

Validazione di un algoritmo per l'identificazione di casi con malformazioni congenite nelle schede di dimissione ospedaliera

Validation of an algorithm for identifying cases with congenital malformations by using hospital discharge records

Gianni Astolfi,¹ Paolo Ricci,² Elisa Calzolari,³ Amanda Neville,³ Vanda Pironi,² Michele Santoro,⁴ Fabrizio Bianchi⁴

¹ Registro indagini sulle malformazioni congenite in Emilia-Romagna (IMER), Dipartimento di scienze biomediche e chirurgico-specialistiche, Università di Ferrara

² Registro delle malformazioni congenite, Osservatorio epidemiologico, ASL Mantova

³ Registro indagini sulle malformazioni congenite in Emilia-Romagna (IMER), Azienda ospedaliera di Ferrara

⁴ Unità di epidemiologia ambientale e registri di patologia, Istituto di fisiologia clinica, Consiglio nazionale delle ricerche, Pisa

Corrispondenza: Fabrizio Bianchi; fabrizio.bianchi@ifc.cnr.it

RIASSUNTO

OBIETTIVI: valutare e validare l'uso di un algoritmo finalizzato a identificare, tramite le schede di dimissione ospedaliera (SDO), casi con malformazioni congenite (MC) alla nascita e/o segnalati in ricoveri entro il primo anno di vita utilizzando come *gold standard* il Registro delle malformazioni congenite della ASL di Mantova (RMC-MN) che controlla tutte le cartelle cliniche dei nati da madri residenti nella provincia.

DISEGNO: è stato impiegato un algoritmo disegnato per l'identificazione dei casi malformati nel flusso SDO utilizzando due moduli, uno per l'identificazione dei casi potenzialmente malformati e uno per la loro validazione. È stato, poi, effettuato un confronto dei risultati con quelli osservati dal RMC-MN.

SETTING E PARTECIPANTI: dati delle SDO e del RMC-MN per il periodo 2010-2011, relativi a casi rilevati in nati entro il primo anno di vita nella popolazione residente in provincia.

RISULTATI: su 8.042 nati da madri residenti in provincia di Mantova, 7.367 sono stati esclusi dall'algoritmo come non malformati con l'esclusione di 1 solo falso negativo (valore predittivo negativo – VPN: 99,99%); nei rimanenti 675 casi (8,4%) era presente almeno un codice di malformazione congenita. L'algoritmo ha poi escluso 396 casi (4,9%) con malformazioni minori isolate o con patologie considerate non malformative, di cui 23 erano falsi negativi (VPN: 94,2%). Nei rimanenti 279 casi potenzialmente malformati l'algoritmo ha considerato validati 169 casi (60,6%), di cui 11 falsi positivi (valore predittivo positivo – VPP: 93,5%). Nei restanti 110 casi da valutare, 46 sono risultati veri positivi (VPP: 41,8%).

CONCLUSIONI: lo strumento proposto ha permesso di identificare correttamente nelle SDO l'89,4% dei casi registrati dal RMC-MN, di produrre un numero ridotto di falsi positivi tra i casi validati (6,5%) e di escludere efficacemente i casi inappropriati (94,2%). Gli autori suggeriscono un uso oculato e guidato da esperti di SDO, di clinica e di epidemiologia delle malformazioni congenite.

Parole chiave: malformazioni congenite, schede di dimissione ospedaliera, valore predittivo positivo, valore predittivo negativo

ABSTRACT

OBJECTIVES: to evaluate and validate the use of an algorithm designed to identify in hospital discharge records (SDO) cases with congenital malformations (MC) at birth and/or reported in hospitalizations within the first year of life using as gold standard the Congenital malformation Registry of the Local Health Unit of Mantova, Northern Italy, (RMC-MN), which controls all the medical records of infants born to mothers living in the province.

DESIGN: an algorithm designed for the identification of malformed cases in the SDO database using two modules, one for identification of cases potentially malformed and one for their validation, was used. A comparison of the results with those observed by the RMC-MN was then conducted.

SETTING AND PARTICIPANTS: data of the SDO and the RMC-MN for the period 2010-2011 relative to those detected in newborns within the first year of life in the resident population in the province.

RESULTS: of 8,042 infants born to mothers residing in the province of Mantova, 7,367 were excluded by the algorithm as malformed with the exception of only one false negative (negative predictive value – NPV: 99.99%); in the remaining 675 cases (8.4%) there was at least one code of congenital malformation. The algorithm has also excluded 396 cases (4.9%) with isolated minor malformations or diseases considered not malformations, of which 23 were false negatives (NPV: 94.2%). In the remaining 279 cases potentially malformed the algorithm considered as validated 169 cases (60.6%), including 11 false positives (positive predictive value – PPV: 93.5%). In the remaining 110 cases to evaluate, 46 were true positives (PPV: 41.8%).

CONCLUSIONS: the proposed instrument has identified correctly SDO in 89.4% of cases registered by the RMC-MN to produce a small number of false positives among the validated cases (6.5%) and effectively exclude inappropriate cases (94.2%). The authors suggest a judicious use of the instrument, which should be led by experts of SDO, of clinic and of epidemiology of congenital malformations.

Keywords: congenital malformations, hospital discharge records, algorithm, positive predictive value, negative predictive value

Cosa si sapeva già

■ Per integrare i Registri delle malformazioni congenite (RMC) era stato definito un algoritmo per l'uso di dati sanitari ricavati dalle schede di dimissione ospedaliera (SDO) e dal certificato di assistenza al parto (CedAP).

■ Si è configurato un nuovo modello di registro, includente dati ricavati da flussi sanitari correnti e dotato di esperti per la validazione dei dati raccolti.

Cosa si aggiunge di nuovo

■ L'algoritmo applicato ai dati delle SDO e il confronto con un *gold standard* ha permesso di stabilirne una buona *performance*. Lo strumento ha identificato correttamente quasi il 90% dei casi.

■ I risultati dell'applicazione effettuata sono da considerare come riferimento per l'uso dell'algoritmo in altre situazioni, con o senza RMC.

INTRODUZIONE

Sistemi di sorveglianza basati su registri delle malformazioni congenite (RMC) sono stati stabiliti da lungo tempo^{1,2} con scopi di studio, pianificazione e valutazione dei servizi sanitari e delle strategie di prevenzione.³

La necessità di validare quantitativamente e qualitativamente i dati dei RMC e di ottenere una maggiore completezza della copertura degli esiti della gravidanza (aborti indotti, nati vivi e nati morti) ha via via suggerito l'uso di altre fonti di informazione.⁴⁻¹¹

Studi di sorveglianza *post-marketing* di farmaci potenzialmente teratogeni hanno fatto emergere la necessità di disporre di strumenti per l'identificazione affidabile di gruppi di malformazioni anche in assenza di RMC¹²⁻¹⁴ utilizzando *database* elettronici.

Anche in Italia è emerso che i flussi sanitari correnti, come le schede di dimissione ospedaliera (SDO), possono rappresentare una valida fonte per l'identificazione dei casi come integrazione e verifica dei dati dei RMC, o anche come unica fonte di dati in quelle Regioni senza RMC o con RMC in fase di attivazione. Un elemento critico dell'uso del flusso SDO, nato principalmente con finalità amministrative, è rappresentato dalla valutazione dell'accuratezza e affidabilità dei dati desunti soprattutto per quanto riguarda l'accurata identificazione e classificazione delle anomalie. La conferma dei casi può richiedere la valutazione medica e il ritorno a informazioni cliniche reperibili in cartella. I RMC, pur avvalendosi di reti efficienti di specialisti medici, non sono esenti dalla necessità di valutazioni sulla rilevanza quantitativa, riferita sia ai casi sia a tutte le variabili *target* ritenute necessarie.

Per rispondere a quanto detto sopra, recentemente è stato proposto un algoritmo¹⁵ che ha consentito di identificare nel flusso SDO casi con malformazioni congenite (MC) alla nascita e/o segnalati in ricoveri entro il primo anno di vita dichiarati «certi», e altri casi, dichiarati «incerti», da sottoporre alla valutazione del clinico.

Il presente studio si propone di valutare e validare l'uso dell'algoritmo precedentemente proposto per il riconoscimento dei nati con malformazioni congenite, utilizzando come *gold standard* il RMC di Mantova che controlla tutte le cartelle cliniche dei nati da madri residenti nella provincia. Nella stessa provincia è localizzato il sito di interesse nazionale (SIN) Laghi di Mantova, incluso tra quelli studiati dal progetto SENTIERI¹⁶ e dal progetto CCM "Valutazione del rischio riproduttivo in aree a forte pressione ambientale" (RiscRipro_Sentieri), finalizzato proprio a valutare il rischio di MC e di altri esiti avversi riproduttivi nei SIN.¹⁷ Il lavoro si propone di valutare la capacità dell'algoritmo di identificare i casi con MC nel loro complesso e secondo gruppi specifici di MC.

Il presente studio è stato effettuato nell'ambito delle attività del progetto CCM RiscRipro_Sentieri, al quale tutti gli autori hanno partecipato.

MATERIALI E METODI

FONTI DEI DATI

IL REGISTRO DELLE MALFORMAZIONI CONGENITE DI MANTOVA

Il RMC dell'ASL di Mantova (RMC-MN), attivo dal 2002, si colloca all'interno del Servizio osservatorio epidemiologico, insieme ad altre funzioni quali il Registro di mortalità, il Registro tumori e la Banca dati assistiti, derivanti dal *datawarehouse* aziendale, che hanno lo scopo di monitorare lo stato di salute della popolazione residente nella provincia di Mantova.

La registrazione riguarda le anomalie congenite rilevate alla nascita (nati vivi e nati morti) ed entro il primo anno di vita e le anomalie diagnosticate nei non nati (interruzioni di gravidanza a qualsiasi epoca e aborti spontanei dopo la ventesima settimana di gestazione) nella popolazione residente in provincia, ovunque sia avvenuto l'evento di interesse.

Per garantire una specificità elevata del sistema di ricognizione e la successiva registrazione dei casi è prevista la consultazione di tutta la documentazione a essi relativa, cioè cartelle cliniche di eventuali ricoveri, referti specialistici per diagnosi ambulatoriali ed esenzioni per patologia. Parallelamente, la ricerca coinvolge anche il Registro di mortalità e il flusso delle esenzioni per malattia rara per effettuare il recupero dei casi diagnosticati dopo la nascita in regime ambulatoriale.

La pluralità di fonti che alimentano il Registro, insieme alle supervisioni specialistiche, soprattutto per patologie complesse come quelle cromosomiche o numerose come quelle cardiache, supporta il lavoro di registrazione e consente di garantire la completezza e la qualità dei dati raccomandate da EUROCAT (tabella 1).¹⁸

Questo sistema di ricognizione dei casi ha consentito di raggiungere un livello di sensibilità e specificità tale da poterlo assumere come *gold standard* nel processo di validazione dell'algoritmo.

Sono state utilizzate le SDO dei nati residenti della provincia di Mantova nel periodo 2010-2011 e i loro ricoveri entro il primo anno di vita. Il flusso regionale delle SDO è stato utilizzato per l'individuazione dei casi con MC entro il primo anno di vita.

Le patologie nelle SDO sono classificate secondo la nona revisione della Classificazione internazionale delle malattie, modifica clinica (ICD-9-CM). Nel presente studio sono state considerate solo le SDO relative ai nati residenti nella provincia di Mantova.

Lo studio è stato effettuato utilizzando un algoritmo¹⁵ che

COMPLETEZZA DELL'ACCERTAMENTO DEI CASI	MANTOVA	EUROCAT
prevalenza di base (x10.000)	414,9	>200
rapporto spina bifida/anencefalia	1,9	1
prevalenza di difetti del tubo neurale (x10.000)	10,5	≥10
prevalenza cardiopatie selezionate (x10.000)	14,3	≥12
prevalenza malattie congenite selezionate diagnosticate in epoca post-natale (x10.000)	13,8	≥10
prevalenza nati morti malformati/totale nati (x10.000)	3,8	4
ACCURATEZZA DELLA DIAGNOSI	MANTOVA	MEDIA EUROCAT
numero nati morti con autopsia	80,00%	90,00%
numero IVG con autopsia	68,00%	36,00%
casi cromosomici con cariotipo eseguito	94,00%	39,00%
prevalenza di codici ICD-10 selezionati con estensione bisfenolo A (BPA)	1,20%	0,90%
prevalenza di codici ICD-10 selezionati non specifici	0,50%	1,30%

Tabella 1. Confronto fra dati del Registro delle MC di Mantova e indicatori di qualità EUROCAT.

Table 1. Comparison between data from congenital Malformation Registry of Mantova and EUROCAT quality indicators.

esegue un'operazione di ricerca e identificazione dei casi malformati a partire dall'analisi delle singole SDO utilizzando due moduli, uno per l'identificazione dei casi potenzialmente malformati e uno per la loro validazione. Sono stati calcolati il valore predittivo positivo (VPP) e quello negativo (VPN) e i relativi intervalli di confidenza al 95% (IC95%).

Per il confronto dei casi e delle MC rilevate dall'algoritmo con quelli osservati dal RMC-MN, i casi sono divisi in:

- concordanti: casi malformati e non malformati coincidenti;
- falsi negativi: casi esclusi dall'algoritmo, ma presenti nel RMC-MN;
- falsi positivi: casi inclusi dall'algoritmo, ma assenti dal RMC-MN.

MODULO 1

IDENTIFICAZIONE DI CASI POTENZIALMENTE MALFORMATI NELLE SDO

Il primo passo è la selezione nel flusso SDO dei codici ICD-9-CM identificativi delle patologie malformative compresi nell'intervallo 740-759. L'esperienza nell'uso dell'algoritmo nell'analisi delle SDO di alcune Regioni italiane ha portato in luce la necessità di includere anche altri codici ICD-9-CM al di fuori dell'intervallo 740-759 utilizzati in modo improprio nelle SDO per segnalare MC del bambino.

Sono poi escluse, quando isolate, le patologie minori, in accordo con EUROCAT, e patologie ritenute non malformative dall'esperienza condotta dal Registro indagini sulle malformazioni congenite in Emilia-Romagna (IMER) nell'analisi delle SDO.

I difetti atriali tipo *ostium secundum* (OS) hanno un unico

codice, ICD-9-CM 745.5, che comprende anche la non chiusura del forame ovale, considerato minore da EUROCAT. Poiché molti casi di OS isolati si sono rivelati soffi cardiaci non confermati, si è deciso di considerare l'OS isolato e in assenza di intervento chirurgico specifico come malformazione minore da escludere.

Il risultato dell'applicazione di questo primo modulo è la costituzione di un insieme di casi definiti potenzialmente malformati.

MODULO 2

VALIDAZIONE DEI CASI POTENZIALMENTE MALFORMATI NELLE SDO

I casi sono validati in base a 4 criteri di accertamento utilizzati in ordine gerarchico quando:

1. nella SDO è presente un codice di intervento chirurgico specifico per quella malformazione;
2. la malformazione rientra in un elenco predefinito di condizioni (per esempio, *situs inversus*);
3. la stessa patologia è ripetuta in più SDO relative allo stesso soggetto; questa condizione non è necessariamente un'evidenza di diagnosi corretta, ma rappresenta una probabilità elevata di presenza della malformazione; il caso è unico anche se la malformazione è ripetuta;
4. si verifica la presenza contemporanea nella SDO di più malformazioni in apparati diversi.

I casi da valutare sono quelli che rimangono dopo l'applicazione dei criteri di accertamento e che per essere validati necessitano dell'analisi della cartella clinica. Inoltre, per malformazioni selezionate sono stati utilizzati quattro filtri che, a seconda della loro impostazione, possono trasformare i casi da valutare in esclusi o validati:

1. durata di gestazione inferiore o uguale a 37 settimane;
2. durata del ricovero in giorni;
3. condizione isolata con un codice generico;
4. MC presente solo nella SDO alla nascita.

I casi che non soddisfano i parametri impostati nei filtri rimangono da valutare.

RISULTATI

MODULO 1

IDENTIFICAZIONE DI CASI POTENZIALMENTE MALFORMATI

Sono stati individuati 8.042 nati da madri residenti in provincia con 11.107 SDO fino a 1 anno di vita (rapporto SDO/nati: 1,4).

In 7.367 SDO non è stata riscontrata alcuna MC, mentre in 675 era presente almeno un codice ICD-9-CM 740-759 (8,4%).

La ricerca delle malformazioni minori isolate ha portato all'eliminazione di 358 casi (4,5%).

Tra gli 8.042 nati la procedura ha, quindi, identificato 317 casi potenzialmente malformati (3,9%) (tabella 2).

MODULO 2: VALIDAZIONE DEI CASI POTENZIALMENTE MALFORMATI

L'applicazione dei criteri di accertamento ai 317 casi (figura 1) ha portato a considerare come validati 169 casi (53,3%), così suddivisi in base ai criteri utilizzati:

1. 57 casi (33,7%) per presenza di intervento chirurgico specifico per la malformazione;
2. 92 casi (54,4%) per l'appartenenza a un elenco definito di condizioni;
3. 19 casi (11,2%) per ripetizione della stessa MC in più ricoveri successivi;
4. 1 caso (0,7%) per presenza di più di una malformazione maggiore in un diverso apparato.

Ai restanti 148 casi da valutare sui 317 iniziali (46,7%) sono stati applicati i filtri di esclusione elaborati per malformazioni selezionate, che hanno portato all'esclusione di ulteriori 38 casi (25,7%) e al mantenimento di 110 casi da valutare clinicamente (74,3%).

Il risultato complessivo dell'applicazione dell'algoritmo alle SDO ha portato alla costituzione di un *dataset* di 279 casi positivi (169 validati e 110 da valutare) (tabella 3).

CONFRONTO DEI RISULTATI OTTENUTI DALL'ALGORITMO CON IL REGISTRO DI MANTOVA

Nel periodo di riferimento il RMC-MN ha registrato 228 nati con MC su 8.042 nati (2,8%). Il confronto con i risultati dell'algoritmo è presentato in tabella 4.

- Casi non malformati: tra i 7.367 nati esclusi dall'algoritmo perché senza evidenza di patologia malformativa, il RMC-MN ha riscontrato 1 caso con difetto cromosomico non segnalato nella SDO (VPN: 99,99%);
- Casi esclusi: tra i 396 casi esclusi o per la presenza di malformazioni minori isolate (358 casi) o per effetto dell'uso dei filtri di esclusione (38 casi), 373 erano con-

NATI	NUMERO	%
Non malformati	7.367	91,6
Casi con ICD-9 740-759	675	8,4
Malformazioni minori isolate	358	4,5
Potenziali malformati	317	3,9
Totale	8.042	

Tabella 2. Distribuzione dei casi dopo l'applicazione del Modulo 1.
Table 2. Distribution of cases after application of Step 1.

POTENZIALMENTE MALFORMATI	NUMERO	%
Da valutare	110	1,4
Validati	169	2,1
chirurgia	57	33,7
malformazione predefinita	92	54,4
malformazione ripetuta	19	11,2
più malformazioni	1	0,7
Totale	279	3,5

Tabella 3. Distribuzione dei casi potenzialmente malformati dopo l'applicazione del Modulo 2.
Table 3. Distribution of potentially malformed cases after Step 2.

cordanti e 23 falsi negativi (5,8%; VPN: 94,2%). Tra i 23 casi falsi negativi, 17 sono stati esclusi dall'algoritmo perché minori (VPN: 95,3%) e 6 sono stati esclusi dai filtri (VPN: 84,2%). Dei 17 esclusi minori, in 11 non vi era corrispondenza tra codice SDO e codice del Registro con conseguente misclassificazione dei casi.

- Casi inclusi: tra i 279 casi inclusi dall'algoritmo come potenzialmente malformati, 204 erano concordanti (204/228; 89,4%) e 75 falsi positivi. I casi concordanti sono stati 158 tra i 169 casi validati dall'algoritmo (VPP: 93,5%) e 46 tra i 110 casi da valutare (VPP: 41,8%). Il basso VPP tra i casi da valutare può essere migliorato con-

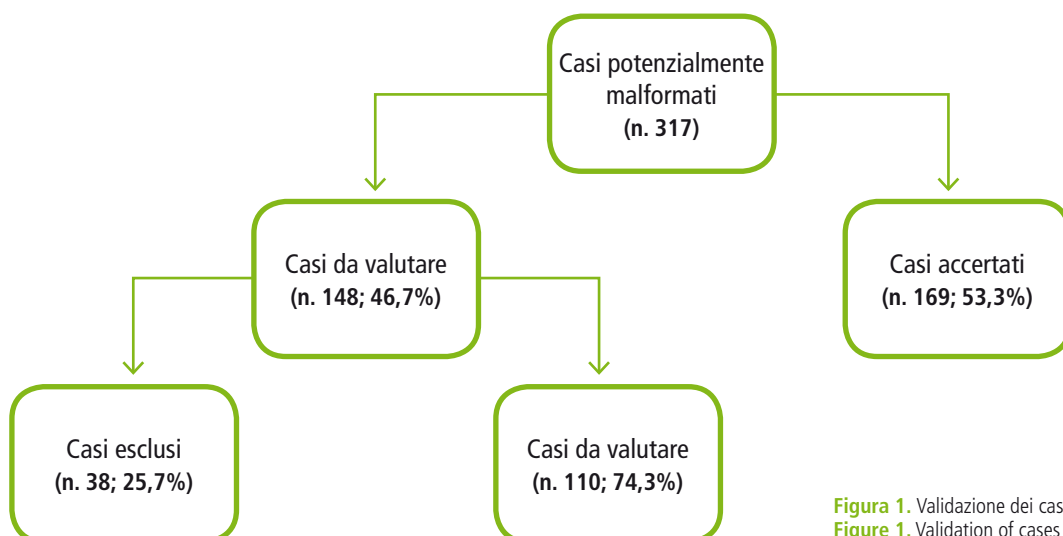


Figura 1. Validazione dei casi potenzialmente malformati.
Figure 1. Validation of cases potentially malformed.

	CASI CONCORDANTI	FALSI POSITIVI	FALSI NEGATIVI	TOTALE	VPP % (IC95%)	VPN % (IC95%)
Casi non malformati	7.366		1	7.367		99,99 (99,98-100,0)
ESCLUSI						
Casi esclusi (malformazione minore)	341		17*	358		95,3 (94,2-96,4)
Casi esclusi (filtri di esclusione)	32		6	38		84,2 (78,28-90,12)
Totale casi esclusi	373		23	396		94,2 (93,0-95,4)
POTENZIALMENTE MALFORMATI						
Casi validati	158	11		169	93,5 (91,6-95,4)	
Casi da valutare	46	64		110	41,8 (37,1-46,5)	
con bassa probabilità	2	9		11	18,2 (6,6-29,8)	
con alta probabilità	44	55		99	44,4 (39,4-49,4)	
Casi potenzialmente malformati	204	75		279		

* Inclusi 5 difetti atriali isolati ostium secundum. / Included 5 isolated ostium secundum atrial defect.

Tabella 4. Confronto dei risultati dell'algoritmo e del Registro delle malformazioni congenite di Mantova (in colore, i 228 casi del Registro).

Table 4. Comparison of results from the Algorithm and from the Congenital Malformations Registry of Mantova (coloured, 228 cases from the Registry).

siderando a bassa probabilità di MC i casi isolati con codice non specificato di patologia malformativa. Tra i 75 falsi positivi (75/279; 27,2%), 11 sono stati rilevati nei casi validati (tra questi, 5 difetti interventricolari) e 64 tra i casi da valutare. Per i casi validati è stato calcolato il VPP relativo a ogni criterio di accertamento che ha mostrato un'elevata efficacia dei criteri usati (tabella 5).

L'analisi sui singoli gruppi di malformazioni nei 204 casi concordanti è presentata in tabella 6.

CRITERIO	CASI CONCORDANTI	FALSI POSITIVI	TOTALE	VPP
Chirurgia	54	3	57	94,7
MC predefinita	85	7	92	92,4
MC ripetuta	18	1	19	94,7
Più malformazioni	1	0	1	100,0
Totale	158	11	169	93,5

Tabella 5. Casi solo validati, efficacia dei criteri di accertamento rispetto al Registro delle malformazioni congenite di Mantova.

Table 5. Only validated cases, effectiveness of the assessment criteria compared to the Congenital Malformation Registry of Mantova.

GRUPPO	PATOLOGIA	CONCORDANTI NEI CASI VALIDATI	CONCORDANTI NEI CASI DA VALUTARE	FALSI POSITIVI	FALSI NEGATIVI
741	Spina bifida	1			
742	Sistema nervoso centrale	5	2	3	2
743	Anomalie congenite dell'occhio	3			
744	Anomalie congenite dell'orecchio, della faccia e del collo	1			
745	Anomalie del bulbo cardiaco e anomalie della chiusura del setto cardiaco	47	9	11*	6
746	Altre anomalie congenite del cuore	1	2	5	1
747	Altre anomalie congenite del sistema circolatorio	5	13	2	6
748	Anomalie congenite dell'apparato respiratorio	1	1		1
749	Palatoschisi e labioschisi	11			
750	Altre anomalie congenite del tratto alimentare superiore	1			
751	Anomalie congenite del sistema digestivo	6		1	
752	Anomalie congenite degli organi genitali	21		2	1
753	Anomalie congenite del sistema urinario	18	11		2
754	Malformazioni congenite del sistema muscoloscheletrico	24	3	6	1
755	Anomalie congenite degli arti	19			1
756	Anomalie muscoloscheletriche congenite	2		2	1
757	Anomalie congenite del tegumento				3
758	Anomalie cromosomiche	4			
759	Altre anomalie congenite	4		5	
Totale		174	41	37	25

* di cui 8 difetti atriali isolati ostium secundum associati con altra malformazione. / Included 8 ostium secundum atrial defect associated with another malformation.

Tabella 6. Confronto per gruppi di malformazioni (prime 3 cifre ICD-9-CM) nei 204 casi concordanti.

Table 6. Comparison by groups of malformations (first 3 digits ICD-9-CM) in 204 concordant cases.

In particolare, l'algoritmo è in grado di identificare correttamente i casi con labiopalatoschisi, anomalie degli arti, del tratto digerente e dei genitali.

Delle 277 malformazioni interessate dall'analisi e rilevate nei 204 casi concordanti con il RMC-MN il 77,6% (174+41) ha trovato corrispondenza nel gruppo malformativo, mentre il 13,4% e il 9,0% sono risultati, rispettivamente, falsi positivi e falsi negativi.

DISCUSSIONE

La consapevolezza che la prevalenza dei difetti congeniti sia modificabile da interventi esterni come la supplementazione con acido folico¹⁹ o la diagnosi prenatale^{20,21} rende indispensabile la valutazione del dato epidemiologico congiuntamente con quello dei servizi offerti alla popolazione. Recentemente anche studi di farmacovigilanza hanno messo in luce la necessità di disporre di *database* accurati nell'identificazione dei casi. La disponibilità di dati epidemiologici affidabili nel tempo e nello spazio è, infatti, premessa indispensabile per poter predisporre strategie adeguate per la prevenzione e la sorveglianza dei difetti congeniti.

Il ruolo dei registri delle MC nei singoli Paesi e riuniti in organismi internazionali è sempre più rilevante per identificare i fattori individuali e sociali che ne determinano l'occorrenza e la gravità.

I registri delle MC forniscono dati non solo sulla prevalenza globale, ma anche sulla prevalenza di gruppi e di singole condizioni malformative (per esempio, gruppo delle cardiopatie e delle differenti condizioni incluse).

Negli ultimi anni le difficoltà economiche e organizzative emerse nel mantenimento di registri esistenti e, parallelamente, la richiesta di istituzione di nuovi registri in aree attualmente non coperte hanno spinto alla riflessione sull'utilizzo delle fonti correnti (in particolare le SDO) al fine di completare l'identificazione dei casi per completare registri esistenti ma operanti in modo incompleto o per costruire un sistema di registrazione alternativo al registro. In presenza di registri attivi, l'identificazione dei casi attraverso l'algoritmo consente di migliorare in efficacia ed efficienza la fase di ricerca attiva della casistica *target*, agevolando il processo di validazione dei casi già raccolti e l'identificazione di casi eventualmente non segnalati dai punti nascita. Inoltre, l'uso di un sistema basato su SDO che identifica i casi entro il primo anno di vita consente di rilevare condizioni malformative non identificabili alla nascita. La possibilità di utilizzare algoritmi validati per l'estrazione dei casi diventa, quindi, un elemento rilevante per il sistema sanitario.

Il presente studio indica che un ampio numero di MC può essere identificato in modo attendibile utilizzando i flussi correnti: 6,5% falsi positivi tra i casi validati e VPP

del 93,5%. I 5 casi di difetto interventricolare (DIV) riscontrati tra gli 11 falsi positivi pongono il problema della corretta classificazione dei difetti settali cardiaci: si tratta di vere anomalie morfologiche o difetti funzionali?

In particolare, il sistema si è rivelato molto efficace nell'escludere casi inappropriati (malformazioni minori: VPN 95,3%) o esclusi utilizzando criteri maturati dall'esperienza precedente (casi esclusi dai filtri: VPN 84,2%).

L'algoritmo è stato efficace anche nel verificare la capacità di accertamento di gruppi specifici di malformazioni. Più complesso, come del resto riportato anche in altri studi,²²⁻²⁵ è il rilievo delle anomalie del setto cardiaco (DIV e difetto interatriale, DIA). Spesso, infatti, queste non sono vere anomalie morfologiche, ma difetti funzionali riscontrati alla nascita e non confermati successivamente, mentre le cardiopatie che soddisfano i criteri di inclusione sono caratterizzate da diversa diagnosticabilità, gravità, letalità e impatto sanitario.^{26,27}

Le conseguenze sul dato epidemiologico (prevalenza delle malformazioni alla nascita e qualità clinica della casistica) in relazione al diverso approccio nell'identificazione dei casi, attivo o passivo con conferma clinica dei casi (SDO), richiedono alcuni approfondimenti. In particolare, sono da valutare:

- definizione dei casi: mentre i registri utilizzano criteri definiti per la rilevazione e la codifica delle malformazioni e si avvalgono della supervisione di clinici per la validazione dei casi, nei flussi correnti creati principalmente con scopi amministrativi questo non avviene. Le conseguenze sono errori di codifica per errata attribuzione o per un utilizzo improprio dei codici. La promozione di corsi per coloro che implementano i flussi correnti potrebbe in parte permettere di superare questi problemi;

- utilizzo di formati elettronici: anche per i registri il ricorso all'accertamento multiplo è indispensabile. L'utilizzo di più fonti opportunamente collegate tra loro offre la possibilità di integrare e completare il quadro informativo. Per i casi da valutare rimane essenziale la consultazione della cartella clinica in modo da accertare e arricchire la descrizione dei difetti;

- personale coinvolto: i registri hanno uno staff dedicato con presenza di professionalità diverse (statistico, informatico, clinico), mentre i flussi informativi correnti basati su un sistema di raccolta passiva, creati principalmente con finalità gestionali/amministrative, non dispongono di tale staff e mancano della supervisione clinica. La creazione di gruppi multidisciplinari per l'analisi dei flussi correnti a fini di analisi e sorveglianza epidemiologica può superare in parte questi problemi. L'algoritmo presentato in questo studio rappresenta uno strumento tecnico che richiede un utilizzo critico da parte di gruppi con diverse

competenze professionali, al fine di soddisfare pienamente le sue potenzialità di impiego a scopi epidemiologici;

■ rilievo dei casi tra le interruzioni di gravidanza: ad oggi solo i registri raccolgono con sufficiente completezza il dato epidemiologico sulle interruzioni, che rappresentano una quota rilevante della casistica totale. I flussi correnti dedicati sono, infatti, poco utilizzabili a causa della scarsità delle informazioni e la numerosità dei casi raccolti.

CONCLUSIONI

L'obiettivo primario dello studio è di valutare la validità dell'uso di un algoritmo per l'identificazione di casi con MC utilizzando il flusso corrente delle SDO.

Il RMC-MN è stato usato come *gold standard* per identificare i casi concordanti, i falsi positivi e i falsi negativi e calcolare VPP e VPN.

Lo strumento proposto (algoritmo) si è dimostrato utile in quanto ha permesso di identificare correttamente nelle SDO l'89,4% dei casi registrati dal RMC-MN. Il numero dei falsi positivi si riduce notevolmente se si considerano i soli casi validati (11/169; VPP 93,5%).

In particolare, il sistema si è rivelato molto efficace nel rifiutare casi inappropriati (malformazioni minori: VPN 95,3%) o esclusi, utilizzando criteri di esclusione (VPN 84,2%)

Come in altri studi, il sistema ha dimostrato la capacità di identificare i casi in relazione al tipo di difetto. Vi è, infatti, maggiore sensibilità per alcuni (labio-palatoschisi) rispetto ad altri (difetti settali cardiaci).

Conflitti di interesse dichiarati: nessuno.

BIBLIOGRAFIA

- Boyd PA, Haeusler M, Barisic I, Loane M, Garne E, Dolk H. Paper 1: The EURO-CAT Network – organization and processes. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol* 2011;91 Suppl 1:S2-15.
- International Clearinghouse for Birth Defect. Surveillance and Research. Disponibile all'indirizzo: www.icbdsr.org
- Dolk H. EUROCAT: 25 years of European surveillance of congenital anomalies. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2005;90(5):F355-58.
- Pasquali SK, Jacobs JP, Shook GJ et al. Linking clinical registry data with administrative data using indirect identifiers: implementation and validation in the congenital heart surgery population. *Am Heart J* 2010;160(6):1099-104.
- Salemi JL, Tanner JP, Block S et al. The relative contribution of data sources to a birth defects registry utilizing passive multisource ascertainment methods: does a smaller birth defects case ascertainment net lead to overall or disproportionate loss? *J Registry Manag* 2011;38(1):30-38.
- Tairou F, De Wals P, Bastide A. Validity of death and stillbirth certificates and hospital discharge summaries for the identification of neural tube defects in Quebec City. *Chronic Dis Can* 2006;27(3):120-24.
- Boulet SL, Correa-Villaseñor A, Hsia J, Atrash H. Feasibility of using the national hospital discharge survey to estimate the prevalence of selected birth defects. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol* 2006;76(11):757-61.
- Wang Y, Sharpe-Stimac M, Cross PK, Druschel CM, Hwang SA. Improving case ascertainment of a population-based birth defects registry in New York State using hospital discharge data. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol* 2005;73(10):663-68.
- Frohnert BK, Lussky RC, Alms MA, Mendelsohn NJ, Symonik DM, Falken MC. Validity of hospital discharge data for identifying infants with cardiac defects. *J Perinatol* 2005;25(11):737-42.
- Cronk CE, Malloy ME, Pelech AN et al. Completeness of state administrative databases for surveillance of congenital heart disease. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol* 2003;67(9):597-603.
- Wen SW, Rouleau J, Lowry RB et al. Congenital anomalies ascertained by two record systems run in parallel in the Canadian Province of Alberta. *Can J Public Health* 2000;91(3):193-96.
- Wang Y, Cross PK, Druschel CM. Hospital discharge data: can it serve as the sole source of case ascertainment for population-based birth defects surveillance programs? *J Public Health Manag Pract* 2010;16(3):245-51.
- Charlton RA, Weil JG, Cunningham MC, de Vries C. Identifying major congenital malformations in the UK General Practice Research Database (GPRD): a study reporting on the sensitivity and added value of photocopied medical records and free text in the GPRD. *Drug Saf* 2010;33(9):741-50.
- Charlton RA, Cunningham MC, de Vries C, Weil JG. Data Resources for investigating drug exposure during pregnancy and associated outcomes: the General Practice Research Database (GPRD) as alternative to pregnancy registries. *Drug Saf* 2008;31(1):39-51.
- Astolfi A, Binachi F, Lupi C et al. Utilizzo delle schede di dimissione ospedaliera, dei certificati di nascita e del registro delle malformazioni congenite a scopi epidemiologici e di sanità pubblica: esperienza in Emilia-Romagna. *Epidemiol Prev* 2013;37(4-5):279-88.
- Pirastu R, Ancona C, Iavarone I, Mitis F, Zona A, Comba P; SENTIERI Working Group. SENTIERI Project. Studio Epidemiologico Nazionale dei Territori e degli Insediamenti Esposti a Rischio da Inquinamento - S.E.N.T.I.E.R.I. Valutazione dell'evidenza epidemiologica. *Epidemiol Prev* 2010;34(5-6) Suppl 3:1-96.
- Bianchi F. Studio delle malformazioni congenite nei siti di interesse nazionale per le bonifiche di SENTIERI. *Epidemiol Prev* 2011;35(5-6) Suppl 4:199-204.
- EUROCAT. *EUROCAT Guide 1.3 and reference documents, instructions for the registration and surveillance of congenital anomalies*. 2005. Disponibile all'indirizzo: http://www.eurocat-network.eu/aboutus/datacollection/guidelinesforregistration/guide1_3instructionmanual
- Gomes S, Lopes C, Pinto E, Folate and folic acid in the periconceptional period: recommendations from official health organizations in thirty-six countries worldwide and WHO. *Public Health Nutr* 2016;19(1):176-89.
- Olney RS, Ailes EC, Sontag MK. Detection of critical congenital heart defects: Review of contributions from prenatal and newborn screening. *Semin Perinatol* 2015;39(3):230-37.
- Barisic I, Boban L, Loane M et al. Meckel-Gruber Syndrome: a population-based study on prevalence, prenatal diagnosis, clinical features, and survival in Europe. *Eur J Hum Genet* 2015;23(6):746-52.
- Cooper WO, Hernandez-Diaz S, Gideon P et al. Positive predictive value of computerized records for major congenital malformations. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2008;17(5):455-60.
- Charlton RA, Weil JG, Cunningham MC, Ray S, de Vries CS. Comparing the General Practice Research Database and the UK Epilepsy and Pregnancy Register as tools for postmarketing teratogen surveillance: anticonvulsants and the risk of major congenital malformations. *Drug Saf* 2011;34(2):157-71.
- Identifying major congenital malformations in the UK General Practice Research Database (GPRD): a study reporting on the sensitivity and added value of photocopied medical records and free text in the GPRD. *Drug Saf* 2010;33(9):741-50.
- Charlton RA, Cunningham MC, de Vries CS, Weil JG. Data resources for investigating drug exposure during pregnancy and associated outcomes: the General Practice Research Database (GPRD) as an alternative to pregnancy registries. *Drug Saf* 2008;31(1):39-51.
- Dolk H, Loane M, Garne E; European Surveillance of Congenital Anomalies (EURO-CAT) Working Group. Congenital heart defects in Europe: prevalence and perinatal mortality, 2000 to 2005. *Circulation* 2011;123(8):841-9.
- Baldacci S, Pierini A, Santoro M, Spadoni I, Bianchi F. Prevalenza, mortalità e letalità dei difetti cardiaci congeniti dal Registro toscano, 1992-2009. *Epidemiol Prev* 2015;39(1):36-44.