera area (nella quale è racchiusa la curva C) ed è rappresentata dal prodotto tra il numero di celle che ricoprono l'area per la loro ampiezza l (si dimostra che è costante in quanto all'aumentare del numero delle celle diminuisce la loro ampiezza). Recentemente è stato applicato l'Integrale di Correlazione per lo studio della dipendenza non lineare in genetica (Y. Ann Chen et.al.2010)[3] ma con una metodologia completamente differente.

Risultati. Tale indicatore è stato applicato alla costruzione di un modello matematico per il controllo delle variazioni dei parametri emodinamici, in funzione dell'aumento della pressione intracranica (**ICP**), in un campione di bambini. I parametri fisiologici che descrivono l'emodinamica sono: jugular oxygen saturation (**SJO**), jugular oxygen partial pressure (**PJO2**), extravascular lung water (**EVLWi**), pulmonary vascular permeability (**PVPi**); cerium oxide nanoparticles (**CEO2**). Sullo stesso campione era stata applicata una metodologia basata sulla ACP (nella sua versione lineare) e su un modello matematico "*Sigmoidale*" (Lubrano et al. 2015)[4] che, pur avendo fornito risultati abbastanza soddisfacenti, proprio per la presenza di relazioni non lineari tra ICP e parametri fisiologici non ha consentito di esprimere in pieno, dal punto di vista del modello matematico, le associazioni presenti nei dati. I risultati ottenuti attraverso l'applicazione dell'indice non lineare *ISSO*, agli stessi dati, ha consentito di recuperare circa il 20% della dipendenza tra indicatori fisiologici ed ICP, rispetto all'analisi lineare precedente.

Conclusioni. L'indicatore di dipendenza non lineare (*ISSO*) quantifica l'informazione sulle intensità delle relazioni tra fenomeni quantitativi di qualsiasi natura e, quindi, anche in ambito medico ed epidemiologico. L'applicazione effettuata su dati reali, riguarda la variazione di parametri fisiologici al fine del monitoraggio e della valutazione del processo di cura nonché del controllo degli esiti. Durante la fase sperimentale, sono state effettuate delle simulazioni numeriche sulle differenti tipologie di dipendenza (lineare, non lineare monotona, non lineare non monotona) alle quali è stato applicato l'indicatore *ISSO*. Nelle simulazioni, nel caso non lineare non monotono, la misura della intensità del legame con *ISSO* mostra una sostanziale differenza con i risultati ottenuti applicando, alle stesse simulazioni, gli indicatori classici. Tali differenze diminuiscono se il legame è non lineare monotono (confrontabile con la correlazione tra ranghi) e coincidono se il legame è lineare.

Bibliografia

- 1) Di Traglia M. (2012; Cellular Automata and Random Field: statistical analysis of complex space-time systems Lecture Notes in Computer Science – © Springer-Verlag.
- 2) Grassberger, P., and Procaccia, I. (1983), "Characterization of Strange Attractors," Physical Review Letters, 50, 346–349. [553,554].
- 3) Y. Ann Chen, Jonas S. Almeida, Adam J. Richards, Peter Müller, Raymond J. Carroll, and Baerbel Rohrer, (2010); A Nonparametric Approach to Detect Nonlinear Correlation in

Gene Expression;Journal of Computational and Graphical Statistics, Volume 19, Number 3.
4) Riccardo Lubrano, Marco Elli, Francesca Stoppa, Mario Di Traglia, Matteo Di Nardo, Daniela Perrotta, Piero David, Sara Paoli and Corrado Cecchetti,(2015); Variations of the blood gas levels and thermodilutional parameters during ICP monitoring after severe head trauma in children, Child's Nervous System © Springer- Verlag Berlin Heidelberg ;10.1007/s00381-015-2700-z.

IL MODELLO DI EHRENFEST NELLA PREVISIONE E CONTROLLO DELLA DIFFUSIONE DI PATOLOGIE INFETTIVE

Vestri AR, Di Traglia M

Dipartimento di Sanità Pubblica e malattie Infettive, Università degli Studi di Roma “Sapienza”

Introduzione. I modelli matematici nello studio della diffusione di epidemie nelle popolazioni umane sono stati introdotti per la prima volta da D.Bernoulli (1700-1782) per l'epidemia di vaiolo del 1760. Attraverso il modello matematico, Bernoulli dimostrava la necessità della vaccinazione preventiva come argine per la diffusione delle malattie infettive nelle popolazioni. Successivamente sono stati introdotti modelli che tengono conto delle differenti tipologie di infezioni: immunizzanti e non immunizzanti. I primi modelli dividono la popolazione in Suscettibili-Infetti-Rimossi (SIR) mentre i secondi dividono la popolazione in Suscettibili-Infetti-Suscettibili (SIS). Altri approcci utilizzano la tecnica delle reti di comunicazione per calcolare la probabilità di contatto tra infetti e suscettibili (Mata 2015)[1]. I modelli più noti in letteratura, risalenti agli inizi del '900, sono dovuti a Kermack –McKendrick ed a Lotka-Volterra. Tali modelli, con le successive modifiche ed adattamenti, possono classificarsi come “modelli di Campo Medio”. I modelli di campo medio sono modelli deterministici i quali descrivono la dinamica delle popolazioni (SIR o SIS) come media (rispetto allo spazio) di variabili casuali dipendenti dal tempo (processi aleatori). Come è noto, la media statistica rispetto a qualsiasi dimensione elimina la variabilità del fenomeno nella dimensione considerata. Nella realtà la componente spaziale della variabilità è fondamentale nello studio delle patologie infettive perché queste si diffondono proprio attraverso la mobilità delle persone infette o degli agenti patogeni o da entrambi da un luogo ad un altro dello spazio fisico o del territorio. I modelli matematici che descrivono la diffusione di epidemie devono, quindi, essere spazialmente espliciti, proprio perché le epidemie mostrano configurazioni spaziali eterogenee (M. Gatto et al.2013)[2]. L'introduzione della componente spaziale è una delle sfide della modellistica ecologica degli ultimi decenni, (Diekmann e Heesterbeek 2000)[3]. Negli ultimi anni, per la aumentata disponibilità di dati geo-referenziati e degli strumenti informatici, i modelli di diffusione spazio- tempo hanno ricevuto, infatti, particolare attenzione. Sono stati implementati su supporto informatico alcuni pacchetti attraverso i quali è possibile produrre delle mappe dinamiche atte a descrivere l'evoluzione spazio-tempo di qualsiasi epidemia. Il tool “surveillance”, implementato su R permette di simulare e visualizzare differenti tipologie di epidemie: influenza, meningite, coxiellosi, febbre suina ecc.. (S. Mayer et al. 2017) [4].

Obiettivi. Nel presente lavoro si propone l'utilizzo di un modello per descrivere e prevedere fenomeni di diffusione di malattie infettive, ampiamente sperimentato nella meccanica statistica: il modello di Ehrenfest. Questo modello si basa sui trasferimenti delle unità tra le differenti aree geografiche e tali spostamenti possono essere dovuti ad un grande e diversificato numero di cause classificabili in macroscopiche e microscopiche. Le cause macroscopiche di trasferimento possono essere considerate le differenti densità di popolazione nei differenti luoghi, le condizioni socio-economiche (pressione demografica), la presenza di carestie o guerre ecc.. Le cause microscopiche sono, invece, in numero

elevato in quanto riguardano ogni unità che si sposta e sono differenti per ciascuna di essa unità. In questo lavoro si ipotizza che gli spostamenti siano dovuti solo alla cause microscopiche. Questo implica che non esistono motivi macroscopici ma ogni unità si sposta per motivi personali e quindi, nel complesso, per effetto del caso. La scala territoriale a cui si può applicare il modello di Ehrenfest può essere di ampiezza minima (solo due località) o massima (l'intero pianeta). Il modello di Ehrenfest permette di verificare facilmente che se un sistema si trova in uno stato lontano dall'equilibrio, esso evolverà spontaneamente verso l'equilibrio. In termini epidemiologici, se una patologia infettiva si sviluppa in una data località, la sua diffusione dipende dal numero di suscettibili presente nella località e dalla loro mobilità sul territorio. Se gli spostamenti delle unità avvengono per caso, allora il numero delle unità che si spostano è proporzionale al numero di unità che compongono la popolazione dalla quale partono. Lo scopo del modello di Ehrenfest è di descrivere e prevedere l'evoluzione spazio-tempo delle popolazioni degli infetti e dei suscettibili.

Metodi. Descriviamo il meccanismo attraverso il quale agisce il modello di Ehrenfest, nel caso molto semplice di due sole località (o regioni): A e B. La numerosità delle popolazioni delle due regioni geografiche, indicate brevemente con A e B, sono descritte da un vettore $[N_A, N_B]$, i cui elementi descrivono lo stato del sistema ad un generico tempo t (che per semplicità omettiamo). Se il sistema si trova, ad un dato istante, nello stato $[N_A, N_B]$ la probabilità che transiti, in seguito a spostamento d'una unità da A a B, allo stato $[N_A - 1, N_B + 1]$, (ponendo $N = N_A + N_B$) è uguale al rapporto N_A / N . Viceversa, la probabilità di passare, in seguito a migrazione d'una unità da B ad A, da $[N_A, N_B]$ a $[N_A + 1, N_B - 1]$ è uguale al rapporto N_B / N . È evidente che: se $N_A > N_B$ è più probabile la transizione da $[N_A, N_B]$ verso $[N_A - 1, N_B + 1]$ e se $N_A < N_B$ è più probabile la transizione da $[N_A, N_B]$ verso $[N_A + 1, N_B - 1]$. E' evidente anche che, se si verifica una epidemia in uno dei due luoghi la velocità di transizione da A a B o da B ad A dipende dalla differenza del numero di infetti (e di suscettibili) nelle due regioni. Tale meccanismo è stato proposto in termini di equazioni differenziali alle derivate parziali con l'ipotesi che differenti regioni si comportino in modo indipendenti rispetto alla diffusione, da E.A Abdel-Rheim; (2009). A parte la difficoltà matematica del modello ci sembra poco realistica l'ipotesi di indipendenza spaziale introdotta per semplificarne gli aspetti tecnici e poco chiara la separazione tra dinamica temporale e variabilità spaziale.

Risultati. Allo stato attuale del lavoro, i risultati riguardano simulazioni numeriche le quali mostrano come il numero di infetti tende ad equi-distribuirsi tra le differenti aree geografiche con il trascorrere del tempo. Questo risultato è in accordo con le previsioni ottenute nella teoria cinetica dei gas (meccanica statistica) per sistemi in equilibrio. Il modello di Ehrenfest, proposto in questo lavoro, tiene conto della dipendenza spazio-temporale nella diffusione delle epidemie e non sostituisce i classici modelli SIR e SIS ma li integra con la componente stocastica e con ulteriori informazioni inerenti i trasferimenti delle infezioni sul territorio, veicolata dalle migrazioni sia dei soggetti infetti che degli agenti patogeni.

Conclusioni Il modello di Herenfest, inserito nel contesto delle equazioni di Kermack – McKendrick (nel senso che esse determinano l'andamento temporale del numero di infetti, di suscettibili e di rimossi (SIR) mentre gli spostamenti territoriali avvengono con il

meccanismo di Ehrenfest) tiene conto simultaneamente della variazione temporale e delle variazioni territoriali o spaziali del numero di unità delle popolazioni (SIR o SIS). Il numero di regioni considerate può essere più o meno elevato e senza vincolo di contiguità territoriale. Le cause macroscopiche di migrazioni possono essere introdotte nel modello come funzioni esterne di tipo stocastiche o deterministiche. Il modello necessita ancora di ulteriori simulazioni numeriche per poter essere utilizzato nella realtà medico-epidemiologica.

Bibliografia

- 1) A. S. Mata, S. C. Ferreira, (2015) Multiple transitions of the susceptible-infected-susceptible epidemic model on complex networks, Phys. Rev. E91, 012816
- 2) M. Gatto, L. Mari, A. Rinaldo (2011) ; Modelli spazio-tempo di diffusione , previsione e controllo delle epidemie di colera: dal Sudafrica ad Haiti; Istituto Lombardo (Rend. Scienze) 145, 47-57
- 3) O. Diekmann, J. Heesterbeek, (2000) Mathematical Epidemiology of Infectious Diseases: Model Building, Analysis, and Interpretation. Wiley, Hoboken.
- 4) S. Meyer, L. Held, M. Höhle. (2017) Spatio-Temporal Analysis of Epidemic Phenomena Using the R Package surveillance; Journal of Statistical Software, Vol. 77, Issue 11. doi:10.18637
- 5) E.A. Abdel-Rehim. (2009) From the Ehrenfest model to time-fractional stochastic processes; Journal of Computational and Applied Mathematics 233 197–207
- 6) Dan Braha. (2012) Global Civil Unrest: Contagion, Self-Organization, and Prediction; PLOS ONE /www.plosone.org
- 7) A. S. Mata, R. S. Ferreira, S.C. Ferreira, (2014). Heterogeneous pair-approximation for the contact Process on complex networks, New J. Phys.16, 053006
- 8) F. Maggi, D. Bosco, L. Galetto, S. Palmano, C. Marzachi. (2017) Space-Time Point Pattern Analysis of Flavescence Dorée Epidemic in a Grapevine Field: Disease Progression and Recovery; Frontier in Plant Science, | <https://doi.org/10.3389/fpls.2016.01987>
- 9) D. Tilman, P. M. Kareiva. (1997) The Role of Space in Population Dynamics and Interspecific Interactions. Spatial Ecology

THE INTERNATIONAL WARFARIN PHARMACOGENETICS CONSORTIUM ALGORITHM: A PROSPECTIVE VALIDATION IN HIGH-RISK ELDERLY POPULATION

Simeon Vittorio¹, Signoriello Simona¹, Filippelli Amelia², De Feo Marisa³, Ferrara Nicola⁴, Chiodini Paolo¹, Signoriello Giuseppe¹, Gallo Ciro¹

¹Department of Mental Health and Preventive Medicine, University of Campania Luigi Vanvitelli, Napol, ²Department of Medicine, Surgery and Dentistry "Scuola Medica Salernitana", University of Salerno, ³Department of Cardiothoracic Sciences, University of Campania Luigi Vanvitelli, ⁴Department of Translational Medical Sciences, Federico II University, Napoli

Intoduction. After several decades, warfarin continues to be the most prescribed oral anticoagulant worldwide [1], notwithstanding the increasing use of new oral anticoagulants (NOAC) [2]. However, the clinical management of warfarin may be challenging because of its narrow therapeutic window along with within- and between-subject variability of dose required. Individual warfarin response variability has been found to be associated with clinical factors (e.g. age, gender, compliance, nutritional status, presence of comorbidity, concomitant medications), and polymorphisms involved in the drug pathway. In 2009, the International Warfarin Pharmacogenetics Consortium (IWPC) proposed an algorithm, that includes both clinical and genetic data [3], to predict warfarin dose requirements. The IWPC algorithm has been externally validated in other countries, mostly in small single-center studies that included adult patients irrespective of age [4]. The predictive ability of the IWPC algorithm is particularly questionable in high-risk elderly people, who represent a highly vulnerable population because of increased risk of (i) bleeding during treatment with vitamin K antagonists, (ii) reduced metabolic clearance, and (iii) possible interactions with drugs used for comorbidities.

Aims. In 2012 we planned the 'Validation of IWPC ALgorithm in high-risk Elderly patients (VIALE)' study to validate the IWPC algorithm in a prospective cohort of high-risk elderly people (≥ 65 years) with at least one comorbid condition (clinicaltrials.gov identifier NCT02069132).

Methods. All new patients aged 65 years or more, referring to six public hospitals, who required treatment with warfarin because of either medical (non valvular atrial fibrillation) or surgical conditions (heart valve replacement), who had at least one comorbid condition, and regularly used two or more other drugs besides warfarin were eligible. Patients with systemic coagulopathies and malignancies needing chemotherapy were excluded. The study was approved by the ethics committees of all participating centers. The investigators were allowed to adjust the dose of Warfarin or discontinue the treatment according to clinical practice, blind to genotype assessment. The IWPC pharmacogenetic algorithm [3] includes both clinical and genetic data: age, height, weight, race, VKORC1 genotype, CYP2C9 genotype, and use of drugs that are CYP2C9-inducer or inhibitor. Baseline variables included demographic and clinical information, primary indication for warfarin treatment, risk factors such as smoking and drinking status, baseline and target INR, medical/surgical history, loading warfarin

dose, comorbidity and use of concomitant medications. Maximum length of Follow-up (FU) was set equal to one year. At each FU visit data on warfarin dose changes and INR levels were recorded. Consistently with the 2009 IWPC paper [3], the primary outcome was the percentage of patients whose dose of warfarin, predicted by IWPC algorithm, was within 20% of the actual stable maintenance dose. All doses are reported as weekly doses. Assuming conservatively a probability of 50% of the primary endpoint and a precision of $\pm 3\%$ of the 95% confidence interval (CI), 1067 subjects were required. Eventually the recruitment rate was much lower, and the actual sample size lead to a precision of CI of about $\pm 5\%$ under the same assumptions. All statistical analyses were performed using IWPC algorithm in the whole sample and separately by primary indication (medical or surgical). A scatter diagram showed the relationship between the observed and predicted warfarin therapeutic doses. Differences of percentages between groups were evaluated by means of chi-square test or Fisher's exact test if needed. Mean differences between groups were tested with Student's t test or Mann-Whitney test when normality assumption was unmet. The accuracy of the IWPC prediction algorithm was evaluated using linear regression models with the actual dose as dependent variable and the predicted dose as independent variable. Validity of the predictive algorithm was confirmed when the composite null hypothesis $\alpha = 0$ (intercept) and $\beta = 1$ (slope) was not rejected. The determination coefficient (R^2) measured the proportion of total variation of the observed therapeutic dose explained by the predicted dose. As measures of accuracy we also calculated the mean prediction error (MPE), defined as the average of the differences between the predicted and the observed dose, and the mean absolute error (MAE), defined as the average of the absolute value (in the mathematical sense) of the difference between the predicted and the observed doses. MAE is usually reported as a measure of predictive accuracy, but rather is a measure of variability of the difference distribution, with a similar interpretation of root mean square error [5]. Observed and predicted dose were graphically compared using Bland-Altman approach [6], with difference between the two doses plotted against the average. Furthermore, an alternative graphing approach, proposed by Pollock and colleagues [7], were evaluated, with difference between doses, expressed as a percentage of the average, was plotted against the average. Moreover, regression diagnostic procedures were performed to assess the validity and the assumptions of the regression model [8]. Both graphical evaluation and statistical test were used. In particular: 1) Residual vs Fitted Values plot and white neural network test for nonlinearity were performed to check linearity assumption; 2) Q-Q plot of standardized residuals and Shapiro-Wilk test were used to check for assumption of normally residual distribution; 3) Standardized residuals vs Fitted values and score test for non-constant error variance were performed to check for homoscedasticity variance assumption; 4) Standardized residuals vs Leverage plot, Bonferroni adjusted outlier test and Cook's distance were used to identify any observation that violate influential outliers assumption. Statistical analyses were performed with R software version 3.0.1 (R Foundation for Statistical Computing).

Results. 376 patients were enrolled between March 2013 and May 2016 (142 with medical and 234 with surgical indication). Overall, most subjects (84%) had INR target between 2 and 3. Relevant differences between medical and surgical subjects were found for age, NYHA class, comorbidity and INR target. The allelic frequencies

of the CYP2C9*2, CYP2C9*3 and VKORC1-1639 G>A SNPs were similar to those reported in other Caucasian populations. Stable maintenance dose was achieved in 283 (75%) patients: 105 out of 142 (74%) patients with medical indication and 178 out of 234 (76%) with surgical indication. Distributions of warfarin maintenance doses were reported by centers and predicted by the IWPC algorithm. Median observed dose was equal to 20.3 mg/wk (interquartile range, IQR, 14.1-27.7), much lower than the loading dose of 35 mg/wk; median values in patients with medical and surgical indications were 17.5 mg/wk (IQR 8.8-26.3) and 21.4 mg/wk (IQR 15.9-28.9), respectively. On average, the IWPC predicted doses were higher than the observed therapeutic doses: overall median indeed was equal to 23.8 mg/wk (IQR 19.0- 28.7), and median values in patients with medical and surgical indication were 23.8 mg/wk (IQR 17.8-28.2) and 23.9 mg/wk (IQR 19.3-29.2), respectively. The linear regression model, in the whole sample, revealed that both intercept and regression coefficients were significantly far from the null values, and R^2 was as small as 0.31. In medical patients, fitted values diverged strongly from the perfect prediction with very low (R^2 0.15), while a slightly better fitting was found in surgical patients (R^2 0.41). In the whole sample the MPE was equal to 1.8 mg/wk, slightly lower than corresponding median value (2.3 mg/wk). Overprediction bias was greater in medical than in surgical subjects; MPE indeed was equal to 3.4 mg/wk and 0.9 mg/wk in medical and surgical patients, respectively. The MAE was equal to 7.64 mg/wk in the whole sample and to 9.31 mg/wk and 6.65 mg/wk in medical and surgical patients, respectively. The Bland-Altman charts showed a rising trend as the average increased, with many subjects outside the confidence interval. The charts indicated an overprediction for lower average doses and on the other side a slight underprediction for higher average doses. This circumstance was probably better explained by the graphs proposed by Pollock, in which the average dose weight modulated the highlighted differences giving a clearer result for the subjects that needed a lower dose. It is always to be considered, however, that our population was minimally composed of subjects who needed a high dose. Regression diagnostic, in the whole sample, showed that the assumptions were not satisfied. This was clearly visible by graphical inspection and confirmed by statistical tests (Neural network test for nonlinearity: $F = 5.32$, $df_1 = 2$, $df_2 = 280$, p -value = 0.006; Shapiro-Wilk test: $W = 0.96$, p -value = 1.82×10^{-7} ; Score test for non-constant error variance: $\chi^2 = 28.35$, $Df = 1$, p -value = 1.013×10^{-7} ; Bonf. adjusted outlier test: 2 observations identified as outliers). Both in medical and surgical patients, only linearity assumption was satisfied while the other items remained critical (Medical - Neural network test for nonlinearity: $F = 2.38$, $df_1 = 2$, $df_2 = 102$, p -value = 0.097; Shapiro-Wilk test: $W = 0.96$, p -value = 0.005; Score test for non-constant error variance: $\chi^2 = 5.33$, $Df = 1$, p -value = 0.02; Bonf. adjusted outlier test: 1 observation identified as outliers. Surgical - Neural network test for nonlinearity: $F = 1.58$, $df_1 = 2$, $df_2 = 175$, p -value = 0.21; Shapiro-Wilk test: $W = 0.93$, p -value = 2.8×10^{-7} ; Score test for non-constant error variance: $\chi^2 = 30.85$, $Df = 1$, p -value = 2.78×10^{-8} ; Bonf. adjusted outlier test: 2 observations identified as outliers). In a sensitivity analysis, also by removing the outliers, the critical aspects of the other assumptions remained. The percentage of patients whose dose of warfarin, predicted by IWPC, was within the 20% of the actual dose was equal to 37.5%, (95% C.I. 32.0 % to 43.3%), better in surgical (43.3%, 95% CI 36.1% to 50.7%) than in

medical patients (27.6%, 95% CI 19.8% to 37.1%). Overprediction was always 2-3 times higher than underprediction.

Conclusions. To our knowledge VIALE study is the first prospective study that assessed the predictive accuracy of the IWPC algorithm in a cohort of high-risk elderly people with comorbidity. In such a vulnerable population maintenance doses of warfarin were very low on average, particularly in medical subjects, and the IWPC algorithm substantially overestimated them. Only a third of patients had a predicted dose within a relative error of 20%. Anticoagulant doses were particularly low in medical subjects possibly as a consequence of the reduced metabolic clearance in elderly people [9] and prudence of doctors in the management of high-risk elderly patients. Conversely, higher doses were found in patients with surgical indications, leading to a slightly improved prediction. In the only previous study that specifically addressed the predictive accuracy of the IWPC algorithm in elderly people, the algorithm also failed to identify older patients requiring low daily doses of warfarin; however, this study included a small number of subjects and in principle was prone to selection bias because of the retrospective design [10]. Most of the studies that validated the IWPC algorithm did not have age limits, and either excluded patients with comorbidity or did not report at all this information. Moreover, almost all studies had a retrospective design and included only patients who achieved stable dose with possible selection biases. The pharmacogenetic algorithm indeed predicts quite accurately warfarin dosing requirements on average, but possibly both higher- and lower-dose patients do not benefit substantially from this information. This is elucidated by the low percentage of warfarin dose variation explained (R^2) by the model that in our study was as low as 31% and declined to a very low value of 15% in medical patients. Since published pharmacogenetic algorithms mainly include variables associated to a reduction in warfarin dose possible improvements of predictive accuracy in high-risk elderly people might be attained either encompassing comorbidity information into the algorithm or evaluating more complex non-linear models. Furthermore, it is important to mention findings in regression diagnostic procedure that highlight perplexity on linear regression model application in this field. In no other study on the validation of the pharmacogenetic algorithm, the assumptions of the linear regression model and of any critical aspects of its use in this sector have been evaluated. This could suggest that the prediction outcome rating (relative error of 20%) should be more informative than the linear regression model (R^2) that probably gives us bias estimates. Our study has several strengths. To our knowledge, it is the first prospective trial that attempted to externally validate the IWPC algorithm on vulnerable elderly people (>65 years) only. Secondly, only incident cases were prospectively recruited, and we were able to identify patients unable to achieve dose stability. Thirdly, we included patients with both medical and/or surgical indications in the attempt to provide a more complete picture of warfarin use in elderly population. The main limitation of our study is sample size, that was smaller than the planned one, particularly for medical subjects, although it was still higher than in the majority of the previous trials. The reduced recruitment was mainly due to the increasing use of NOAC in clinical practice, which prevented the recruitment of elderly warfarin-naïve patients with medical indication and favored withdrawal from the study. Sample size was further reduced because of subjects who did not achieve the maintenance dose. In conclusion,

the IWPC algorithm overpredicted warfarin maintenance doses in high-risk elderly people, mainly in patients with medical indication. More tailored models, possibly including comorbidity information and evaluating complex non-linear relationship, are to be evaluated in such a vulnerable population.

References

- [1] Franchini M., Mengoli C., Cruciani M. et al., Effects on bleeding complications of pharmacogenetic testing for initial dosing of vitamin K antagonists: a systematic review and meta-analysis. *J Thromb Haemost.*, 2014 Sep; 12(9): 1480-7.
- [2] Franchini M., Mannucci P.M. New anticoagulants for treatment of venous thromboembolism. *Eur J Intern Med.*, 2012 Dec; 23(8): 692-5.
- [3] International Warfarin Pharmacogenetics Consortium et al., Estimation of the warfarin dose with clinical and pharmacogenetic data. *N Engl J Med.*, 2009 Feb 19; 360(8): 753-64.
- [4] Johnson J.A., Caudle K.E, Gong L. et al., Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) Guideline for Pharmacogenetics-Guided Warfarin Dosing: 2017 Update. *Clin Pharmacol Ther.*, 2017 Sep; 102(3): 397-404.
- [5] Saffian S.M., Wright D.F., Roberts R.L. et al., Methods for Predicting Warfarin Dose Requirements. *Ther Drug Monit.*, 2015 Aug; 37(4): 531-8.
- [6] Bland J.M., Altman D.G. Statistical methods for assessing agreement between two methods of clinical measurement. *Lancet.*, 1986 Feb 8; 1(8476): 307-10.
- [7] Pollock M.A., Jefferson S.G., Kane J.W. et al., Method comparison--a different approach. *Ann Clin Biochem.*, 1992 Sep; 29 (Pt 5): 556-60.
- [8] Cook, R.D., Weisberg, S. *Residuals and Influence in Regression*. New York: Chapman and Hall., 1982.
- [9] Hylek E.M., D'Antonio J., Evans-Molina C. et al., Translating the results of randomized trials into clinical practice: the challenge of warfarin candidacy among hospitalized elderly patients with atrial fibrillation. *Stroke*, 2006 Apr; 37(4): 1075-80.
- [10] Schwartz J.B., Kane L., Moore K. et al., Failure of pharmacogenetic-based dosing algorithms to identify older patients requiring low daily doses of warfarin. *J Am Med Dir Assoc.*, 2011 Nov; 12(9): 633-8.

GUIDELINES ON THE ASBESTOS ISSUE IN A PERSPECTIVE OF ENVIRONMENT AND HEALTH: METHODOLOGY

Cofini Vincenza¹, Rosa Federico¹, Capodacqua Alberto¹, Calisse Santina², Galassi Italia², Cipollone Lora², Necozone Stefano¹

¹Dipartimento Medicina clinica, sanità pubblica, scienze della vita e dell'ambiente e Scuola di Specializzazione Igiene e Medicina Preventiva - Università degli Studi dell'Aquila, ²Direzione Sanitaria Presidio Ospedaliero SS. Filippo e Nicola, Avezzano (AQ)

Introduzione. Le esposizioni professionali a liquidi biologici rappresentano un capitolo importante e complesso dell'attività assistenziale, sia per quanto attiene la prevenzione sia per quanto attiene la gestione e la profilassi delle stesse [1]. Gli incidenti a rischio biologico sono i più gravi ed i più frequenti tra gli operatori sanitari. L'incidenza risulta pari a 1,2 milioni di incidenti l'anno in Europa e di 100.000 infortuni l'anno in Italia [2,3]. L'importanza del tema del rischio biologico, ribadito a livello europeo dalla direttiva del 2010 in materia di prevenzione delle ferite da taglio e da puntura nel settore sanitario, ed in Italia dal Decreto Legislativo del 2008, richiede il monitoraggio continuo degli infortuni e dell'utilizzo dei dispositivi di sicurezza per intervenire tempestivamente in caso di andamenti anomali [4, 5]

Obiettivi. Il presente lavoro rappresenta lo sviluppo di un progetto di monitoraggio degli infortuni a rischio biologico presso il Presidio Ospedaliero abruzzese SS. Filippo e Nicola di Avezzano (AQ) iniziato nel 2010 [6]. Lo scopo principale del nostro studio è stato quello di monitorare l'andamento dei casi di infortunio a rischio biologico verificatisi nel periodo 2010-2017. Come obiettivo secondario si è indagato sui fattori associati agli infortuni rilevati nel periodo di studio.

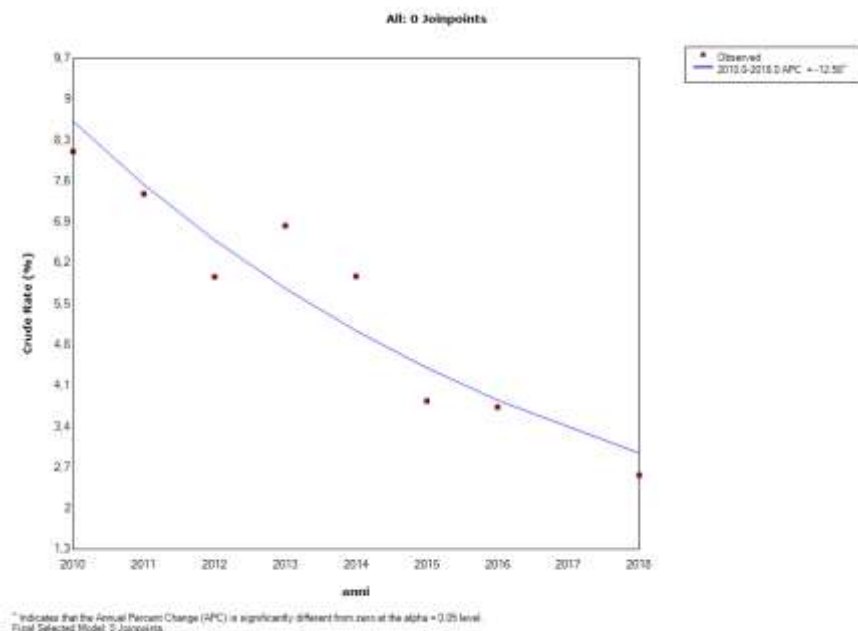
Metodi. Sono stati calcolati i tassi di incidenza per anno degli infortuni considerando come numeratore il numero di infortuni per categoria professionale e come denominatore gli operatori presenti nel periodo temporale di riferimento. Le stime degli intervalli di confidenza al 95%, sono state calcolate mediante la distribuzione di Poisson. Per l'analisi degli andamenti temporali si è fatto ricorso al modello di regressione Joinpoint, per identificare i fattori associati agli infortuni è stato utilizzato il modello di regressione logistica multipla. Tutte le analisi sono state effettuate con Stata14, ad eccezione del Joinpoint Regression model per il quale si è fatto riferimento al "The Joinpoint Regression Program, Version 4.5.0.1 - June 2017; Statistical Methodology Applications Branch, Surveillance Research Program, National Cancer Institute.

Risultati. Sono stati rilevati 357 infortuni, rilevati su 5671 operatori sanitari del periodo considerato, per il 73% dei casi di genere femminile e per il 43% circa dei casi riferiti alla qualifica professionale di infermiere. La modalità di esposizione maggiormente rappresentata è quella percutanea e nel 33% dei casi gli operatori si sono feriti mentre procedevano alla rimozione di aghi. La maggior parte degli incidenti (54%) è stata rilevata durante il I turno di lavoro (07.00-14.00), ed hanno interessato prevalentemente gli operatori di età compresa tra 40 e 50 anni. La percentuale di operatori che al momento dell'incidente usavano dispositivi di protezione individuale (DPI) era pari al 90%. Il 95% degli infortunati era vaccinato per l'HBV virus dell'epatite B. Nel periodo di analisi è stato osservato un calo significativo dei tassi di incidenza totali con una differenza significativa

registrata tra il 2010 ed il 2015. L'analisi Jointpoint regression non evidenzia jointpoint, anche se indica un trend negativo significativo [ACP (Variazione percentuale annua)= -12,6 (IC 95%: -17,0 - -6,4)] (figura 1). Il trend degli infortuni avvenuti di pomeriggio è sceso significativamente ACP= -17,2; [95% CI: -24,7 -12,9 $p<0,001$]. C'è stato un significativo trend negativo per gli infortuni da aghi e taglienti con ACP= -5,1 [95% CI: -8,8 -1,3 $p<0,00$]. In generale, c'è stato un trend in diminuzione sia tra gli operatori di genere maschile, sia tra le operatrici; ACP (femmine)= -4,6; [95% CI: -8,1 -0,9 $p<0,001$], ACP (maschi)= -5,8 [95% CI: -10,3 -1,1 $p<0,001$]. L'analisi dei trends indica un decremento significativo per gli infortuni tra gli infermieri e gli OSS (Operatori Socio Sanitari), rispettivamente: ACP (Infermieri)= 15,7 [95% CI: -24,3 -6,2 $p<0,001$] e ACP (OSS)= -13,2 [95% CI: -23,1 -2,0 $p<0,001$]. Tra gli infermieri, il tasso d'incidenza stimato nel 2010 (11,8x100 persone-anno) è significativamente maggiore di quello calcolato per il 2015 (3,3x100 persone-anno) e quello calcolato per il 2016 (4,23x100 persone-anno). L'analisi logistica multivariata ha indicato che, per gli infortuni dal gennaio 2010 al dicembre 2017, tra i medici, il sesso maschile è un fattore di rischio per gli infortuni (OR = 3,67; IC 95%: 1,9-7,1), al contrario di quanto avviene per la categoria professionale degli infermieri dove invece risulta essere più colpito il sesso femminile (OR = 0,31; IC 95%: 0,17-0,59). Per la categoria professionale degli infermieri, il turno pomeridiano e notturno risultano essere dei fattori di rischio (OR = 2,19; IC 95%: 1,2-3,7) e (OR = 8,8; 95% CI: 3,4-22,8).

Conclusioni. Il monitoraggio continuo ed un migliore controllo delle esposizioni appare necessario, sia per la prevenzione della salute sia per i costi degli infortuni. È interessante la costante diminuzione dei tassi d'incidenza degli infortuni totali, che risulta statisticamente significativa nel confronto tra 2010 e dal 2015 in poi. Tale evidenza potrebbe essere messa in diretta relazione con l'integrazione della normativa avvenuta nel 2014 che ha attuato in Italia la direttiva europea 2010/32, con l'integrazione nel D.lgs. 81/08 del titolo X bis. Tale fenomeno, comunque, evidenzia come le misure di sorveglianza epidemiologica e l'attività di prevenzione specifica siano risultate efficaci nel prevenire questo tipo d'incidenti.

Figura 1. Trend degli infortuni biologici negli anni 2010-2017



Bibliografia

1. Daglio M, Sacchi M, Feletti T, et al. Infortuni a rischio biologico nel personale sanitario: analisi epidemiologica descrittiva nel decennio 1994-2003. G Ital Med Lav Ergon. 2006 Oct-Dec;28(4):457-65.
2. Di Bari V, De Carli G, Puro V, et al. Prevention of accidental needle sticks before the Directive 2010/32/EU in a sample of Italian hospitals. Med Lav. 2015;106:186-205.
3. Rim KT, Lim CH. Biologically hazardous agents at work and efforts to protect workers' health: a review of recent reports. Saf Health Work. 2014;5:43-52.
4. Council Directive 2010/32/EU.
5. Testo unico sulla salute e sicurezza sul lavoro (2008).
6. Cofini V, Capodacqua A, Calisse S, et al. Trend analysis and factors associated with biological injuries among health care workers in Southern Italy. Med Lav. 2018 Aug 28;109(4):308-315.

POSTURAL SWAY ALTERATIONS LINKED TO A HIGH INTENSITY INTERVAL TRAINING SESSION

Sisti Davide, Amatori Stefano, Gervasi Marco, Sestili Piero, Calavalle Anna Rita, Rocchi Marco Bruno Luigi

Department of Biomolecular Sciences, University of Urbino "Carlo Bo", Italy

Introduction: Balance, both dynamic and static, is crucial in many sports [1]. On the other hand, both acute and chronic fatigue obviously plays an important role in the performance of athletes. The association between acute fatigue and the consequent postural strategies is not sufficiently known.

Aim: Aim of this work was to highlight association between HIIT session and postural sway features.

Methods: Postural sway alteration, quantified using of Centre of pressure displacements during time (COPs) linked to high intensity interval training (HIIT) was investigated in a sample of 32 students (age=21±1.5; height= 1.69±0.10 BMI=22±2) of the University of Urbino. COPs were measured before HIIT test and 5 minutes, 1, 2 4 and 24 hours later. The balance conditions were assessed by asking the subjects to stand in a bipedal postural configuration, barefoot upright on a force platform as immobile as possible for 60 s. Using Time domain measures: mean distance from centre of sway (RADIUS); mean of absolute value of distances from antero-posterior (AP distance) and medio-lateral (ML distance) axis of displacement series were computed, according to Prieto et al. [2]. Frequency domain measures: Discrete Fourier Transform was computed for time domain measures. The whole periodogram was split in four spectral windows: 0–0.1/0.1–0.5/0.5–2/2–20 Hz for Radius, AP and ML distances; harmonics with a frequency over 20 Hz were omitted because of the low amplitude of related harmonics, according to Horak and Nasher [3]. This choice made it possible to observe the subjects' strategies in AP and ML axes, in their long and short-loop reflex. Statistical analysis was conducted through ANOVA for repeated measures; the contrasts were performed comparing each time (from Post to 24 hours) following with the values obtained in pre HIIT condition (Pre).

Results: HIIT test causes an initial increase in all the measured indices followed by a subsequent decrease. The trends of the indices measured in the time domain are not significant; this is mainly due to the great interpersonal variability and the high CV values. Instead in the frequency domain it is verified that the spectral windows related to all direction (ML, AP, Radius) are significantly associated with the measurement time.

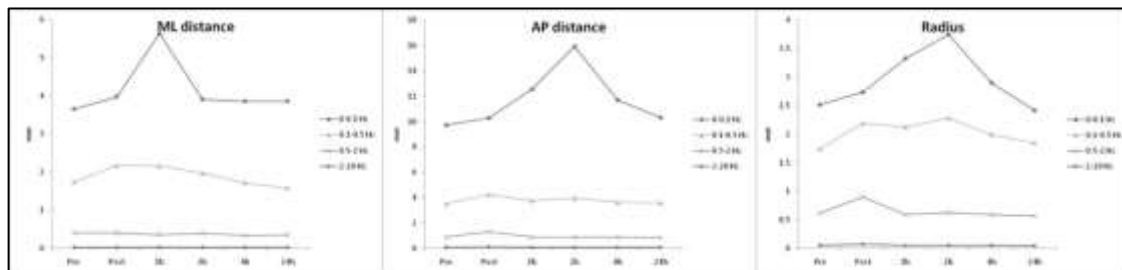


Fig. 1: Time series mean of each spectral window (0-0.1, 0.1-0.5, 0.5-2, 2-10 Hz) for ML, AP distances and Radius.

The increase in the width of the spectral window 0-0.1 Hz did not occur immediately after exercise, but after about 1 (ML) or 2 hours (AP and Radius). In 0.1-0.5 spectral windows, the increase was smoother; it was significant only in ML and Radius and it was evident immediately after the exercise and lasted until the second hour, then gradually decreased. In 0.5-2 spectral windows, considering AP and Radius, only post measures values were significant. Notably, even after 24 hours some indices did not return to the pre-HIIT test values.

Conclusions: Fatigue affects the postural sway in a complex manner and complete recovery time varies between subjects.

References

- [1] Calavalle AR, Sisti D, Rocchi MBL et al., Postural trials: expertise in rhythmic gymnastics increases control in lateral directions. *Eur J Appl Physiol*, 2008; 104:643–649.
- [2] Prieto TE, Hoffman RG, Lovett EG et al., Measures of postural steadiness: differences between healthy young and elderly adults. *IEEE*, 1996; 43(9):956-966.
- [3] Horak FB & Nasher LM, Central programming of postural movements: Adaptation to altered support-surface configuration. *Journal of Neurophysiology*, 1986; 55:1369-1381.

FORMAL PSYCHOLOGICAL ASSESSMENT: UNA NUOVA METODOLOGIA PER LA COSTRUZIONE DI UN SISTEMA ADATTIVO DI TESTING PER LA DIAGNOSI DEL DISTURBO DELLO SPETTRO AUTISTICO

Peretti S¹, Pino MC¹, Mariano M², Granziol U³, Spoto A³, Masedu F¹, Vidotto G³,
Mazza M¹, Valenti M^{1,2}

¹Dipartimento di Scienze Cliniche Applicate e Biotecnologiche, Università degli studi dell'Aquila; ²Centro di Riferimento Regionale per l'Autismo, Regione Abruzzo, L'Aquila, Italia ³Dipartimento di Psicologia Generale, Università degli studi di Padova

Introduzione. Il disturbo dello spettro autistico (Autism Spectrum Disorder-ASD) è caratterizzato da difficoltà nella comunicazione e nell'interazione sociale e da schemi di comportamento ripetitivi e stereotipati [1]. L'identificazione precoce dell'ASD è di fondamentale importanza per stabilire e pianificare interventi efficaci. Attualmente, il gold standard accettato per la diagnosi di ASD è l'Autism Diagnostic Observation Schedule, 2nd Edition, comunemente conosciuto con l'acronimo ADOS-2 [2]. L'ADOS-2 è un'osservazione standardizzata del comportamento caratterizzata dalla presenza di oggetti/stimoli necessari all'esaminatore per interagire con il soggetto durante la valutazione. Lo strumento può essere utilizzato a partire dai 12 mesi di età fino all'età adulta e contiene cinque differenti moduli che l'esaminatore seleziona in base sia all'età cronologica del soggetto sia al suo livello di sviluppo del linguaggio.

Obiettivo: lo scopo di questo studio è stato quello di applicare concretamente la metodologia Formal Psychological Assessment (FPA) [3] allo strumento ADOS-2 al fine di dimostrare il suo potenziale per la valutazione clinica delle persone con ASD, e sottolineare i punti di forza ma anche quelli di debolezza dello strumento clinico.

Metodo: nel nostro studio, abbiamo applicato la metodologia FPA all'ADOS-2. L'aspetto innovativo che caratterizza questa metodologia si basa sulla costruzione di una matrice che consente (1) l'identificazione delle relazioni esistenti tra gli item in termini di sintomi clinici e (2) una valutazione adattativa di un individuo. Nello specifico, la metodologia FPA deriva dall'integrazione di due concetti matematici, il Knowledge Space Theory (KST) [4] e il Formal Concept Analysis (FCA) [5], e consiste in una formulazione matematica che permette di visualizzare le relazioni tra gli item e gli attributi che formano i concetti; inoltre, può essere definita come una procedura per la raccolta delle informazioni e per la relativa analisi dei dati, capace di massimizzare i vantaggi di strumenti specifici per la valutazione psicologica.

Risultati: i nostri risultati, sulla base di alcune criticità evidenziate dalla metodologia FPA, hanno evidenziato la necessità di una revisione dello strumento ADOS-2. Nello specifico, una revisione dell'ADOS-2, attraverso l'implementazione di un sistema adattivo di testing realizzato mediante la metodologia FPA, è necessaria per ottenere uno strumento più accurato per la diagnosi di ASD.

Conclusione: l'uso della metodologia FPA consente l'analisi di ciascun item dei moduli ADOS-2 in base alla presenza/assenza di item clinici. Tale sistema permette l'identificazione delle aree critiche per ogni individuo e riduce il numero di item del test.

L'aspetto innovativo della nostra proposta riguarda la caratteristica di *adattabilità* della metodologia FPA che infatti consente di scegliere dinamicamente la migliore sequenza di item o situazioni stimolo da proporre per massimizzare il contenuto informativo di ciascuna risposta del partecipante [6]. In questo modo, inferendo le risposte a domande collegate logicamente, il sistema evita di porre l'intera serie di domande e garantisce un risparmio del tempo necessario all'esecuzione del test. Donadello e collaboratori [6] hanno dimostrato che l'applicazione di una versione adattativa di un questionario ha consentito alle persone di raggiungere la fine della valutazione senza utilizzare il 25-50% degli item [6]. In tal senso, una volta definito un algoritmo adattativo che possa tenere conto della modalità di valutazione effettuata mediante l'ADOS-2, si può prevedere un simile risparmio del tempo di esecuzione anche di questo strumento. Pertanto, la nostra ambiziosa prospettiva futura è quella di sviluppare un prodotto software in grado di assistere i clinici nel percorso di diagnosi per l'ASD.

Bibliografia

- [1] American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders: DSM-V, 5th edn. Arlington, VA: American Psychiatric Publishing 2013
- [2] Lord C., Rutter M., DiLavore P.C., et al. Autism diagnostic observation schedule, 2nd edition (ADOS-2) manual (Part I): Modules 1–4. Torrance, CA: Western Psychological Services 2012.
- [3] Spoto A., Bottesi G., Sanavio E., et al. Theoretical foundations and clinical implications of formal psychological assessment. *Psychother Psychosom* 2013; 82 (3): 197-199.
- [4] Doignon G., Falmagne J. Knowledge Spaces, Springer 1999 [5] Wille B., Ganter R. Formal Concept Analysis, Springer 1999
- [6] Donadello I., Spoto A., Sambo F., et al. ATS-PD An Adaptive Testing System for Psychological Disorders. Educational and psychological measurement. doi:10.1177/0013164416652188

AN INTRAVENOUS INFUSION PHARMACOKINETIC MODEL ADAPTED FOR A NASOGASTRIC INFUSION

Rocchi Ettore, Sisti Davide, Amatori Stefano, Rocchi Marco Bruno Luigi

Department of Biomolecular Sciences, Service of Biostatistics, University of Urbino, Italy

Background: A classical 1-compartment model for intravenous (I.V.) infusion, based on a constant rate of infusion, is built dividing the function of concentration (C) vs time (t) in two different intervals:

$$C(t) = \begin{cases} C(t) = A(1 - \exp(-K_{el}t)) & t \leq t_{inf} \\ C(t) = A(\exp(-K_{el}(t - t_{inf})) - \exp(-K_{el}t)) & t > t_{inf} \end{cases}$$

where t_{inf} is the time of I.V. infusion, A is a constant and K_{el} is the elimination constant [1]. In case of nasogastric infusion, however, this model leads to an incorrect fitting, due to a lack of term that could take into consideration the time of delay, due to the absorption through the gastric mucosa.

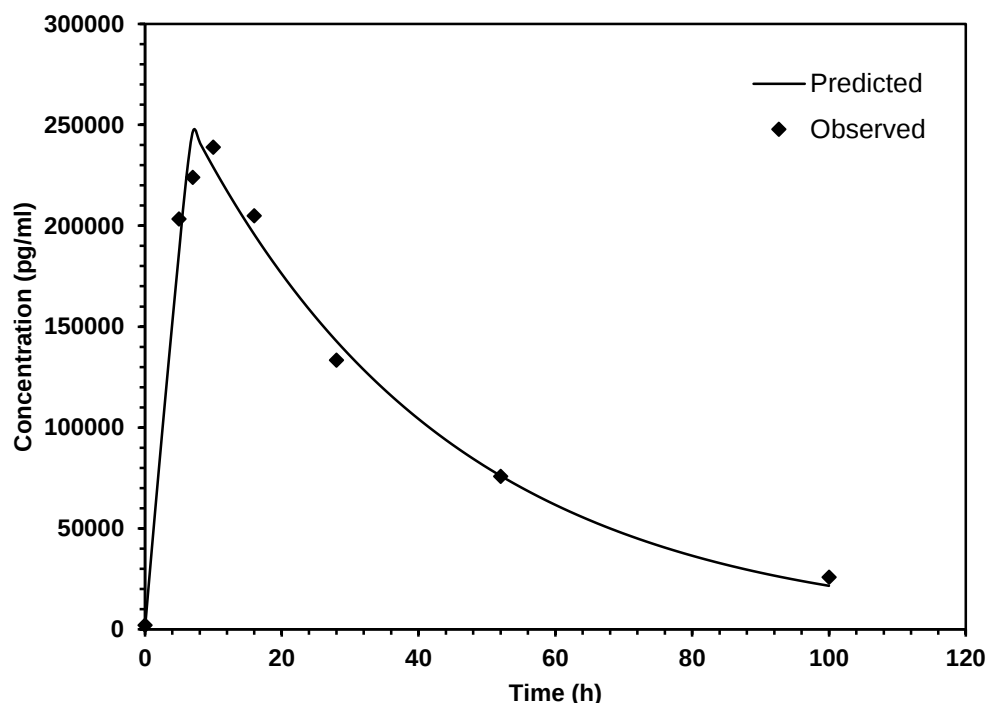
Aim: The aim of this work was to build a model for a case of nasogastric infusion and to verify its fitting with a data set of melatonin average plasma concentration in 5 preterm neonates.

Methods: The model for the case of a nasogastric infusion was built introducing a delay term due to the absorption through the gastric mucosa, based on the hypothesis that also this absorption rate is constant. Defining t_{abs} the unknown time of absorption, the model becomes:

$$C(t) = \begin{cases} C(t) = A(1 - \exp(-K_{el}t)) & t \leq t_{inf} + t_{abs} \\ C(t) = A(\exp(-K_{el}(t - t_{inf} - t_{abs})) - \exp(-K_{el}t)) & t > t_{inf} + t_{abs} \end{cases}$$

The problem is to define the time of absorption, because it is not directly measurable. Thus, in order to estimate t_{abs} using PK Solver © 2.0 software (a macro for Excel spreadsheet), we optimized its value by maximization of R^2 . We applied this method to a data set of melatonin infusion of 0.5 mg/kg for $t_{inf} = 4$ hr in 5 preterm neonates. For the analysis, we considered the average values of concentration at the following times: 0 hr (basal, before the infusion), 5 hr, 7 hr, 10 hr, 16 hr, 28 hr, 52 hr, 100 hr). Then, we computed R^2 for virtual values of t_{inf} ranging from 4 hr to 10 hr (step 0.1 hr) and we chose the one that maximized R^2 . Then, the best estimates of t_{abs} was found through the difference between the obtained the virtual value of t_{inf} and the real value of $t_{inf} = 4$ hr.

Results: For the considered data set, we obtained an estimation of $t_{abs} = 2.8$ hr (i.e. a virtual value of $t_{inf} = 6.8$ hr), corresponding to $R^2 = 0.995$, indicating an excellent goodness of fit. The figure shows the pharmacokinetic function obtained by the described procedure.



The table shows the principal pharmacokinetic parameters obtained from the analyzed data set.

Parameter	Unit	Value
A	pg/ml	271846.891
K_{el}	1/hr	0.02621961
$t_{1/2}$	Hr	26.4362172
CL	(mg)/(pg/ml)/hr	1.6396E-07
t_{MAX}	hr	6.8
C_{max}	pg/ml	248990.943

where: $t_{1/2}$ is the elimination half-life, CL is the clearance, t_{MAX} is the time of peak concentration (in this model, obviously, it corresponds to $t_{inf} + t_{abs}$) and C_{max} is the maximal concentration; A and K_{el} was already defined.

Discussion: These findings show that it is possible to advantageously modify the classical 1-compartment model for intravenous infusion, adapting it for the case of a nasogastric infusion, simply considering a delay due to the absorption through the gastric mucosa.

References:

[1] Meineke I., Brockmöller, J., Simulation of complex pharmacokinetic models in Microsoft Excel. Computer Methods and Programs in Biomedicine, 2007; 88(3): 239-345

INDICE DEGLI AUTORI

A

Agabiti Nera	58; 61; 73
Agazio Elvira	6
Alibrandi Angela	92
Amatori Stefano	86; 133; 137
Angelo Corsico	104
Armaroli Paola	16

B

Baldi Ileana	58
Baldo Vincenzo	68
Barbati Giulia	29; 114
Barbiellini Amidei Claudio	58; 61
Barr Richard G	110
Bartolomeo Nicola	35
Basu Partha	16
Battistella Claudio	82
Belotti Laura	25
Bénédicte Leynaert	104
Berti Elena	44; 48
Bertuccio Maria Paola	92
Biffi Annalisa	73
Binetti Paolo	35
Birri Silvia	64
Bolzan Mario	68
Bonavina Maria Giuseppina	68
Bonetti Mirko	20
Borrelli Paola	9
Boschetti Lorenza	9
Bosio Marco	109
Brugia Marina	6
Buja Alessandra	58; 68

C

Calavalle Anna Rita	133
Calisse Santina	130
Camplone Ilaria	44
Canova Cristina	51; 58; 61
Cantarutti Anna	1; 99
Capittini Cristina	107; 110
Capodacqua Alberto	130
Cappai Giovanna	58; 61
Cappello Nazario	112
Carafelli Antonella	48
Carle Flavia	6; 25
Castelnuovo Paolo	14

Casula Manuela	95
Catapano Alberico L.	99
Catapano Alberico Luigi	95
Cavallo Franco	112
Cecilie Svanes	104
Cherubini Valentino	6
Chiarion Sileni Vanna	68
Chinellato Alessandro	73
Chiodini Paolo	125
Christer Janson	104
Cipollone Lora	130
Cofini Vincenza	130
Corrao Giovanni	1; 25; 58; 73; 88; 95; 99
Costa Giuseppe	58
Crisafulli Salvatore	92
Cristina Canova	54
Curti Moreno	107; 116

D

Dalla Zuanna Teresa	51; 58
Danieli Silvia	51; 58
Davoli Marina	58
De Barbieri Ilaria	86
De Feo Marisa	125
De Palma Rossana	25
De Silvestri Annalisa	107; 110; 116
Deborah Jarvis	104
Del Fiore Paolo	68
Di Domenicantonio Riccardo	58; 61
Di Falco Achille	86
Di Lenarda Andrea	29
Di Martino Mirko	25; 61
Di Rocco A	119
Di Traglia M	119; 122

E

Emanuela Vaccher	64
------------------------	----

F

Fabbo Andrea	48
Fanetti Giuseppe	64
Fanolla Antonio	20
Fantaci Giovanna	25
Fantini MP	41
Ferrara Nicola	125
Ferrario Marco M	14
Ferraro Ottavia E	62

Filippelli Amelia.....	125
Firza Najada.....	35
Fortuna Daniela.....	44; 48
Franchi Matteo.....	88
Franchin Gianni.....	64

G

Galassi Italia.....	130
Galeazzo Marilena.....	86
Galimberti Federica.....	95
Gallo Ciro.....	125
Gasperoni Francesca.....	29
Gennaro Valerio.....	109
Gervasi Marco.....	133
Gesuita Rosaria.....	6; 114
Gibertoni D.....	41
Gibertoni Dino.....	78
Gini Rosa.....	58
Girardi Giovanni.....	68
Gnavi Roberto.....	51; 58
Gnesi Marco.....	114
Granzol U.....	135
Gregori Dario.....	58

H

Hyeraci Giulia.....	58
---------------------	----

I

Iannilli Antonio.....	6
Ientile Valentina.....	92
Ieva Francesca.....	29
Ingrasciotta Ylenia.....	92
Iorio Annamaria.....	29
Isola Miriam.....	82

J

Joachim Heinrich.....	104
Joost Weyler.....	104
Josep M. Antó.....	104
Judith Garcia-Aymerich.....	104

K

Kjell Toren.....	104
Klersy Catherine.....	107; 116

L

Lallo Adele.....	25
Lechiancole Andrea.....	82
Lispi Lucia.....	25
Livi Ugolino.....	82

Locatelli Anna.....	1
Locatelli Francesca.....	104
Lorenzo Simonato.....	54
Lorenzoni Giulia.....	58
Lucenteforte Ersilia.....	58; 73
Lumia Cristina.....	4
Lupato Valentina.....	64

M

Mancia Giuseppe.....	99
Mancini E.....	41
Mandreoli M.....	41
Mandreoli Marcora.....	78
Manzoni Federica.....	110
Marcon Alessandro.....	104
Mariano M.....	135
Masedu F.....	135
Matranga Domenica.....	4; 114
Mazza M.....	135
Melani Carla.....	20
Merlino Luca.....	25; 88; 99
Migliaretti Giuseppe.....	112
Montesco Maria.....	68
Montomoli Cristina.....	62
Monzio Compagnoni Matteo.....	99
Morandi Anna.....	62
Moro Maria Luisa.....	44; 48
Mozzanica Francesco.....	95
Mugelli Alessandro.....	73

N

Necozione Stefano.....	130
Nicole Probst-Hensch.....	104
Nofroni I.....	119

O

Occhiodori Stefano.....	6
Oddone Enrico.....	114
Orsi Chiara.....	62

P

Palozzo Angelo Claudio.....	68
Pastorello Maurizio.....	92
Patregnani Luigi.....	6
Peretti S.....	135
Perilongo Giorgio.....	86
Perseghin Gianluca.....	1
Peter Burney.....	104
Pino MC.....	135
Pitter Gisella.....	58
Pizzo Elena.....	68

Indice degli autori

sismec 2011

Polesel Jerry	64
Ponti Antonio	16
Popa Ioana	114
Pricci Flavia	6
Provenzano Vincenzo	92

R

Rain Jôgi	104
Rea Federico	1; 25; 58; 73; 99
Rebba Vincenzo	68
Rebuffi Chiara	107; 110; 116
Riggi Emilia	14; 16
Rivera Michele	68
Roberto Giuseppe	58; 73
Rocchi Ettore	137
Rocchi Marco Bruno Luigi	86; 133; 137
Rosa Federico	130
Rossi Carlo Riccardo	68
Rotondi Daniela	6
Rucci Paola	78

S

Salerno Christian	109
Santoro A.	41
Santoro Antonio	78
Sartor Gino	68
Scagnetto Arjuna	29
Scioni Manuela	68
Scondotto Salvatore	25
Scorsone Alessandro	92
Scotti Lorenza	73; 95
Scotti Valeria	107; 110; 116
Scudeller Luigia	107; 116
Segnan Nereo	16
Senore Carlo	16
Serio Gabriella	35
Serraino Diego	64
Sestili Piero	133
Shyamali C. Dharmage	104
Signoriello Giuseppe	125
Signoriello Simona	125
Silvia Danieli	54
Simeon Vittorio	125

Simonato Lorenzo	51; 58; 61
Simone Accordini	104
Sinagra Gianfranco	29
Sisti Davide	86; 133; 137
Skrami Edlira	6
Spini Andrea	58
Sponga Sandro	82
Spoto A.	135
Spreafico Marta	29
Stura Ilaria	112
Sultana Janet	73

T

Theodore Lytras	104
Thorarinn Gislason	104
Tinelli Carmine	107; 110; 116
Tomatis Mariano	16
Tragni Elena	95
Trerotoli Paolo	35
Trifirò Gianluca	92

U

Uomo Ilaria	92
-------------------	----

V

Valenti M.	135
Vecchiato Antonella	68
Veronesi Giovanni	14
Verri Anna	9
Vestri AR	119; 122
Vetrano Davide Liborio	73
Vidotto G	135
Villani Simona	114
Vitale Cristiana	73
Voci C.	41

Z

Zanier Loris	29
Zirilli Agata	92
Zocchi Jacopo	14
Zorzi Manuel	68
Zuech Paola	20