

CONGRESSO INTERMEDIO SISMEC 2020

*Società Italiana di Statistica Medica
ed Epidemiologia Clinica*

**Cronicità e value-based
healthcare:
il contributo della statistica
medica**

ATTI

The logo for SISMEC, featuring the word "sismec" in a lowercase, sans-serif font. A horizontal line is positioned above the letters "i" and "s", with a small orange dot placed above the "i".



2020 | CONGRESSO INTERMEDIO SISMEC
Cronicità e value-based healthcare:
il contributo della statistica medica

Segretaria di redazione:

Valentina Apostoli

Edizione:

Dicembre 2020

A cura di:

Consiglio Direttivo SISMEC

Copyright:

SISMEC

ISBN:

9788894345636

Si ringraziano:



Università
degli Studi
di Palermo



*per il contributo non condizionato
alla realizzazione degli atti*

CONSIGLIO DIRETTIVO SISMEC

PRESIDENTE

Annarita Vestri
Sapienza - Università di Roma

PRESIDENTE ELETTO

Paolo Trerotoli
Università degli Studi di Bari

SEGRETARIO

Miriam Isola
Università degli Studi di Udine

TESORIERE

Marta Di Nicola
Università di Chieti-Pescara

CONSIGLIERI

Susanna Conti
Istituto Superiore di Sanità
Referente privacy e gestione dati personali

Mirko Di Martino
Regione Lazio - Referente per EBPH

Domenica Matranga
Università degli Studi di Palermo -
Referente per i social media

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

PRESIDENTE DEL CONGRESSO

Domenica Matranga
Università degli Studi di Palermo

CONSIGLIO SCIENTIFICO

Annarita Vestri
Sapienza - Università di Roma

Paolo Trerotoli
Università degli Studi di Bari

Marta Di Nicola
Università di Chieti-Pescara

Mirko Di Martino
Regione Lazio

Giovanni Veronesi
Università degli Studi dell'Insubria

Domenica Matranga
Università degli Studi di Palermo

Susanna Conti
Istituto Superiore di Sanità

COMITATO ORGANIZZATORE

Domenica Matranga
Università degli Studi di Palermo

Marco Enea
Università degli Studi di Palermo

Laura Maniscalco
Università degli Studi di Palermo

CONGRESSO INTERMEDIO SISMEC
Società Italiana di Statistica Medica ed Epidemiologia Clinica
**Cronicità e value-based healthcare:
il contributo della statistica medica**

Oggi, la corretta gestione delle cronicità deve coniugare la necessità di rispondere ai bisogni assistenziali della popolazione con quella di garantire qualità e innovazione, al contempo evitando di aumentare i costi. Si tratta di perseguire il triplice obiettivo della *better health, better care and lower costs* che rappresenta in sintesi il nuovo modo di concepire una Sanità basata sul valore.

La Value Agenda, ovvero la strategia che permetterà di erogare assistenza ad alto valore per il paziente, prevede che l'approccio alle cure sia multidisciplinare e paziente-centrico. Gli altri aspetti chiave sono l'identificazione di gruppi omogenei di pazienti sui quali impostare modelli di presa in carico innovativi e modelli di finanziamento complessivi per il percorso di cura, la valutazione orientata sugli esiti clinici e non più sulle singole prestazioni erogate, l'integrazione tra i diversi livelli di assistenza e sviluppo di centri ad alta concentrazione delle specialità, nonché l'utilizzo di flussi integrati e facilmente fruibili che restituiscano dati di real world su esito, aderenza terapeutica e costo.

In questo contesto, si ritiene che il contributo della Statistica Medica possa essere strategico. Il Convegno Intermedio 2020 si è proposto di fare il punto della situazione sulla cronicità nella popolazione secondo un approccio basato sul valore. Sono state evidenziate le moderne metodologie per l'identificazione di fattori di rischio e la valutazione dei percorsi diagnostico-terapeutici delle cronicità, con uno sguardo anche al ruolo della cronicità nella prognosi dei pazienti affetti da covid-19. La valutazione dell'assistenza è stata affrontata secondo una logica orientata agli esiti clinici e all'ottimizzazione delle risorse.

Per scelta del Comitato Scientifico, buona parte delle relazioni invitate sono state presentate da alcuni dei nostri giovani Soci, che rappresentano il tesoro e il futuro della Sismec. Tutto si è svolto all'interno di un format assolutamente innovativo in quanto, complice l'emergenza Covid, le relazioni invitate e una selezione di contributi liberi sono stati presentati in streaming e le videoregistrazioni dei contributi liberi pubblicati all'interno del canale youtube della Società.

Domenica Matranga

INDICE

<i>Cronicità in età pediatrica: la sfida del monitoraggio del percorso assistenziale nel diabete di tipo 1</i>	1
Edlira Skrami, Rosaria Gesuita, Andrea Faragalli, Marica Iommi, Luigi Ferrante, Liana Spazzafumo, Matteo Scaradozzi, Antonio Iannilli, Valentino Cherubini, Flavia Carle	
<i>Differentemente esposti o differentemente suscettibili? Metodi di stima dei meccanismi di azione delle disuguaglianze sociali nelle malattie cardiovascolari</i>	3
Giovanni Veronesi	
<i>Modelling the dynamic interdependence in the demand for primary and secondary care using a hidden markov approach</i>	5
Mauro Laudicella, Paolo Li Donni	
<i>The chronicity role in covid-19 patient prognosis</i>	6
Marco Enea	
<i>Covid-19 Mortality in Italy: a multivariate ecological analysis</i>	7
Popa I., Villani S.	
<i>Accessi in pronto soccorso e pazienti cronici: Un'analisi per la provincia di Bolzano</i>	9
Mirko Bonetti, Antonio Fanolla, Carla Melani	
<i>Asymptomatic patients with chronic heart failure: assessing risk of adverse outcome and disease progression in community. A retrospective cohort study from secondary data source in Italy- EMR linked to Administrative DB.</i>	12
Giulia Barbati, Arjuna Scagnetto, Andrea Di Lenarda, Annamaria Iorio	
<i>Association between air pollution exposure and medical examinations by specialists in the industrial district of Viadana</i>	13
Silvia Panunzi, Pierpaolo Marchetti, Francesca Locatelli, Chiara Badaloni, Nicola Caranci, Kees de Hoogh, Linda Guarda, Caterina Silocchi, Massimo Stafoggia, Paolo Ricci, Alessandro Marcon	
<i>Interpretazione della crescita del numero di ospedalizzati durante la pandemia da covid-19 tramite la functional data analysis</i>	15
Porreca Annamaria, Scozzari Francesca, Borrelli Paola, Marchioni Michele, Di Nicola Marta	
<i>Incidenza e andamento temporale della fibrosi polmonare idiopatica nella regione Marche. Primi risultati del Motive project (prin 2019-2021, cod. 2017728jpk)</i>	18
Andrea Faragalli, Rosaria Gesuita, Luigi Ferrante, Martina Bonifazi, Lara Letizia Latini, Liana Spazzafumo, Edlira Skrami, Flavia Carle	

<i>Educational inequalities in longevity: a multi-cohort study of the role of epigenetic clocks</i>	19
Giovanni Fiorito, Cristian Carmeli, Giuliana Solinas, Paolo Vineis	
<i>Analisi roc per identificare cut-off predittivi di lunga sopravvivenza in pazienti con cancro al polmone sotto immunoterapia</i>	20
Migliaretti G., Stura I., Carnio S., Mariniello A., Novello S.	
<i>Gestione post-ospedaliera della sindrome coronarica acuta: analisi di costo-efficacia</i>	22
Ronco R., Rea F., Martini N., Maggioni A. P., Corrao G.	
<i>A scenario for the Covid-19 PANdemic, based on A SI(R) model.</i>	23
Ettore Rocchi, Sara Peluso, Davide Sisti, Margherita Carletti	
<i>Air pollution and incidence of leukaemia in the industrial district of Viadana</i>	25
Alessandro Marcon, Francesca Locatelli, Silvia Panunzi, Chiara Badaloni, Nicola Caranci, Kees de Hoogh, Paolo Giorgi Rossi, Linda Guarda, Ferdinando Luberto, Marta Ottone, Caterina Silocchi, Massimo Stafoggia, Pierpaolo Marchetti, Paolo Ricci	
<i>Nomogramma per predire la probabilità di presenza di linfonodi positivi in pazienti con cancro alla prostata</i>	27
Migliaretti G., Stura I., Checcucci E., Fiori C.	
<i>Associazione tra SNP in geni candidati e frazione di ossido nitrico esalato (feno) nell'asma.</i>	29
Lando V., Calciano L., Bombieri C., Malerba G., Verlato V., Olivieri M., Accordini S.	
<i>A Preliminary Study on Cranio-Facial Characteristics AND Neurological Dysfunctions in Children with Autism Spectrum Disorders</i>	30
Laura Maniscalco, Bonnet-Brilhault Frédérique, Michele Roccella, Gabriele Tripi and Domenica Matranga	
<i>Identificazione di fattori predittivi di basso dosaggio di nuovi anticoagulanti orali: uno studio di popolazione nell'ASP di Palermo</i>	33
Angela Alibrandi, Agata Zirilli, Ylenia Ingrassiotta, Valentina Ientile, Valentina Isgrò, Maurizio Pastorello, Salvatore Scondotto, Gianluca Trifirò	
<i>Uso di antipertensivi in gravidanza e insorgenza di patologie materne: studio italiano a base di popolazione</i>	36
Gloria Porcu, Anna Cantarutti, Giovanni Corrao	
<i>Automatic identification and classification of different types of otitis from free-text pediatric medical notes: a deep-learning approach</i>	37
Corrado Lanera, Elisa Barbieri, Gianluca Piras, Giulia Lorenzoni, Arjun Magge, Davy Weissenbacher, Daniele Dona, Luigi Cantarutti, Graciela Gonzalez-Hernandez, Carlo Giaquinto, Dario Gregori	

<i>Effetto della pandemia di Covid-19 su livelli di stress percepito e strategie di coping</i>	39
Erika Bedoya, Ioana Popa, Anna Morandi, Cristina Montomoli	
<i>Dietary habits and psychological states during COVID-19 home isolation: the mediation effect of physical exercise in Italian college students</i>	41
Stefano Amatori, Sabrina Donati Zeppa, Antonio Preti, Marco Gervasi, Erica Gobbi, Marco B.L. Rocchi, Carlo Baldari, Fabrizio Perroni, Vilberto Stocchi, Piero Sestili, Davide Sisti	
<i>Analisi delle schede di dimissione ospedaliera dell'azienda ospedaliero-universitaria di Cagliari attraverso il chronic condition indicator</i>	43
Roberto Musa, Luigi Minerba	
<i>Efficacia real-world della terapia antidepressiva nelle donne in fase perinatale</i>	44
Chiara Gatti, Anna Cantarutti, Angela Lupatelli, Hedvig Nordeng, Giovanni Corrao	
<i>Prevalence of comorbidities in Multiple Sclerosis patients from northern Italy</i>	46
Ponzio M., Monti MC., Borrelli P., Perotti P., Ansaldi F., Locatelli W., Amicizia D., Trucchi C., Paganino C., Piazza MF., Tassinari F., Astengo M., Simonetti S., Gallo D., Mallucci G., Montomoli C. and Bergamaschi R.	
<i>Efficacia e costo efficacia di trastuzumab per il trattamento del tumore gastrico metastatico: uno studio di real-world</i>	47
Roberta Tritto, Matteo Franchi, Lorena Torroni, Chiara Reno, Carlo La Vecchia, Giovanni Corrao	
<i>Application of a new regression model for the forecasting of Covid-19 outbreak evolution on italian data</i>	49
Davide Sisti, Ettore Rocchi, Sara Peluso, Stefano Amatori, Margherita Carletti	
<i>L'uso del propensity score matching nelle analisi di sopravvivenza</i>	50
Michele Marchioni, Annamaria Porreca, Borrelli Paola, Francesco Radico, Marco Zimarino, Marta Di Nicola	
<i>Audit of D2 lymphadenectomy for gastric cancer at european Specialist centres</i>	52
Torroni L., Bencivenga M., Mengardo V., Sacco M., Allum W.H. de Manzoni G. and Verlato G.	
<i>Incertezza dei risultati ottenuti in meta-analisi di studi osservazionali: il caso dei farmaci antinausea assunti in gravidanza.</i>	53
Biffi Annalisa, Rea Federico, Locatelli Anna, Cetin Irene, Filippelli Amelia, Corrao Giovanni	
<i>An ecological study assessing the role of socioeconomic and environmental factors on Covid-19 incidence and excess all-cause mortality in lombardy, Italy</i>	54
Elena de Angelis, Stefano Renzetti, Marialuisa Volta, Francesco Donato, Stefano Calza, Donatella Placidi, Roberto G Lucchini, Matteo Rota	
<i>A clustering approach to improve the management of chronic thyroid nodules with indeterminate cytology</i>	56
Alessandra Cartocci, Marco Capezzone, Maria Grazie Castagna	

- Appropriatezza delle cure dei pazienti con disturbo schizofrenico e affettivo in Lombardia*** **58**
Melania Leogrande, Matteo Monzio Compagnoni, Emiliano Monzani, Antonio Lora, Giovanni Corrao
- Overcrowding in emergency departments (ed): a frailty competing risks model to analyze discharge and hospitalization in 20 Sicilian eds.*** **60**
Marco Enea, Massimo Attanasio, Salvatore Battaglia
- Multi-class arrhythmia classification using neural networks*** **62**
Nicolò Cosimo Albanese, Corrado Lanera
- Epidemiological, molecular and genetic characterization of the new coronavirus disease in Val Venosta/vinschgau: the chris covid-19 study.*** **64**
Roberto Melotti, Martin Gögele, Luisa Foco, Deborah Mascalzoni, Alessandro De Grandi, Johannes Rainer, Francisco Domingues, Christian Fuchsberger, Clemens Egger, Vera C. Amon, Andrew A. Hicks, Michael Mian, Angelika Mähknecht, Stefano Lombardo, Timon Gaertner, Horand Meier, Helmuth Weiss, Robert Rainer, Christian Dejaco, Massimo Pizzato, Günter Weiss, Enrico Lavezzo, Andrea Crisanti, Peter P. Pramstaller, Cristian Pattaro.
- I real-world data a supporto dei processi decisionali: l'analisi res sull'aumento dell'impiego dei nuovi anticoagulanti orali e la riduzione degli ictus tra i pazienti con fibrillazione atriale*** **65**
Calabria Silvia, Maggioni Aldo Pietro, Dondi Letizia, Ronconi Giulia, Andreotti Felicità, Piccinni Carlo, Capponcelli Anna, Esposito Immacolata, Pedrini Antonella, Martini Nello
- Propensity score analysis in clinical studies with partially observed covariates: an application to the rolex registry*** **67**
Daniele Bottigliengo, Giulia Lorenzoni, Honoria Ocagli, Matteo Martinato, Luca Nai Fovino, Giuseppe Tarantini, Paola Berchiolla, Dario Gregori
- Efficacy and durability of multifactorial intervention on MACEs and mortality in type 2 diabetic kidney disease: a cluster-randomized controlled trial*** **68**
Pia Clara Pafundi, PhD, Vittorio Simeon, PhD, Paolo Chiodini, MSc, Ferdinando Carlo Sasso, MD, PhD; on behalf of NID-2 study group Investigators
- Monitoraggio dello stato di salute a medio termine in pazienti dimessi a seguito di un'ospedalizzazione per Covid-19.*** **69**
Merlo Ivan, Pezzetti Federica, Rossi Giuseppe, Ruggeri Patrizia, Samin Sedghi Zadeh, De Giacomi Federica, Romanini Laura, Corrao Giovanni
- The potential impact of exposure to cardiovascular calcifications on the in-hospital mortality of Covid-19 patients: a multicentric prospective cohort study.*** **71**
Manfrini M., Giannini F., Esposito A., Cereda A., Colombo A., Maggioni AP., Ferrari R., Frigo AC., Gregori D.

<i>Italians' life during covid-19 lockdown: the prestoinsieme study project.</i>	72
Giulia Lorenzoni, Danila Azzolina, Elisabetta Maresio, Marco Ghidina, Marco Silano, Dario Gregori	
<i>Incident study hidden covid-19 cases network estimation</i>	73
Honorio Ocagli, Danila Azzolina, Silvia Gallipoli, Nicolas Destro, Giulia Lorenzoni, Marco Ghidina, Corrado Lanera, Elisabetta Maresio, Solidea Baldas, Federica Zobec, Paola Berchialla, Dario Gregori	
<i>Case-crossover design to evaluate the systemic inflammation during the lockdown period of covid-19 using glmm</i>	74
Gallo Elisa, Tona Francesco, Plebani Mario, Gregori Dario, Carretta Giovanni, Lorenzoni Giulia, Donato Daniele, Illiceto Sabino.	
<i>Progetto sulla salute nelle carceri italiane: prevalenza dell'infezione hpv, prevenzione e strategie di trattamento</i>	75
Arianna Di Rocco, Annarita Vestri	
<i>Disentangling the association of hydroxycloquine treatment with mortality risk in covid-19 hospitalized patients through Hierarchical clustering</i>	76
Alessandro Gialluisi, Simona Costanzo, Maria Benedetta Donati, Giovanni de Gaetano, Licia Iacoviello, Augusto di Castelnuovo, The COVID-19 RISK and Treatments (CORIST) Collaboration	
<i>Rates and types of admission to pediatric intensive care units in Northern Italy: impact of Covid-19 outbreak</i>	77
Rosanna Irene Comoretto, Francesca Sperotto, Honorio Ocagli, Andrea Wolfier, Pierantonio Santuz, Paolo Biban, Francesca Izzo, Elena Zoia, Luigi Montagnini, Andrea Pettenazzo, Angela Amigoni, Dario Gregori	
<i>Markovian comparison of the visual fixation dynamics of ASD and TD subjects</i>	79
Masedu F., Vagnetti R., Pino MC., Mazza M., Valenti M.	
<i>Codifica automatica delle diagnosi riportate nella scheda di morte ISTAT</i>	83
Paolo Vian, Corrado Lanera, Guido Mazzoleni, Dario Gregori	
<i>Impatto dell'uso degli antibiotici sulla resistenza di Escherichia Coli alle Cefalosporine di terza generazione: uno studio caso-controllo, risultati preliminari</i>	85
Fulgenzio Chiara, Peter K. Kurotschka, Massari Marco, Ferrante Gianluigi, Da Cas Roberto, Moser Verena, Pagani Elisabetta, Aschbacher Richard4, Vestri Annarita, Traversa Giuseppe	
<i>Social skills and psychopathology are associated with autonomic function in children: a full robust bayesian approach for a small sample size, data rich study</i>	87
Luca vedovelli, Elisa cainelli, Daniele Bottigliengo, Dario Boschiero, Agnese Suppiej, Dario Gregori	
<i>Parametri associati alla diagnosi di Covid-19 in una coorte di pazienti afferenti al pronto soccorso</i>	88
Borrelli Paola, Caiazzo Luca, Falasca Katia, Marchioni Michele, Porreca Annamaria, Di Nicola Marta	

<i>Mappatura della cronicità: l'esperienza di ACG in Trentino</i>	90
Gentilini M.A., Benetollo P.P., Brugnolli N., Giovanazzi G., Lombardi A.	
<i>Sviluppo e validazione di un indice prognostico in grado di predire il rischio di infezione da SARS-COV-2: studio di coorte su base di popolazione basato su dati amministrativi italiani</i>	91
Laura Savaré, Federico Rea, Ilaria Guarino, Sara Mucherino, Alessandro Perrella, Ugo Trama, Enrico Coscioni, Enrica Menditto, Valentina Orlando, Giovanni Corrao	
<i>Numeri e covid-19. Gestione della pandemia nel Veneto</i>	93
Torrioni L., Vesentini R., Antonucci N., Verlati G.	
<i>Flavonoid content of selected foods – a comparison of four international composition tables</i>	95
Mulubirhan Assefa Alemayohu, Lucia Cazzoletti, Vanessa Garcia-Larsen, Liliya Chamitava, Veronica Mattioli, Francisca de Castro Mendes, K Bhaskarachary, Jenny Plumb, Peter GJ Burney and Maria Elisabetta Zanolini	
<i>Prospective observational study on the impact of the oncotype dx® breast cancer assay on treatment decisions and resources optimization in hormone receptor-positive/her2-negative early breast cancer patients: preliminary results.</i>	96
Piezzo Michela, Milanese Alberto, Paccosi Sara, Tanturli Michele, Vestri Annarita, Mario Giuliano, Daniela Ciannielo, Vincenzo Di Lauro, De Laurentiis Michelino	
<i>Misurare le preferenze dei pazienti e dei clinici con la conjoint analysis: revisione dei disegni sperimentali e delle procedure analitiche tradizionali e innovative, con applicazioni in ambito onco-ematologico (leucemia linfatica cronica) e infettivologico-epatologico (epatite c).</i>	100
Patrizio Pasqualetti e Annarita Vestri	

CRONICITÀ IN ETÀ PEDIATRICA: LA SFIDA DEL MONITORAGGIO DEL PERCORSO ASSISTENZIALE NEL DIABETE DI TIPO 1

Edlira Skrami¹, Rosaria Gesuita¹, Andrea Faragalli¹, Marica Iommi¹, Luigi Ferrante¹, Liana Spazzafumo², Matteo Scaradozzi², Antonio Iannilli³, Valentino Cherubini³, Flavia Carle¹

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

2-Agenzia Regionale Sanitaria, Regione Marche;

3-Divisione di Diabetologia Pediatrica, Dipartimento Materno-Infantile, Azienda Ospedaliero-Universitaria, Ospedali Riuniti di Ancona, "G. Salesi"

Il diabete mellito rappresenta una delle più importanti malattie croniche dell'età pediatrica. La malattia esordisce tipicamente in acuto, richiede il trattamento cronico con insulina e può evolvere in complicanze gravi e invalidanti fino al decesso. La gestione del diabete risulta complessa e richiede il controllo clinico periodico eseguito da un centro specialistico e il coinvolgimento attivo del paziente per assicurare il monitoraggio periodico della glicemia, la corretta somministrazione dell'insulina e l'adeguamento della terapia nel tempo. Inoltre, il diabete può condizionare lo sviluppo fisico, intellettuale, psichico dei bambini e coinvolge la famiglia, la scuola e la comunità. Dall'esordio della malattia, il paziente entra in un percorso assistenziale che dura tutta la vita e dalla cui efficacia dipende la prevenzione delle complicanze e la qualità della vita del soggetto. È quindi di particolare importanza monitorare e valutare in modo continuo l'assistenza erogata dai servizi sanitari dell'area geografica di residenza del paziente.

Il percorso diagnostico terapeutico assistenziale nel diabete di tipo 1 in età pediatrica in Italia può essere identificato, come per altre patologie, attraverso le evidenze scientifiche e le linee guida della Società Italiana di Endocrinologia e Diabetologia Pediatrica [1-4].

Attualmente non esistono indicatori o sistemi di valutazione di questo percorso applicati in modo omogeneo e continuo su tutto il territorio nazionale. Disporre di un sistema di valutazione con queste caratteristiche consentirebbe di garantire la qualità e l'equità dell'erogazione dell'assistenza a tutti i pazienti diabetici indipendentemente dal luogo di residenza; inoltre permetterebbe di confrontare le eventuali diverse scelte organizzative regionali, individuando quelle più efficienti ed efficaci.

La sfida considerata nel presente lavoro, consiste nel verificare per il diabete di tipo 1 in età pediatrica, l'applicazione della metodologia per il monitoraggio e la valutazione dei Percorsi Diagnostico-Terapeutico Assistenziali (PDTA), consolidata e utilizzata a livello nazionale nell'ambito del Nuovo Sistema di Garanzia dei Livelli Essenziali di Assistenza del Ministero della Salute [5]. Tale metodologia, messa a punto da un Gruppo di Lavoro interdisciplinare, multiprofessionale e interistituzionale costituito presso la Direzione Generale della Programmazione Sanitaria del Ministero della Salute, si basa su alcuni punti cardine: i) utilizzo di fonti dei dati continuative, a copertura esaustiva, con valenza nazionale, interconnettibili (archivi sanitari elettronici amministrativi attivi in tutte le Regioni e Province autonome italiane e che alimentano i flussi informativi nazionali verso il Ministero della Salute); ii) protocollo operativo dettagliato per ciascun PDTA; iii) validazione degli indicatori di processo attraverso l'analisi dell'associazione tra processo ed esito.

Per il monitoraggio del PDTA nel diabete di tipo 1 in età pediatrica, in una prima fase sono stati definiti 1) 7 indicatori di processo relativi alla percentuale di pazienti aderenti ai controlli periodici per emoglobina glicata (trimestrali), profilo lipidico, microalbuminuria, creatinina, fondo oculare, diagnosi di celiachia, funzionalità della tiroide (annuali) [2]; 2) un indicatore di esito composito che riguarda l'insorgenza di complicanze acute potenzialmente evitabili, quali chetoacidosi, ipoglicemia grave, diabete non controllato, 3) la coorte prevalente costituita dai soggetti con diabete di tipo 1 di età compresa tra 6 mesi e 14 anni, residenti nella Regione Marche dall'anno precedente a quello dell'inclusione nella coorte; 4) la coorte incidente costituita dai soggetti con prima diagnosi di diabete di tipo 1 nell'anno di inclusione. Come fonti dati sono stati utilizzati i database amministrativi sanitari regionali della Regione Marche: anagrafica degli assistiti, esenzioni, Schede di Dimissione Ospedaliera (SDO), farmaceutica territoriale, distribuzione diretta dei farmaci, specialistica ambulatoriale.

La coorte prevalente nell'anno 2016 era costituita da 219 soggetti, con età mediana di 11 anni (1°; 3° quartile: 8; 13 anni) e il 52% di genere femminile. La maggior parte dei soggetti (79%) è stata identificata attraverso le prescrizioni dell'insulina. La prevalenza nell'anno 2016 era 108.6/100000 (IC95%: 94.7; 123.9). Circa 70% dei soggetti aveva effettuato almeno un ricovero ospedaliero in regime di Day Hospital nell'anno successivo all'inclusione nella coorte. La percentuale di aderenza alla raccomandazione di controllo per l'emoglobina glicata variava da un massimo di 54.3% con un controllo annuale ad un minimo di 0.9% con quattro controlli annuali. La percentuale di aderenza alle raccomandazioni per i controlli annuali

variava da un minimo di 71.2% (per il controllo del profilo lipidico) ad un massimo di 85.1% (per il controllo della creatinina o filtrato glomerulare).

I risultati preliminari hanno rilevato un livello non soddisfacente dei valori degli indicatori di processo rispetto alle indicazioni delle linee guida, in particolare per il controllo dell'emoglobina glicata. Il controllo di qualità dei dati, utilizzando i registri clinici, permetterà di confermare i risultati ottenuti.

Lo studio prosegue con la valutazione degli indicatori di esito e la validazione degli indicatori di processo. La diffusione di nuove tecnologie per il controllo della glicemia e l'attivazione di iniziative sporadiche di educazione terapeutica da parte dei centri di diabetologia fornisce l'opportunità di completare il monitoraggio con nuovi indicatori di processo e indicatori organizzativi, mettendo la sperimentazione di questi indicatori di fronte all'ulteriore sfida di integrare le fonti secondarie di dati sanitari con i registri clinici. Ulteriori sviluppi riguardano la necessità di indagare sui potenziali determinanti della limitata aderenza alle raccomandazioni.

Bibliografia

- [1] Pihoker C, Forsander G, Fantahun B, et al. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2018: The delivery of ambulatory diabetes care to children and adolescents with diabetes *Pediatric Diabetes* 2018; 19 (Suppl. 27): 84–104
- [2] PDTA diabete in età pediatrica, <http://www.siedp.it/pagina/905/pdta+diabete+in+et%C3%80+pediatrica> (2018, accessed 21 October 2020)
- [3] Pihoker C, Forsander G, Wolfsdorf J, Klingensmith GJ. The delivery of ambulatory diabetes care to children and adolescents with diabetes. *Pediatr Diabetes* 2009 Sep; 10 Suppl 1:58-70.
- [4] Donaghue KC, Chiarelli F, Trotta D, Allgrove J, Dahl-Jorgensen K. Microvascular and macrovascular complications associated with diabetes in children and adolescents. *Pediatr Diabetes* 2009 Sep; 10 Suppl 1:195-203
- [5] Sperimentazione indicatori Percorsi Diagnostico Terapeutici Assistenziali - PDTA, <http://www.salute.gov.it/portale/lea/dettaglioContenutiLea.jsp?lingua=italiano&id=5238&area=lea&menu=monitoraggioLea&tab=3> (2019, accessed 25 October 2020).

DIFFERENTEMENTE ESPOSTI O DIFFERENTEMENTE SUSCETTIBILI? METODI DI STIMA DEI MECCANISMI DI AZIONE DELLE DISUGUAGLIANZE SOCIALI NELLE MALATTIE CARDIOVASCOLARI

Giovanni Veronesi

Centro Ricerche EPIMED – Epidemiologia e Medicina Preventiva, Università degli Studi dell'Insubria di Varese, Italia.

Le disuguaglianze sociali contribuiscono in modo sostanziale ai tassi di incidenza e mortalità per malattie coronariche e cerebrovascolari in Europa. A partire dai 40 anni di età, il rischio di primo evento cardiovascolare negli individui con bassa educazione è anticipato di circa 5 anni rispetto a uomini e donne a maggior educazione, mantenendo tale tendenza anche oltre ai 70 anni di età. Tuttavia, differenze nella distribuzione dei principali fattori di rischio – un meccanismo noto come “*differential exposure*” (DE) – spiega solo una parte minoritaria delle differenze nel rischio di malattia. Accanto a questo, la letteratura più recente ipotizza l'esistenza di un secondo meccanismo di azione, secondo cui gli individui della bassa classe sociale sarebbero *maggiormente suscettibili* all'effetto dei fattori di rischio sulla malattia cardiovascolare – un meccanismo chiamato *differential susceptibility* (DS). I due meccanismi di DE e DS non sono mutuamente esclusivi. Alcune evidenze a supporto di questo meccanismo vengono dalla maggiore suscettibilità agli effetti dello stress lavoro-correlato in alcune categorie di lavoratori, come quelli che eseguono attività manuali; i lavoratori sedentari che non raggiungono adeguati livelli di attività fisica sportiva; e i lavoratori ipertesi con disturbi del sonno. Allo stato attuale delle conoscenze, i principali aspetti metodologici da considerare quando si approccia la *differential susceptibility* sono due. Il primo riguarda la stima, che necessita di approcci che possano distinguere e quantificare il contemporaneo contributo di DE e DS alle disuguaglianze sociali. Tra questi vi sono i metodi di decomposizione di un effetto complessivo (i.e. le differenze in una variabile di risposta tra due classi sociali) nella somma di due o più componenti, interpretabili in termini di DE e DS. Uno di questi è la decomposizione di Oaxaca-Blinder, di derivazione econometrica ma con diverse recenti applicazioni anche in ambito epidemiologico [1]. Un secondo metodo è l'utilizzo delle decomposizioni di derivazione *mediation analysis*, come la decomposizione a tre vie proposta da VanderWeele nel 2013 [2], in cui il termine noto come *Mediated Interaction* viene interpretato in termini di DS. Vantaggi e svantaggi di entrambi sono presentati sinteticamente nella tabella sottostante. Il secondo aspetto dirimente riguarda l'origine del meccanismo noto come DS. Uno dei substrati biologici più accreditati in questo senso è il così detto *carico allostatico*, ovvero la misura del costo fisiologico che l'organismo subisce a seguito di esposizione cronica a *stressors* esterni. In uno schema teorico complesso risultato di recenti congetture in letteratura, si è ipotizzato che l'associazione tra classi sociali e carico allostatico possa essere mediata da diversi fattori psico-sociali e comportamentali (*pathway 1*); mentre lo stesso carico allostatico possa essere un mediatore dell'associazione tra classi sociali e rischio cardiovascolare (*pathway 2*). Utilizzando entrambe le metodologie [1, 2] per meglio sfruttarne i rispettivi vantaggi, abbiamo indagato la presenza di DS sia nel *pathway 1* che nel *pathway 2* in un ampio studio multicentrico di coorti Europee su 54.000 individui. I risultati indicano che il 40% circa del gradiente educativo nel carico allostatico negli uomini è dovuto a DS; mentre l'8% degli eventi cardiovascolari nelle donne a bassa educazione (corrispondente a 12 eventi per 100.000 anni persona) è attribuibile ad un effetto disproporzionale del carico allostatico sul rischio cardiovascolare. In conclusione, le disuguaglianze sociali continuano a rappresentare una componente rilevante, ma non inevitabile, dell'incidenza cumulata di eventi cardiovascolari. Lo sviluppo metodologico, attentamente inserito nel contesto di *pathway* informati di malattia, può contribuire in maniera cruciale all'identificazione dei meccanismi di azione delle disuguaglianze sociali, al fine di identificare le strategie preventive più efficaci per ridurre l'incidenza delle malattie cardiovascolari nelle basse classi sociali.

Tabella 1_Sintesi di vantaggi e svantaggi di alcuni metodi di decomposizione utilizzati per la stima delle componenti di *differential exposure* e *differential susceptibility*

	Vantaggi	Svantaggi
Decomposizione di Oaxaca-Blinder [1]	- Decomposizione esatta per variabili di risposta di tipo continuo, approssimata per analisi di eventi secondo modello logistico o di Poisson (per tassi di evento) - Possibile stimare il contributo di molti mediatori (e dei loro livelli; ex. fumo never/ever/classi di quantità di sigarette),	- Considera solo due gruppi di esposizione per volta (ex. alta vs. bassa educazione) - Non distingue il ruolo delle variabili esplicative tra mediatori e confondenti, richiedendo cautela nell'interpretazione in termini causali - Non disponibile estensione a modelli di analisi sopravvivenza

	singolarmente o in forma aggregata, in termini di DE e DS - Decomposizione implementata da diversi software (ex. Stata)	
Decomposizione a 3 vie [2]	- Considera più di due gruppi di esposizione - Estensione a modelli di analisi di sopravvivenza (via Marginal Structural Models)	- Possibile stimare il ruolo di un mediatore per volta (estensione a metodi multi-mediatore <i>on-going</i>) - Verifica degli assunti (ove possibile) per interpretazione in termini causali delle quantità stimate

Bibliografia

- [1] Sen B. Using the Oaxaca-Blinder Decomposition as an empirical tool to analyze racial disparities in obesity. *Obesity* 2014;22:1750-1755
- [2] VanderWeele TJ. A three-way decomposition of a total effect into direct, indirect, and interactive effects. *Epidemiology* 2013;24:224-32

MODELLING THE DYNAMIC INTERDEPENDENCE IN THE DEMAND FOR PRIMARY AND SECONDARY CARE USING A HIDDEN MARCOV APPROACH

Mauro Laudicella, Paolo Li Donni

The demand for emergency secondary care (ESC) is growing fast in many publicly funded health care systems absorbing a large share of their resources. Therefore, redirecting the demand of care from ESC to primary care (PC) is long-standing policy objective and the rapid spread of the COVID-19 is adding urgency to implementation of new policies.

This paper introduces a new econometric model to study the dynamic interdependence between the demand of PC and ESC and to measure their potential substitution effect. The model extends the class of finite mixture models for longitudinal count data to the bivariate case by using a trivariate reduction technique and a hidden Markov chain approach. The model captures some of the distinctive characteristics of the demand of care studied in the literature. Utilisation of PC and ESC are allowed to be jointly determined as patients may access both type of care in the same time occasion. State dependence within and across outcomes is captured by including a lag of PC and ESC in the two outcome equations reflecting the fact that past utilisation is often a strong predictor of present. Persistency in individual health and preferences is modelled by individual specific parameters following a discrete latent variable and capturing unobservable heterogeneity. Assuming a first order Markov chain in the distribution of the latent allows for disentangling unobservable time-varying heterogeneity from the dynamic effect of utilisation of care. Finally, time-specific non-permanent shocks that may affect both outcomes are captured by a residual correlation parameter.

We provided an empirical application of the model to study the demand of PC and ESC in patients experiencing a shock to their circulatory system in the Danish National Health System. We find evidence of a substitution effect with an additional PC visit in the previous period reducing present ESC visits by about 12.6 percentage points suggesting a fair scope for intervention to policies aiming at redirecting part of the demand of care from ESC to PC. This is in line with results from other empirical studies identifying the substitution effect from the exogenous variation of a policy reform increasing the capacity and accessibility of PC. The proposed model extends previous studies removing the need of an exogenous source of variation for identifying the model, thus allowing the researcher to test for a substitution effect in any segment of the demand of PC and ESC. This could be particularly important from a policy perspective as it allows for exploring the potential scope of a new policy before the latter is implemented in a pilot or countrywide.

Finally, we find evidence that individual profiles of utilization of health care are persistent, but not permanent. They have a probability of about 17 percent of changing during the time of our study and move to their closest neighbour (from low to medium user, from medium to low or high, and from high to medium), with the majority of switches occurring during the first two and a half years after the initial health shock.

THE CHRONICITY ROLE IN COVID-19 PATIENT PROGNOSIS

Marco Enea

Department of Health Promotion, Mother and Child Care, Internal Medicine and Medical Specialties

in collaboration with Domenica Matranga, Laura Maniscalco, Dario De Luca, Davide Brancato, Emanuele La Spada, Alessandro Scorsone, Salvatore Di Rosa, Paola Di Carlo

Introduction

Clinical presentation of Covid-19 in old adults in Southern Italy is a little known. This study aims to investigate and generating evidence of the mortality risk related to risk factors, and to suggest prognostic indicators based on the day-to-day follow-up of clinical and laboratory findings.

Data and Methods

It was designed a retrospective longitudinal cohort study of adult patients admitted for SARS-CoV2 infection at Partinico COVID Hospital in the province of Palermo, South-Italy. Patients were recruited between 4 March and 25 April and followed-up until 31st May 2020, day-to-day until death or hospital discharge. The clinical data, laboratory tests and treatment data were extracted from medical records and epidemiologic information was drawn out by clinical history and the medical interview. Time-dependent covariate PH Cox model was employed for both univariate and multivariate analyses. The model discrimination power was assessed by ROC analysis.

Results

Forty-seven patients (median age=75 IQR=59.50 - 86.00) were followed up for a total of 87 days, and contributed 1,035 person-days of observation. At the end of follow-up, 28 (60%) patients were discharged and 19 (40%) died. Diabetes, dementia and chronic kidney failure were found significant risk factors. The Neutrophils/Lymphocytes Ratio (NLR) resulted a significant prognostic factor, especially when considered as time-dependent variable. Figure 1 shows the mean NLR variability over time by survivors and not survivors. It clearly shows how NLR is varying over time and how well discriminate in survival. Moreover, 7 resulted to be an optimal cut-off for this variable, for which $NLR > 7$ patients are more at risk to die.

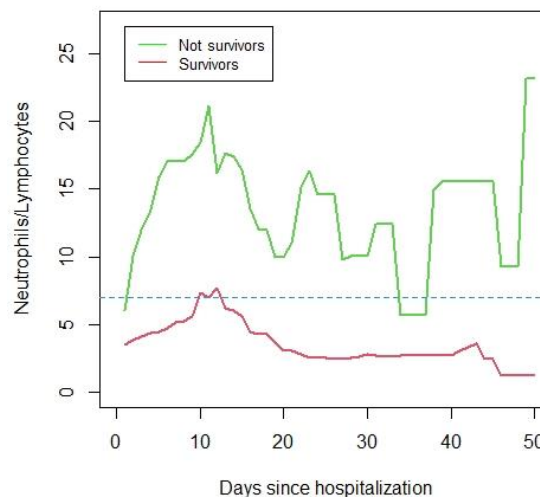


Figure 1_ Mean NLR variability over time, in survivor (red line) and not survivor patients (green line).

Conclusion

Dementia, diabetes and chronic kidney failure were confirmed as mortality risk factors in hospitalized COVID-19 patients. The joint evaluation of these variables and the Neutrophils/Lymphocytes Ratio showed an optimal prognostic value already in the first week of follow-up.

COVID-19 MORTALITY IN ITALY: A MULTIVARIATE ECOLOGICAL ANALYSIS

Popa I.¹, Villani S.¹

1- Department of Public Health, Experimental and Forensic Medicine, University of Pavia

There are several evidences suggesting an association between the increase in particulate matter concentration and COVID-19 mortality rates' growth [1-4]. However, other sociodemographic, structural, fragility factors might impact on Covid 19 mortality [4].

Objective

To explore the sociodemographic, health, fragility and environmental factors associated with an increased risk of Covid-19 mortality in Italy.

Methods

Age-standardized Covid-19 mortality rates (cumulative period 1st March-31th May 2020) were published by the Italian National Institute of Statistics (ISTAT: by <http://dati.istat.it/>) as well as health (mortality index for 2018) and fragility indexes (standardized mortality rate for Circulatory System (CS) diseases on 2017, number of host in old's home (in Italian RSA) for 2016). The source of sociodemographic (old age index) and structural factors (population density) was <https://www.tuttitalia.it/regioni/densita/>. Environmental pollution information (PM10 and PM2.5 annual mean concentration for 2017) were derived from ISPRA public database (https://annuario.isprambiente.it/sys_ind/macro/1). A multivariate ecological analysis was used to estimate associations between these factors and age-standardized Covid- 19 mortality rate.

Results

The standardized mortality rate for CS diseases and the number of hosts in old's home showed a significant direct association with Covid-19 standardized mortality rate as well as PM2.5 annual mean concentration and living in the northern and central Italian regions (Table 1). On the contrary no relevant association was found between PM10 and Covid-19 mortality. After a mutually adjustment, only several relationships were confirmed. The model with PM10 among covariates predicted a significant independent increase of 48.14 per 100,000 in the Covid-19 standardized mortality rate for each unitary increase in the overall mortality in the past. Moreover, the population density was directly associated with Covid-19 mortality. On the contrary, a relevant decline around 2 per 100,000 and 12 per 100,000 in the Covid-19 mortality for every unitary increase in old age index and standardized mortality for CS diseases, respectively, was estimated (Table 1). If the multivariate model including PM2.5 was focused, the overall mortality rate exhibited a positive relation with Covid-19 mortality while the old age index and standardized mortality for CS diseases in the past an inverse association.

Discussion

Covid-19 mortality shows strong independent direct association with healthy index and light with structural factor (population density), but it was inversely related with the fragility (standardized mortality for CS disease) and sociodemographic index (old age index). Even if PM2.5 seems borderline related with Covid-19 mortality at univariate analysis, after controlling for other factors this relation disappeared. The findings on independent effect of areas needs a deep analysis.

Conclusions

This analysis provides some preliminary evidence about factors probably related with Covid-19 mortality and suggests that air pollution was not directly linked while other factors. It is highlighted the importance of multivariate analyses to understand the factors that increased the vulnerability to Covid-19.

Table 1_Univariate and multivariate regression models for mortality rates of deaths Covid-19 in Italy by region

Covariates	Univariate		Multivariate (1) with PM10		Multivariate (2) with PM2.5	
	Coefficient	P-value	Coefficient	P-value	Coefficient	P-value
Old age index	-0.06	0.833	-2.34	0.004	-2.52	0.015
Population density	0.07	0.315	0.16	0.040	0.14	0.117
Overall Mortality Rate index in the past	2.39	0.706	48.14	0.007	52.55	0.018
Standardized mortality for CS diseases	-4.02	0.017	-12.01	0.004	-12.15	0.012
N. of host in old's home for 10.000 (RSA)	0.82	0.003	0.83	0.163	0.58	0.525
PM10 (mcg/m3)	2.14	0.104	0.06	0.955	-	-
PM2.5 (mcg/m3)	3.31	0.059	-	-	0.60	0.711
Area						
central vs southern regions & islands	11.22	0.470	-65.24	0.024	-71.21	0.035
northern vs southern regions & islands	52.88	0.001	-91.69	0.072	-87.58	0.218
R ²			0.81		0.82	

References

- [1] Wu et al. 2020 Apr 7;2020.04.05.20054502. doi: 10.1101/2020.04.05.20054502. Preprint
- [2] Setti et al. Int. J. Environ. Res. Public Health 2020, 17, 4487
- [3] Bray et al. Public Health 185 (2020) 261e263.
- [4] Zhu et al. Science of the Total Environment 727 (2020) 138704.

ACCESSI IN PRONTO SOCCORSO E PAZIENTI CRONICI: UN'ANALISI PER LA PROVINCIA DI BOLZANO

Mirko Bonetti¹, Antonio Fanolla¹, Carla Melani¹

1 - Osservatorio per la Salute – Assessorato alla Salute della Provincia Autonoma di Bolzano

Obiettivi

Le patologie croniche rappresentano in quasi tutto il mondo la principale causa di morte. Oltre ad essere caratterizzate da un alto tasso di mortalità, possono avere come effetto di essere anche particolarmente invalidanti e degenerative. Alla luce di ciò, il loro trattamento dovrebbe rappresentare all'interno delle politiche sanitarie, una priorità per la salute pubblica; ne segue quindi come vada prestata particolare attenzione all'integrazione dei servizi sanitari e della continuità assistenziale sul territorio attraverso, ad esempio dei percorsi diagnostico terapeutici, che consentano di assistere il paziente nell'affrontare la propria malattia. La gestione dei pazienti cronici attraverso una rete efficace ed efficiente dei servizi territoriali assume quindi un ruolo importante, poiché dovrebbe consentire di evitare un ricorso eccessivo al sistema ospedaliero, in particolare al Pronto Soccorso. Infatti, una rete territoriale non adeguata può determinare la percezione da parte del cittadino, di non ricevere delle cure appropriate ed efficaci, con il conseguente effetto di orientarsi verso il Pronto Soccorso, identificato come punto di riferimento per la soluzione ai problemi sia di carattere sanitario che sociale. L'effetto di tale propensione può portare al sovraffollamento del Pronto Soccorso per accessi non urgenti da parte della popolazione cronica che va ad aggiungersi a quello della popolazione non cronica, anch'esso che potrebbe riflettere un mancato filtro da parte dell'assistenza sul territorio. Infatti, un numero elevato di accessi in Pronto Soccorso evidenzia una generale debolezza del livello di assistenza a livello territoriale. Il presente lavoro ha come obiettivo analizzare gli accessi non urgenti in Pronto Soccorso presso le strutture ospedaliere presenti nella provincia di Bolzano, da parte della popolazione anziana, in relazione alla loro condizione di paziente cronico o non cronico, al fine di valutare l'impatto della condizione di cronicità sul ricorso al Pronto Soccorso sia in termini di profilo del paziente che di accessi impropri e potenzialmente evitabili.

Materiali e Metodi

Sono stati estratti dal flusso amministrativo ministeriale, i dati sugli accessi in Pronto Soccorso relativi all'anno 2019 dei pazienti residenti con un'età maggiore o uguale a 65 anni, presso le strutture ospedaliere della provincia autonoma di Bolzano. Sono stati selezionati i codici di triage di accesso bianco e verde al fine di identificare gli accessi non urgenti. I codici verdi, non associati a traumatismi, dimessi a domicilio, con orario di accesso compreso tra le 8 e le 20 nei giorni da lunedì a venerdì sono stati definiti come accessi impropri, al pari di tutti gli accessi con codice bianco. Sulla base del numero degli accessi in Pronto Soccorso per singolo assistito, sono stati definiti tre differenti profili di utenti: utenti con un solo accesso, utenti occasionali (2 o 3 accessi) e utenti frequenti (oltre 3 accessi). I pazienti cronici sono stati identificati attraverso il progetto "Mappatura delle patologie croniche" condotto annualmente dall'Osservatorio per la Salute dell'Assessorato Salute della provincia autonoma di Bolzano, che definisce sulla base delle informazioni anagrafiche ed epidemiologiche associate a ciascun assistito, una serie di patologie croniche differenti, che comprendono tra le altre, il diabete, la broncopneumopatia, lo scompenso, le demenze e le neoplasie. Attraverso il calcolo del Rischio Relativo (RR), si è calcolato il rischio associato alla condizione di cronicità rispetto alla condizione di non cronicità, di effettuare un accesso non urgente in Pronto Soccorso e successivamente di generare un accesso improprio. Per ciascun profilo utente del Pronto Soccorso, sono state analizzate le caratteristiche demografiche (età e sesso), il numero di accessi in termini assoluti e percentuali sul totale ed il numero degli accessi impropri, sempre in termini di valori assoluti e percentuali. I dati sono poi stati confrontati attraverso il test t di Student e Chi quadro ($p < 0.05$), per saggiare o meno le ipotesi di differenze significative tra cronici e non cronici.

Risultati

Nel 2019 in provincia di Bolzano, su una popolazione assistibile di oltre 530 mila residenti, la percentuale di pazienti con almeno una patologia cronica si è attestata al 30% (oltre 160 mila cronici). Tale percentuale sale al 78% (circa 85 mila cronici), se consideriamo solo i pazienti con un'età maggiore o uguale a 65 anni; circa il 46% di questi risulta affetto almeno da 3 patologie croniche. La percentuale di pazienti cronici ultrasessantacinquenni che ha registrato almeno un accesso in Pronto Soccorso risulta pari al 20% rispetto all'11% dei pazienti non cronici; il rischio relativo (RR) pari a 1,73 (IC95%: 1,67 – 1,80), evidenzia come il rischio di ricorrere al Pronto Soccorso per un accesso non urgente sia il 73% maggiore per

i pazienti cronici rispetto a quelli non cronici. Tuttavia, se si analizza il rischio di generare un accesso improprio, il rischio si riduce a 1,06 (IC95%: 1,02 – 1,10) e di conseguenza i pazienti cronici hanno un rischio superiore solo del 6% che il loro accesso sia definito improprio rispetto ai pazienti non cronici. A livello dei singoli profili di utenti, valori percentuali maggiori caratterizzano per ogni profilo i pazienti cronici (14,2 vs 9,0 per gli utenti con un solo accesso, 4,7 vs 2,1 per gli utenti occasionali e 0,8 vs 0,3 per gli utenti frequenti). Per ciascun profilo considerato sono state osservate differenze significative tra cronici e non cronici a livello di età media (78 vs 73 anni in tutti i profili considerati), mentre la composizione per genere mostra una leggera prevalenza femminile in tutti i profili, che però si riduce dal 55% dei profili con un solo accesso ed occasionali al 50% negli utenti frequenti. Differenze significative tra cronici e non cronici caratterizzano la percentuale di accessi sul totale (49 vs 61 per gli utenti con un solo accesso, 36 vs 30 per gli utenti occasionali, 14 vs 9 per gli utenti frequenti), che evidenziano una maggiore rilevanza dei pazienti cronici all'aumentare del numero degli accessi per paziente. Per contro è interessante osservare, come invece la percentuale di accessi impropri aumenta anch'essa al crescere del numero di accessi per paziente (41% per i pazienti con un solo accesso, 46% per gli utenti occasionali, circa il 50% per gli utenti frequenti), ma con valori simili tra pazienti cronici e non cronici, dato confermato dall'assenza di differenze statisticamente significative. Ciò conferma quindi che il rischio di determinare un accesso improprio interessa sia i pazienti cronici che quelli non cronici.

Conclusioni

La provincia di Bolzano mostra un tasso di accesso al Pronto Soccorso, tra i più alti a livello nazionale (oltre 400 per 1.000 residenti nel 2019); il 60% degli accessi fa riferimento a codici triage non urgenti (bianco e verde). Quasi il 15% degli accessi complessivi (circa 28 mila accessi) risulta essere non urgente ed effettuato da pazienti ultrasessantacinquenni. Diversi studi hanno messo in luce come un elevato numero di accessi non urgenti, implichi che il Pronto Soccorso sia visto come il punto di riferimento per la cura dei propri bisogni sanitari. Tra le motivazioni vi possono essere sia un'insoddisfazione verso le cure ricevute, ma anche un mancato filtro da parte del territorio, in termini di assistenza di cure e servizi. Questo ultimo fattore riguarda maggiormente i pazienti con patologie croniche, prevalentemente anziani, che se non assistiti adeguatamente a livello territoriale, attraverso ad esempio una rete di servizi sanitari presenti sul territorio, potrebbero essere costretti a rivolgersi al Pronto Soccorso anche per casistiche non urgenti. I dati hanno evidenziato infatti, che un paziente cronico presenta un rischio decisamente maggiore di ricorrere al Pronto Soccorso rispetto ad un paziente non cronico. Inoltre, si osserva come i pazienti cronici rappresentino in maggior parte gli utenti caratterizzati da un maggior numero di accessi pro capite. Questo aspetto dovrebbe essere analizzato nello specifico a livello di governance e programmazione sanitaria, per una valutazione dei percorsi terapeutici ed assistenziali per le patologie croniche, che con il passare degli anni, stanno vedendo aumentare la propria rilevanza a livello di popolazione. Riuscire a garantire un'adeguata rete assistenziale sul territorio, grazie anche al contributo dei medici di medicina generale e dei servizi distrettuali, potrebbe quindi consentire di alleggerire il carico di pazienti che si recano al Pronto Soccorso per casistiche non urgenti, a favore quindi anche di una riduzione dei tempi di attesa e della qualità delle cure offerte in Pronto Soccorso, che potrebbero concentrare le proprie risorse maggiormente per le patologie più critiche. Tuttavia, se da un lato un elevato ricorso al Pronto Soccorso per casistiche non urgenti può comportare un maggiore rischio di inappropriately degli accessi, dall'altro va sottolineato come i dati mettano in luce come questo rischio si distribuisca in misura simile tra pazienti cronici o meno. Ciò implica che la gestione a livello territoriale sia da sviluppare e migliorare innanzitutto per i pazienti cronici, ma che debba essere anche posta l'attenzione sul suo ruolo di filtro al Pronto Soccorso anche per tutti gli altri pazienti.

Bibliografia

- [1] Panuccio A. Sistema di emergenza-urgenza: appropriatezza nell'utilizzo dei servizi di primo contatto. I quaderni di Monitor 2013; 32(II supplemento): 24-27.
- [2] Bonetti M., Melani C. Il ruolo degli accessi impropri in pronto soccorso nella provincia autonoma di Bolzano. Not Ist Super Sanità – Inserto BEN 2019;32(4): 1-4.
- [3] ARS Toscana. Pronto Soccorso: spazi, processi, relazioni una visione unitaria, https://www.ars.toscana.it/files/pubblicazioni/Volumi/2017/Doc_94_2017_11_lug_web.pdf (2017, ultimo accesso 10 Settembre 2020).
- [4] Rastelli G., Cavazza M. Cervellin GF. Sovraffollamento in PS: analisi del fenomeno e proposte di gestione. Emergency Care Journal 2010; 2:25.
- [5] Gallo M., Panero C., Vainieri M. La segmentazione comportamentale dei pazienti non urgenti in Pronto Soccorso: specificità degli utenti frequent user ed occasionali. Economia e diritto terziario, 2017; 3:423-441.

ASYMPTOMATIC PATIENTS WITH CHRONIC HEART FAILURE: ASSESSING RISK OF ADVERSE OUTCOME AND DISEASE PROGRESSION IN COMMUNITY. A RETROSPECTIVE COHORT STUDY FROM SECONDARY DATA SOURCE IN ITALY- EMR LINKED TO ADMINISTRATIVE DB.

Giulia Barbati¹, Arjuna Scagnetto², Andrea Di Lenarda³, Annamaria Iorio⁴

1 - Biostatistics Unit, Department of Medical Sciences, University of Trieste, Trieste, Italy & National Centre for Healthcare Research & Pharmacoepidemiology, at the University of Milano-Bicocca, Milan, Italy

2 - Department of Medical Sciences, University of Trieste, Trieste, Italy.

3 - Cardiovascular Center, University Hospital and Health Services, Trieste, Italy.

4 - Cardiology Unit, Papa Giovanni XXIII Hospital Bergamo, Italy.

Objectives

Heart failure (HF) is a chronic disease with a high impact on the population health and high rates of hospitalization and mortality. Generally, asymptomatic HF patients (NYHA I) has been considered a subgroup with a more favourable prognosis, but scarce data are available. Thus, we sought to address risk of disease progression and death in asymptomatic HF in a community setting population.

Materials and Methods

Methods of Trieste Observatory of Cardiovascular diseases have been published previously (1,2). Briefly, it is an ongoing prospective, observational longitudinal community dataset in northeast of Italy. From 2009 to 2017 a cohort of 3913 HF patients with a clinical evaluation in the period was considered. The end of the follow-up was set on 31/12/2018. HF progression (*HFprogr*) was defined as in (2).

Results

NYHA I pts were 1044 (27%), 2149 (55%) in NYHA II, and 720 (18%) in NYHA III-IV. *HFprogr*, with death as a competing risk, was similar in NYHA I vs II (41% vs 42% at 60 months, $p=0.73$), and more frequent in NYHA III-IV (44%). Mortality was lower in NYHA I vs II (27% vs 38% at 60 months, $p=0.001$). Adjusting for clinical covariates, no significant difference in survival free from *HFprogr* in NYHA I vs II was observed.

Discussion

The current analysis provides a clear picture of clinical characteristics and prognosis of asymptomatic patients with HF in contemporary real world. Importantly for the first time, in the NYHA I subset, HF progression rate was addressed. Our findings underline that HF remains a progressive and severe disease even in asymptomatic patients.

Conclusions

NYHA I pts showed a better survival but a comparable HF progression rate; after adjusting for clinical covariates, survival free from disease progression appear to be similar among NYHA I and II. Observational data presented in this study emphasize the need for clinical trials focused on an early optimal management of patients with low-symptomatic HF.

References

- [1] Iorio A, Senni M, Barbati G, et al., Eur J Heart Fail, 2018 Sep;20(9):1257-1266.
- [2] Iorio A, Rea F, Barbati G, et al., Int J Cardiol, 2019 Feb 15;277:140-146.

ASSOCIATION BETWEEN AIR POLLUTION EXPOSURE AND MEDICAL EXAMINATIONS BY SPECIALISTS IN THE INDUSTRIAL DISTRICT OF VIADANA

Silvia Panunzi¹, Pierpaolo Marchetti¹, Francesca Locatelli¹, Chiara Badaloni², Nicola Caranci³, Kees de Hoogh^{4,5}, Linda Guarda⁶, Caterina Silocchi⁷, Massimo Stafoggia², Paolo Ricci⁶, Alessandro Marcon¹

1 - Sez. di Epidemiologia e Statistica Medica, Dipartimento di Diagnostica e Sanità Pubblica, Università di Verona

2 - Dipartimento di Epidemiologia, Servizio sanitario regione Lazio ASL Roma 1, Roma

3 - Agenzia sanitaria e sociale regionale, Regione Emilia-Romagna, Bologna

4 - Swiss Tropical and Public Health Institute, Basel, Switzerland

5 - University of Basel, Basel, Switzerland

6 - UOC Osservatorio Epidemiologico, Agenzia di Tutela della Salute della Val Padana, Mantova

7 - UOS Salute e Ambiente, Agenzia di Tutela della Salute della Val Padana, Mantova

Aims

We aimed to study the association between air pollution exposure and adverse outcomes in children living in the district of Viadana (Mantova), which comprises the largest industrial park for chipboard production in Italy. We examined whether a greater exposure to nitrogen dioxide (NO₂) and formaldehyde was associated with a higher rate of medical examinations by specialists between 2013 and 2017.

Methods

We followed up two cohorts: the first cohort (n=3482), aged between 9 and 21 years at baseline (2013), was recruited in 2006 in the Viadana I study [1]. The second cohort, aged between 0 and 8 years, was identified using electronic health records (n=4043).

We geocoded children's residential addresses at baseline, obtained from electronic health records, and assigned estimates of individual exposure to air pollution at home locations using maps of NO₂ and formaldehyde for 2010 [2]. Using electronic health records, we retrieved information about medical examinations by specialists in disciplines that might be related to air pollution effects: allergology/dermatology, pulmonology, otolaryngology, and ophthalmology between 2013 and 2017.

We used negative binomial regression models to assess the association between pollutant levels and counts of medical examinations by specialists for each cohort, controlling for age, sex, and area-level socio-economic deprivation index [3], and setting follow-up time as an offset.

Results

Median (1st-3rd quartile) exposures of participants to NO₂ and formaldehyde were 16.4 µg/m³ (14.8-18.1) and 2.5 µg/m³ (2.4-2.7), respectively. We found a positive association between individual exposure to NO₂ and formaldehyde with the rate of specialist examinations for allergology/dermatology in the old and new cohort and for ophthalmology in the old cohort (Table 1).

Conclusions

Our results suggest that higher pollutants levels might be a risk factor for allergic outcomes and eye-related conditions in children.

Table 1_Adjusted incidence rate ratios (IRR) for the association between air pollution exposure and specialist examinations, by cohort (2013-2017).

	Old cohort (n=3842)			
	Allergology/ dermatology	Pulmonology	Otolaryngology	Ophthalmology
% of subjects seen by a specialist	25%	2%	9%	24%
Total number of examinations	1900	132	445	1535
NO ₂ (+ 3.3 µg/m ³) (IRR, 95% CI) ^a	1.18 [1.04, 1.34]	0.93 [0.61, 1.42]	1.08 [0.89, 1.31]	1.16 [1.03, 1.31]
Formaldehyde (+ 0.3 µg/m ³) (IRR, 95% CI) ^a	1.09 [0.96, 1.24]	1.09 [0.70, 1.70]	1.01 [0.82, 1.24]	1.12 [0.99, 1.26]
	New cohort (n=4043)			
	Allergology/ dermatology	Pulmonology	Otolaryngology	Ophthalmology
% of subjects seen by a specialist	21%	2%	13%	25%
Total number of examinations	1709	151	824	1926
NO ₂ (+ 3.3 µg/m ³) (IRR, 95% CI) ^a	1.20 [1.05, 1.38]	1.34 [0.80, 2.23]	1.05 [0.90, 1.23]	1.08 [0.96, 1.21]
Formaldehyde (+ 0.3 µg/m ³) (IRR, 95% CI) ^a	1.07 [0.96, 1.21]	0.96 [0.62, 1.48]	0.96 [0.83, 1.10]	0.94 [0.85, 1.04]

^a IRR for an interquartile range higher exposure to the air pollutant; adjusted for sex, age, and census-level socio-economic deprivation index

References

- [1] De Marco et al. Sci Total Environ 2010;408:511-7.
- [2] Marcon et al. Environ Health Perspect. 2014;122:639-45.
- [3] Caranci et al. Epidemiol Prev 2010;34:167-176.

INTERPRETAZIONE DELLA CRESCITA DEL NUMERO DI OSPEDALIZZATI DURANTI LA PANDEMIA DA COVID-19 TRAMITE LA FUNCTIONAL DATA ANALYSIS

Porreca Annamaria¹, Scozzari Francesca¹, Borrelli Paola², Marchioni Michele², Di Nicola Marta²

1 - Department of Economic Studies, "G. d'Annunzio" University, Chieti-Pescara.

2 - Department of Medical, Oral and Biotechnologies Sciences, "G. d'Annunzio" University, Chieti-Pescara.

Obiettivi

Obiettivo di questo contributo è quello di proporre l'utilizzo della Functional Data Analysis (FDA) per lo studio delle serie temporali del numero totale di ospedalizzati per regione a causa del COVID-19. Attraverso l'analisi dei trends delle curve e delle derivate ottenute attraverso l'utilizzo dei metodi di interpolazione tipici dell'FDA, mostriamo una lettura delle curve utile per fornire indicazioni specifiche per le strategie da adottare per la corretta implementazione di misure di prevenzione, sorveglianza, diagnosi e cura.

Materiali e Metodi

Poiché il numero di ospedalizzati non è semplicemente una sequenza di osservazioni ma può essere visto come una funzione in un dominio fisso, è possibile analizzare la struttura intrinseca dei dati attraverso l'approccio FDA. La FDA affronta i problemi in cui le osservazioni sono descritte da funzioni piuttosto che da vettori di dimensione finita [1,2]. In questo contesto, il dato funzionale viene considerato come una singola entità invece che come una sequenza di osservazioni. Di particolare interesse risulta essere la lettura delle derivate (funzionali) delle funzioni originali. Infatti, poiché la derivata prima funzionale rappresenta la velocità di crescita/decrecita delle funzioni originali lungo tutto il dominio mentre la derivata seconda funzionale rappresenta l'accelerazione alla crescita/decrecita delle stesse lungo tutto il periodo considerato, in alcuni contesti specifici, lo studio di queste ultime è di maggiore interesse rispetto alle funzioni di partenza. Infatti, in un contesto come quello del COVID-19, le derivate, essendo molto sensibili a piccole fluttuazioni delle funzioni originali, possono dare indicazioni tempestive di situazioni di pericolo (ad esempio un repentino aumento dei nuovi casi o degli ospedalizzati). I dati sul numero totale di ospedalizzati considerano il periodo che va dall'11 marzo al 30 luglio 2020 nelle regioni italiane [3]. Il passaggio dalle singole osservazioni temporali per ogni funzione regionale è ottenuto mediante l'utilizzo di un sistema di funzioni base. In questo contesto ci siamo focalizzati sull'utilizzo delle b-spline. La procedura ha l'obiettivo di sintetizzare ciascuna serie di dati regionali attraverso una funzione espressa come combinazione lineare di b-spline:

$$x(t) = \sum_{j \in N} c_j \varphi_j(t) \approx \sum_{j=1}^K c_j \varphi_j(t)$$

Dove c_j è il vettore di coefficienti che definisce la combinazione lineare e $\varphi_j(t)$ è il vettore di K funzioni base ($j=1, \dots, K$). Quindi, $x(t)$ rappresenta una funzione, ovvero una curva che considera simultaneamente tutti i valori osservati in una regione durante il periodo osservato, tale funzione può essere trattata come un'entità unica. Partendo dalle funzioni ottenute con l'approccio già menzionato, è possibile calcolare anche la derivata prima e la derivata seconda funzionale su tutto il dominio temporale t .

Risultati

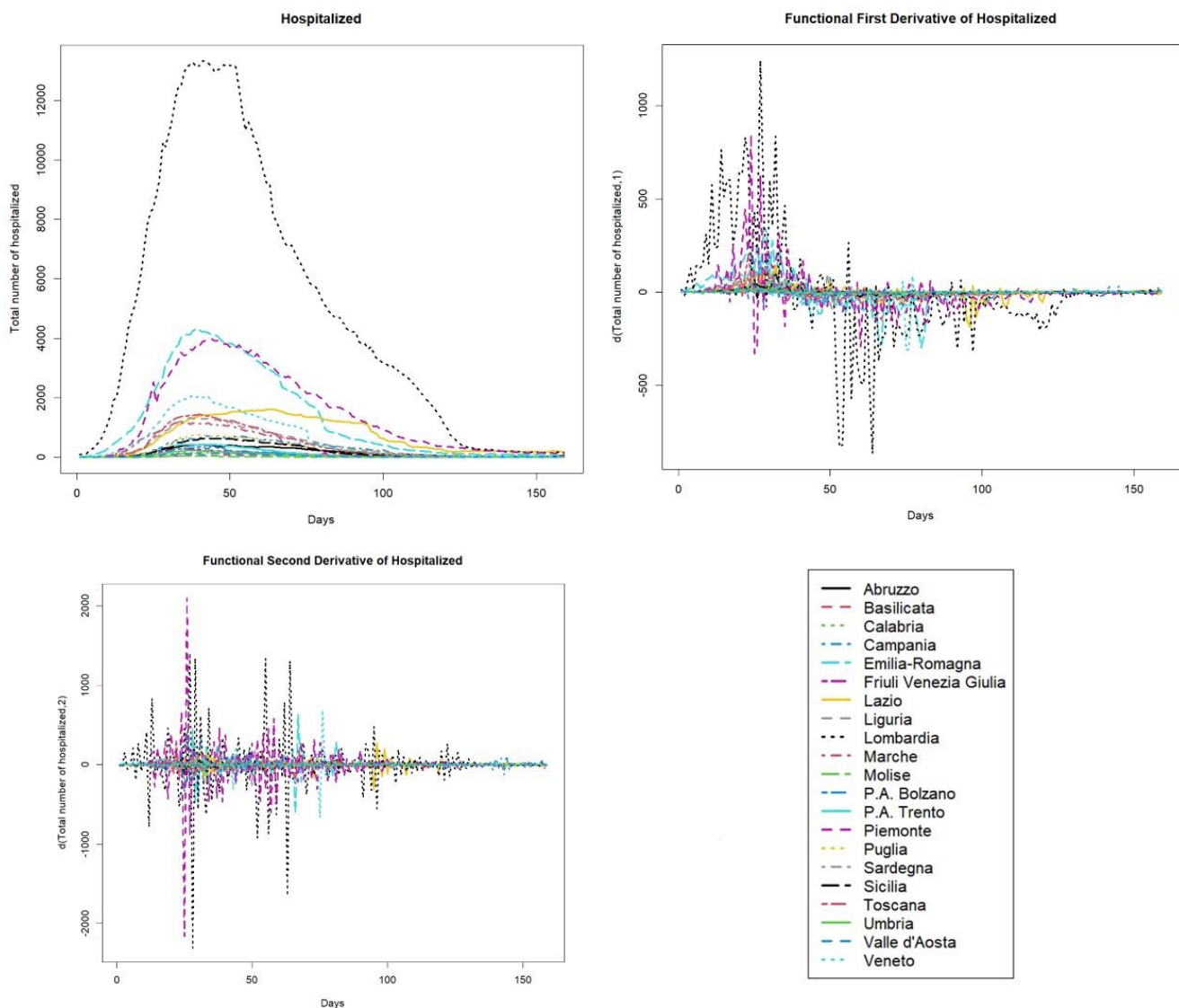


Figura 1_Totale numero ospedalizzati, derivata prima e derivata seconda funzionale nelle regioni italiane nel periodo ricompreso tra il 10 marzo e il 30 luglio 2020 [3].

In Figura 1 si nota come la Lombardia abbia avuto il numero di ospedalizzati cumulato, inoltre in Lombardia per quanto riguarda la derivata prima si nota che è molto positiva nella prima parte del dominio, ciò indica una forte velocità di crescita per poi diventare negativa da metà dominio indicando una veloce diminuzione nel numero di ospedalizzati. Per quanto riguarda la derivata seconda e quindi l'accelerazione, in Friuli-Venezia Giulia rispetto alle altre regioni si possono notare forti oscillazioni e quindi un'accelerazione di crescita nella curva indice che il numero degli ospedalizzati aumenta in maniera esponenziale.

Discussioni

L'emergenza COVID-19, con la sua drastica richiesta di incremento della domanda di cure e assistenza, ha messo il nostro Sistema Sanitario Nazionale di fronte alla necessità manifesta di una profonda e inderogabile ristrutturazione delle modalità di gestione dei servizi di cura e assistenza [4]. Dal momento che l'assistenza sanitaria universale intende fornire salute alla popolazione, il raggiungimento "equo" della stessa deve essere l'obiettivo strategico primario da raggiungere. Nell'ambito dell'emergenza COVID-19, la focalizzazione sul valore della popolazione assume una triplice valenza relativa alla prevenzione del contagio, all'accessibilità ai servizi di cura e assistenza, alla corretta allocazione di risorse sul territorio nazionale durante ognuna delle fasi di gestione dell'emergenza: la prevenzione, il contenimento, la mappatura e controllo

dei territori e la cura dei soggetti contagiati. In quest'ottica, impedire la saturazione delle strutture ospedaliere e l'esaurimento delle risorse destinate alla cura rappresentano gli obiettivi operativi da raggiungere [4,5].

Conclusioni

L'idea di base di questo lavoro è proporre l'utilizzo dell'FDA per lo studio della diffusione regionale del COVID-19 in Italia allo scopo di individuare regioni con comportamenti simili rispetto all'evoluzione della pandemia e per queste preparare le strutture sanitarie a predisporre nuovi posti letto e macchinari per la cura dei casi più gravi della malattia.

Bibliografia

- [1] Ramsay JO., Silverman BW., Functional Data Analysis, Springer Series in Statistics, Springer New York, 1997.
- [2] Ferraty, F., Vieu, P. Nonparametric functional data analysis. New York: Springer 2006. DOI: 10.1007/0-387-36620-2
- [3] HARVARD Dataver <https://dataverse.harvard.edu/dataset.xhtml?persistentId=doi:10.7910/DVN/KDFYZWse> (2020, accessed 30 July 2020).
- [4] Rosa A., Marolla G., & Benvenuto M. Il modello Value-Based Health Care: una possibile risposta alla gestione Covid-19. MECOSAN 2020.
- [5] Porter M.E. A strategy for health care reform—toward a value-based system. New England Journal of Medicine 2009; 361: 109-112. DOI: 10.1056/NEJMp0904131.

INCIDENZA E ANDAMENTO TEMPORALE DELLA FIBROSI POLMONARE IDIOPATICA NELLA REGIONE MARCHE.

Primi risultati del Motive project (PRIN 2019-2021, Cod. 2017728JPK)

Andrea Faragalli¹, Rosaria Gesuita¹, Luigi Ferrante¹, Martina Bonifazi², Lara Letizia Latini², Liana Spazzafumo³, Edlira Skrami¹, Flavia Carle¹

1 - Centro di Epidemiologia, Biostatistica ed Informatica Medica, Università Politecnica delle Marche

2 - Dipartimento di Scienze Biomediche e Sanità Pubblica, Università Politecnica delle Marche – Unità Malattie Respiratorie, Azienda Ospedaliero-Universitaria Ospedali Riuniti, Ancona

3 - Agenzia Regionale Sanitaria, Ancona

Obiettivi

L'epidemiologia della fibrosi polmonare idiopatica, la più severa delle forme idiopatiche delle pneumopatie infiltrative diffuse, risulta ad oggi poco studiata in Italia. Scopo dello studio è valutare l'incidenza della Fibrosi Polmonare Idiopatica (FPI) nella popolazione ≥ 18 anni residente nella Regione Marche nel periodo 2014-2018, utilizzando le fonti secondarie.

Materiali e Metodi

I casi incidenti sono individuati attraverso record linkage dei database regionali Anagrafica, SDO, Farmaceutica diretta (File F).

Sono inclusi i soggetti che nel periodo 2014-2018, sono stati dimessi per la prima volta con diagnosi primaria o secondaria di FPI (ICD9-CM 5163) o con una prima prescrizione di Pirfenidone (ATC L04AX05) o Nintedanib (ATC L01XE31). Sono esclusi i soggetti con una SDO per FPI o una prescrizione di antifibrotico nel 2011-2013, e coloro che, nei tre anni precedenti la prima diagnosi o la prima prescrizione, hanno avuto una SDO per neoplasia polmonare maligna, lobectomia o pneumonectomia o una prescrizione di antineoplastici.

Il tasso di incidenza di FPI medio e per anno per 100000 a.p. è stimato sommando i casi individuati dalle due fonti sul totale della popolazione di riferimento e calcolando l'intervallo di confidenza al 95% (IC95%). Il trend è stato analizzato attraverso la regressione di Poisson.

Risultati

463 nuovi casi di FPI sono stati individuati, di cui 345 (75%) tramite SDO, 71 con prescrizione di Pirfenidone e 47 con Nintedanib. L'età mediana è 74 anni (Q1-Q3: 68-80) e il 66% è maschio. Il tasso medio di incidenza è 7.1, con una differenza significativa fra maschi e femmine (5.2, IC95% 3.9-6.5). L'incidenza totale e per genere è significativamente crescente nel periodo di studio (Tabella 1).

Tabella 1. Incidenza di IPF nella Regione Marche. 2014-2018

	2014	2015	2016	2017	2018	2014-2018	p [#]
Casi IPF - prima diagnosi SDO	73	60	75	62	75	345	
Casi IPF - prima prescrizione antifibrotici	11	11	23	22	51	118	
Casi totali incidenti	84	71	98	84	126	463	
Popolazione residente ≥ 18 anni)	1305394	1304422	1300347	1297513	1294161	6501837	
Tasso Incidenza / 100000 ap (IC95%)	6.4 (5.2-8)	5.4 (4.3-6.9)	7.5 (6.1-9.2)	6.5 (5.2-8.1)	9.7 (8.1-11.6)	7.1 (6.5-7.8)	<0.001
Casi totali incidenti - Maschi	56	44	69	54	83	306	
Tasso Incidenza / 100000 ap (IC95%)	9 (6.8-11.7)	7.1 (5.1-9.5)	11.1 (8.7-14.1)	8.7 (6.6-11.4)	13.4 (10.7-16.6)	9.8 (8.8-11)	<0.001
Casi totali incidenti - Femmine	28	27	29	30	43	157	
Tasso Incidenza / 100000 ap (IC95%)	4.1 (2.7-6)	4 (2.6-5.8)	4.3 (2.9-6.2)	4.4 (3-6.3)	6.4 (4.6-8.6)	4.6 (3.9-5.4)	<0.001

Regressione di Poisson

Conclusioni

Dal confronto dei nostri risultati con la letteratura disponibile, emerge che l'uso del file F associato all'archivio SDO permette una stima più accurata dell'incidenza e dell'andamento nel tempo.

EDUCATIONAL INEQUALITIES IN LONGEVITY: A MULTI-COHORT STUDY OF THE ROLE OF EPIGENETIC CLOCKS

Giovanni Fiorito^{1,2}, Cristian Carmeli³, Giuliana Solinas¹, Paolo Vineis²

1 - University of Sassari, Italy.

2 - Imperial College London, UK.

3 - University of Fribourg, Switzerland.

Background

Ageing is characterised by a gradual and constant increase in health inequalities across socioeconomic groups, an association only partly explained by differences in lifestyle habits. Epigenetics mechanisms, specifically DNA methylation emerges as a robust biomarker of biological ageing (epigenetic clocks) and as a plausible mechanism by which social adversities get 'under the skin'. In our recent studies within the Lifepath consortium, we showed a strong association between education and accelerated epigenetic clocks.

Aims

We aimed to quantify the portion of social/education inequalities in longevity explained by epigenetic clocks and to compare it with those of other mediators such as unhealthy lifestyle behaviours and co-morbidities.

Methods

We applied counterfactual based mediation models combining data from different prospective cohort studies from Europe, Australia and the US. We compared the results from different mediation models with and without including the epigenetic clocks.

Results

Inclusion of epigenetic clocks in the mediation model leads to a significant additional portion of educational inequalities in longevity explained. Specifically, the next-generation clock, named DNAmGrimAge, explained around 20% of the social variability in longevity through a path not shared with other lifestyle-related risk factors.

Conclusions

Our results, together with other models of social causality, can assist in inductive causal reasoning of socially patterned diseases and mortality risks and give further support to policy strategies aiming to reduce differences in healthy ageing and longevity within individuals from a different socioeconomic position.

ANALISI ROC PER IDENTIFICARE CUT-OFF PREDITTIVI DI LUNGA SOPRAVVIVENZA IN PAZIENTI CON CANCRO AL POLMONE SOTTO IMMUNOTERAPIA

Migliaretti G¹, Stura I¹, Carnio S², Mariniello A², Novello S²

1- Dip. Scienze della Sanità Pubblica e Pediatriche, Università degli Studi di Torino, Italia

2- Dip. Di Oncologia, Ospedale San Luigi Gonzaga, Università di Torino. Orbassano, Italia

Obiettivi

Il rapporto tra neutrofili e linfociti (NLR) e quello tra neutrofili e i leucociti meno i neutrofili (dNLR) sono stati proposti¹⁻⁴ come possibili biomarcatori di risposta agli inibitori del checkpoint immunitario (ICI). In questo studio retrospettivo multicentrico italiano, l'obiettivo era capire se i parametri di base prevedevano la risposta ICI e trovare inoltre i cut-off ottimali per la previsione della risposta al trattamento.

Materiali e Metodi

Al fine di definire i valori di cut-off di NLR, dNLR, prolattina (PRL), lattato deidrogenasi (LDH) e albumina al basale per predire la sopravvivenza a 1 anno, sono state eseguite le curve ROC⁵ e i risultati sono mostrati come Area Under Curve (AUC) e relativo intervallo di confidenza al 95%. Il metodo dell'indice di Youden⁶ è stato utilizzato per impostare i migliori valori limite.

Le categorie di risposta, valutate secondo RECIST, sono state dicotomizzate come tasso di controllo della malattia (DCR) (SD + PR + CR) e progressione della malattia (PD), alla prima valutazione radiologica.

La sopravvivenza libera da progressione (PFS) e la sopravvivenza globale (OS) sono state analizzate eseguendo separatamente le curve di Kaplan Meier, dividendo la popolazione in studio in gruppi in base al cut off definito con le curve ROC. Le differenze di PFS e OS tra i gruppi sono state analizzate con il test Log-Rank. Al fine di valutare l'associazione di NLR e dNLR con risposta e sopravvivenza a 1 anno, considerando l'effetto di alcuni fattori confondenti come età, sesso, fumo, ECOG, PD-L1%, è stato eseguito il modello di Cox ed i risultati sono stati espressi in termini di Hazard Ratio (HR) aggiustato e relativo intervallo di confidenza al 95% (95% CI).

Tutte le statistiche sono state eseguite con il software SAS / STAT® Statistics versione 9.4 e IBM SPSS® Statistics per Windows, versione 25.0.

Risultati

Sono stati raccolti e analizzati i dati di 402 pazienti. Tra i parametri di base considerati, NLR e dNLR sono risultati i biomarcatori più appropriati secondo le analisi ROC, che hanno anche identificato cut-off significativi (NLR = 2,46; dNLR = 1,61). I pazienti con rapporti bassi hanno riportato un risultato significativamente migliorato, in termini di sopravvivenza globale (p = 0,0003 per NLR; p = 0,0002 per dNLR) e sopravvivenza libera da progressione (p = 0,0004 per NLR; p = 0,005 per dNLR). Il ruolo di NLR e dNLR come biomarcatori indipendenti di risposta è stato confermato nel modello di regressione di Cox, aggiustato per età, ECOG PS, passato da fumatore e PD-L1. Quando si valutano le dinamiche NLR e dNLR dal basale al ciclo 3, anche una diminuzione $\geq 1,04$ per NLR e $\geq 0,41$ per dNLR ha predetto la risposta.

Discussione

Le due variabili individuate, NLR e dNLR, predicono bene la risposta al trattamento (AUC=0.6793 e 0.6728 rispettivamente).

Tuttavia, sarebbe necessaria una convalida con una coorte indipendente per valutare la reale affidabilità dei valori limite identificati. Ciò non è stato possibile a causa del numero limitato di pazienti a disposizione nello studio, ma sarà implementato non appena pronta un nuovo campione.

Conclusioni

Nella nostra coorte, abbiamo confermato che i valori basali NLR e dNLR, facilmente valutabili sul sangue periferico, possono predire la risposta alla terapia. Questo può portare ad un corretto aggiustamento della terapia nei casi di cattiva prognosi ed un conseguente miglioramento della qualità della vita del paziente. Ulteriori studi dovranno però essere compiuti su un campione più ampio per garantire l'affidabilità dei cut-off trovati.

Bibliografia

- [1] Ferrucci PF, Ascierto PA, Pigozzo J, et al. Baseline neutrophils and derived neutrophil-to-lymphocyte ratio: prognostic relevance in metastatic melanoma patients receiving ipilimumab. *Ann Oncol* 2016; 27: 732–38.
- [2] Ferrucci PF, Gandini S, Battaglia A, et al. Baseline neutrophil-to-lymphocyte ratio is associated with outcome of ipilimumab-treated metastatic melanoma patients. *Br J Cancer*. 2015 Jun 9;112(12):1904-10.
- [3] Martens A, Wistuba-Hamprecht K, Geukes-Foppen M, et al. Baseline peripheral blood biomarkers associated with clinical outcome of advanced melanoma patients treated with ipilimumab. *Clin Cancer Res* 2016; 22: 2908–18.
- [4] Weide B, Martens A, Hassel JC, et al. Baseline biomarkers for outcome of melanoma patients treated with pembrolizumab. *Clin Cancer Res*. 2016 Nov 15;22(22):5487-5496.
- [5] Habibzadeh F, Habibzadeh P and Yadollahie M. On determining the most appropriate test cut-off value: the case of tests with continuous results, *Biochem Med (Zagreb)*. 2016 Oct 15; 26(3): 297–307.
- [6] Ruopp MD, Perkins NJ, Whitcomb BW, et al. Youden Index and Optimal Cut-Point Estimated from Observations Affected by a Lower Limit of Detection, *Biom J*. 2008 June; 50(3): 419–430.

GESTIONE POST-OSPEDALIERA DELLA SINDROME CORONARICA ACUTA: ANALISI DI COSTO-EFFICACIA

Ronco R.^{1,2}, Rea F.^{1,2}, Martini N.³, Maggioni A. P.⁴, Corrao G.^{1,2}

¹ Centro Nazionale di Healthcare Research & Pharmacoepidemiology, Milano.

² Laboratorio di Healthcare Research & Pharmacoepidemiology, Unità di Biostatistica, Epidemiologia e Sanità Pubblica, Dipartimento di Statistica e Metodi Quantitativi, Università di Milano-Bicocca, Milano.

³ Fondazione ReS-Ricerca e Salute, Bologna.

⁴ ANMCO Research Center, Firenze.

Obiettivo

Valutare il profilo di costo-efficacia dell'aderenza alle raccomandazioni per la gestione dei pazienti dimessi per sindrome coronarica acuta (SCA).

Materiali e Metodi

I 63.442 residenti lombardi che negli anni 2011-15 sono stati dimessi vivi per SCA sono stati identificati. È stata considerata l'aderenza a tre tipologie di raccomandazioni, quali (i) terapie farmacologiche (inibitori del sistema renina-angiotensina, beta-bloccanti, statine e doppia anti-aggregazione piastrinica), (ii) controlli diagnostici (eco/elettrocardiogramma, profilo lipidico, visita cardiologica) e (iii) riabilitazione cardiovascolare nel primo anno dopo la dimissione indice. I membri della coorte aderenti e non aderenti per ogni tipologia di raccomandazione sono stati appaiati per High-Dimensional Propensity Score e caratteristiche al baseline.

Gli esiti clinici (ricoveri ospedalieri per cause cardiovascolari e decesso) e i costi sanitari sono stati valutati durante i successivi 5 anni, e sono stati utilizzati per tracciare il profilo di costo-efficacia attraverso la metrica del *Incremental Cost Effectiveness Ratio*.

Risultati

Il 37% dei soggetti è risultato aderente alle terapie farmacologiche, l'87% ai controlli e il 4% alla riabilitazione. Rispetto ai non aderenti, gli aderenti a farmaci, controlli e riabilitazione hanno guadagnato rispettivamente 50, 43, 73 giorni senza esiti. In media sono stati risparmiati 115€ per paziente-anno con la terapia farmacologica, mentre 478€ e 1035€ per paziente-anno sono stati spesi in più negli aderenti rispettivamente a controlli e riabilitazione. I profili di costo-efficacia sono risultati migliori nei pazienti con infarto miocardico rispetto a quelli con angina, e nei pazienti con complessità clinica più grave rispetto a quelli meno gravi.

Conclusioni

Il miglioramento dell'adesione alle linee-guida per la gestione dei pazienti dimessi per SCA può portare a benefici sia per i pazienti sia per il sistema sanitario.

A SCENARIO FOR THE COVID-19 PANDEMIC, BASED ON A SI(R) MODEL.

Ettore Rocchi¹, Sara Peluso¹, Davide Sisti¹, Margherita Carletti²

1- Department of Biomolecular Sciences, Unit of Biostatistics and Biomathematics, Urbino University

2- Department of Pure and Applied Sciences, Urbino University

Objectives

Many attempts to build epidemic models of the current Covid-19 epidemic have been made in the recent past. So far, mostly SIR and SEIR models were used [1, 2], considering a permanent immunity from SARS-Cov-2. On the contrary, we reckoned that a SI(R) (Susceptible, Infected, Recovered, Susceptible) model is more suitable to describe this epidemic.

Materials and Methods

The SI(R) model is described by the following ordinary differential system:

$$\begin{cases} \frac{dS}{dt} = -\alpha S(t)I(t) + \rho R(t) \\ \frac{dI}{dt} = \alpha S(t)I(t) - \beta I(t) \\ \frac{dR}{dt} = \beta I(t) - \rho R(t) \end{cases} \quad (1)$$

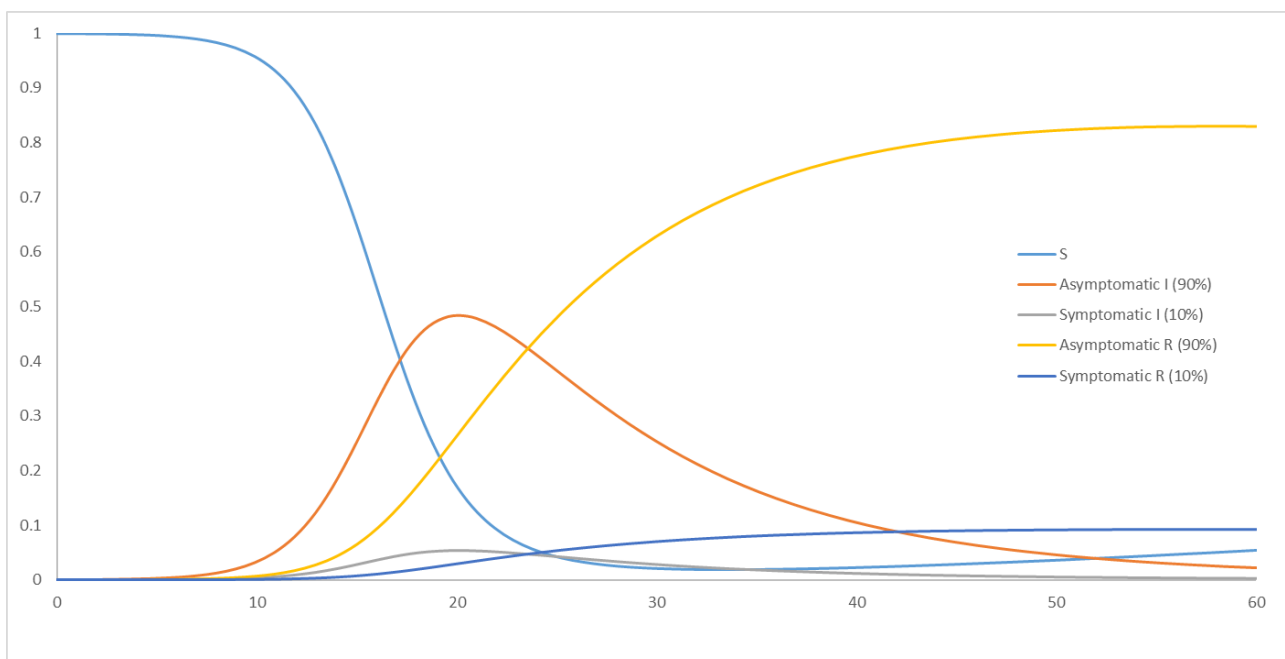
where:

S, I, R are the proportions of Susceptible, Infected and Recovered in the population, respectively, so that $S + I + R = 1$ at each time; α is the infection rate parameter; β is the removal rate parameter; ρ is the rate of loss of immunization. Parameters β and ρ can be estimated biologically; the infection rate α was estimated under the hypothesis, based on real Italian data, that the epidemic peak is reached around 21 days after the lockdown.

However, it should be borne in mind the problem of the high percentage of asymptomatic subjects. In particular, the proportion p of symptomatic subjects in the infected population is currently estimated in 0.10 [2].

Results

An example of the evolution of a SI(R) model, obtained according to the parameter estimates proposed in our model, is shown in the figure.



We applied these results to the updated data concerning Marche region (Central Italy) and the province of Pesaro, taking into account a proportion of asymptomatic subjects equal to $1 - p = 0.90$. At the steady state, a substantially endemic situation (with a proportion of Infected of 0.04) is expected.

Discussion and conclusions

This model stresses the importance of estimating the percentage of asymptomatic, in order to predict how long it is until the decisive achievement of the state of equilibrium.

Bibliografia

- [1] Karako K, Song P, Chen Y, Tang W. Analysis of COVID-19 infection spread in Japan based on stochastic transition model. Biosc Trends 2020; 14(2): 134-138.
- [2] Kuniya T. Prediction of the epidemic peak of Coronavirus disease in Japan, 2020. J Clin Med 2020; 36: 789.

AIR POLLUTION AND INCIDENCE OF LEUKAEMIA IN THE INDUSTRIAL DISTRICT OF VIADANA

Alessandro Marcon¹, Francesca Locatelli¹, Silvia Panunzi¹, Chiara Badaloni², Nicola Caranci³, Kees de Hoogh^{4,5}, Paolo Giorgi Rossi⁶, Linda Guarda⁷, Ferdinando Luberto⁶, Marta Ottone⁶, Caterina Silocchi⁸, Massimo Stafoggia², Pierpaolo Marchetti¹, Paolo Ricci⁷

⁸ Sezione di Epidemiologia e Statistica Medica, Dipartimento di Diagnostica e Sanità Pubblica, Università di Verona, Verona

⁹ Dipartimento di Epidemiologia, Servizio sanitario regione Lazio ASL Roma 1, Roma

¹⁰ Agenzia sanitaria e sociale regionale, Regione Emilia-Romagna, Bologna

¹¹ Swiss Tropical and Public Health Institute, Basel, Svizzera

¹² University of Basel, Basel, Svizzera

¹³ Servizio di Epidemiologia, Azienda USL e IRCCS di Reggio Emilia, Reggio Emilia

¹⁴ UOC Osservatorio Epidemiologico, Agenzia di Tutela della Salute della Val Padana, Mantova

¹⁵ UOS Salute e Ambiente, Agenzia di Tutela della Salute della Val Padana, Mantova

Aims

Some studies have highlighted a possible link between air pollution and the development of leukaemia [1,2]. We assessed whether long-term exposure to air pollution was associated with the risk of leukaemia in the largest industrial district for chipboard production in Italy.

Methods

We identified all cases of incident leukaemia (ICD03T: C42 and ICD03M: 98003-99483) in the district of Viadana between 1999 and 2014 using the cancer registry of the Mantova province. We drew a 4:1 random sample of controls from the district population by incidence density sampling (frequency matched by age).

We reconstructed residential histories for the 15 years before the index date (diagnosis/recruitment) by contacting registry offices of municipalities, and we geocoded home addresses. For each address, we attributed estimates of exposure using NO₂ and formaldehyde maps for 2010 [3], and recalibrated exposures for different years using air quality time-series. For each subject, we averaged exposure estimates over relevant periods of residence (**Table 1**).

We analysed the association between pollutant exposures and case/control status using logistic regression, adjusted for age, sex, and census-level socio-economic deprivation index [4].

Results

Median (1st-3rd quartile) exposures of participants to NO₂ and formaldehyde were 24.6 (20.8-29.4) µg/m³ and 3.9 (3.3-4.6) µg/m³, respectively (any duration of residence). Exposure to air pollution was associated with an increased odds of leukaemia (**Table 1**). We found similar associations when excluding 23 subjects having a probable occupational exposure to formaldehyde.

Conclusions

Our study suggests an association between air pollution exposure and incidence of leukemia in an industrial area in northern Italy.

Table. Adjusted estimates (Odds Ratios, 95% CI) for the association between residential exposure to air pollution and incident leukaemia.*

Duration of exposure	N. cases	N. controls	NO ₂ (+8.6 µg/m ³)	Formaldehyde (+1.3 µg/m ³)
Any duration (up to 15 years)	112	501	1.19 (0.89; 1.59)	1.26 (0.92; 1.71)
From 10 to 2 years before the index date	110	488	1.21 (0.90; 1.63)	1.30 (0.94; 1.80)
For 15 years before the index date	96	430	1.29 (0.93; 1.78)	1.39 (0.99; 1.95)

* Odds Ratios for an interquartile range higher exposure to the air pollutant; adjusted for sex, age, and census-level socio-economic deprivation index

References

- [1] Raaschou-Nielsen et al. Int J Cancer. 2016;138:1111-7.
- [2] Yu et al. Am J Epidemiol. 2006;164:200-7.
- [3] Marcon A et al. Environ Health Perspect. 2014;122:639-45.
- [4] Caranci et al. Epidemiol Prev 2010;34:167-176.

NOMOGRAMMA PER PREDIRE LA PROBABILITÀ DI PRESENZA DI LINFONODI POSITIVI IN PAZIENTI CON CANCRO ALLA PROSTATA

Migliaretti G¹, Stura I¹, Checcucci E², Fiori C²

1- Dip. Scienze della Sanità Pubblica e Pediatriche, Università degli Studi di Torino, Italia

2- Dip. Di Urologia, Ospedale San Luigi Gonzaga, Università di Torino. Orbassano, Italia

Obiettivi

Esistono già alcuni nomogrammi per decidere se eseguire una linfadenectomia su un paziente con cancro alla prostata¹. Essi sono però basati su prelievi biotici standard e non solo sulla fusion biopsy. Questo studio retrospettivo vuole trovare un modello per decidere, in base ai parametri pre-operatori, se eseguire anche una linfadenectomia sui pazienti che verranno operati di cancro alla prostata.

Materiali e Metodi

Il campione di 461 pazienti che hanno subito una prostatectomia più linfadenectomia negli ultimi 10 anni è stato diviso, tramite la PROC SURVEYSELECT di SAS®, in due sottogruppi stratificati per Gleason Score (GS), Prostate Imaging Reporting and Data System score (PI-RADS), Estensione Extra Capsulare (ECE) e Invasione della Vescicola Seminale (SVI).

Il primo, composto da 247 pazienti, è servito per creare il modello, con una potenza del 99%². Il secondo, di 214, invece per validazione del nomogramma.

Si voleva investigare la predittività di ogni variabile rispetto alla presenza di linfonodi positivi (pN = 2). Si sono eseguiti gli Odds Ratio (OR) di tutte le principali variabili preoperatorie, quali ECE, SVI, Antigene Prostatico Specifico (PSA) (<=10 o >10), Esplorazione Digno-Rettale (DRE), GS primario e secondario peggiori (ovvero considerando il peggiore tra le eventuali due lesioni trovate), PI-RADS, diametro e volume della lesione. Si è creato quindi un modello multifattoriale inserendo le variabili che risultavano significative singolarmente. Si è infine creato il nomogramma, calcolandone l'affidabilità sul secondo sottogruppo con l'utilizzo della curva ROC e gli indicatori di Sensibilità (Se), Specificità (Sp) e Likelihood Ratio positiva (LR+).

Di seguito i risultati sono riportati con il relativo intervallo al 95% di confidenza. Tutte le analisi sono state eseguite con SAS®

Risultati

Singolarmente sono risultati significativi per predire pN = 2 DRE, PI-RADS, PSA, SVI e GS I e II.

Nel modello finale, risultano significativi DRE (OR = 0.53 [0.23 – 1]), PSA (OR = 0.35 [0.15 – 0.81]), SVI (OR = 0.31 [0.12 – 0.81]), GS I (OR = 0.35 [0.13 – 0.93]) e GS II (OR = 0.24 [0.08 – 0.72]). Il nomogramma viene riportato in Figura 1.

La curva ROC sul campione usato per costruire il modello mostra una AUC di 0.7395 [0.6469 – 0.8321], mentre sul campione di validazione l'AUC è 0.7358 [0.6128 – 0.8587]. Il modello risulta essere più informativo delle singole variabili (AUC tra 0.5404 e 0.6561).

Il cut off per decidere se eseguire la linfadenectomia è un punteggio totale di 44, che permette una Se di 0.842, una Sp di 0.477 e un LR+ di 1.62.

Discussione

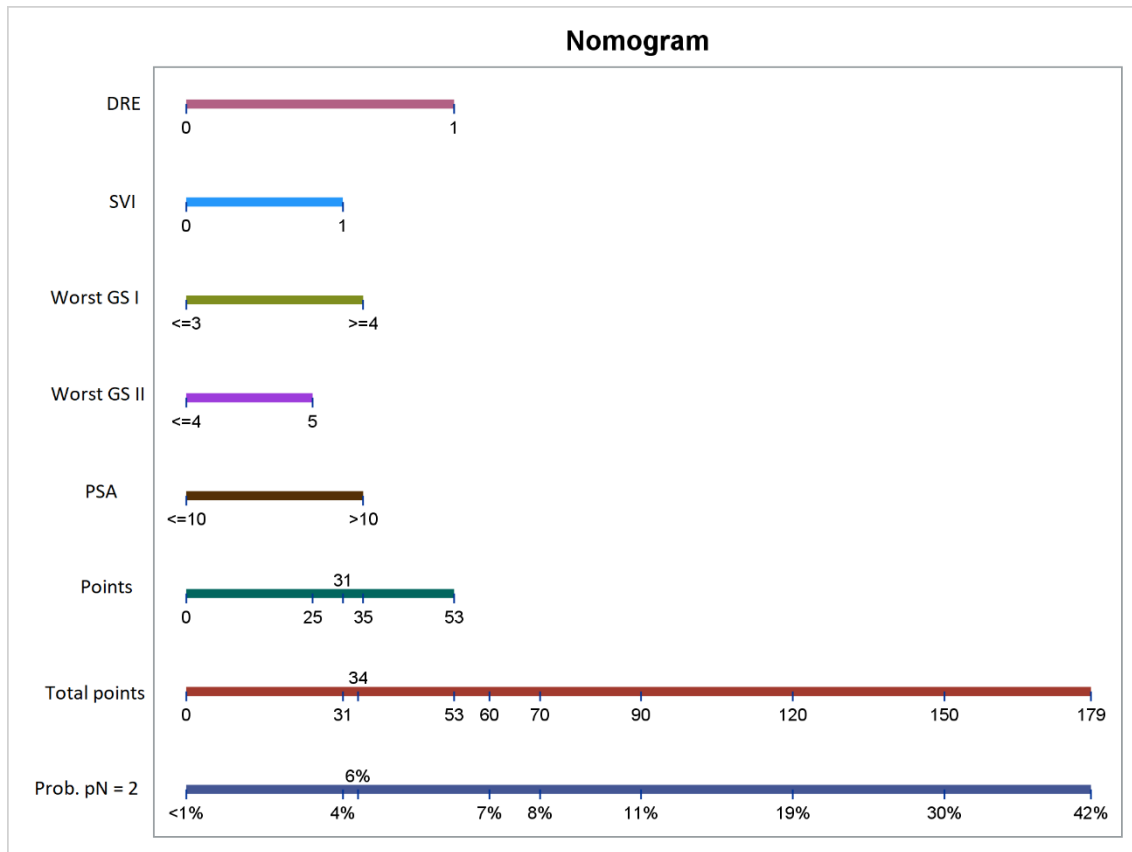
La Sp è bassa ma compatibile con gli altri nomogrammi esistenti (es. Gandaglia, Sp = 0.51). Data la pericolosità dell'outcome considerato, infatti, si cercano test più sensibili che specifici.

La forza di questo lavoro è nel fatto che il modello viene validato su una coorte indipendente e inoltre permette di calcolare il rischio di linfonodi positivi anche considerando solo il GS stimato su prelievi fusion biopsy, recentemente dimostrati efficaci quanto quelli standard più fusion biopsy³.

Conclusioni

Il nomogramma presentato permette di calcolare la probabilità di avere linfonodi positivi prima di sottoporsi ad una prostatectomia.

Figura 1_Nomogramma sulla base del modello logistico



Bibliografia

- [1] Gandaglia G, Ploussard G, Valerio M, et al. A Novel Nomogram to Identify Candidates for Extended Pelvic Lymph Node Dissection Among Patients with Clinically Localized Prostate Cancer Diagnosed with Magnetic Resonance Imaging-targeted and Systematic Biopsies. *Eur Urol.* 2019;75(3):506-514. doi:10.1016/j.eururo.2018.10.012
- [2] Kish & Leslie, "Survey sampling", John Wiley & sons, NY, 1975
- [3] Checcucci E, De Cillis S, Amparore D, Garrou D, Aimar R, Piana A, Piramide F, Granato S, Cattaneo G, Manfredi M, Fiori C, Bollito E, Stura I, Migliaretti G, Porpiglia F, Naïve patients with suspicious prostate cancer and positive multiparametric magnetic resonance imaging (mp-MRI): is time for fusion target biopsy alone?, submitted

ASSOCIAZIONE TRA SNP IN GENI CANDIDATI E FRAZIONE DI OSSIDO NITRICO ESALATO (FENO) NELL'ASMA.

Lando V¹, Calciano L¹, Bombieri C², Malerba G², Verlato V¹, Olivieri M³, Accordini S¹

1- Sezione di Epidemiologia e Statistica medica, Dipartimento di Diagnostica e Sanità Pubblica, Università di Verona, Verona, Italia

2- Sezione di Biologia e Genetica, Dipartimento di Neuroscienze, Medicina e Movimento, Università di Verona, Verona, Italia

3- Sezione Medicina del Lavoro, Dipartimento di Diagnostica e Sanità Pubblica, Università di Verona, Verona, Italia

Obiettivo

Identificare polimorfismi in geni candidati associati al FeNO (biomarcatore dell'infiammazione delle vie aeree) in soggetti adulti con asma.

Metodi

Sono stati esaminati 227 pazienti con asma (età: 20-66 anni; femmine: 49.3%; fumatori correnti: 23.3%; ex fumatori: 31.7%; soggetti con atopica: 76.6%), identificati nella popolazione generale di Verona nell'ambito dello studio Gene Environment Interactions in Respiratory Diseases (2008-2010) [1]. Sono state valutate 209 tag-SNP, rappresentative di 50 geni candidati con precedente indicazione di una possibile associazione con asma/BPCO/rinite allergica [2], mediante un approccio a due step. Step 1: sono state selezionate 10 SNP (modello additivo) non in linkage disequilibrium (LD) attraverso un metodo di machine learning [Gradient Boosting Machine [3]; outcome: trasformazione logaritmica del FeNO (log-FeNO); variabili di correzione: sesso e fumo]. Step 2: le 10 SNP sono state inserite in un modello di regressione lineare sesso-specifico (dopo avere assegnato il modello genetico più appropriato a ciascuna SNP), per stimare congiuntamente la forza della loro associazione con il log-FeNO (coefficiente di regressione beta: differenza del log-FeNO atteso tra due genotipi) separatamente negli uomini e nelle donne.

Risultati

Due SNP [rs1610696 in HLAG (modello recessivo), rs3218258 in IL2RB (additivo)] negli uomini e quattro SNP [rs1610696 in HLAG (recessivo), rs953569 in HAVCR1 (dominante), rs13022785 in TNS1 (dominante), rs1419779 in NPSR1 (recessivo)] nelle donne sono risultate associate al FeNO (Tabella 1).

Tabella 1.

SNP (gene)	Genotipo	Coefficiente beta (p-value)	
		Uomini	Donne
rs1610696 (HLAG)	CC vs GG/GC	0.58 (0.022)	0.40 (0.039)
rs3218258 (IL2RB)	TT vs TC vs CC	0.33 (0.002)	-
rs953569 (HAVCR1)	AA/AC vs CC	-	-0.35 (0.039)
rs13022785 (TNS1)	CC/TC vs TT	-	0.35 (0.016)
rs1419779 (NPSR1)	GG vs AA/AG	-	-0.68 (0.015)

Conclusione

HAVCR1, HLAG, IL2RB, NPSR1 e TNS1 (o geni in LD) sembrano avere un ruolo nei processi infiammatori dell'asma.

Bibliografia

- [1] De Marco R, et al. The Gene-Environment Interactions in Respiratory Diseases (GEIRD) Project. Int Arch Allergy Immunol 2010;152:255-263.
- [2] Accordini S, et al. An Interleukin 13 Polymorphism Is Associated with Symptom Severity in Adult Subjects with Ever Asthma. PLoS ONE 2016;11:e0151292.
- [3] Friedman JH. Greedy Function Approximation: A Gradient Boosting Machine. Ann Statist 2001;29:1189-1232.

A PRELIMINARY STUDY ON CRANIO-FACIAL CHARACTERISTICS AND NEUROLOGICAL DYSFUNCTIONS IN CHILDREN WITH AUTISM SPECTRUM DISORDERS

Laura Maniscalco¹, Bonnet-Brilhault Frédérique², Michele Roccella³, Gabriele Tripi^{4,5} and Domenica Matranga⁴

1- Department of Biomedicine, Neuroscience and Advanced Diagnostics-BIND-University of Palermo, 90127 Palermo, Italy; laura.maniscalco04@unipa.it

2- UMR 1253, iBrain, Université de Tours, Inserm, 37000 Tours, France; frederique.brilhault@univ-tours.fr

3- Department of Psychological Sciences, Pedagogical and Education, University of Palermo, 90128 Palermo, Italy; michele.roccella@unipa.it

4- Department Promozione della Salute, Materno-Infantile, di Medicina Interna e Specialistica di Eccellenza, "G. D'Alessandro"-PROMISE-University of Palermo, 90127 Palermo, Italy; domenica.matranga@unipa.it

5- Department of Childhood Psychiatry for Neurodevelopmental Disorders, Centre Hospitalier du Chinonais, 37500 Saint-Benoît-la-Forêt, France; gabriele.tripi@unipa.it

Objectives

This work aims to investigate the possible association of craniofacial anomalies and Minor Neurological Dysfunctions (MNDs) in children affected by Autism Spectrum Disorders (ASD) and to determine whether these neurodevelopmental markers correlate with the intensity of ASD symptoms and overall functioning.

Materials e Methods

A sample of 33 children attending at Tours University Hospital (France) and affected by ASD was selected. The exclusion criteria regarded Non-Caucasian race, clinical diagnosis of a co-morbid psychiatric or medical condition and pubertal age. Behavioural assessment was carried out using the Childhood Autism Rating Scale (CARS)[1] that increases by increasing the severity of autistic symptoms. Intellectual functioning was evaluated using global Intellectual Quotient (IQ)[2]. The craniofacial examination was carried out computing the following indexes: cephalic, facial, intercanthal, nasal and mouth-face [3]. The neurological examination focuses on the assessment of MND based on the presence of the following clusters: posture and muscle tonus, reflexes, involuntary movements, coordination and balance, fine motor movements, associated movements, sensory functions and cranial nerve function. Children were classified as neurologically normal if no clusters of dysfunctions were present, as having simple MND if one of two clusters of dysfunctions were present, and as having complex MND if three or more dysfunctional clusters were present[4]. Categorical variables were treated as counts and percentages, discrete and continuous variables as mean and standard deviation (SD). The relation between z-scores anthropometrics indexes, participant characteristics and MNDs were assessed through Pearson's correlations. Variables significant at univariable analysis were included in the multivariable analysis. Standard linear regression was applied to explain CARS score related to demographic variables, craniofacial Indexes, MNDs and global IQ. Then a multivariate regression model was applied to assess the set of five craniofacial Index z-scores related to participant characteristics and MNDs. Data were analysed using the R software (version 3.6.3), and a p-value<0.05 was considered statistically significant.

Results

Children included in the study were on average 91.5 (26.7) months old and were mostly male (85%). 91% percent of children had MNDs, divided by simple MNDs (57%) and complex MNDs (43%). The most frequent MND was associated-movements (58%), followed by sensory deficits (52%), fine-motor dysfunction (33%), whilst posture, and muscle tone (30%) and coordination and balance (30%). The linear regression for CARS showed it positively correlated with the intercanthal index (coeff =1.877, p-value=0.001) and negatively correlated with posture and muscle tone (coeff =-3.155, p-value=0.027) and facial Index (coeff=-1.410, p-value=0.004). The multivariate regressions' results showed the cephalic index positively correlated with sensory deficits (coeff=1.10, p-value=0.013) and the facial index negatively correlated with CARS score (p-value=0.035). Moreover, sensory deficits was positively correlated with a decrease in the z-score of the facial index (coeff=1.332, p-value=0.005) (Table 1).

Discussion

According to current literature, craniofacial anomalies and the presence of MNDs are associated with structural abnormalities in the brain, which are correlated with clinical severity in ASD [5]. Our previous work showed that two craniofacial characteristics are associated with autism severity; increased inter-orbital distance, and decrease of the height of the facial midline [6]. The results of this study showed that there exists a link between this ASD facial phenotype and anomalies in motor responses as posture and muscle tone that are directly associated with autism severity. Gibbard showed that volumetric and structural anomalies of the amygdala are associated with increased severity of the autistic phenotype, as measured by impaired emotion recognition [7]. Moreover, the association between this specific facial phenotype and anomalies in motor responses could be suggestive of early brain dysmaturation involving the amygdala, in Cerebro-craniofacial development, in ASD. This suggests a link to “social brain” functional (dys)morphology in ASD. Our analysis showed that ASD children with sensory deficits, which are strongly associated with ASD clinical criteria, showed a decrement in the height of the facial midline.

Conclusions

Craniofacial indexes and specific neurological anomalies in ASD were found positively correlated. This result could support preliminarily the concept of a “social brain” functional (dys)morphology in children affected by ASD.

Table 4_Standard multivariate regression analyses on anthropometric z-scores as dependent variables and demographic characteristics, Global IQ, CARS and MND

	Coefficient	95%CI		P-value
Cephalic Index				
Intercept	-5.455	-10.786	-0.125	0.045
Fine motor dysfunction	-0.899	-1.827	0.028	0.056
Sensory deficits	1.100	0.253	1.948	0.013
Facial Index				
Intercept	4.017	-1.591	9.626	0.150
CARS	-0.118	-0.227	-0.009	0.035
Reflex abnormalities	2.070	-0.355	4.497	0.090
Sensory deficits	-1.332	-2.225	-0.441	0.005
Intercanthal Index				
Intercept	-4.229	-9.392	0.933	0.102
Global IQ	0.025	-0.001	0.051	0.063
Mouth-Face Index				
Intercept	0.016	-5.156	5.188	0.995
Fine motor dysfunction	-0.842	-1.742	0.059	0.065

Coef= Regression coefficients; 95%CI= 95% Confidence interval

Bibliografia

- [1] Schopler E, Reichler RJ and Renner BR. The Childhood Autism Rating Scale (CARS); Western Psychological Services: Los Angeles, CA, USA, 1988.
- [2] Wechsler D. Wechsler Intelligence Scale for Children, 3rd ed.; The Psychological Corporation: San Antonio, TX, USA, 1991.
- [3] Farkas LG, Munro IR, and Kolar JC. Anthropometric Facial Proportions in Medicine; Charles Thomas Publisher Ltd.: Springfield, IL, USA, 1987.
- [4] Tripi, G.; Roux, S.; Canziani, T.; Brilhault, F.B.; Barthélémy, C.; Canziani, F. Minor physical anomalies in children with autism spectrum disorder. *Early Hum. Dev.* 2008, 84, 217–223.
- [5] Hadders-Algra M. Two distinct forms of minor neurological dysfunction: Perspectives emerging from a review of data of the Groningen Perinatal Project. *Dev. Med. Child Neurol.* 2002, 44, 561–571.
- [6] Tripi, G.; Roux, S.; Matranga, D.; Maniscalco, L.; Glorioso, P.; Bonnet-Brilhault, F.; Roccella, M. Cranio-Facial Characteristics in Children with Autism Spectrum Disorders (ASD). *J. Clin. Med.* 2019, 8, 641.
- [7] Gibbard, C.R.; Ren, J.; Skuse, D.H.; Clayden, J.D.; Clark, C.A. Structural connectivity of the amygdala in young adults with autism spectrum disorder. *Hum. Brain Mapp.* 2017, 39, 1270–1282.

IDENTIFICAZIONE DI FATTORI PREDITTIVI DI BASSO DOSAGGIO DI NUOVI ANTICOAGULANTI ORALI: UNO STUDIO DI POPOLAZIONE NELL'ASP DI PALERMO

Angela Alibrandi¹, Agata Zirilli¹, Ylenia Ingrasciotta², Valentina Ientile², Valentina Isgrò³, Maurizio Pastorello⁴, Salvatore Scondotto⁵, Gianluca Trifirò^{2,3}

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;

³ Unità di Farmacologia Clinica A.O.U. Policlinico "G. Martino", Messina

⁴ Dipartimento Farmaceutico, Azienda Sanitaria Provinciale (ASP) di Palermo

⁵ Dipartimento per le attività sanitarie e osservatorio epidemiologico, Palermo

Introduzione

I nuovi anticoagulanti orali (NAO), in commercio dal 2008 in Italia, sono prescritti secondo le attuali indicazioni in molte situazioni cliniche e vengono, in particolare, autorizzati per le seguenti indicazioni terapeutiche: a) prevenzione del tromboembolismo venoso (TEV) nei pazienti adulti sottoposti a interventi di sostituzione elettiva di anca o di ginocchio; b) prevenzione dell'ictus e dell'embolia sistemica nei pazienti adulti affetti da fibrillazione atriale non valvolare (FANV) con uno o più fattori di rischio, quali insufficienza cardiaca congestizia, ipertensione, età ≥ 75 anni, diabete mellito, pregresso ictus o attacco ischemico transitorio; c) trattamento del tromboembolismo venoso profondo (TVP) ed embolia polmonare (EP) e prevenzione delle recidive di TVP e EP nell'adulto. I NAO rappresentano una valida alternativa ai trattamenti tradizionali (anticoagulanti orali tradizionali – TAO, ed eparine), in quanto contrastano alcune problematiche correlate all'utilizzo dei TAO, quali ad esempio una ristretta finestra terapeutica, le molteplici interazioni di tipo sia farmacologico che alimentare, il rischio di insorgenza di gravi emorragie e la necessità di monitorare in maniera routinaria i valori del tempo di protrombina (International Normalized Ratio - INR), che rappresenta una frequente motivazione di scarsa compliance alla terapia con warfarin, soprattutto da parte dei pazienti più anziani, ed in particolare negli ultra 75enni, categoria a maggior rischio emorragico (1,2). Come indicato in scheda tecnica, l'uso di NAO in pazienti con FANV, richiede aggiustamenti posologici in alcuni setting di popolazione (es. insufficienza renale cronica - IRC, età >80 anni, pazienti sottopeso), o nel caso di uso concomitante di alcuni farmaci (es. verapamil, amiodarone, anticonvulsivanti, antibiotici) che potrebbero causare interazioni farmacologiche con il NAO. In queste condizioni è richiesta una riduzione del dosaggio di NAO (3). L'uso di dosaggi standard in pazienti con compromissione renale di grado moderato-severo, così come in presenza di storia di pregresso sanguinamento o uso concomitante di farmaci potenzialmente interagenti, è associato ad un aumentato rischio di sanguinamento; al contrario, l'uso di bassi dosaggi di NAO in pazienti che non lo necessitano è associato ad una riduzione dell'efficacia del farmaco. In pratica clinica, tuttavia, si tendono a prescrivere, inappropriatamente, bassi dosaggi di NAO per prevenire il rischio emorragico, aumentando di conseguenza il rischio di stroke (4,5).

Obiettivo

L'obiettivo dello studio è quello di valutare, tramite l'uso di dati amministrativi dell'ASP di Palermo negli anni 2012-2017, la probabilità di utilizzo di NAO a basso dosaggio nei pazienti affetti da fibrillazione atriale non valvolare (FANV), tenuto conto di fattori demografici, comorbidità, variabili di efficacia e sicurezza, uso di farmaci concomitanti e, altresì, score di rischio tromboembolico.

Metodi

È stato condotto uno studio osservazionale, non interventistico, retrospettivo, negli anni 2012-2018 utilizzando la banca dati amministrativa dell'ASP di Palermo (che copre una popolazione di circa 1,4 milioni di assistiti negli anni in studio). Sono stati inclusi nello studio tutti i soggetti residenti nella provincia di Palermo, con almeno un anno di storia nel database negli anni 2012-2017, ed utilizzatori incidenti (nessuna dispensazione di NAO nell'anno precedente alla data di prima dispensazione, definita come data indice) di NAO per il trattamento della fibrillazione atriale non valvolare (FANV).

Nel corso dello studio sono stati analizzati i dati relativi alla dispensazione di NAO a basso ed alto dosaggio: dabigatran (110-150 mg BID), rivaroxaban (15-20 mg), apixaban (2,5-5 mg BID), edoxaban (30-60 mg).

Al fine di identificare i fattori predittivi di utilizzo di bassi dosaggi di NAO nei pazienti affetti da FANV è stato utilizzato un modello di regressione logistica multivariata (6,7,8,9,10); com'è noto dalla letteratura statistica, infatti, la regressione logistica permette di analizzare il rapporto tra la variabile risposta, di tipo dicotomico, ed una o più variabili esplicative (che possono essere sia continue che categoriche). Il modello fa parte della classe dei modelli lineari generalizzati e si pone l'obiettivo di stabilire la probabilità con cui un'osservazione può generare il valore 0 oppure 1 (o riconducibili ad essi) della variabile dipendente. Nel modello sono state inserite le seguenti variabili esplicative: sesso ed età, comorbidità (diabete, insufficienza cardiaca, ipertensione, insufficienza renale cronica), farmaci concomitanti (amiodarone, verapamil, antibiotici, anticonvulsivanti e doppia antiaggregazione piastrinica), uso pregresso degli antagonisti della vitamina K, variabili di efficacia (ischemia cerebrale transitoria, ictus ischemico, infarto del miocardio, embolismo sistemico), variabili di sicurezza (sanguinamenti gastrointestinali, emorragia cerebrale ed altri sanguinamenti maggiori quali: ematuria, anemia acuta post-emorragica, emottisi, metrorragia) e, infine, score di rischio tromboembolico (CHA₂DS₂ score e CHA₂DS₂-VAsC score).

Risultati

Dalla stima del modello, l'uso di basso dosaggio di NAO risulta essere significativamente associato ad età superiore a 80 anni (Odds Ratio – OR =3,82; p<0,001), insufficienza renale cronica (OR=3,46; p<0,001), infarto del miocardio (OR=1,44; p=0,001), sanguinamenti maggiori (OR=1,46; p=0,002), emorragia cerebrale (OR=1,63; p=0,027), amiodarone (OR=1,26; p=0,017), doppia antiaggregazione piastrinica (OR=1,64; p=0,006) e CHA₂DS₂-VAsC score (OR=7,72; p<0,001). Viceversa, risultano essere significativamente associati all'uso di alto dosaggio di NAO storia di diabete (OR=0,51; p<0,001), insufficienza cardiaca (OR=0,61; p<0,001), ipertensione (OR=0,43; p<0,001) e ischemia cerebrale transitoria (OR=0,38; p<0,001) e, infine, il CHA₂DS₂ score (OR=0,28; p<0,001).

Conclusioni

In linea con quanto previsto dalle schede tecniche dei NAO, il basso dosaggio risulta essere maggiormente prescritto in pazienti ultraottantenni, con insufficienza renale cronica, in trattamento con farmaci potenzialmente interagenti con i NAO o con storia di sanguinamento maggiore, tutte condizioni che potrebbero aumentare il rischio di sanguinamento. Contrariamente a quanto atteso, anche una storia di infarto del miocardio risulta essere associata ad una maggiore probabilità di utilizzo di bassi dosaggi di NAO, aumentando teoricamente il rischio di stroke di questi pazienti. Uso di bassi dosaggi, se non opportuno, potrebbe però alterare il profilo beneficio-rischio dei NAO, con impatto negativo sia dal punto di vista clinico che economico. I medici dovrebbero attuare un follow-up attento sui pazienti in trattamento con NAO, monitorando aderenza alla terapia e prevenendo il rischio di interazioni farmacologiche o sovra/sottodosaggio.

Bibliografia

- [1] Bungard TJ, Ghali WA, Teo KK et al. Why do patients with atrial fibrillation not receive warfarin? Arch Intern Med 2000; 160:41-6.
- [2] Whittle J, Wickenheiser L, Venditti LN. Is warfarin underused in the treatment of elderly persons with atrial fibrillation? Arch Intern Med 1997; 157:441-5.
- [3] Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA). Banca dati farmaci. Disponibile al link: <https://farmaci.agenziafarmaco.gov.it/bancadatifarmaci/home>.
- [4] Steinberg BA, Shrader P, Pieper K, et al. Frequency and Outcomes of Reduced Dose Non-Vitamin K Antagonist Anticoagulants: Results From ORBIT-AF II (The Outcomes Registry for Better Informed Treatment of Atrial Fibrillation II). J Am Heart Assoc. 2018 Feb 16;7(4).
- [5] Belen E, Canbolat IP, Bayyigit A, et al. A new gap in the novel anticoagulants' era: undertreatment. Blood Coagul Fibrinolysis 2015;26:793—7.
- [6] Kleinbaum, D.G.; Klein, M. Logistic Regression. A Self-Learning Text, 3rd ed.; Springer: New York, NY, USA, 2010; p. 701, ISBN 978-1-4419-1741-6

- [7] Hosmer, D.W.; Lemeshow, S.; Sturdivant, R.X. Applied Logistic Regression; John Wiley & Sons: Hoboken, NJ, USA, 2013; Volume 398, p. 500, ISBN 978-0-470-58247-3.
- [8] Collett, D.R. Modelling Binary Data, 2nd ed.; Chapman and Hall: London, UK, 2002; p. 408, ISBN 9871420057386
- [9] Agresti, A. An Introduction to Categorical Data Analysis, 2nd ed.; John Wiley & Sons: Hoboken, NJ, USA, 1996; p. 372, ISBN 978-0-471-22618-5
- [10] Silva, L.C.; Barroso, I.M. Regresión Logística; La Muralla: Madrid, Spain, 2004; p. 173, ISBN 847133738X

USO DI ANTIPERTENSIVI IN GRAVIDANZA E INSORGENZA DI PATOLOGIE MATERNE: STUDIO ITALIANO A BASE DI POPOLAZIONE

Gloria Porcu^{1,2}, Anna Cantarutti^{1,2}, Giovanni Corrao^{1,2}

1 - Centro Nazionale di Healthcare Research & Pharmacoepidemiology, Italia

2 - Laboratorio di Healthcare Research & Pharmacoepidemiology, Unità di Biostatistica, Epidemiologia e Sanità Pubblica, Dipartimento di Statistica e Metodi Quantitativi, Università degli studi di Milano-Bicocca, Italia

Obiettivi

In risposta al numero crescente di gravidanze complicate da ipertensione e all'incertezza sugli effetti materni dei trattamenti antipertensivi [1], questo studio si pone l'obiettivo di analizzare i principali *outcomes* materni dovuti ai disturbi pressori in gravidanza, come ipertensione, diabete gestazionale, e preeclampsia.

Materiali e Metodi

Studio osservazionale retrospettivo basato sui database amministrativi della regione Lombardia. Nello studio sono state identificate tutte le donne che hanno partorito tra il 2007-2017, con età al parto tra i 12-55 anni, età gestazionale tra 28-46 settimane, i cui bambini sono nati vivi. Si considerano esposte le donne che dal concepimento alla ventesima settimana di gestazione presentavano almeno una prescrizione per farmaci antipertensivi. L'associazione tra l'utilizzo precoce di antipertensivi in gravidanza e gli eventi materni è stata valutata tramite un modello di regressione log-binomiale aggiustato per Propensity Score Stratification (PSS).

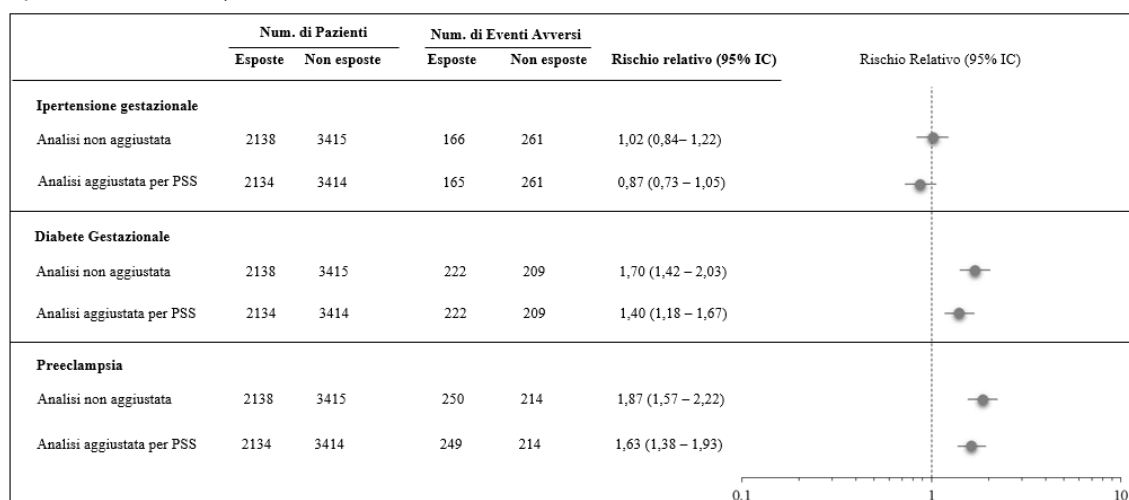
Risultati

Nella coorte sono state incluse 5553 gravidanze di cui 2138 (38,5%) esposte e 3415 non esposte. Dalla figura 1 si rileva come non vi siano evidenze che l'utilizzo precoce di farmaci antipertensivi sia associato a ipertensione gestazionale (PSSRR: 0,87, 95% IC: 0,73–1,05), tuttavia, si riscontra un rischio maggiore di sviluppare diabete gestazionale (PSSRR: 1,40, 95% IC: 1,18–1,67) e preeclampsia (PSSRR: 1,63, 95% IC: 1,38–1,93).

Conclusioni

L'uso precoce di antipertensivi in gravidanza aumenta il rischio di insorgenza di diabete gestazionale e preeclampsia. Non è chiaro se questo incremento sia dovuto all'effettiva esposizione ai farmaci antipertensivi in gravidanza o, piuttosto, alla naturale progressione della malattia stessa.

Figura 1_Rischio relativo (e Intervalli di Confidenza al 95%) degli outcome materni selezionati. (IC: intervallo di confidenza; PSS: Propensity Score Stratification)



Bibliografia

[1] Seely EW, Ecker J. Chronic hypertension in pregnancy. *Circulation*. 2014;129(11):1254–1261.

AUTOMATIC IDENTIFICATION AND CLASSIFICATION OF DIFFERENT TYPES OF OTITIS FROM FREE-TEXT PEDIATRIC MEDICAL NOTES: A DEEP-LEARNING APPROACH

Corrado Lanera¹, Elisa Barbieri², Gianluca Piras¹, Giulia Lorenzoni¹, Arjun Magge³, Davy Weissenbacher³, Daniele Dona², Luigi Cantarutti⁴, Graciela Gonzalez-Hernandez³, Carlo Giaquinto^{2,4}, Dario Gregori¹

1 - Unit of Biostatistics, Epidemiology, and Public Health of the Department of Cardiac-Thoracic-Vascular Sciences and Public Health – University of Padova

2 - Division of Pediatric Infectious Diseases, Department for Woman and Child Health, University of Padua, Padua, Italy.

3 - Health Language Processing Center, Institute for Biomedical Informatics of the Perelman School of Medicine – University of Pennsylvania.

4 - Società Servizi Telematici – Pedianet

Objective

There is a high clinical interest in the detection and classification of otitis being one of the most common infections in pediatrics and the main cause of antibiotic prescriptions. [1] Using the pediatrician daily diaries can be effective but in a manual analysis it is proved to be costly in terms of person-time and economic resources. [2]

Materials & methods

Pedianet contains 6,903,035 pediatric visits from 2004 to 2017, from 144 family pediatricians throughout Italy. [3] The present work aims to develop an automatic machine learning system trained to classify the records of Pedianet in six mutually-exclusive categories: non-otitis, otitis, otitis media, acute otitis media (AOM), AOM with tympanic membrane perforation or recurrent AOM. A gold standard composed by 4,928 records for training, 723 for validation and 880 for tests was developed with a high agreement between two independent expert evaluators (0.89 weighted Cohen's kappa). A pediatrician specialized in infectious diseases validated the gold standard. Six deep-learning architectures were explored and tuned on the validation set, an ensemble model was constructed based on them. [Figure 1]

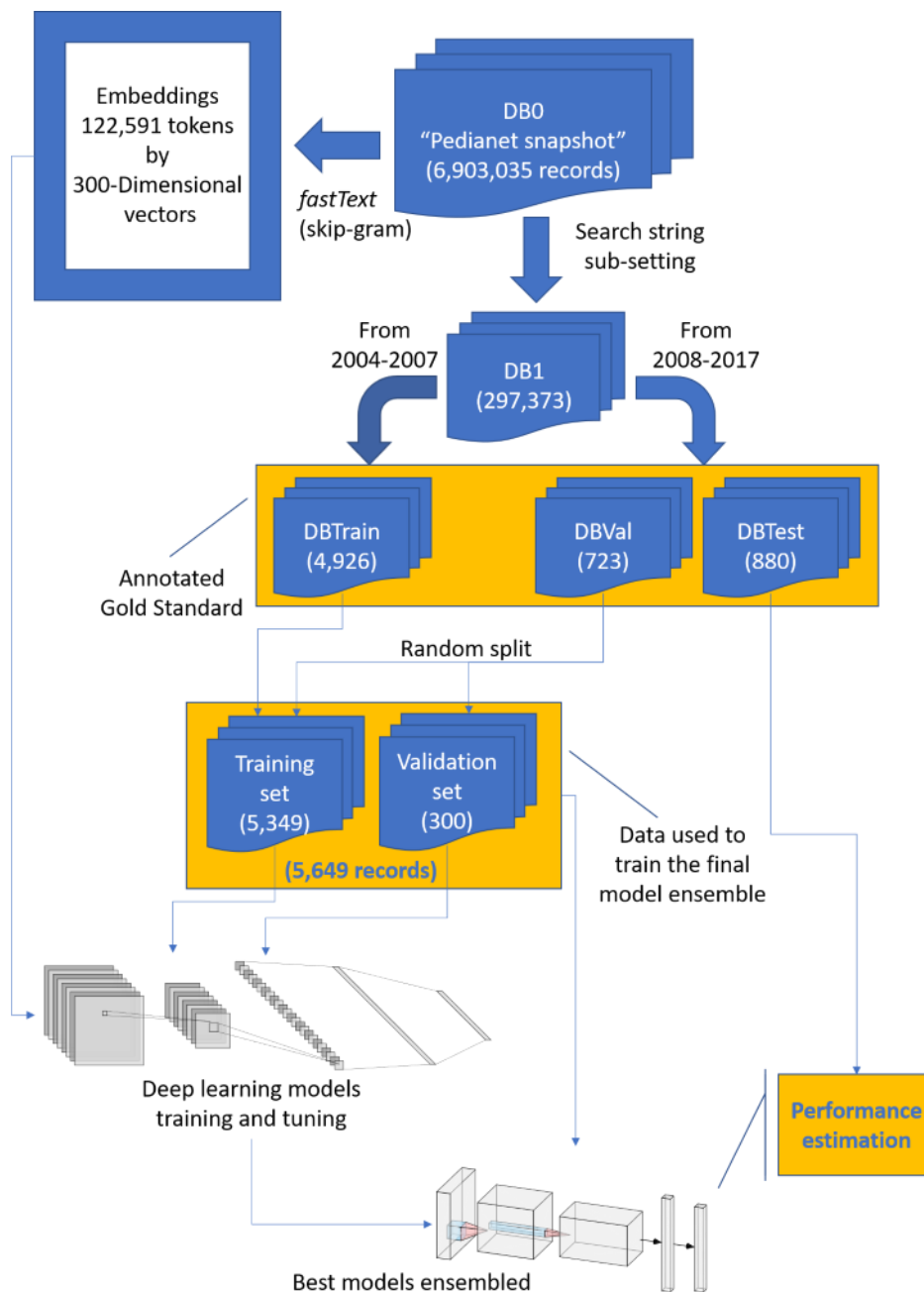
Results

The ensemble model reached 96.59% of accuracy with 95.47% of balanced F1 score through the classes. Our ensemble obtained performance higher than our expert evaluators (max accuracy: 96.14%, max balanced F1: 94.35%).

Conclusion

Our analysis confirmed that deep learning models could have a practical application in the differential diagnosis of otitis from free text.

Figure 1_Flowchart for the project



Bibliography

- [1] Liese JG, Silfverdal S-A, Giaquinto C, et al. Incidence and clinical presentation of acute otitis media in children aged < 6 years in European medical practices. *Epidemiology & Infection* 2014; 142: 1778–88.
- [2] Barbieri E, Donà D, Cantarutti A, et al. Antibiotic prescriptions in acute otitis media and pharyngitis in Italian pediatric outpatients. *Ital J Pediatr* 2019; 45: 103.
- [3] Pedianet. <http://pedianet.it/en>.

EFFETTO DELLA PANDEMIA DI COVID-19 SU LIVELLI DI STRESS PERCEPITO E STRATEGIE DI COPING

Erika Bedoya¹, Ioana Popa², Anna Morandi², Cristina Montomoli²

1 - Facoltà di Psicologia, Università Cooperativa de Colombia

2 - Dipartimento di Sanità Pubblica, Medicina Sperimentale e Forense, Unità di Biostatistica ed Epidemiologia Clinica, Università di Pavia

Obiettivo

Confrontare i livelli di stress percepito e le strategie di coping a seguito della pandemia di Covid-19 in 5 paesi.

Materiali e Metodi

Studio epidemiologico osservazionale e multicentrico. Campionamento non probabilistico a palla di neve. Somministrazione via web degli strumenti Perceived Stress Scale (PSS-14 items) e Coping Orientations to Problems Experienced (COPE).

Analisi dati: Statistiche descrittive, Alpha di Cronbach, Kruskal Wallis. Software STATA 16.

Risultati

1.169 partecipanti (27.37% maschi) tra 15 e 76 anni (media 33.49; S.D. 13.39) di Colombia (N= 355), Brasile (N=364), Messico (N= 196), Italia (N= 166) e Spagna (N= 91). Gli strumenti hanno buona consistenza interna (Cronbach's Alpha PSS =0.867, COPE =0.874). Esistono differenze significative nei livelli di stress e le strategie di coping tra i paesi studiati ($p<0,001$).

Mediane (Ranghi interquartili) di PSS e COPE

Variabili	Campione	Paese				
	Totale	Colombia	Brasile	Messico	Italia	Spagna
Stress Percepito	26 (14)	23 (12)	29 (13)	26 (14)	28 (12)	28 (14)
Strategie di coping						
Supporto sociale	19 (8)	18 (9)	20 (7)	18 (9)	19 (7)	19 (9)
Religione	10 (8)	11 (6)	11 (7)	11 (7)	4 (4)	4 (5)
Umoreismo	7 (6)	8 (5)	7 (4.5)	8 (6)	6 (4)	8 (7)
Consumo alcol/droghe	4 (0)	4 (0)	4 (1)	4 (0)	4 (0)	4 (2)
Pianificazione	14 (5)	15 (6)	15 (6)	14 (6)	14 (6)	13 (5)
Distacco comportamentale	5 (3)	4 (3)	5 (3)	5 (3)	4 (3)	4 (4)
Concentrarsi su emozioni e sfogarsi	8 (4)	8 (4)	9 (3)	8 (5)	8 (4)	9 (4)
Accettazione	11 (3)	12 (3)	11 (3)	12 (3)	12 (3)	12 (4)
Negazione	6 (3)	6 (3)	7 (2)	7 (3)	7 (2)	6 (4)
Contenimento	10 (3)	9 (3)	10 (3)	9 (3)	10 (4)	9 (4)
Sforzi risolvere situazione	9 (3)	9 (3)	10 (3)	9 (4)	8 (3)	8 (3)
Crescita personale	6 (2)	6 (1)	6 (2)	6 (2)	6 (3)	6 (2)
Reinterpretazione positiva	8 (3)	9 (3)	8 (3)	8 (4)	8 (4)	8 (3)
Attività distrazione	8 (2)	8 (2)	8 (3)	8 (2)	8 (3)	9 (3)
Fuga	6 (3)	6 (2)	6 (3)	6 (3)	6 (2)	6 (2)

Discussioni

I livelli medi di stress percepito [1,2] e le strategie di coping [3] riflettono gli effetti psicologici dell'attuale pandemia [4,5] nei 5 paesi.

Conclusioni

Comprendere come gli individui reagiscono a situazioni di emergenza può essere di supporto per i decisori delle politiche di sanità pubblica durante la crisi e per proporre misure di prevenzione, promozione e intervento della salute nel lungo periodo. L'originalità dello studio è fornita dalla misura di stress e strategie di coping rispetto a una situazione di pandemia, e dal confronto tra paesi latinoamericani ed europei.

Bibliografia

- [1] Odriozola-González P, et al. Psychological effects of the COVID-19 outbreak and lockdown among students and workers of a Spanish university. *Psychiatry Research* 2020; 290: 113108.
- [2] Di Fronso S, et al. The effects of COVID-19 pandemic on perceived stress and psychobiosocial states in Italian athletes. *IJSEP* 2020.
- [3] Sim K, et al. Psychosocial and coping responses within the community health care setting towards a national outbreak of an infectious disease. *J Psychosomatic Research* 2010; 68(2): 195-202.
- [4] Brooks SK, et al. The psychological impact of quarantine and how to reduce it: rapid review of the evidence. *Lancet* 2020; 395(10227): 912-920.
- [5] Rubin GJ. The psychological effects of quarantining a city. *BMJ* 2020; 368.

DIETARY HABITS AND PSYCHOLOGICAL STATES DURING COVID-19 HOME ISOLATION: THE MEDIATION EFFECT OF PHYSICAL EXERCISE IN ITALIAN COLLEGE STUDENTS

Stefano Amatori¹, Sabrina Donati Zeppa², Antonio Preti³, Marco Gervasi², Erica Gobbi², Marco B.L. Rocchi¹, Carlo Baldari⁴, Fabrizio Perroni², Vilberto Stocchi², Piero Sestili², Davide Sisti¹

1- Department of Biomolecular Sciences, Service of Biostatistics, University of Urbino Carlo Bo, Urbino, Italy

2- Department of Biomolecular Sciences, Division of Exercise and Health Sciences, University of Urbino Carlo Bo, Urbino, Italy

3- Center for Consultation-Liaison Psychiatry and Psychosomatics, University of Cagliari, Cagliari, Italy

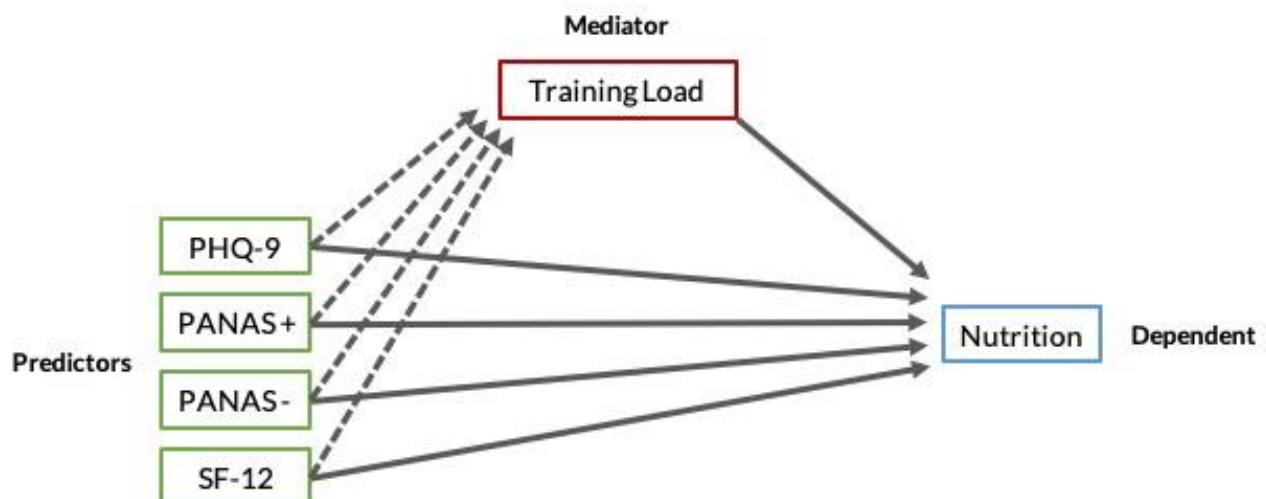
4- Faculty of Psychology, eCampus University, Novedrate, Como, Italy

Aims

Social isolation and home-confinement might negative effects on mental health, physical activity and eating behaviours [1]. This study aimed to investigate the association between mood states, physical exercise, and dietary habits of a sample of college students, during home-isolation due to Covid-19 outbreak.

Materials and Methods

Data collection was conducted on 176 participants during three weeks of home-isolation. Subjects daily filled a pre-structured food and exercise diary, and once completed PANAS, SF-12 and PHQ-9 questionnaires. A Principal Axis Factor with Varimax rotation of 27 nutritional variables was performed. To assess if the exercise could mediate the effect of psychological states on nutrition, a mediation effect was calculated (see Figure).



Results

Seven factors (F) were found, reflecting different food categories. Exercise was positively associated with fruit and vegetables (F4) and fish (F6) consumption, and negatively related to high-fat meat and milk derivatives (F3). Psychological states mainly influenced carbohydrate (F1) and low-fat meat (F5) intake. Exercise played as a mediator between psychological states and F4 and F6.

Discussion

Exercise was associated with fruit, vegetables and fish consumption, in accordance with data reported by Donati Zeppa et al. [2]. Higher depression levels were associated with increased carbohydrate intake, which was contrariwise negatively associated with life quality.

Conclusions

Exercise performed during quarantine lead to healthier food choices, and also played a role as a mediator between psychological states and dietary patterns.

References

- [1] Ammar A, Brach M et al. Effects of COVID-19 Home Confinement on Eating Behaviour and Physical Activity: Results of the ECLB-COVID19 International Online Survey. *Nutrients* 2020, 12, 1583.
- [2] Donati Zeppa S, Sisti D, et al. High-intensity Interval Training Promotes the Shift to a Health-Supporting Dietary Pattern in Young Adults. *Nutrients* 2020, 12, 843.

ANALISI DELLE SCHEDE DI DIMISSIONE OSPEDALIERA DELL'AZIENDA OSPEDALIERO-UNIVERSITARIA DI CAGLIARI ATTRAVERSO IL CHRONIC CONDITION INDICATOR

Roberto Musa¹, Luigi Minerba²

1- Scuola di Specializzazione in Igiene e Medicina Preventiva, Università degli Studi di Cagliari

2- Dipartimento di Scienze Mediche e Sanità Pubblica, Università degli Studi di Cagliari

Obiettivi

Descrivere l'impatto delle patologie croniche nell'attività ospedaliera di AOU Cagliari in termini di carico assistenziale.

Materiali e Metodi

Sono state analizzate 16147 SDO anonimizzate relative a ricoveri in regime ordinario avvenuti in AOU Cagliari nel 2019. Le diagnosi ICD-9-CM sono state distinte in croniche e acute mediante il *Chronic Condition Indicator*, sviluppato dall'*Agency for Healthcare Research and Quality* (AHRQ).[1]

Vista la distribuzione non normale dei dati sono stati eseguiti confronti con test U di Mann-Whitney. Il livello di significatività considerato è di $p \leq 0,05$.

Risultati

Il 66,8% delle SDO contiene almeno una diagnosi cronica, mentre il restante 33,2% contiene solo diagnosi acute. Le SDO con diagnosi acute sono caratterizzate da una degenza significativamente più breve di quelle con diagnosi croniche (Mdn 3 vs 6 giorni, $U=19714293$, $p<0,001$) e da un peso DRG significativamente inferiore (Mdn 0,61 vs 1,06, $U=12052914$, $p<0,001$). Inoltre i pazienti con almeno una diagnosi cronica sono stati ricoverati più volte durante il corso dell'anno rispetto a coloro con solo diagnosi acute (M 1,27 vs 1,10, $U=17312877$, $p<0,001$).

Discussioni

Dallo studio è emerso il maggior peso DRG dei pazienti ricoverati con patologie croniche, indice di una maggior complessità clinica. I limiti dello studio sono: il campione non è rappresentativo dell'intera popolazione ospedalizzata regionale o nazionale; inoltre i dati sono di natura amministrativa e non clinica.

Conclusioni

Le patologie croniche impattano significativamente sulla degenza ordinaria con il loro carico assistenziale. Considerando l'invecchiamento della popolazione e il previsto aumento della prevalenza di tali condizioni, è verosimile un effetto sempre maggiore sulla futura attività assistenziale, che richiederà cambiamenti organizzativi sia a livello ospedaliero che territoriale.

Bibliografia

[1] Agency for Healthcare Research and Quality Chronic Condition Indicator (CCI) for ICD-9-CM. <https://www.hcup-us.ahrq.gov/toolssoftware/chronic/chronic.jsp>. Accessed 24 Sep 2020

EFFICACIA REAL-WORLD DELLA TERAPIA ANTIDEPRESSIVA NELLE DONNE IN FASE PERINATALE

Chiara Gatti^{1,2}, Anna Cantarutti^{1,2}, Angela Lupatelli³, Hedvig Nordeng^{3,4}, Giovanni Corrao^{1,2}

1 - Centro Nazionale di Healthcare Research & Pharmacoepidemiology, Italia

2 - Laboratorio di Healthcare Research & Pharmacoepidemiology, Unità di Biostatistica, Epidemiologia e Sanità Pubblica, Dipartimento di Statistica e Metodi Quantitativi, Università degli studi di Milano-Bicocca, Italia

3 - PharmacoEpidemiology and Drug Safety Research Group, Department of Pharmacy, & PharmaTox Strategic Research Initiative, Faculty of Mathematics and Natural Sciences, University of Oslo, Norvegia

4 - Division of Child Health, Norwegian Institute of Public Health, Oslo, Norvegia

Obiettivo

Il disturbo da ansia e depressione si manifesta in circa il 15% delle donne in gravidanza [1]. L'impiego degli antidepressivi (AD) in gravidanza deve essere ancora approfondito, in particolare per quanto concerne la sospensione del trattamento o il cambiamento della molecola farmacologica. L'obiettivo del seguente studio è valutare l'associazione tra l'utilizzo di AD e ricadute di depressione e/o ansia durante la gravidanza in donne affette da depressione.

Materiali e Metodi

È stato condotto uno studio di coorte a base di popolazione che includeva 14.556 donne depresse che hanno partorito tra il 2010-2017 in Lombardia. L'associazione tra l'utilizzo di AD e ricadute di depressione e/o ansia durante la gravidanza è stata valutata tramite il modello di Cox con esposizione tempo-dipendente aggiustato per Propensity Score Stratification (PSS). Sono state inserite delle finestre di *lag-time* a 1, 2, e 3 mesi per correggere da eventuale presenza di *protopathic bias*.

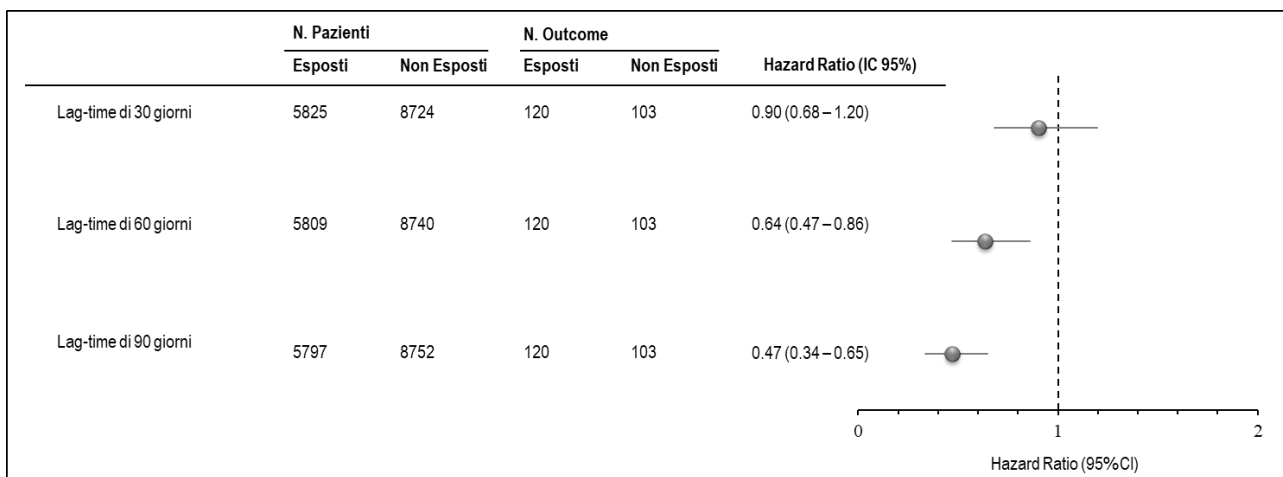
Risultati

Tra le 14.556 donne depresse incluse nella coorte, 5.872 (40,34%) erano esposte ad AD durante la gravidanza. Dalla Figura 1 si evince un minor rischio di ricadute di depressione e/o ansia tra le donne esposte ad AD durante la gravidanza rispetto alle donne non esposte. Il rischio di ricaduta per le donne esposte è inferiore del 10% (PSS HR 0,90; 95% CI 0,68-1,20), 36% (PSS HR 0,64; 95% CI 0,47-0,86), e 53% (PSS HR 0,47; 95% CI 0,34-0,65) rispettivamente con un *lag-time* di 1, 2, e 3 mesi.

Conclusioni

I risultati suggeriscono che il miglior comportamento per le donne depresse in gravidanza è quello di non interrompere il trattamento con antidepressivi perché riduce il rischio di ricadute di depressione e/o ansia durante il periodo di gestazione.

Figura 1_F Forrest plot degli hazard ratios per l'associazione tra antidepressivi e ricadute di depressione e/o ansia durante la gravidanza, Lombardia 2010-2017



Bibliografia

- [1] Gavin N. I., Gaynes, B. N., Lohr, K. N., Meltzer-Brody, S., Gartlehner, G., & Swinson, T. (2005). Perinatal Depression. *Obstetrics & Gynecology*, 106(5, Part 1), 1071–1083.

PREVALENCE OF COMORBIDITIES IN MULTIPLE SCLEROSIS PATIENTS FROM NORTHERN ITALY

Ponzio M¹, Monti MC², Borrelli P^{2,3}, Perotti P⁴, Ansaldi F^{5,6}, Locatelli W⁶, Amicizia D^{5,6}, Trucchi C^{6,7}, Paganino C⁶, Piazza MF⁶, Tassinari F⁶, Astengo M⁶, Simonetti S⁸, Gallo D⁶, Mallucci G⁹, Montomoli C² and Bergamaschi R⁹.

1 - Scientific Research Area, Italian Multiple Sclerosis Foundation, Genoa, Italy

2 - Department of Public Health, Unit of Biostatistics and Clinical Epidemiology, University of Pavia, Italy

3 - Department of Medical, Oral and Biotechnological Sciences, University "G. d'Annunzio" Chieti-Pescara, Italy

4 - Pavia Health Protection Agency, Pavia, Italy 5-Department of Health Sciences, University of Genoa, Italy

5 - Department of Health Sciences, University of Genoa, Genoa, Italy

6 - A.Li.Sa., Liguria Health Authority, Genoa, Italy

7 - IRCCS San Martino Hospital, Genoa, Italy

8 - Liguria Digitale S.p.A., Genoa, Italy

9 - Multiple Sclerosis Centre, IRCCS Mondino Foundation, Pavia, Italy

Aim

Although comorbidity is important in multiple sclerosis (MS), few validated methods for its assessment exist. [1]. Our aim is to estimate and compare the prevalence of major comorbidities in MS in two defined areas, Pavia (PV) and Genoa (GE) provinces, using administrative health data.

Methods

We estimated the prevalence of comorbid conditions in the period 2012-2017 through health service utilization of alive persons with MS resident in PV and GE provinces at December 31, 2017.

Specifically: to select the MS persons, we applied a validated administrative MS case definition and to identify comorbidity we applied specific algorithms currently used for monitoring the prevalence of chronic diseases by Local Health Authorities (BDA system). We considered the following comorbidities: hypertension, cancer, cerebrovascular diseases, heart disease, hyperlipidaemia, diabetes, broncopathy, autoimmune diseases, vascular diseases, gastropathy, chronic renal failure.

Results

The MS cases selected were 2932, 1981 in GE and 951 in PV province, respectively. The two population were similar for gender (66% female PV vs 64% GE, $p=0.322$), but MS GE population was older (median 52 vs 49 years, $p<0.001$). The 37.9% of subjects had at least one comorbidity (36% GE and 42% PV, $p=0.002$). The most prevalent comorbidities were hypertension (15.6% GE and 7% PV, $p<0.001$) and cancer (26.0% PV and 12.8% GE, $p<0.001$). Other relevant comorbidity in GE were cerebrovascular diseases (5.5% GE and 1.9% PV, $p<0.001$) and heart disease (4.7% GE and 3.7% PV, $p=0.122$); while in PV were gastropathy (5.1% PV and 1.3% GE, $p<0.001$) and autoimmune diseases (4.3% PV and 2.6% GE, $p=0.011$).

Conclusions

The use of administrative data for tracking the MS comorbidity could help knowledge gaps and need validation using sources as self-report and medical records.

Bibliography

[1] Marrie RA, Miller A, Sormani MP, et al., Recommendations for observational studies of comorbidity in multiple sclerosis. *Neurology* 2016; 86:1446-53.

EFFICACIA E COSTO EFFICACIA DI TRASTUZUMAB PER IL TRATTAMENTO DEL TUMORE GASTRICO METASTATICO: UNO STUDIO DI REAL-WORLD

Roberta Tritto ^{1,2}, Matteo Franchi ^{1,2}, Lorena Torroni ³, Chiara Reno ⁴, Carlo La Vecchia ⁵, Giovanni Corrao ^{1,2}

1 - Centro Nazionale di Ricerca Sanitaria e Farmacoepidemiologia, Milano, Italia

2 - Laboratorio di Ricerca Sanitaria e Farmacoepidemiologia, Dipartimento di Statistica e Metodi Quantitativi, Università di Milano-Bicocca, Milano, Italia

3 - Unità di Epidemiologia e Statistica Medica, Dipartimento di Diagnostica e Sanità Pubblica, Università degli studi di Verona, Verona, Italia

4 - Dipartimento di Scienze Biomediche e Neuromotorie, Alma Mater Studiorum - Università di Bologna, Bologna, Italia

5 - Dipartimento di Scienze Cliniche e di Comunità, Università degli Studi di Milano, Milano, Italia

Obiettivi

Al di fuori del contesto sperimentale,¹ non sono disponibili studi osservazionali sul profilo di efficacia di trastuzumab nel trattamento del tumore gastrico metastatico. Il presente studio ha l'obiettivo di valutare il profilo di efficacia e di costo-efficacia di trastuzumab, rispetto alla chemioterapia tradizionale, in un contesto di reale pratica clinica.

Materiali e Metodi

Utilizzando i database sanitari amministrativi lombardi, è stata selezionata una coorte di pazienti adulti con nuova diagnosi di tumore gastrico metastatico nel periodo 2011-2016. Sulla base del primo trattamento farmacologico ricevuto entro sei mesi dalla diagnosi, i pazienti sono stati classificati come trattati con una terapia a base di trastuzumab o con chemioterapia tradizionale. Nei due gruppi è stata confrontata la sopravvivenza globale e i costi cumulativi medi per paziente, ed è stato calcolato il rapporto incrementale di costo-efficacia (ICER). Le analisi sono state aggiustate per i fattori di confondimento noti e misurabili.

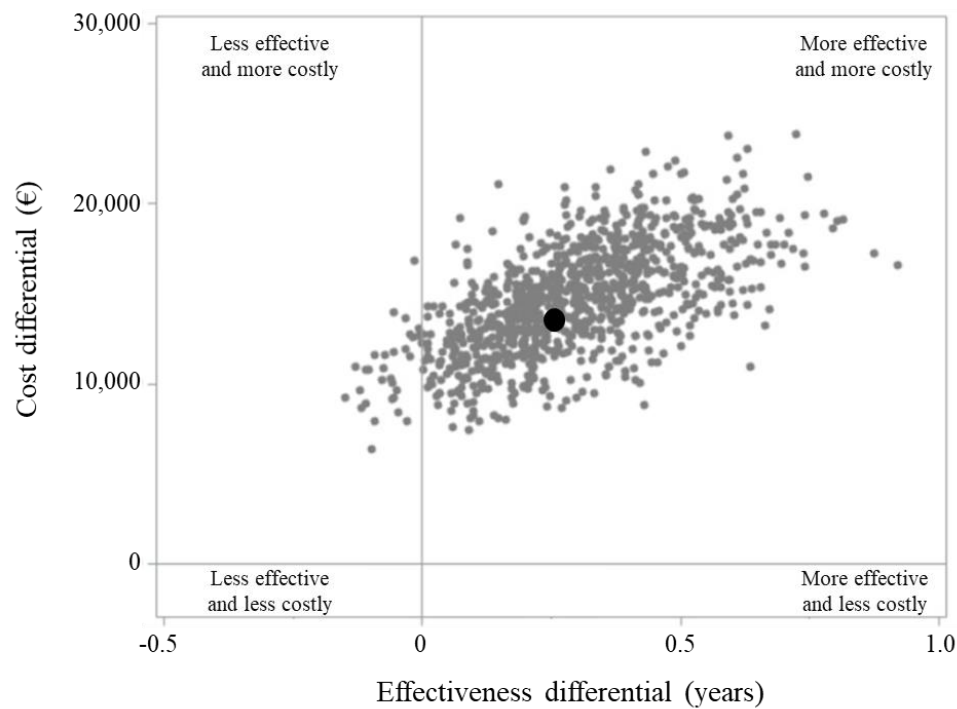
Risultati

Tra i 1,198 pazienti inclusi nella coorte, 87 sono stati trattati con trastuzumab e 1,111 con chemioterapia tradizionale. La sopravvivenza mediana è risultata pari a 10.2 e 7.4 mesi, rispettivamente, nei due gruppi, con una riduzione del rischio di decesso del 27% (IC 95% 7%-43%). I costi cumulativi medi per paziente sono stati, rispettivamente, 39,337 € e 26,504 €. L'ICER è risultato pari a 43,998 € per ogni anno di sopravvivenza guadagnato dal trattamento con trastuzumab (Figura 1).

Discussione

I risultati del presente studio mostrano che il trattamento con trastuzumab è efficace e costo-efficace in un contesto di reale pratica clinica.

Figura 1_Analisi di costo-efficacia del trattamento a base di trastuzumab, rispetto a chemioterapia tradizionale, in una coorte di pazienti con tumore gastrico metastatico.



Referenze

- [1] Bang YJ, Van Cutsem E, Feyereislova A, et al. Trastuzumab in combination with chemotherapy versus chemotherapy alone for treatment of HER2-positive advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer (ToGA): a phase 3, open-label, randomised controlled trial. Lancet. 2010;376(9742):687-97

APPLICATION OF A NEW REGRESSION MODEL FOR THE FORECASTING OF COVID-19 OUTBREAK EVOLUTION ON ITALIAN DATA

Davide Sisti ¹, Ettore Rocchi ¹, Sara Peluso ¹, Stefano Amatori ¹, Margherita Carletti ²

¹ - Department of Biomolecular Sciences, Unit of Biostatistics and Biomathematics, University of Urbino Carlo Bo, Urbino, Italy

² - Department of Pure and Applied Sciences, University of Urbino Carlo Bo, Urbino, Italy

Aim

The novel coronavirus SARS-CoV-2 was first identified in China in December 2019. In just over five months, the virus affected over 4 million people and caused about 300,000 deaths. This study aimed to model new Covid-19 cases/day in Italy using a new curve.

Materials and Methods

A new empirical curve is proposed to model the number of new cases of Covid-19. It resembles a known exponential growth curve, which has a straight line as an exponent, but in the growth curve proposed, the exponent is a logistic curve multiplied for a straight line. This curve shows an initial phase, the expected exponential growth, then rises to the maximum value and finally reaches zero. The exponential growth curve, $N(t) = e^{a(t-b)}$, where $N(t)$ is the number of new Covid-19 infected per day, t is the number of days since the start of registration of the infected; this curve can be rewritten as: $\frac{\ln N(t)}{t-b} = a$. In real epidemics, the exponential growth phase is limited to the first period; after this first phase, there is a peak of new infections, only to see a progressive decrease in new infections, down to zero. The number of new infected can be modeled on a logistic curve, where a decrease until to zero. So, the following equation could be proposed:

$$\frac{\ln N(t)}{t-b} = \frac{a}{1+e^{c(t-d)}}$$

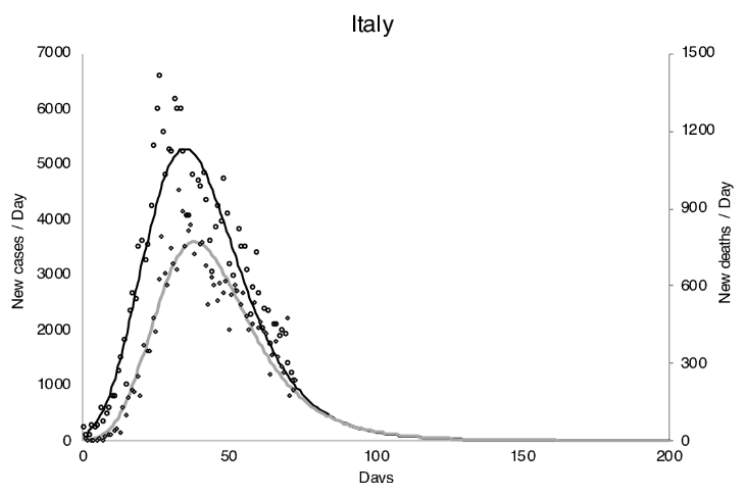
Results

We characterized the epidemic growth patterns for the entire Italian nation and each of the 20 Italian regions. The estimated growth curve has been used to calculate the expected time of the beginning, the time related to peak, and the end of the epidemics. The regression line of new cases per day is in black line, deaths in grey line.

Discussion and conclusion

Our analysis explores the development of the outbreaks in Italy and the impact of the containment measures. It could also be used to check if significant changes occur with respect to this trend, in order to recognize the emergence of new outbreaks and a different mortality trend.

Data obtained are useful to forecast future scenarios and the possible end of the epidemic.



L'USO DEL PROPENSITY SCORE MATCHING NELLE ANALISI DI SOPRAVVIVENZA

Michele Marchioni¹, Annamaria Porreca¹, Borrelli Paola¹, Francesco Radico², Marco Zimarino², Marta Di Nicola¹

1 - Department of Medical, Oral and Biotechnological Sciences, Laboratory of Biostatistics, University "G. d'Annunzio"; Chieti-Pescara

2 - Institute of Cardiology "G. d'Annunzio" University Chieti-Pescara, Chieti, Italy

Obiettivi

Negli ultimi anni si è assistito ad una rapida diffusione dell'uso dei metodi basati sul propensity score nell'analisi degli studi osservazionali, in particolar modo se retrospettivi [1]. Tra tutti i metodi disponibili, il propensity score matching (PSM) è uno dei più utilizzati per controllare il possibile bias di selezione insito nel disegno di questi studi. Grazie al PSM soggetti simili tra di loro vengono appaiati in coppie simili per caratteristiche confondenti scelte a priori. Poiché i soggetti all'interno di ciascuna coppia non possono essere considerate indipendenti, ma come cluster, è necessario tenere in considerazione questa loro relazione al momento dell'analisi [2]. Purtroppo in alcuni studi è necessario un ulteriore controllo di alcuni confondenti o lo studio dell'effetto di ciascun trattamento all'interno di sottogruppi definiti a priori. Nel presente studio abbiamo valutato l'effetto delle emotrasfusioni dopo impianto valvolare aortico trans-catetere (TAVI) in una coorte multicentrica dopo PSM. Abbiamo inoltre rivalutato l'effetto delle emotrasfusioni in diversi sottogruppi, definiti a priori, sulla base dei livelli di emoglobina post-operatoria e delle complicanze chirurgiche.

Materiali e Metodi

Tutte le analisi sono state condotte all'interno del registro multicentrico TRITAVI (Transfusion Requirements in Transcatheter Aortic Valve Implantation). Questo registro include 2587 pazienti che hanno eseguito una TAVR trans-femorale. L'outcome di interesse era la mortalità a 30 giorni. Al fine di ridurre il bias di selezione ed il possibile effetto confondente è stato utilizzato il PSM per accoppiare ciascun paziente sottoposto ad emotrasfusione post-TAVR con uno con caratteristiche simili. Il propensity score è stato stimato per ciascun paziente utilizzando un modello di regressione logistica. Le variabili selezionate erano tutte variabili pre-operatorie associate ad un più elevato rischio di emotrasfusione post-operatoria o erano distribuite iniquamente tra i due gruppi. I pazienti sono stati quindi stratificati a seconda dell'esecuzione dell'emotrasfusione. Il PSM è stato fatto 1:1 utilizzando il nearest-neighbor matchin senza replacement (utilizzando come caliper la massima deviazione standard per il logit del propensity score <0.2). Le covariate sono state considerate bilanciate se la SMD era ≤ 0.1 [3]. La stima dell'effetto delle emotrasfusioni sull'outcome primario è stata fatta con modelli di regressione di Cox con cui sono stati stimati gli hazard ratio (HR) ed il loro intervallo di confidenza al 95%. Data la natura matched della coorte dopo PSM la stima robust sandwich è stata utilizzata per ricavare l'errore standard ed in conseguenza gli intervalli di confidenza. Poiché il log-rank test non è raccomandato in questo tipo di analisi abbiamo utilizzato il test di Wald [2].

Le analisi descritte sono state eseguite in una coorte naive e ripetute in sottogruppi clinicamente importanti. Infatti, una determinante fondamentale nell'esecuzione delle trasfusioni, non determinabile pre-operatoriamente è data dai livelli di emoglobina post-operatoria (definiti come emoglobina <7.5 , $7.5-9.5$ e >9.5 g/dL), in base alla riduzione di emoglobina (definita come differenza tra emoglobina pre e post-operatoria <3 e ≥ 3 g/dL). Inoltre un ulteriore sottogruppo è stato definito dall'assenza di complicanze post-operatorie. In ciascun sottogruppo è stato ripetuto il PSM al fine di ottenere sempre coppie simili per caratteristiche di base.

Il PSM è stato eseguito con il pacchetto R MatchIt. Tutte le analisi sono state eseguite utilizzando R Statistical Software (versione 4.0.0.; R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria). Tutti i p-value erano a due code ed un p-value <0.05 è stato considerato statisticamente significativo.

Risultati

Dopo PSM 421 coppie di pazienti (trasfusi vs. non trasfusi) sono state analizzate. Non sono state riscontrate differenze significative per le covariate utilizzate per eseguire il PSM e nelle principali caratteristiche pre-operatorie (SMD <0.1 per tutte le covariate). Prima del PSM l'esecuzione della trasfusione era associato ad un aumentato rischio di mortalità a 30 giorni (HR: 2.07; 95%CI: 1.33-3.24, $p=0.001$). Dopo PSM abbiamo ottenuto risultati molto simili, sebbene con intervalli di confidenza più ampi (HR: 2.07; 95%CI: 1.06-4.05, $p=0.034$). Nell'analisi per sottogruppi dopo PSM non venivano evidenziate differenze significative nei tassi di mortalità a 30 giorni tra i diversi sottogruppi come evidenziato in tabella 1.

Discussioni

I nostri risultati hanno evidenziato come nella popolazione originale i pazienti sottoposti ad emotrasfusione hanno un rischio di mortalità più alto statisticamente significativo. Ciononostante, anche se questo rischio era riscontrabile anche in alcuni sottogruppi non si evidenziava più dopo aver controllato per i diversi confondenti per mezzo del PSM. Questi risultati sono di grande importanza perché evidenziano l'importanza del bias di selezione anche all'interno di sottogruppi ad alto rischio per emotrasfusione. Infatti, l'emotrasfusione in questi sottogruppi potrebbe aumentare il rischio di mortalità a 30 giorni, cosa che non viene confermata dopo aver controllato le analisi.

Conclusioni

L'uso di emotrasfusioni è associato con un rischio maggiore di mortalità a 30 giorni, non direttamente correlato ai livelli di emoglobina. Ciononostante il loro effetto in soggetti ad alto rischio, definiti in base ai livelli di emoglobina ed alle complicanze post-operatorie, dovrebbe essere ulteriormente chiarito in futuri studi.

Tabella 1_ Risultati prima e dopo propensity score matching nella popolazione generale e nei diversi sottogruppi

Sottogruppi	Pre-propensity score matching		Post-propensity score matching	
	Hazard Ratio (95%CI)	p-value	Hazard Ratio (95%CI)	p-value
Popolazione originale	2.07 (1.33-3.24)	0.001	2.07 (1.06-4.05)	0.034
Emoglobina post-operatoria				
<7.5 g/dl	1.99 (1.17-3.37)	0.011	2.13 (0.51-8.90)	0.301
7.5-9.5 g/dl	1.07 (0.57-2.02)	0.840	1.08 (0.45-1.89)	0.829
> 9.5 g/dl	4.89 (2.13-11.2)	<0.001	7.22 (0.87-60.10)	0.067
Riduzione emoglobina				
<3 g/dl	2.53 (1.44-4.47)	0.001	1.97 (0.83-4.69)	0.127
≥3 g/dl	1.27(0.61-2.64)	0.530	0.8 (0.37-1.90)	0.668
Pazienti senza complicanze	2.47 (1.31-4.68)	0.005	0.92 (0.43-2.01)	0.844

Bibliografia

- [1] Zhang Z, Kim HJ, Lonjon G, Zhu Y. Balance diagnostics after propensity score matching. Ann Transl Med [Internet]. 2019 [cited 2019 Mar 10];7. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6351359/>
- [2] Deb S, Austin PC, Tu JV, Ko DT, Mazer CD, Kiss A, et al. A Review of Propensity-Score Methods and Their Use in Cardiovascular Research. Can J Cardiol. 2016;32:259–65.
- [3] Austin PC. Balance diagnostics for comparing the distribution of baseline covariates between treatment groups in propensity-score matched samples. Stat Med. 2009;28:3083–107.

AUDIT OF D2 LYMPHADENECTOMY FOR GASTIC CANCER AT EUROPEAN SPECIALIST CENTRES

Torroni L¹., Bencivenga M²., Mengardo V²., Sacco M²., Allum W.H.³ de Manzoni G² and Verlato G¹.

1 - Unit of Epidemiology & Medical Statistics, Dept. of Diagnostics & Public Health, University of Verona, Verona, Italy

2 - Unit of General and Upper GI Surgery, University of Verona, Verona, Italy

3 - Department of Upper Gastrointestinal Surgery, Royal Marsden Hospital, London, UK

Obiettivi

La linfadenectomia estesa (D2) è la procedura standard nel trattamento chirurgico del cancro gastrico. Lo scopo dello studio è analizzare nell'approccio chirurgico utilizzato in Europa e confrontarlo con le linee guida giapponesi [1]. Osservando la "real-practice", si vorrebbe suggerire un miglioramento dell'approccio standard per future linee guida.

Materiali e Metodi

Lo studio è composto da due parti. Nella prima chirurghi esperti, provenienti da 15 centri europei ad alto volume, sono stati invitati a compilare un questionario dove veniva richiesto di indicare la procedura di linfadenectomia più idonea in diversi scenari clinici. La seconda parte dello studio riguardava i dati retrospettivi di 381 gastrectomie, eseguite nel 2015 dai chirurghi partecipanti allo studio.

Risultati

Negli scenari clinici ipotetici, la scelta chirurgica è stata influenzata dalla stadiazione tumorale e, in misura minore, dalla sede e dall'istotipo. Nella real-practice delle gastrectomie, un numero adeguato di linfonodi (almeno 15) veniva rimosso nel 97% dei casi con linfadenectomia D2. Il numero di linfonodi rimossi in D2 variava con valori mediani compresi tra 17 e 35 tra i vari centri ($p < 0,001$). La procedura D2 era utilizzata quasi sempre nei tumori a istologia mista (80%) o diffusa (78%) in misura minore nei casi di tipo intestinale (69%) ($p = 0,016$).

Conclusioni

Nonostante la linfadenectomia D2 sia la procedura standard in quasi tutti i centri partecipanti, esiste in Europa un'ampia variabilità nel numero dei linfonodi asportati e nelle stazioni linfonodali coinvolte. L'istologia tumorale, inoltre, sembra uno dei motivi che influenza la scelta dell'estensione della procedura, anche se non è una variabile considerata dalle linee guida.

Bibliografia

[1] Association Japanese Gastric Cancer. Japanese gastric cancer treatment guidelines 2010 (ver.3).Gastic Cancer.2011;14:113-23.

INCERTEZZA DEI RISULTATI OTTENUTI IN META-ANALISI DI STUDI OSSERVAZIONALI: IL CASO DEI FARMACI ANTINAUSEA ASSUNTI IN GRAVIDANZA.

Biffi Annalisa^{1,2}, Rea Federico^{1,2}, Locatelli Anna^{3,4}, Cetin Irene^{5,6}, Filippelli Amelia^{1,7}, Corrao Giovanni^{1,2}

1 - Centro Nazionale di Healthcare Research & Pharmacoepidemiology, Milano, Italia

2 - Unità di Biostatistica, Epidemiologia e Sanità Pubblica, Dipartimento di Statistica e Metodi Quantitativi, Università di Milano-Bicocca, Milano, Italia

3 - Dipartimento di Medicina e Chirurgia, Università di Milano-Bicocca, Milano, Italia

4 - Dipartimento di Ostetricia e Ginecologia, Ospedale San Gerardo, Monza, Italia

5 - Scienze biomediche e cliniche 'Luigi Sacco', Università di Milano, Milano, Italia

6 - ASST Fatebenefratelli Sacco, Milano, Italia

7 - Dipartimento di Medicina e Chirurgia, Università di Salerno, Salerno, Italia

Obiettivi

Un recente studio osservazionale ha evidenziato un'associazione tra uso di doxilamina+piridossina nel primo trimestre di gravidanza e rischio di malformazioni congenite neonatali [1]. Dal momento che i dati pubblicati in precedenza non supportavano un'associazione causale, è stata condotta una meta-analisi per illustrare come le misclassificazioni differenziali dell'esposizione e dell'outcome possano condurre a conclusioni distorte.

Materiali e Metodi

È stata realizzata una ricerca in letteratura (Medline) di studi osservazionali, calcolando gli odds ratio (OR) e intervalli di confidenza (IC 95%) con il modello a effetti casuali. Inoltre, una *probabilistic sensitivity analysis* ha valutato l'estensione della misclassificazione differenziale richiesta per annullare l'associazione osservata.

Risultati

Sono stati identificati 19 studi, con OR=1,25 (1,08-1,44) per le malformazioni del sistema nervoso. Applicando per l'esposizione e l'outcome un fattore di bias di 0,95 (la specificità dell'esposizione tra i casi era del 5% inferiore rispetto ai controlli) e 1,12, (la sensibilità dell'outcome tra gli esposti era del 12% maggiore che tra i non esposti), l'OR diventa rispettivamente 1,13 (0,99-1,29) e 1,17 (0,99-1,38).

Discussioni

Diverse ragioni suggeriscono di interpretare con molta cautela i risultati di Bérard et al., tra cui: (i) la chiusura del tubo neurale avviene nelle prime settimane di gravidanza, quando la somministrazione di antiemetici è poco plausibile, (ii) nessuna riduzione nell'incidenza di esiti si è osservata durante il ritiro del farmaco negli USA.

Conclusioni

Le allarmanti conclusioni dello studio di Bérard non dovrebbero seriamente interferire con la buona pratica medica, data la suscettibilità a numerose fonti di bias oltre che alla mancanza di plausibili meccanismi biologici.

Bibliografia

- [1] Bérard A et al. New evidence for concern over the risk of birth defects from medications for nausea and vomiting of pregnancy. J Clin Epidemiol 2019;116:39–48

AN ECOLOGICAL STUDY ASSESSING THE ROLE OF SOCIOECONOMIC AND ENVIRONMENTAL FACTORS ON COVID-19 INCIDENCE AND EXCESS ALL-CAUSE MORTALITY IN LOMBARDY, ITALY

Elena de Angelis^{1†}, Stefano Renzetti^{2†}, Marialuisa Volta^{3,4}, Francesco Donato⁵, Stefano Calza², Donatella Placidi⁶, Roberto G Lucchini^{6,7*}, Matteo Rota²

† These authors contributed equally: Elena de Angelis and Stefano Renzetti.

1. Department of Information Engineering, University of Brescia, Via Branze 38, 25123, Brescia, Italy

2. Department of Molecular and Translational Medicine, University of Brescia, Viale Europa 11, 25123, Brescia, Italy.

3. Department of Mechanical and Industrial Engineering, University of Brescia, Via Branze 38, 25123, Brescia, Italy.

4. B+LabNet - Environmental Sustainability Lab, University of Brescia, Via Branze 45, 25123, Brescia, Italy.

5. Department of Medical and Surgical Specialties, Radiological Sciences and Public Health, Unit of Hygiene, Epidemiology, and Public Health, University of Brescia, Viale Europa 11, 25123, Brescia, Italy.

6. Department of Medical and Surgical Specialties, Radiological Science and Public Health, University of Brescia, Viale Europa 11, 25123, Brescia, Italy.

7. School of Public Health, Florida International University, Miami, Florida, USA.

Aims

We carried out an ecological study to investigate the role of demographic, socioeconomic and community variables, meteorological factors and environmental particulate matter (PM) concentrations on COVID-19 incidence and excess in all-cause mortality between March and April 2020 in Lombardy, the epicentre of the first wave of COVID-19 in Italy.

Material and Methods

Municipality-level data were retrieved from publicly available databases. Both historical and recent PM10 and PM2.5 concentrations were considered, the former including winter and yearly measures in 2016-2019, and the latter including recent (Nov-Dec 2019) and pre-lockdown (Jan-Feb 2020) exposure. Negative binomial random-intercept mixed regression models were fitted to test the effect of the covariates on the incidence rate ratios (IRRs) and standardized mortality ratios (SMR).

Results

1,439 out of 1,507 (95%) municipalities in Lombardy, leading to a total of 61,377 COVID-19 cases and 40,401 all-causes deaths collected from February 20th to April 30th 2020, were included in the analysis. Recent PM10 and pre-lockdown PM2.5 were associated with a 6% (IRR, 1.06, 95% confidence interval [CI], 1.00 – 1.11) and 18% (IRR, 1.18, 95% CI, 1.12-1.24) increase in COVID-19 incidence rate, respectively. No associations were found between historical PM exposure and COVID-19 incidence and between any measure of PM exposure and all-cause mortality (Table 1).

Discussion

The results of our study suggest that PM10 and PM2.5 recent exposure, together with various socio-economic, community and meteorological variables, may contribute to the development of COVID-19 pandemic, in agreement with previously published ecological studies (1,2).

Conclusion

Environmental exposure to air pollution is expected to increase in autumn. Social distancing prevention measures and public health interventions for better air pollution control may contribute to reduce the global burden of COVID-19.

Table 1_Model effect estimates on multivariable negative binomial mixed effect models to assess the associations between demographic, socioeconomic and community variables, meteorological factors and environmental PM concentrations and COVID-19 incidence and excess in all-cause mortality in Lombardy in March and April 2020.

	IRR* (95% CI)	p-value	SMR* (95% CI)	p-value
Demographic, socioeconomic and community variables*				
High to low education ratio	0.88 (0.83 – 0.93)	<0.01	0.82 (0.78 – 0.86)	<0.01

Percentage of private mobility use	0.91 (0.87 – 0.94)	<0.01	0.97 (0.94 – 1.01)	0.10
Number of beds in nursing homes (> 80 vs 0)	1.50 (1.34 – 1.68)	<0.01	1.27 (1.16 – 1.38)	<0.01
Distance to the closest hospital (meters)	0.91 (0.87 – 0.95)	<0.01	0.98 (0.94 – 1.01)	0.23
Number of employees in bars, restaurants and mobile catering activities per capita (per 1000 inhabitants)	1.13 (1.03 – 1.24)	<0.01	1.13 (1.04 – 1.22)	<0.01
Number of employees in sports, entertainment and fun activities per capita (>0.9 vs ≤0.4 per 1000 inhabitants)	1.13 (1.03 – 1.24)	<0.01	1.12 (1.03 – 1.21)	<0.01
Meteorological factors*				
Winter (Feb-Apr 2020) average temperature (°C)	0.89 (0.85 – 0.94)	<0.01	0.91 (0.87 – 0.95)	<0.01
Winter (Feb-Apr 2020) average humidity (%)	1.73 (1.65 – 1.82)	<0.01	1.36 (1.31 – 1.42)	<0.01
Estimates of recent and historical environmental PM concentrations*				
Recent (Nov-Dec 2019) PM2.5 (µg/m³)†	1.01 (0.96 – 1.05)	0.82	0.99 (0.95 – 1.03)	0.55
Recent (Nov-Dec 2019) PM10 (µg/m³)†	1.06 (1.00 – 1.11)	0.04	0.99 (0.95 – 1.03)	0.60
Historical winter PM2.5 (µg/m³)§	0.95 (0.89 – 1.01)	0.11	0.95 (0.90 – 1.01)	0.08
Historical yearly PM2.5 (µg/m³)	0.97 (0.90 – 1.04)	0.38	0.95 (0.89 – 1.01)	0.11
Historical winter PM10 (µg/m³)§	0.97 (0.91 – 1.04)	0.39	0.95 (0.91 – 1.00)	0.07
Historical yearly PM10 (µg/m³)	0.98 (0.92 – 1.05)	0.63	0.93 (0.88 – 0.99)	0.01
Pre-lockdown estimates of environmental PM concentrations*				
Pre-lockdown (Jan-Feb 2020) PM2.5 (µg/m³)‡	1.18 (1.12 – 1.24)	<0.01	1.03 (0.99 – 1.08)	0.19
Pre-lockdown (Jan-Feb 2020) PM10 (µg/m³)‡	1.06 (0.96 – 1.07)	0.68	0.92 (0.88 – 0.96)	<0.01

*Adjusted by weeks since first COVID-19 case report (a proxy for epidemic stage), population size, population density, masculinity ratio, percent of population over 75 years old, average family size, house crowding index, IRPEF per capita, number of employees in health and social assistance activities per capita.

†IRR and reported SMR estimates for these variables were those of the model including recent (Nov-Dec 2019) PM2.5 concentration.

‡Estimates of PM concentrations for the previous year are released by ARPA Lombardia starting from June 30th of the current year.

§Pre-lockdown estimates of Jan-Feb 2020 PM concentrations are to be considered provisional until the completion of the measurement validation process by ARPA Lombardia, which is carried out starting from June 30th of the following year.

§Historical PM concentrations referred to the winter period ranging from November to February 2016-2019.

*One only environmental PM variable included in the multivariable model at a time.

Abbreviations: ARPA, Agenzia Regionale Protezione Ambiente; CI, Confidence Interval; IRPEF, Imposta Regionale Persone Fisiche; IRR, Incidence Rate Ratio; PM, Particulate Matter; SMR, Standardized Mortality Ratio.

References

- [1] Wu X, Nethery RC, Sabath BM, et al. Exposure to air pollution and COVID-19 mortality in the United States: A nationwide cross-sectional study. Preprint. medRxiv. 2020;2020.04.05.20054502. Published 2020 Apr 7. doi:10.1101/2020.04.05.20054502
- [2] Liang D, Shi L, Zhao J, et al. Urban Air Pollution May Enhance COVID-19 Case-Fatality and Mortality Rates in the United States. Preprint. medRxiv. 2020;2020.05.04.20090746. Published 2020 May 7. doi:10.1101/2020.05.04.20090746

A CLUSTERING APPROACH TO IMPROVE THE MANAGEMENT OF CHRONIC THYROID NODULES WITH INDETERMINATE CYTOLOGY

Alessandra Cartocci¹, Marco Capezzone², Maria Grazie Castagna²

1 - Department of Medical Biotechnologies, University of Siena, Italy

2 - Endocrinology Unit, Department of Medical, Surgical and Neurosciences, University of Siena, Italy

Aim

Thyroid nodule is one of the most common chronic diseases in endocrinological patients [1]. Ultrasonography and malignancy risk scores improve decision-making, but in indeterminate thyroid nodules, the usefulness of this approach may be reduced [2].

The aim of this pilot study is to identify prognostic features to improve pre-surgical diagnosis of nodules with indeterminate cytology.

Materials and methods

Database consists of 92 nodules with indeterminate cytology and histological diagnosis.

In order to improve the cytological indications, a hierarchical cluster analysis based on the average linkage method was performed, the result of which was integrated in a stepwise logistic regression (RLS) with histology as outcome. The diagnostic accuracy has been evaluated through the area underlying the ROC curve (AUC).

Results

The only variable in the final RLS model, which significantly added to the high/low cytological risk, was the mutation occurrence.

A hierarchical classification with 3 clusters, added to the SLR with age at onset, mutation and high/low-risk cytology, significantly improved the diagnostic accuracy (90.2%, IC:0.84-0.96).

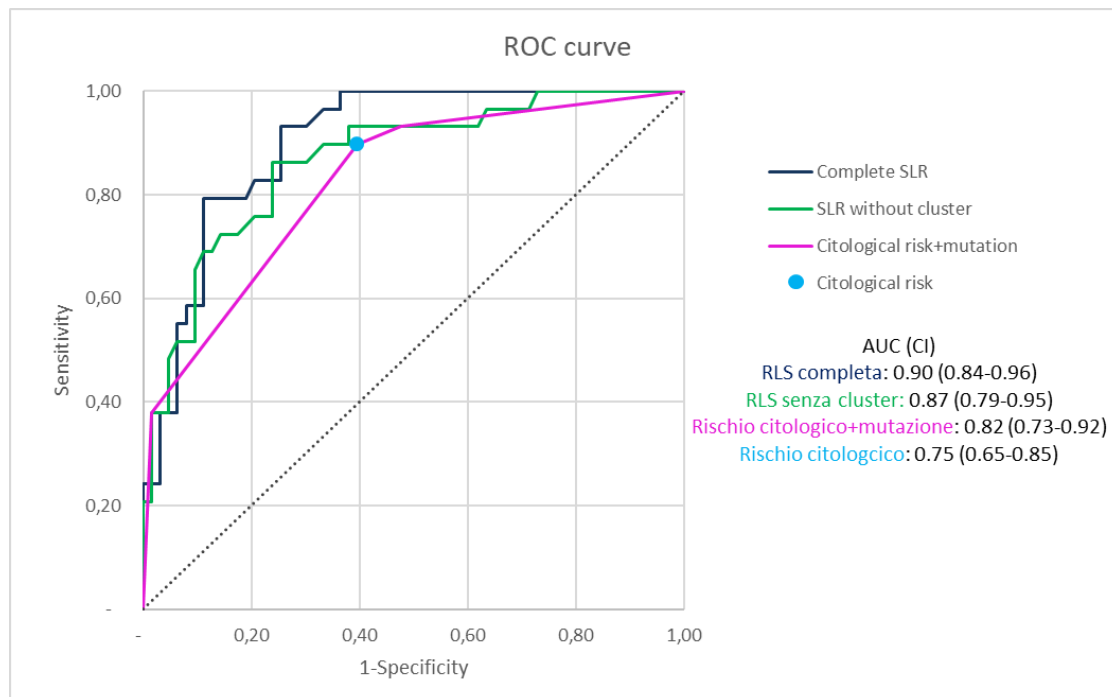
Discussion

Although the small sample size, also due to intrinsic clinical reasons, the proposed clustering approach seems to significantly increase the diagnostic performance when compared to the guidelines.

Conclusion

Our pilot study shows an improvement in the knowledge and management of this type of chronic disease. Confirmations from studies with a larger number of cases are necessary.

Figure 1_ROC curves of complete SLR (age at onset, cytological risk, mutation and cluster), RLS with all variables except cluster, RLS with cytological risk and mutation only, cytological risks only.



Bibliography

- [1] De Koster EJ, de Geus-Oei LF, Dekkers OM, et al. Diagnostic Utility of Molecular and Imaging Biomarkers in Cytological Indeterminate Thyroid Nodules. *Endocr Rev.* 2018;39:154-191.
- [2] Durante C, Grani G, Lamartina L, et al. The Diagnosis and Management of Thyroid Nodules: A Review. *JAMA.* 2018;319:914-924.

APPROPRIATEZZA DELLE CURE DEI PAZIENTI CON DISTURBO SCHIZOFRENICO E AFFETTIVO IN LOMBARDIA

Melania Leogrande^{1,2}, Matteo Monzio Compagnoni^{1,2}, Emiliano Monzani³, Antonio Lora^{2,4}, Giovanni Corrao^{1,2}

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

2- *National Centre for Healthcare Research and Pharmacoepidemiology, University of Milano-Bicocca, Milan, Italy*

3- *Department of Mental Health and Addiction Services, ASST Bergamo Ovest, Bergamo, Italy*

4- *Department of Mental Health and Addiction Services, ASST Lecco, Lecco, Italy*

Obiettivo

Valutare la qualità della cura ricevuta dai pazienti affetti da schizofrenia e da disturbi affettivi in Lombardia e identificare i predittori di un trattamento adeguato.

Metodi

Sono stati reclutati i pazienti adulti affetti da disturbo schizofrenico o affettivo, residenti in Lombardia, che nel 2015 avessero avuto almeno un contatto con le strutture dei Dipartimenti di Salute Mentale. È stata valutata l'adeguatezza del trattamento ricevuto nell'anno successivo alla data del primo contatto utilizzando il concetto di trattamento minimo adeguato (TMA) [1,2]. I determinanti del ricevere il TMA sono stati individuati tramite un modello di regressione multilivello log-binomiale.

Risultati

La coorte include 74'659 pazienti con disturbo mentale grave: 34'387 affetti da schizofrenia, 36'045 da depressione e 12'755 da disturbo bipolare. Il 47% dei pazienti inclusi ha ricevuto un TMA; il 38% dei pazienti depressi, 51% dei bipolari, 55% degli schizofrenici. Rispetto ai pazienti depressi, quelli con disturbo bipolare e schizofrenico hanno una maggiore probabilità di ricevere un TMA ($RR=1.20$ e $RR=1.23$, rispettivamente). I pazienti più anziani e quelli che vivono da soli hanno meno probabilità di ricevere un TMA, contrariamente ai pazienti con un grado di istruzione superiore o un'occupazione stabile.

Discussioni

Rispetto a uno studio condotto in Lombardia nel 2007 [1], si evidenzia un miglioramento della cura erogata solamente per i pazienti schizofrenici.

Conclusioni

La qualità della cura erogata ai pazienti con disturbo mentale grave è ancora insufficiente.

Tabella 1_Probabilità di ricevere cure appropriate nell'intera coorte e secondo il tipo di disturbo mentale. Lombardia, 2015.

	Intera coorte (N=74659)	Disturbo Depressivo (N=32824)	Disturbo Bipolare (N=10639)	Disturbo Schizofrenico (N=31196)
Psicoterapia				
Almeno una sessione	24682 (33.1%)	11678 (35.6%)	3686 (34.6%)	9318 (29.9%)
Trattamento farmacologico				
Almeno un farmaco	61340 (82.2%)	24883 (75.8%)	8896 (83.6%)	27561 (88.3%)
Almeno 2 mesi coperti	54634 (73.2%)	21499 (65.5%)	7906 (74.3%)	25229 (80.9%)
Visite psichiatriche				
Almeno una	63063 (84.5%)	25846 (78.7%)	9500 (89.3%)	27717 (88.8%)
Almeno 4	39102 (52.4%)	13730 (41.8%)	6394 (60.1%)	18978 (60.8%)
Psicoterapia minima adeguata	6954 (9.3%)	2802 (8.5%)	929 (8.7%)	3223 (10.3%)
Farmacoterapia minima adeguata	33531 (44.9%)	10936 (33.3%)	5424 (51.0%)	17171 (55.0%)
Trattamento minimo adeguato	35010 (46.9%)	12415 (37.8%)	5424 (51.0%)	17171 (55.0%)

Bibliografia

- [1] Lora A, et al. Adequacy of treatment for patients with schizophrenia spectrum disorders and affective disorders in Lombardy, Italy. *Psychiatric Services*, 2011;62:1079-84
- [2] Wang PS, et al. Twelvemonth use of mental health services in the United States: results from the National Comorbidity Survey Replication. *Archives of General Psychiatry* 2005; 62:629–640

OVERCROWDING IN EMERGENCY DEPARTMENTS (ED): A FRAILTY COMPETING RISKS MODEL TO ANALYZE DISCHARGE AND HOSPITALIZATION IN 20 SICILIAN EDS.

Marco Enea¹, Massimo Attanasio², Salvatore Battaglia²

1 - Department of Health Promotion, Mother and Child Care, Internal Medicine and Medical Specialties - University of Palermo, Italy

2 - Department of Economics, Business, and Statistics – University of Palermo, Italy.

Aims

The Emergency Department (ED) overcrowding has become more and more prevalent throughout the nation in recent years. Severe overcrowding was usually associated to insufficient ED personnel and lack of beds in the hospital wards. Both issues negatively affect patient care outcomes, including increased length of stay (LoS) at EDs, number of patients who left without being seen and other factors [1]. The aim is to provide “good” quantitative information to the EDs’ heads in order to develop processes able to systematically address high ED volumes.

Methods

We analyze a systematic random sample of 11,214 entries in 20 Sicilian EDs in 2019. The entries with leave time not available are excluded from sampling. We apply a frailty competing risks model for the LoS with two endpoints: the discharge and the hospitalization. The regression setting accommodates for several patient-level and ED-level covariates with an extra frailty component referred to the ED. The estimation procedure is conducted applying the H-likelihood to the cause-specific Cox model in order to get “good” estimates in presence of the frailty component [2].

Results

Factors as pathology (according to the ICD-9 classification), age, arrival time (hour, day, month) and arrival mode to the ED have an effect on the risk of being discharged or hospitalized. The predicted CIFs show the probability, along time, of being discharged or hospitalized according to specific profiles. Further, the frailty component is significative, showing as several factors associated to the single ED are still a random component.

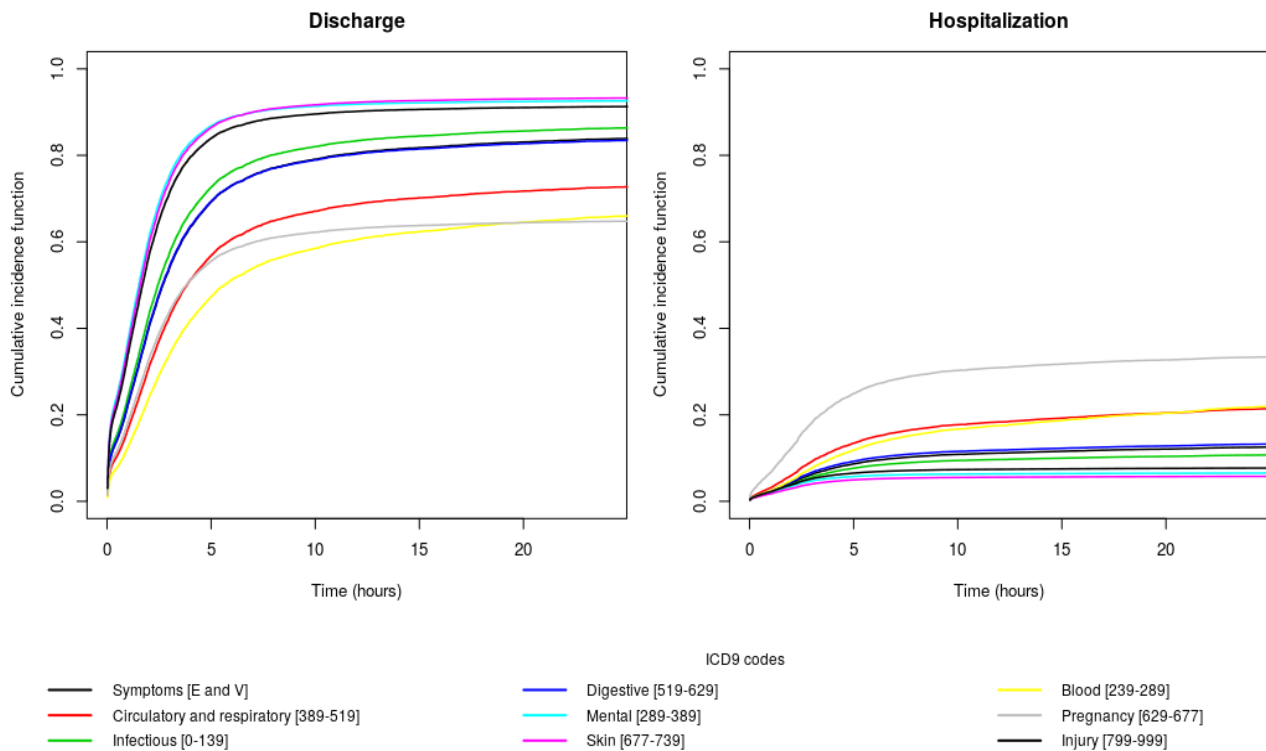
Discussion

The competing risks frailty model provides a novel tool to address whether patient-level or ED-level covariates are good predictors of the LoS with respect to the endpoints, taking into account for heterogeneity among EDs. One limitation of this approach is that the covariates effect on hazards cannot be directly interpreted in terms of CIFs [3]. In a prediction setting, assessing the sub-distribution hazard model [4] could provide the “direct” effect of estimates on the CIFs.

Conclusions

Our findings provide quantitative and timely information to the EDs in order to analyze the bottlenecks causing overcrowding. An important risk factor for overcrowding is the pathology, as the CIFs associated to the nine ICD9 categories show very different patterns.

Figure 1_Predicted cumulative incidence functions (CIFs) of Discharge and Hospitalization for 9 ICD9 categories. Entries come from a median effect ED. The pathology labelled as "Symptoms [E and V]" is the reference level. Reference categories for the other factors are: gender: Female, month: January, day: Monday, arrival hour: 06:00-12:00 AM , arrival mode: autonomously.



References

- [1] PHILLIPS, J. Laureano, et al. Overcrowding and its association with patient outcomes in a median-low volume emergency department. *Journal of clinical medicine research*, 2017, 9.11: 911.
- [2] HA, Il Do, et al. Frailty modelling for survival data from multi-centre clinical trials. *Statistics in Medicine*, 2011, 30.17: 2144-2159.
- [3] AUSTIN, Peter C.; FINE, Jason P. Practical recommendations for reporting Fine-Gray model analyses for competing risk data. *Statistics in medicine*, 2017, 36.27: 4391-4400.
- [4] FINE, Jason P.; GRAY, Robert J. A proportional hazards model for the subdistribution of a competing risk. *Journal of the American statistical association*, 1999, 94.446: 496-509.
- [5] BATTAGLIA. Sovraffollimento nei Pronto Soccorso siciliani: Modello a rischi competitivi. *Tesi di laurea Magistrale in Scienze Statistiche ed Economiche. Università degli studi di Palermo*. Tutor: Prof. Massimo Attanasio.

MULTI-CLASS ARRHYTHMIA CLASSIFICATION USING NEURAL NETWORKS

Nicolò Cosimo Albanese¹, Corrado Lanera¹

1 - Unit of Biostatistics, Epidemiology and Public Health, Department of Cardiac, Thoracic, Vascular Sciences and Public Health, University of Padova. This study was developed as project work for the "Master in Machine Learning and Big Data for precision medicine and biomedical research" organized by the university in the Academic Year 2019/2020.

Objectives

The objective of this study is to reproduce state-of-the-art performances in the task of the multi-class classification of heart arrhythmias, investigating different CNN and LSTM Neural Networks on an electrocardiogram (ECG) recording data set [1,2], to finally identify a lightweight model suitable for deployment in a real-time scenario on a mobile device (e.g. smartwatch).

Materials and methods

The data set used is a pre-processed version of the MIT-BIH Arrhythmia Database [1] used for a study on the subject of multi-class arrhythmia classification [3], and it consists of 109446 beats, labeled with one of the five AAMI classes [4]. The training procedure was performed applying a 5-fold cross-validation procedure on the entire data set, with randomly selected folds, repeating the procedure multiple times for each model (CNN, LSTM) to assess performances variability.

Results

The comparison of the validation performances led to the selection of the CNN 1-layer model as best candidate, with a balanced F1 score of 0.929 ± 0.005 . The model also had a training time of $2h:11min \pm 1min$, a size of $17.68 \pm 1MB$ and a prediction time of $154ms \pm 15ms$.

Discussion

The balanced F1 score of our proposed model is comparable or superior to the one of other studies [5:10] on the matter of multi-class arrhythmia classification, as shown in Figure 1:

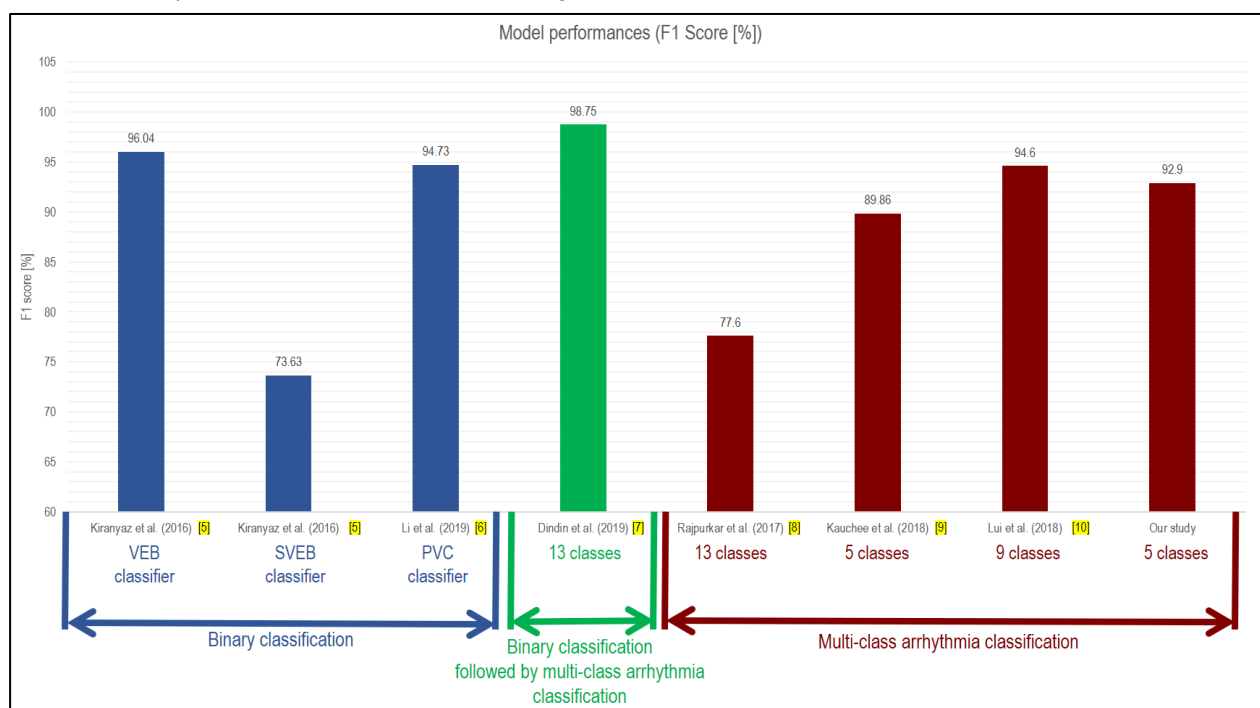


Figure 1_Performances of other studies that addressed the challenge of ECG classification.

Moreover, the size of the model and prediction time make the candidate suitable for an application on a real-time setting on a portable device. Nevertheless, further investigation is needed to address the models' hyper-parameter tuning and performance evaluation on a new blind test set.

Conclusion

In this study we presented promising results on the task of multi-class arrhythmia classification, discussing a lightweight model with state-of-the-art performances suitable for a real-time application on a mobile device.

Bibliography

- [1] G.B. Moody et Al., "The impact of the MIT-BIH Arrhythmia Database", IEEE Eng in Med and Biol, 2001, 20(3):45-50.
- [2] Kaggle, 2018, available online: <https://www.kaggle.com/shayanfazeli/heartbeat>
- [3] M. Kachuee et Al., "ECG Heartbeat Classification: A Deep Transferable Representation", 2018, 443-444. 10.1109/ICHI.2018.00092.
- [4] A. for the Adv of Med Instr et Al., "Testing and reporting performance results of cardiac rhythm and ST segment measurement algorithms," ANSI/AAMI EC38, vol. 1998.
- [5] S. Kyranyaz et Al., "Real-Time Patient-Specific ECG Classification by 1-D Convolutional Neural Networks", IEEE Transactions on Biomedical Engineering, 2016, Vol. 63, No. 3.
- [6] J. Li, "Detection of Premature Ventricular Contractions Using Densely Connected Deep Convolutional Neural Network with Spatial Pyramid Pooling Layer", 2018.
- [7] M. Dindin et Al., "Topological Data Analysis for Arrhythmia Detection through Modular Neural Networks", In: Goutte C., Zhu X. (eds) Advances in Artificial Intelligence. Canadian AI 2020, Lecture Notes in Computer Science, 2020, vol 12109, Springer, Cham.
- [8] P. Rajpurkar et Al., "Cardiologist-Level Arrhythmia Detection with Convolutional Neural Networks", 2017, arXiv: 1707.01836.
- [9] M. Kachuee et Al., "ECG Heartbeat Classification: A Deep Transferable Representation", 2018, 443-444. 10.1109/ICHI.2018.00092.
- [10] H. Lui et Al., "Multiclass classification of myocardial infarction with convolutional and recurrent neural networks for portable ECG devices", Informatics in Medicine Unlocked, 2018, 13. 10.1016.

EPIDEMIOLOGICAL, MOLECULAR AND GENETIC CHARACTERIZATION OF THE NEW CORONAVIRUS DISEASE IN VAL VENOSTA/VINSCHGAU: THE CHRIS COVID-19 STUDY.

Roberto Melotti¹, Martin Gögele¹, Luisa Foco¹, Deborah Mascalzoni¹, Alessandro De Grandi¹, Johannes Rainer¹, Francisco Domingues¹, Christian Fuchsberger¹, Clemens Egger¹, Vera C. Amon¹, Andrew A. Hicks¹, Michael Mian², Angelika Mahlknecht³, Stefano Lombardo⁴, Timon Gaertner⁴, Horand Meier⁵, Helmuth Weiss⁶, Robert Rainer⁶, Christian Dejacot⁷, Massimo Pizzato⁸, Günter Weiss⁹, Enrico Lavezzo¹⁰, Andrea Crisanti¹⁰, Peter P. Pramstaller^{1*}, Cristian Pattaro^{1*}

1 - Eurac Research, Institute for Biomedicine, Bolzano/Bozen, Italy

2 - Direzione Sanitaria, Comprensorio Sanitario di Bolzano, Azienda Sanitaria dell'Alto Adige

3 - Istituto di Medicina Generale, Scuola Provinciale Superiore di Sanità (Claudiana), Bolzano, Italy

4 - Istituto provinciale di Statistica (ASTAT), Amministrazione Provincia Bolzano, Bolzano, Italy

5 - Unità operativa governo clinico, Amministrazione Provincia Bolzano, Bolzano, Italy

6 - Azienda Sanitaria dell'Alto-Adige, Ospedale di Silandro, Silandro, Italy

7 - Azienda Sanitaria dell'Alto-Adige, Servizio Provinciale di Reumatologia, Bolzano, Italy

8 - Laboratory of Virus-Cell interaction, Cellular, Computational and Integrative Biology (CIBIO), Università degli Studi di Trento, Italy

9 - Medical University of Innsbruck, Department of Internal Medicine II, Innsbruck, Austria

10 - Università degli Studi di Padova, Dipartimento di Medicina Molecolare, Padova, Italy

*denotes joint supervision

Abstract

With ~1 million deaths and ~32 million cases to date, the COVID-19 pandemic threatens the healthcare, economic and social systems of entire nations. COVID-19 prevention, mitigation and treatment have become global priorities.

In 2018, the longitudinal Cooperative Health Research In South Tyrol (CHRIS) study completed the baseline recruitment of 13,393 adults living in the Val Venosta/Vinschgau rural area, who underwent broad phenotypic, biomolecular and genetic characterization. We swiftly designed and applied the CHRIS Covid-19 nested study to 3 major aims: a) to estimate the cumulative incidence of SARS-CoV-2 cases in the area; b) to screen for past and future infections, determinants and outputs among CHRIS participants and their household members; c) to monitor the ongoing pattern of immunity among infected individuals.

First, we randomly selected 1450 CHRIS participants reflecting the age group-sex distribution of the adult population, to estimate an expected incidence of $\leq 0.5\%$ (few cases were observed in the area) with 98.2% confidence (Clopper-Pearson method). Above 55% target participants filled in an online screening questionnaire (medical history, symptoms, lifestyle) and underwent a nasopharyngeal swab and blood drawing for virus antibody detection and biobanking.

Next, we extended the screening questionnaire to all other CHRIS participants and their household members, including minors (target N~19,000): we invite those reporting or predicted at risk of past infection for a swab and serological test.

Finally, we monitor positive individuals for antibodies every 3 months and resubmit the online screening questionnaire to all negative individuals every 4 weeks for 1 year.

With currently >4000 people actively participating, the CHRIS Covid-19 study is a privileged and principled collaboration between researchers, the local health system and authorities, to investigate the determinants of SARS-CoV-2 infections and raise population awareness of the global pandemic.

I REAL-WORLD DATA A SUPPORTO DEI PROCESSI DECISIONALI: L'ANALISI RES SULL'AUMENTO DELL'IMPIEGO DEI NUOVI ANTICOAGULANTI ORALI E LA RIDUZIONE DEGLI ICTUS TRA I PAZIENTI CON FIBRILLAZIONE ATRIALE

Calabria Silvia¹, Maggioni Aldo Pietro^{1,2}, Dondi Letizia¹, Ronconi Giulia¹, Andreotti Felicità³, Piccinni Carlo¹, Capponcelli Anna¹, Esposito Immacolata⁴, Pedrini Antonella¹, Martini Nello¹

1- Fondazione ricerca e Salute (ReS) – Research and Health Foundation, Casalecchio di Reno (Bologna), Italia

2 - ANMCO Research Center, Fondazione per il Tuo cuore, Firenze, Italia

3 - Fondazione Policlinico Universitario A. Gemelli IRCCS, Roma, Italia

4 - Drugs & Health srl, Roma, Italia

Obiettivi

Di fronte all'elevato rischio di eventi tromboembolici nei pazienti con fibrillazione atriale (FA) e alla lenta adozione nella comune pratica clinica degli anticoagulanti orali diretti (DOAC) fortemente raccomandati insieme agli antagonisti vitamina K (AVK), rispetto agli antiaggreganti (AA) [1-4], Fondazione ReS ha analizzato i trend prescrittivi, di ospedalizzazioni e di costo dei pazienti con FA dal punto di vista del Sistema Sanitario Nazionale (SSN).

Materiali e Metodi

A partire da ≥12 milioni di soggetti del database ReS, sono stati selezionati i pazienti dimessi vivi tra 01/01/2012 e 31/12/2015 con diagnosi primaria/secondaria di FA. Tramite record linkage dei dati amministrativi sanitari, sono stati analizzati i trend di consumo di farmaci specifici (DOAC, AVK, AA) e di ricoveri per eventi specifici (ictus ischemico ed emorragico, sanguinamenti maggiori), quindi sono stati valutati i costi annui assistenziali integrati derivanti da farmaceutica, ospedalizzazioni e prestazioni specialistiche ambulatoriali.

Risultati

Dal 2012 al 2015 la prevalenza annuale di soggetti con FA aumenta da 3,98‰ a 4,35‰; in queste coorti le prescrizioni di anticoagulanti orali (VKA o DOAC) aumentano da 56,7% al 64,4%, nello specifico i DOAC aumentano da 0,8% a 27,7%, mentre si riducono le prescrizioni di AVK (da 55,9% a 36,7%) e di AA (da 42,6% a 28,1%). Diminuiscono i ricoveri per ictus ischemico (da 21,3‰ a 14,7‰) ed emorragico (da 6,5‰ a 4,1‰), mentre quelli per sanguinamenti maggiori aumentano leggermente (da 1,5‰ a 2,3‰). Nonostante la crescente influenza dei DOAC sui costi, la spesa media annua SSN per paziente con FA diminuisce da €5.927 a €5.239.

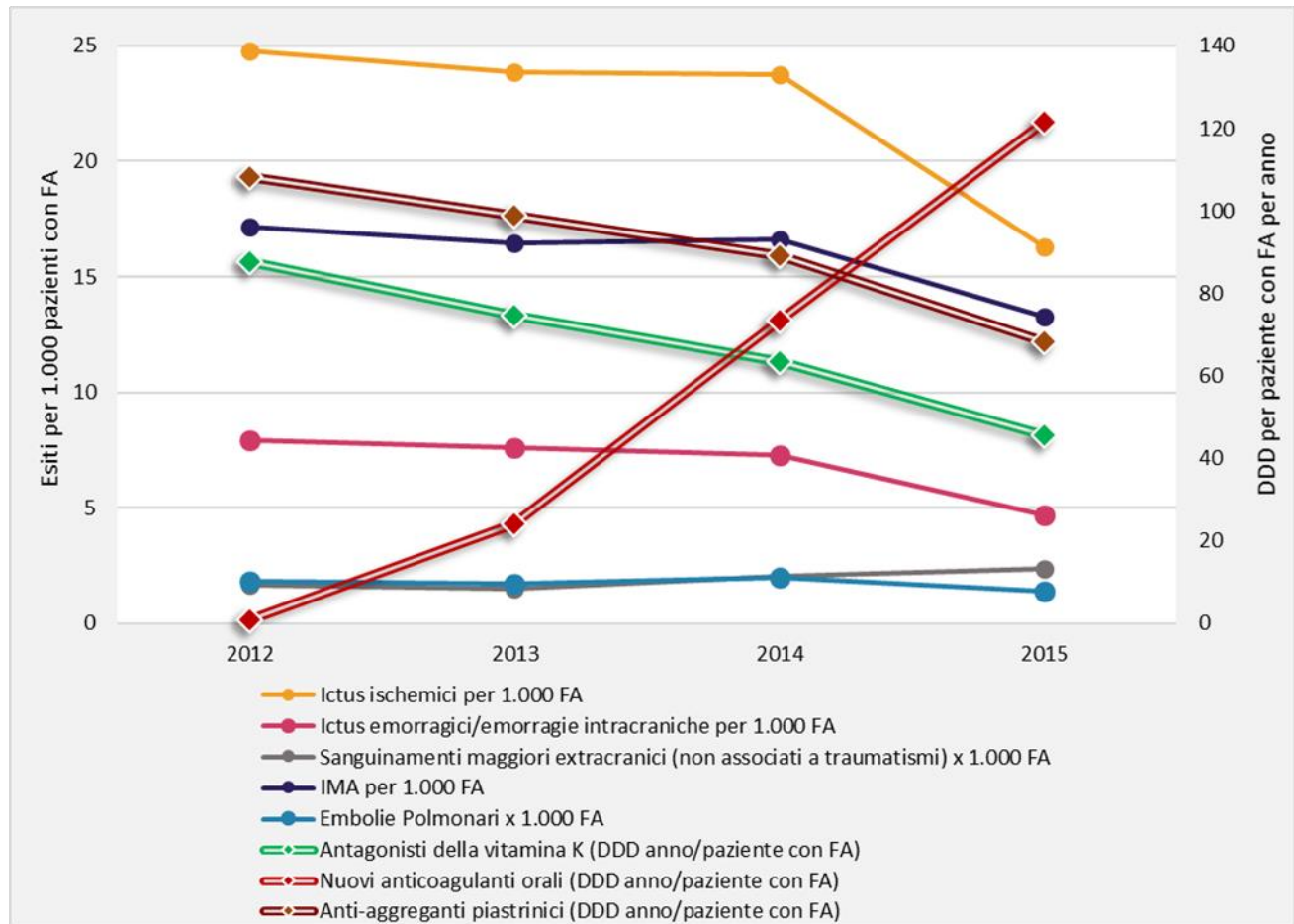
Discussioni

Nonostante i limiti dei database amministrativi sanitari, questo studio mostra come con la sola analisi dei trend annuali di specifiche variabili si possa descrivere un potenziale vantaggio derivante dall'adesione alle raccomandazioni sull'impiego di nuove terapie. Inoltre, questo tipo di studi sottolinea l'importanza di valutare i costi di un intero percorso e non delle singole variabili, per fugare i timori sulla sostenibilità del SSN derivanti dall'impiego di nuove terapie che, sebbene più costose, possono incidere sulla riduzione di altre voci di costo più rilevanti. Pertanto, questi studi possono sostenere la recente semplificazione dell'accesso ai DOAC e l'estensione della loro prescrivibilità anche alla medicina generale.

Conclusioni

L'uso adeguato dei dati amministrativi dovrebbe essere promosso a tutti i livelli [5] di sviluppo e commercializzazione dei medicinali, per mettere realmente il paziente al centro dei processi decisionali e al contempo assicurare la sostenibilità del SSN.

Figura – Trend storico del consumo di anticoagulanti orali e di antiaggreganti piastrinici (DDD/paziente con fibrillazione atriale - FA) e dei ricoveri specifici correlati alla fibrillazione atriale (ricoverati per 1.000 pazienti con FA)



Bibliografia

- [1] Hindricks G, Potpara T, Dagres N, et al. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association of Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). Eur Heart J. 2020.
- [2] Boriani G, Laroche C, Diemberger I, et al. 'Real-world' management and outcomes of patients with paroxysmal vs. non-paroxysmal atrial fibrillation in Europe: the EURObservational Research Programme-Atrial Fibrillation (EORP-AF) General Pilot Registry. Europace. 2016;18(5):648-57.
- [3] Ruff CT, Giugliano RP, Braunwald E, et al. Comparison of the efficacy and safety of new oral anticoagulants with warfarin in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis of randomised trials. Lancet. 2014;383(9921):955-62.
- [4] Camm AJ, Pinto FJ, Hankey GJ, et al. Non-vitamin K antagonist oral anticoagulants and atrial fibrillation guidelines in practice: barriers to and strategies for optimal implementation. Europace. 2015;17(7):1007-17.
- [5] European Medicine Agency. Regulatory Science Strategy to 2025. 2020. <https://www.ema.europa.eu/en/about-us/how-we-work/regulatory-science-strategy#regulatory-science-strategy-to-2025-section> (2020, accessed 09 September 2020).

PROPENSITY SCORE ANALYSIS IN CLINICAL STUDIES WITH PARTIALLY OBSERVED COVARIATES: AN APPLICATION TO THE ROLEX REGISTRY

Daniele Bottigliengo¹, Giulia Lorenzoni¹, Honoria Ocagli¹, Matteo Martinato¹, Luca Nai Fovino², Giuseppe Tarantini², Paola Berchiulla³, Dario Gregori¹

1- Unit of Biostatistics, Epidemiology, and Public Health, Department of Cardiac, Thoracic, Vascular Sciences, and Public Health, University of Padova, Italy

2- Department of Cardiac, Thoracic, Vascular Sciences, and Public Health, University of Padova, Italy

3- Department of Clinical and Biological Sciences, University of Torino, Italy

Objectives

The use of propensity score methods has gained a lot of popularity in clinical studies [1]. The presence of missing data represents an issue since propensity score cannot be estimated for those individuals with at least one missing value in baseline covariates. The classical approach to deal with missing data is complete case analysis. However, it often results in a considerable loss of valuable information and the introduction of biases is likely. Several methods that handle missing data in propensity score analysis have been proposed [2]. The present study aims to evaluate and compare the performances of statistical methods to deal with missingness when a propensity score analysis is implemented.

Material and Methods

We considered both methods that account for missing data during the estimation process and methods based on the imputation of missing values, such as multiple imputations. The comparison was carried out on the dataset of the ongoing prospective ROLEX clinical registry for the Onyx Rolute stent for the treatment of unprotected left main coronary artery disease. The performances were assessed in terms of the overall balance of baseline covariates.

Results

We found that methods that explicitly deal with missing data were superior to classical complete case analysis. The best overall balance was observed when the propensity scores were estimated with a method that accounts for missingness using a stochastic approximation of the expectation-maximization algorithm [3]. Moreover, most imbalanced datasets were obtained when propensity scores were estimated with generalized boosted models.

Discussion

The use of the stochastic approximation of the expectation-maximization algorithm to deal with missing data in propensity score analyses is promising. However, researchers are encouraged to perform sensitivity analyses by implementing different strategies to handle missing data and to estimate propensity score to check the robustness of the results.

References

- [1] Austin PC. An Introduction to Propensity Score Methods for Reducing the Effects of Confounding in Observational Studies. *Multivariate Behav Res* 2011; 46: 399-424.
- [2] Coffman DL, Zhou J, Cai X. Comparison of methods for handling covariate missingness in propensity score estimation with a binary exposure. *BMC Med Res Methodol* 2020; 20: 168.
- [3] Jiang W, Josse J, Lavielle M, et al. Logistic regression with missing covariates—Parameter estimation, model selection and prediction within a joint-modeling framework. *Computational Statistics & Data Analysis* 2020; 145: 106907.

EFFICACY AND DURABILITY OF MULTIFACTORIAL INTERVENTION ON MACES AND MORTALITY IN TYPE 2 DIABETIC KIDNEY DISEASE: A CLUSTER-RANDOMIZED CONTROLLED TRIAL

Pia Clara Pafundi,¹ PhD, Vittorio Simeon,² PhD, Paolo Chiodini,² MSc, Ferdinando Carlo Sasso,¹ MD, PhD; on behalf of NID-2 study group Investigators

1- University of Campania "Luigi Vanvitelli", Department of Advanced Medical and Surgical Sciences, Piazza Luigi Miraglia 2, I-80138 – Naples, Italy

2- University of Campania "Luigi Vanvitelli", Medical Statistics Unit, Department of Physical and Mental Health and Preventive Medicine, Piazza Luigi Miraglia 2, I-80138 – Naples, Italy

Objectives

Diabetic kidney disease (DKD) associates with a very high cardiovascular risk [1], advocating need of an intensive multifactorial therapy (MT) of risk factors. NID2 aimed to assess efficacy of a multifactorial intervention, vs Standard-of-Care (SoC), on MACEs in DKD albuminuric patients with diabetic retinopathy (DR).

Methods

In NID2 multicenter, cluster-randomized, open-label clinical trial on 395 patients (age>40 yrs, negative history of CV events), centers were randomized to MT therapy (207) and SoC (188). Primary endpoint was MACEs occurrence at follow-up; as secondary single components and all-cause death. Cluster randomization imbalance was checked by Leyrat method [2]. Primary endpoint was analyzed on ITT population. Due to study design, a Cox shared-frailty model was fitted to calculate HR and 95%CI.

Results

Median intervention was 3.84 (MT) and 3.4 yrs (SoC), with 74 MACEs (50 vs 24 in MT) (HR 0.28; 95%CI 0.13-0.63; p=0.002). During 13-yrs follow-up MACEs were 262 (146 vs. 116 in MT). Cox shared-frailty model proved 52% lower risk of MACEs in MT arm (aHR 0.48, 95%CI 0.30-0.74, p=0.001).

Discussion

Only Steno2 randomized trial assessed a multifactorial intervention in reducing risk in DKD [3]. NID2 overcomes Steno2 limits, making our population much closer to real-life diabetic population. We demonstrated effectiveness of a shorter multifactorial treatment (3.84 vs 7.8 yrs in Steno2) in higher CV risk patients.

Conclusions

MT reduces over the long-term of MACEs and mortality risk in high-risk DKD patients, showing an early benefit on MACEs.

References

- [1] Rawshani A, et al. Risk Factors, Mortality and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. *NEJM*. 2018;379(7):633-44
- [2] Leyrat C et al. Propensity score to detect baseline imbalance in cluster randomized trials: the role of the c-statistic. *BMC Med Res Methodol*. 2016;16:9
- [3] Gaede P, et al. Multifactorial intervention and cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes. *NEJM Med*. 2003;348(5):383-93

MONITORAGGIO DELLO STATO DI SALUTE A MEDIO TERMINE IN PAZIENTI DIMESSI A SEGUITO DI UN'OSPEDALIZZAZIONE PER COVID-19.

Merlo Ivan^{1,2}, Pezzetti Federica³, Rossi Giuseppe⁴, Ruggeri Patrizia⁵, Samin Sedghi Zadeh³, De Giacomi Federica⁶, Romanini Laura⁷, Corrao Giovanni^{1,2}

1- Centro Nazionale di Healthcare Research and Pharmacoepidemiology, Università di Milano-Bicocca, Milano, Italia

2- Laboratorio di Healthcare Research and Pharmacoepidemiology, Unità di Biostatistica, Epidemiologia e Sanità Pubblica, Dipartimento di Statistica e Metodi Quantitativi, Università di Milano-Bicocca, Milano, Italia

3- Direzione Medica, ASST di Cremona, Cremona, Italia

4- Direzione Generale, ASST di Cremona, Cremona, Italia

5- Centro Servizi, ASST di Cremona, Cremona, Italia

6- Unità Operativa di Pneumologia, ASST di Cremona, Cremona, Italia

7- Unità Operativa di Radiologia, ASST di Cremona, Cremona, Italia

Obiettivi

Identificare la presenza di esiti residui a medio termine in pazienti dimessi da ricovero per Covid-19 e valutare l'associazione tra esiti residui e caratteristiche dei pazienti.

Materiali e Metodi

Sono stati studiati 181 beneficiari del SSR lombardo dimessi dall'Azienda Ospedaliera dell'ASST di Cremona con diagnosi di Covid-19. I pazienti sono stati sottoposti ad una valutazione di controllo a medio termine durante la quale sono stati registrati (a) sintomi residui; (b) segni radiologici; (c) alterazioni ematiche; (d) indicazioni di ulteriori approfondimenti medici. È stato definito un esito composito binario che identificasse i soggetti gravati da una situazione di malessere diffusa. In particolare, la variabile indicava la presenza di molteplici esiti appartenenti ad almeno tre delle quattro aree sopraelencate. L'associazione tra caratteristiche dei pazienti (informazioni sociodemografiche, severità delle condizioni al ricovero, presenza di comorbidità, trattamenti ricevuti) ed esito composito è stata valutata mediante modelli log-binomiali. I risultati sono stati espressi in termini di rischi relativi (RR) e intervalli di confidenza al 95%.

Risultati

Le valutazioni di controllo sono avvenute a 53 ± 20 giorni dalla dimissione. In **Tabella 1** sono riportati gli esiti riscontrati durante le visite. La presenza di comorbidità (RR = 2.28, IC 1.12 – 4.64) e il ricorso ad intubazione durante il ricovero (RR = 1.76, IC 1.13 – 2.73) sono risultati significativamente associati ad uno stato di malessere diffuso.

Discussioni

È stata riscontrata un'elevata presenza di esiti a medio termine. L'associazione tra alcune caratteristiche dei pazienti e l'esito composito potrebbe non essere stata rilevata a causa del limitato numero di soggetti in studio.

Conclusioni

Viene raccomandato il monitoraggio dei pazienti dimessi con diagnosi di Covid-19. Ulteriori analisi sono necessarie per chiarire il grado di associazione tra caratteristiche individuali ed esiti a medio termine.

Tabella 1 – Esiti residui rilevati durante le valutazioni di controllo a medio termine effettuate su 181 pazienti dimessi a seguito di un'ospedalizzazione per Covid-19.

	N (%)
Sintomi residui	
Necessaria ossigenoterapia a domicilio	7 (3.9)
Tosse	29 (16.0)
Dispnea	95 (52.5)
Astenia	51 (28.2)
Almeno un sintomo residuo	121 (66.9)
Segni radiologici	
Interstiziopatia diffusa	89 (49.2)
Bronchiectasie da trazione	46 (25.4)
Fibrosi localizzata	59 (32.6)
Esiti fibrotici consolidativi	25 (13.8)
Alterazioni cistiche	2 (1.1)
Almeno un segno radiologico	140 (77.4)
Alterazioni ematiche	
SpO ₂ ≤ 95%	17 (9.4)
Hb bassa ^a	24 (13.3)
Ferritina alta ^b	60 (33.2)
PCR ≥ 5 mg/L	23 (12.7)
Almeno un'alterazione ematica	89 (49.2)
Indicazioni di ulteriori approfondimenti medici	
Richiesta visita dermatologica	15 (8.3)
Richiesta visita fisiologica	8 (4.4)
Richiesta visita neurologica	5 (2.8)
Richiesta visita cardiologica	7 (3.9)
Richiesta visita infettivologica	1 (0.6)
Richiesta altra visita	9 (5.0)
Richiesta angioTAC	11 (6.1)
Richiesto altro esame radiologico	3 (1.7)
Richiesto secondo controllo entro 2 mesi	2 (1.1)
Almeno un'indicazione ricevuta	48 (26.5)
Esito composito ^c	64 (35.4)
^a Inferiore a 11.7 mg/dL per le femmine e inferiore a 12.4 mg/dL per i maschi. ^b Superiore a 204 ng/mL per le femmine e superiore a 246 ng/mL per i maschi. ^c Presenza di molteplici esiti appartenenti ad almeno tre aree tra (a) sintomi residui; (b) segni radiologici; (c) alterazioni ematiche; (d) indicazioni di ulteriori approfondimenti medici.	

THE POTENTIAL IMPACT OF EXPOSURE TO CARDIOVASCULAR CALCIFICATIONS ON THE IN-HOSPITAL MORTALITY OF COVID-19 PATIENTS: A MULTICENTRIC PROSPECTIVE COHORT STUDY.

Manfrini M^{1,7}, Giannini F², Esposito A³, Cereda A⁴, Colombo A², Maggioni AP⁵, Ferrari R⁶, Frigo AC⁷, Gregori D⁷

1 - Biostatistics and Clinical Epidemiology Unit, GVM Care and Research Maria Cecilia Hospital, Cotignola, Italy.

2 - Interventional Cardiology Unit, GVM Care and Research Maria Cecilia Hospital, Cotignola, Italy.

3 - Experimental Imaging Center, Radiology Unit, IRCCS Ospedale San Raffaele, Via Olgettina 60, 20132, Milan, Italy.

4 - Department of Cardiovascular, ASST Papa Giovanni XXIII Hospital; Bergamo-Italy.

5 - ANMCO Research Center, Florence, Italy

6 - Maria Cecilia Hospital, GVM Care and Research, Cotignola, Italy.

7 - Unit of Biostatistics, Epidemiology and Public Health, Department of Cardiac, Thoracic, Vascular Sciences and Public Health, University of Padova

Aims

Although the prognostic utility of coronary artery calcium score (CACS) has been reported during the long-term follow-up¹, its impact on the in-hospital mortality of a systemic and acute inflammatory disease, such as COVID-19, is unknown².

Methods

A multicentric prospective cohort study was set up. Study population was enrolled among consecutive patients who had tested positive on qualitative polymerase-chain-reaction assay for SARS-CoV-2 and had undergone chest computed tomography at admission (CCT). Study exposure was defined as presence of cardiovascular calcifications. Outcome was defined as intra-hospital death. Cox proportional hazard regression models was employed to conduct time-to-event analyses after confirmation of the proportional hazards assumptions.

Results

Non-survivors had significantly higher calcifications in coronary, aortic valve and thoracic aorta districts. The coronary artery calcium score (HR 1.308; 95% CI, 1.046 - 1.637, p=0.019) and calcium burden (HR 1.975; 95% CI, 1.200 - 3.251, p=0.007) resulted to be independent predictors of in-hospital mortality in COVID-19 patients.

Discussion

Exposure to cardiovascular calcifications assessed at patient hospital admission by CCT showed an association with in-hospital mortality, acting as risk factor for study outcomes.

Conclusion

The presence of cardiovascular calcification diagnosed by CCT at hospital admission could permit to stratify COVID-19 patients toward mortality risk giving a decisional support for therapy optimization.

References

- [1] Hecht, H. S. et al. 2016 SCCT/STR guidelines for coronary artery calcium scoring of noncontrast noncardiac chest CT scans: A report of the Society of Cardiovascular Computed Tomography and Society of Thoracic Radiology. *Journal of Cardiovascular Computed Tomography* 11, 74–84 (2017).
- [2] Zhou, F. et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *The Lancet* S0140673620305663 (2020) doi:10.1016/S0140-6736(20)30566-3.

ITALIANS' LIFE DURING COVID-19 LOCKDOWN: THE PRESTOINSIEME STUDY PROJECT.

Giulia Lorenzoni¹, Danila Azzolina^{1,2}, Elisabetta Maresio³, Marco Ghidina⁴, Marco Silano⁵, Dario Gregori¹

1- Unit of Biostatistics, Epidemiology and Public Health, Department of Cardiac, Thoracic, Vascular Sciences, and Public Health, University of Padova, Padova, Italy

2- Department of Translational Medicine, University of Oriental Piedmont, Italy

3- Psychotherapy Unit, Prochild Onlus, Trieste, Italy

4- Zeta Research Ltd., Trieste, Italy

5- Unit of Human Nutrition and Health, Department of Food Safety, Nutrition and Veterinary Public Health, Italian National Institute of Health, Rome, Italy

Obiettivi

The present work aims to present the preliminary results of the “PRESTOinsieme” project, a web-based survey open to volunteers older than 16 years of age conducted in Italy (www.prestoinsieme.com). The study aims at describing lifestyle habits and prevalence of symptoms of psychological discomfort in the Italian population during the COVID-19 lockdown.

Materiali e Metodi

The project started on the 20th of March 2020. Recruitment of survey participants is performed using a snowball sampling technique via social networks. The survey consists of a set of validated questionnaires examining subjects' socio-demographic characteristics, psychological health, and lifestyle habits. A Proportional Odds Model was estimated for the ordinal responses with more than two categories and a Logistic regression model was estimated for the binary response variable. Analyses were performed using R software.

Risultati

Preliminary results are presented on the first 3906 survey respondents. Two-thirds of the sample (66.56%) suffered from psychological distress and a half of the sample suffered from moderate or severe (24.7% and 25.9%, respectively) depressive symptoms. Lower age, female gender, being unemployed (OR 1.571, 95% C.I. 1.217-2.028) or being students (OR 1.726, 95% C.I. 1.309-2.276) were found to be predictors of more severe depressive symptoms. Furthermore, subjects with depressive symptoms were significantly more likely to eat more frequently foods high in fat and sugar (p-value 0.008) and to eat fruits and vegetables less frequently.

Discussioni

The prevalence of moderate/severe depressive symptoms was found to be higher compared to a recent metanalysis in the field, i.e., prevalence of 33.7% [1]. The characterization of depressed subjects was consistent with recent international literature in the field [2].

Conclusioni

Such results provide data to implement public programs of psychological support for the community in case of new containment measures should be implemented.

Bibliografia

- [1] Salari N, Hosseini-Far A, Jalali R, et al. Prevalence of stress, anxiety, depression among the general population during the COVID-19 pandemic: a systematic review and meta-analysis. *Glob Health* 2020;16:1–11.
- [2] Ettman CK, Abdalla SM, Cohen GH, et al. Prevalence of Depression Symptoms in US Adults Before and During the COVID-19 Pandemic. *JAMA Netw Open* 2020;3:e2019686–e2019686.

INCIDENT STUDY HIDDEN COVID-19 CASES NETWORK ESTIMATION

Honorio Ocagli¹, Danila Azzolina^{1,2}, Silvia Gallipoli³, Nicolas Destro¹, Giulia Lorenzoni¹, Marco Ghidina³, Corrado Lanera¹, Elisabetta Maresio⁴, Solidea Baldas⁴, Federica Zobec³, Paola Berchialla⁵, Dario Gregori¹

1- Unit of Biostatistics, Epidemiology and Public Health, Department of Cardiac, Thoracic, Vascular Sciences, and Public Health, University of Padova

2- Department of Translational Medicine, University of Piemonte Orientale

3- ZETA Research Incorporation

4- Prochild Onlus

5- Department of clinical and biological science, University of Torino

Background

Recent literature has reported a high percentage of asymptomatic or paucisymptomatic cases among subjects with COVID-19 infection¹. This proportion can be hard to count, therefore it constitutes a hidden population. This study aims at developing a proof-of-concept study for estimating the number of undocumented infections of COVID-19

Methods

This is the protocol of the INCIDENT (hIddeN CovID-19 casEs Network estimation) study, an online cross-sectional survey with a snowball sampling based on the Network Scale Up method (NSUM)². The original personal network size estimation method was based on a fixed effect maximum likelihood estimator. We propose an extension of a precedent Bayesian estimation methods³ to estimate the unknown network size via Markov Chain Monte Carlo algorithm.

Results

The study is still ongoing. On the 6th of May 2020, 1961 questionnaires had been collected, 1703 were completed except for the random questions, and 1652 were completed in all the three sections. The respondents were mainly female (1037, 61%) and prevalently residents the areas most affected by COVID-19, Veneto, Lombardia, and Piemonte. The algorithm has been initialized at the first iteration and will be applied to the whole dataset.

Conclusions

Knowing the number of asymptomatic COVID-19 cases is extremely important for reducing the spread of the virus. Our approach reduces the number of questions to pose. This allows to speed up the filling of the questionnaire, with a subsequent reduction of non-response rate.

Bibliografia

- [1] Li R, Pei S, Chen B, et al. Substantial undocumented infection facilitates the rapid dissemination of novel coronavirus (SARS-CoV2). Science. Published online March 16, 2020. doi:10.1126/science.abb32211. Huff D and Black TL. Comprehensive statistics. In: Miller C and Smith H (eds) How to lie with statistics. 4th ed. London: Penguin, 1991, pp.51–55.
- [2] Bernard HR, Johnsen EC, Killworth PD, Robinson S. Estimating the size of an average personal network and of an event subpopulation: Some empirical results. Soc Sci Res. 1991;20(2):109-121.
- [3] Killworth PD, Johnsen EC, McCarty C, Shelley GA, Bernard HR. A social network approach to estimating seroprevalence in the United States. Soc Netw. 1998;20(1):23-50. doi:10.1016/S0378-8733(96)00305-X

CASE-CROSSOVER DESIGN TO EVALUATE THE SYSTEMIC INFLAMMATION DURING THE LOCKDOWN PERIOD OF COVID-19 USING GLMM

Gallo Elisa¹, Tona Francesco², Plebani Mario³, Gregori Dario¹, Carretta Giovanni⁴, Lorenzoni Giulia¹, Donato Daniele⁵, Iliceto Sabino².

1- Unit of Biostatistics, Epidemiology and Public Health, University of Padova, Padova, Italy.

2- Department of Cardiac, Thoracic, Vascular Sciences and Public Health, University Hospital of Padova, Padova, Italy.

3- Department of Laboratory Medicine, University Hospital of Padova, Padova, Italy.

Italy.

4- Hospital's Medical Directorate, University Hospital of Padova, Padova, Italy.

5- Health Director, University Hospital of Padova, Padova, Italy.

Aim

The COVID-19 pandemic brought the entire world to introduce restrictive measures to slow down the spread of the virus. Lockdown was the most extreme measure adopted, with consistent changes on everyone lifestyle that led to stress-induced psychological problems and physical inactivity [1]. The aim of this study is to evaluate if the inflammatory biomarkers of subjects undergoing routine hematologic tests changed after the lockdown was set up.

Methods

Blood samples from Jan 1 2020 to Mar 31 2020 of subjects undergoing routine blood samples were collected. To compare the change in inflammatory biomarkers, we selected only subjects that underwent a blood sample both before and during lockdown and we applied a matched-pair case-crossover design. Generalized Linear Mixed Models (GLMM) were employed to assess the effect of lockdown. Models included a random effect to consider the correlation among the matched pairs of observations. A logistic regression was implemented to evaluate the effect of lockdown on C-reactive protein (CRP) categorized as normal/abnormal (≥ 8 mg/L), the correlation between repeated measurement was controlled with a robust covariance matrix estimate.

Results

Overall, 241 subjects were included, 63% of them was female and median age was 54 years (IQR: 37-70). Platelet counts and CRP significantly increased during lockdown. In particular, CRP was abnormal in 13% of subjects before lockdown and became abnormal in 25% of subjects, the OR of the logistic regression is 2.73 (p-value = 0.03).

Discussion e Conclusion

The mild increase in systemic inflammation during lockdown found in the present study should be explained by the decreased physical activity and increased stress due to the isolation, sense of uncertainty and fear of contamination. This increased inflammation together with sedentariness could also lead to an increased cardiovascular risk [2-3].

References

- [1] Lippi, G, Henry, BM, Bovo, C, Sanchis-Gomar, F. Health risks and potential remedies during prolonged lockdowns for coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Diagnosis (Berl)* 2020;7:85–90.
- [2] Kivimäki, M, Steptoe, A. Effects of stress on the development and progression of cardiovascular disease. *Nat Rev Cardiol* 2018;15:215–29.
- [3] Abramson, JL, Vaccarino, V. Relationship between physical activity and inflammation among apparently healthy middle-aged and older US adults. *Arch Intern Med* 2002;

PROGETTO SULLA SALUTE NELLE CARCERI ITALIANE: PREVALENZA DELL'INFEZIONE HPV, PREVENZIONE E STRATEGIE DI TRATTAMENTO

Arianna Di Rocco¹, Annarita Vestri¹

1 - Dipartimento di Sanità Pubblica e Malattie Infettive, Sapienza Università di Roma

Obiettivo

Nelle donne con storia di detenzione il rischio di sviluppare un cancro alla cervice uterina, in seguito ad infezione HPV, è 4-5 volte superiore rispetto alle donne non detenute [1-2].

Ad oggi non è noto il tasso di esecuzione del PAP test, né quello della vaccinazione per HPV nelle donne in detenzione. La scarsa disponibilità di informazioni in letteratura sulla conoscenza e sull'esperienza della vaccinazione dell'HPV, da parte delle donne detenute, potrebbe comportare un aumento della disparità di prevalenza delle patologie HPV correlate rispetto alla popolazione generale.

L'obiettivo del progetto è quello di effettuare uno studio di popolazione sulle donne in stato di detenzione per ottenere dati di prevalenza dell'infezione da HPV e studiare eventuali differenze sociali, confrontando i dati emersi con quelli della popolazione generale.

Materiali e Metodi

Lo studio sarà proposto a specialisti infettivologi, che coinvolgeranno le strutture penitenziarie, al fine di realizzare l'applicazione dei seguenti interventi:

- Valutazione della consapevolezza dei rischi legati ad infezione da HPV e dell'interesse riguardo la vaccinazione per HPV;
- Censimento dell'infezione da HPV e individuazione di soggetti a rischio (donne di minore e donne con infezione da HIV), ai quali potrà essere proposta la vaccinazione;
- Confronto dei dati emersi nella popolazione detenuta di genere femminile rispetto alla popolazione femminile generale.

Risultati attesi

Attraverso i risultati, lo studio permetterà di approfondire la conoscenza di una popolazione con caratteristiche specifiche ed elaborare strategie mirate al miglioramento della salute della popolazione detenuta.

Bibliografia

- [1] Hogben, M. (2001). Sexual risk behavior, drug use, and STD rates among incarcerated women. *Women Health*, 34(1), 63-78
- [2] Cropsey, K. (2004). Smoking among female prisoners: an ignored public health epidemic. *Addict behav*, 29(2), 425-431

DISENTANGLING THE ASSOCIATION OF HYDROXYCHLOROQUINE TREATMENT WITH MORTALITY RISK IN COVID-19 HOSPITALIZED PATIENTS THROUGH HIERARCHICAL CLUSTERING

Alessandro Gialluisi¹, Simona Costanzo¹, Maria Benedetta Donati¹, Giovanni de Gaetano¹, Licia Iacoviello^{1,2}, Augusto di Castelnuovo³, The COVID-19 RISK and Treatments (CORIST) Collaboration⁴

1 - Department of Epidemiology and Prevention, IRCCS NEUROMED, Pozzilli, Italy

2 - Research Center in Epidemiology and Preventive Medicine (EPIMED), Department of Medicine and Surgery, University of Insubria, Varese, Italy

3 - MediterraneaCardiocentro, Napoli, Italy

4 A full list of authors can be found at [https://www.ejinme.com/article/S0953-6205\(20\)30335-6/fulltext#%20](https://www.ejinme.com/article/S0953-6205(20)30335-6/fulltext#%20)

Obiettivi

To clarify the effect of hydroxychloroquine (HCQ) on mortality risk in Covid-19 patients, within different risk groups.

Materiali e Metodi

We carried out a retrospective observational study of 3,894 unselected patients hospitalized for laboratory-confirmed Covid-19 infection in Italy (February-May 2020). Patients' characteristics were collected at entry, including age, sex, obesity, smoking status, blood parameters and history of diabetes, cancer, cardiovascular and chronic pulmonary diseases (1). These were used to identify subtypes of patients with similar characteristics through hierarchical clustering based on Gower distance. Using multivariable logistic regressions, these groups were then tested for a) association with mortality risk and b) modification effect by treatment with HCQ (2), testing also for interactions.

Risultati

We identified two clusters, one of 3,458 younger patients with lower inflammation levels and better renal function, and one of 436 older and more comorbid subjects, prevalently men and smokers ($p < 10^{-5}$). The latter group showed an increased mortality risk, both in a crude model ($OR[CI_{95\%}] = 3.94[3.12-4.98]$), and in regressions adjusted for HCQ ($3.76[2.95-4.80]$) and additional drugs ($3.49[2.69-4.54]$). Conversely, HCQ treatment showed a protective effect, both in an additive ($0.55[0.45-0.68]$) and in an interactive model ($0.50[0.39-0.62]$). However, the cluster*HCQ interaction showed an increased risk of death ($1.72[1.03-2.87]$), driven by a differential association of HCQ use between the risk ($0.83[0.52-1.33]$) and the younger cluster ($0.48[0.38-0.61]$).

Discussioni

These findings support a general beneficial effect of HCQ as a COVID-19 treatment, which is less effective in older, comorbid patients.

Conclusioni

These data may contribute clarifying the current controversy on HCQ efficacy in COVID-19 treatment.

Bibliografia

[1] <https://doi.org/10.1016/j.numecd.2020.07.031>

[2] <https://doi.org/10.1016/j.ejim.2020.08.019>

RATES AND TYPES OF ADMISSION TO PEDIATRIC INTENSIVE CARE UNITS IN NORTHERN ITALY: IMPACT OF COVID-19 OUTBREAK

Rosanna Irene Comoretto¹, Francesca Sperotto², Honoria Ocagli¹, Andrea Wolfler³, Pierantonio Santuz⁴, Paolo Biban⁴, Francesca Izzo³, Elena Zoia³, Luigi Montagnini⁵, Andrea Pettenazzo⁶, Angela Amigoni⁶, Dario Gregori¹

1 - Department of Cardiac, Thoracic and Vascular Sciences and Public Health, University of Padova, Via Loredan 18, 35121 Padova, Italy

2 - University of Padova, Department of Women's and Children's Health, Padova, Italy

3 - Buzzi Children's Hospital, Department of Pediatrics, Division of Anesthesia and Intensive Care, V., Milan, Italy

4 - University Hospital of Verona, Department of Neonatal and Pediatric Critical Care, Pediatric Intensive Care Unit, Verona, Italy

5 - C. Arrigo Children's Hospital, Department of Anesthesia and Intensive Care, Pediatric Intensive Care Unit, Alessandria, Italy

6 - Padova University Hospital, Department of Women's and Children's Health, Padova, Italy

Objectives

Northern-Italy has been the first European area affected by the spread of Covid-19-pandemic. Although the number of pediatric patients affected by Covid-19 and the severity of symptoms are limited compared to adults [1–4], a 73-88% reduction in pediatric Emergency-Department admissions has been described since the beginning of Covid-19-outbreak [5]. We sought to evaluate the impact of Covid-19-outbreak on Pediatric Intensive Care Unit (PICU) admissions in 4 centers in Northern Italy.

Methods

Data were extracted from the Italian-Network-of-Pediatric-Intensive-Care-Units (TIPNet) Registry. We included all patients admitted from 8-weeks-before to 8-weeks-after February 24, 2020 (lockdown administrative-decree), and those admitted in the same period in 2019. Centers included were not substantially re-organized for Covid-19-outbreak. Incidence rate ratios (IRR) and 95% Confidence-Intervals (CI) were computed using zero-inflated negative-binomial regression modeling.

Results

Overall, 1001 PICU-admissions were included. Compared to the same period of 2019, the number of PICU-admissions significantly decreased during Covid-19-outbreak (IRR 0.70 [95% CI 0.57-0.91], Figure 1). Unplanned admissions and those with extra-hospital origin significantly decreased (0.67 [0.51-0.89] and 0.70 [0.52-0.97], respectively). In particular, patients admitted for respiratory failure significantly decreased (0.48 [0.33-0.69]). Medical admissions and hospitalization rate of patients with comorbid conditions significantly decreased during Covid-19-outbreak compared to the period before 24th of February 2020 (0.52 [0.40-0.67] and 0.73 [0.56-0.96], respectively), but no significative differences have been highlighted between the same period of 2019 and 2020.

Discussion and Conclusions

Unplanned medical PICU-admissions, rather than elective ones, significantly decreased during Covid-19-outbreak in Northern-Italy, especially those for respiratory failure. A reflection on these data should be made to identify factors associated with the decrease of PICU-admissions.

References

- [1] Garazzino S, Montagnani C, Donà D, et al. Multicentre Italian study of SARS-CoV-2 infection in children and adolescents, preliminary data as at 10 April 2020. *Eurosurveillance* 2020; 25:1–4
- [2] Parri N, Lenge M, Buonsenso D. Children with Covid-19 in Pediatric Emergency Departments in Italy. *N Engl J Med* 2020; 1-4
- [3] Dong Y, Mo X, Hu Y, et al. Epidemiology of COVID-19 Among Children in China. *Pediatrics* 2020; 145:1–10
- [4] Shekerdemian LS, Mahmood NR, Wolfe KK, et al. Characteristics and Outcomes of Children With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Infection Admitted to US and Canadian Pediatric Intensive Care Units. *JAMA Pediatr* 2020; 1-6
- [5] Lazzerini M, Barbi E, Apicella A, et al. Delayed access or provision of care in Italy resulting from fear of COVID-19. *Lancet child Adolesc Health* 2020; 4:e10–e11

MARKOVIAN COMPARISON OF THE VISUAL FIXATION DINAMICS OF ASD AND TD SUBJECTS

Masedu F¹, Vagnetti R¹, Pino MC¹, Mazza M¹, Valenti M^{1,2}

1 - Department of Applied Clinical Sciences and Biotechnology, University of L'Aquila, Italy

2 - Regional Centre for Autism, Abruzzo Region Health System, L'Aquila, Italy

Objective

Literature indicates that children in the autism spectrum disorder (ASD) have an atypical visual perception profile early in their lives, which influences their visual responsiveness, distribution of attention and social orienting. Di Giorgio et al [1] found that a lower preference of social stimuli seems to be present in new-borns with high risk of developing an ASD diagnosis. They reported that during the first year of life of typical developing, the proportion of time infants spend gazing at faces that are part of complex displays increases considerably and that visual attention is a key element to find stimulus of interests in a complex scenario. However, ASD visual attention is perseverative (longer fixations per image explored), detail oriented and less explorative on both social and non-social stimuli, suggesting that it could represent a generalized impairment [2]. Preference for eyes in ASD is associated. Most eye-tracking studies comparing ASD and TD use fixation time as response variable, although the sequence of fixations can provide important qualitative and quantitative discriminant information between the ASD and TD children [3, 4].

Fixations can be modelled in terms of a time sequence where the events described are the fixations on objects [5]. Our interest addresses the overall transition performance among different visual stimuli, giving as far as possible a dynamic image of the visual search. Accordingly, we would like to match to the usual descriptive parameters a description of the stochastic process which defines the visual behaviour. This approach could provide important structural insights about the characteristics of visual patterns in children with ASD compared with TD. This comparison is mainly based on the visual processes described by the corresponding transition matrix.

Our hypothesis is that discrete time markov chains could be a suitable model in order to analyse eye-tracking paradigms which could provide meaningful insights regarding the transition of the eye gazes [6, 7].

Materials and Methods

Participants

Thirty-six toddlers participated in this study: 18 with ASD were selected (age range 12-36 months) and 18 TD toddler (age range 12-36 months) recruited from a local nursery in the same region and matched to the ASD group with respect to chronological age. The gender distributions of the groups resulted homogeneous (ASD: 14 males and 4 females; TD: 11 males and 7 females) performing exact Fisher test ($p=0.47$). Diagnoses of ASD were made by experienced clinicians according to the criteria of the DSM-5 (APA 2013). ASD diagnoses were confirmed using the Autism Diagnostic Observation Schedule, second edition (ADOS-2). We used the Toddler Module for children under 30 months of age (8 children) and Module 1 for older children (10 children). All the 8 children which resulted at risk by the Toddler Module, and subsequently the data acquisition for the study, have been confirmed as ASD cases during following evaluations.

Ethical approval was obtained from the Ethics Committee of the Regional Reference Centre for Autism (experimental protocol under number 186061/17). Informed consents were requested to the holders of parental rights.

Experimental Paradigm

The task stimuli comprised two sets of 16 displays, 16 simple configurations consisting of 4 items each (a target face and 3 different distractors e.g. a car, a shoe and an alarm clock) and 16 complex configurations consisting of 6 items each (a target face and 5 different distractor objects, e.g. a car, a shoe, an alarm clock, a book and keys): a total of 32 slides. Within each set, every target face was presented in every possible position an equal number of times in the simple (4-item) sets and two or three times in the complex (6-item) sets. Displays were presented for 5 seconds and between the displays a fixation point was presented in the centre of the screen, ensuring that gaze was directed to the centre until the next display was presented. The stimuli were comparable in size and were arranged on a circular grid, on a white background, at an equal distance from the centre of the screen.

The task was performed using Tobii T120- Eye Tracker equipment consisting of a GL-2760-LED backlight monitor with a resolution of 1920×1080 pixels, which both presented the stimuli and recorded gaze. Calibration procedures, stimulus creation, data acquisition and visualisation were performed using the Tobii Studio™ Analysis Software.

Data analysis

Fixation events were coded as “Face” when the fixation had as target the face stimulus; “Object” when the fixation had as target one of the object presented in the slide and “No-stimulus fixation” when the gaze of the participant did not fall inside any AOI, but still in the monitor.

The homogeneity of ASD and TD groups for age and gender were tested using t-test and the Fisher exact test, setting I type error at 5%. Preliminary, the system status set has been defined: $\{face - gaze, object - gaze, no - stimulus - gaze\}$. The transition matrix for the ASD and TD groups have been estimated maximizing the Loglikelihood function so that we obtained the transition probabilities and their corresponding standard errors: $\hat{p}_{ij}^{MLE} = \frac{n_{ij}}{\sum_{u=1}^k n_{iu}}$ and

$\widehat{se}_{ij} = \frac{\hat{p}_{ij}^{MLE}}{\sqrt{n_{ij}}}$, where $i,j=1,2,3$ (Sison & Glaz, 1995). The process difference between ASD and TD has been addressed

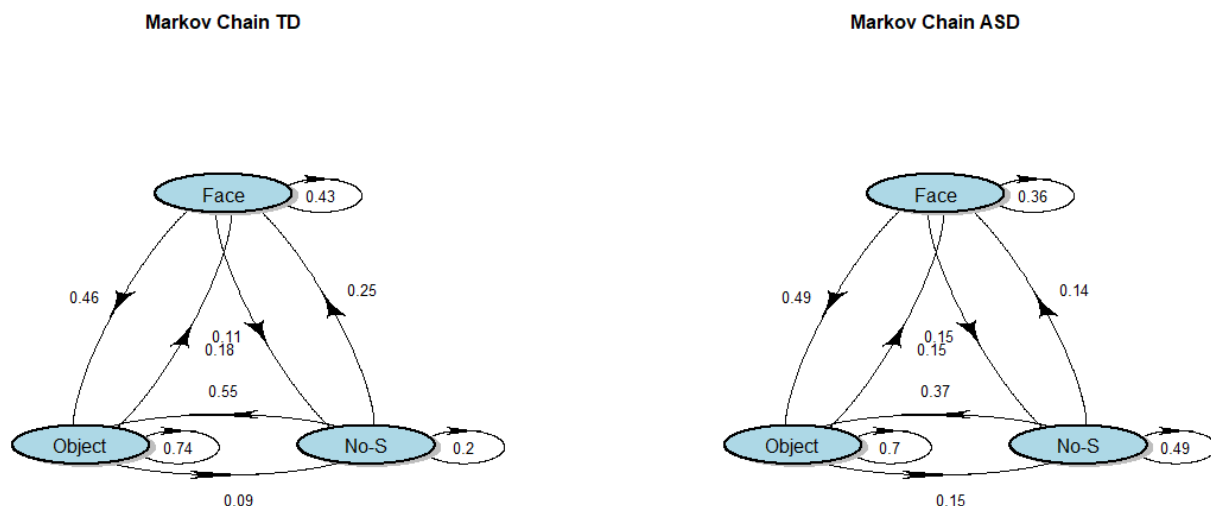
performing a divergence test for empirically estimated transition matrices according to Kullback et al [8].

Graphs for the transitions have been provided. The statistical analysis ended up calculating the steady process steady states in the two groups.

The markovian property and the markov chain transition matrices analysis was estimated using the statistical software R version 3.6.3 (R Core Team, 2020) [9] and the statistical package markovchain [10].

Results

We verified the Markov property for the ASD ($\chi^2_{(27)} = 36.2$; $p = 0.11$) and the TD ($\chi^2_{(27)} = 35.9$; $p = 0.12$) group. A graphical representation of the transition matrices is reported in the Figure below.



We found that the Markov chains of the two groups significantly differ ($\chi^2_{(8)} = 28.1$; $p < .001$) indicating that they do not belong to the same Markov chain.

Considering the lower and upper endpoints we found that the transition from not being interested in any stimulus to watching a certain stimulus is different in the two groups, in fact TD have greater probability to be interested in faces (25%) or object (55%) compared to ASD (14% and 37% respectively), while ASD are more probably to continue at to not look at any stimulus (49%) compared to TD (20%). Moreover, we found that ASD has more probability to pass from an object to not viewing any stimulus (15%), than TD (8%).

The steady states shows important differences between the two groups as TD shows higher probability to look at face (25%) or objected (65%) compared to ASD (19% and 59% respectively), these have higher probability to did not look any stimulus (22%) compared to TD (10%).

Discussion

Research has generally used visual research paradigm in order to appraise the capacity to detect and perceive stimuli [12]. Regarding ASD the visual perception seems altered since on early stage of their life, characterised by decreased interest in faces and eye gaze showing perseverative and lack of visual exploration [1, 2]. Our study partially agrees with this consolidated position. The statistical comparison of the transition matrices of the ASD and TD showed that we are dealing with different processes of visual search. Nonetheless it is important to assess the statement of an overall difference, how this process works in discriminating the groups. If we consider the probability to change the original state according to the transition matrix, it turns out:

$$\begin{pmatrix} P(object \cup no - stimulus|face)_{TD} = 0.57 \\ P(face \cup no - stimulus|object)_{TD} = 0.26 \\ P(face \cup object|no - stimulus)_{TD} = 0.80 \end{pmatrix}_{TD} \quad Vs \quad \begin{pmatrix} P(object \cup no - stimulus|face)_{ASD} = 0.64 \\ P(face \cup no - stimulus|object)_{ASD} = 0.30 \\ P(face \cup object|no - stimulus)_{ASD} = 0.51 \end{pmatrix}_{ASD}$$

This dynamic shows that for the states “face” and “object” the probability of departure from them is higher for the ASD. The behaviour is opposite given the departure from the “no-stimulus fixation” state, where TD shows a higher propensity to move away.

The transition matrices of the two groups show that a large amount of variation between transition probabilities may be attributed given the starting state is no-stimulus fixation, i.e. when the attention is not attracted by any particular stimulus, in fact in this scenario ASD have lower probabilities to see subsequently social or non-social stimuli compared to TD, while it is important to emphasize that their probability to remain to this particular state, i.e. not focus the attention on a social or non-social stimulus, is almost 50%, while for TD this possibility is less than half (20%).

Secondly, the steady state probability vector represents a converging point of the distribution where the transition probabilities will no longer change, thus it represents a sort of a prediction, or attraction pattern, for the distribution of the states used to model the process.

Thus, differences emerged from the steady states could indicate a recurrent and constant difference between groups.

The comparison of the sample steady states showed that the ASD steady states vector has lower probabilities to transit on social and non-social stimuli compared to TD, while they present a two times higher probability to do not transit on any stimuli in respect to TD.

We assume that the probability components of the steady state random vector describe the capacity to catch the gaze of the children belonging to the ASD and TD groups. This capacity differentiates the groups both in terms of state attractive dominance (structural dominance), ordering the states of the process accordingly. Likewise, given a dominant state, the process performs differently in magnitude as well. We mean that the groups experience differences both structural and in magnitude. The results of the steady calculations show two different orderings of the states, namely: $\langle object, face, no - stimulus \rangle_{TD}$; $\langle object, no - stimulus, face \rangle_{ASD}$. These patterns show an inversion of dominance of the face vs no-stimulus in the ASD group, confirming what is usually reported in literature, providing a structural discrimination of the visual search process of the TD and ASD groups.

The two main results obtained seem consistent with each other, and in addition to providing a description of the visual patterns of the two groups makes clearer the differences between them.

Conclusions

Our results showed that ASD from early ages present a higher probability to not be interested in the stimuli presented given the occurrence of the “No-stimulus fixation” state. This process pattern is of particular interest despite the well-known ASD attention difficulties [12]. We think that this theme deserves attention carrying on focused studies. As far as we know, the studies conducted so far have not taken into account this particular aspect, namely, when ASDs don't focus on anything and how this affects the visual search process.

In addition, it would be explored these process structure as the children grow older stating age-invariance property or, possibly, degree of invariance. In summary we are interested to see if this characterization is stable along the development. It is worth indicating some limitations of our study. We considered only 3 types of states, but this could be reductive compared to the stimuli actually present in the child's environment, so building a process by increasing the number of states might be more appropriate for a natural context.

References

- [1] Di Giorgio, E., Frasnelli, E., Salva, O. R., Scattoni, M. L., Puopolo, M., & Tosoni, D. (2016). Corrigendum: Difference in Visual Social Predispositions Between Newborns at Low-and High-risk for Autism. *Scientific reports*, 6.
- [2] Sasson, N. J., Turner-Brown, L. M., Holtzclaw, T. N., Lam, K. S., & Bodfish, J. W. (2008). Children with autism demonstrate circumscribed attention during passive viewing of complex social and nonsocial picture arrays. *Autism Research*, 1(1), 31-42.
- [3] Gliga, T., Elsabbagh, M., Andravizou, A., & Johnson, M. (2009). Faces attract infants' attention in complex displays. *Infancy*, 14(5), 550-562.
- [4] Johnson, M. H., Dziurawiec, S., Ellis, H., & Morton, J. (1991). Newborns' preferential tracking of face-like stimuli and its subsequent decline. *Cognition*, 40(1-2), 1-19.
- [5] Valenza, E., Simion, F., Cassia, V. M., & Umiltà, C. (1996). Face preference at birth. *Journal of experimental psychology: Human Perception and Performance*, 22(4), 892.
- [6] Farroni, T., Johnson, M. H., Menon, E., Zulian, L., Faraguna, D., & Csibra, G. (2005). Newborns' preference for face-relevant stimuli: Effects of contrast polarity. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 102(47), 17245-17250.
- [7] Hosozawa M, Tanaka K, Shimizu T, Nakano T, Kitazawa S: How children with specific language impairment view social situations: an eye tracking study. *Pediatrics* 2012, 129:E1453–E1460
- [8] Kullback S, Kupperman M, Ku H (1962). "Tests for Contingency Tables and Markov Chains." *Technometrics*, 4(4), 573–608
- [9] R Core Team (2020). R: A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria. URL <https://www.R-project.org/>.
- [10] Spedicato, G. A. (2017). Discrete time Markov chains with R. *The R Journal*, 9(2), 84-104.
- [11] Sison CP, Glaz J (1995). "Simultaneous confidence intervals and sample size determination for multinomial proportions." *Journal of the American Statistical Association*, 90(429),366–369
- [12] Allen, G., & Courchesne, E. (2001). Attention function and dysfunction in autism. *Frontiers in bioscience*, 6(1), 105-119.

CODIFICA AUTOMATICA DELLE DIAGNOSI RIPORTATE NELLA SCHEDA DI MORTE ISTAT

Paolo Vian¹, Corrado Lanera², Guido Mazzoleni³, Dario Gregori²

1 - Explora-Ricerca ed Analisi Statistica Padova, Unit of Biostatistics, Epidemiology and Public Health, Department of Cardiac, Thoracic, Vascular Sciences and Public Health, University of Padova

2 - Department of Cardiac Thoracic Vascular Sciences and Public Health-Università di Padova

3 - Servizio di Anatomia e Istologia Patologica-Azienda Sanitaria dell'Alto Adige

Obiettivi

Realizzazione di un sistema di Intelligenza Artificiale per:

- Analizzare la relazione tra i testi delle diagnosi di morte ed i codici alfanumerici associati [1]
- "Imparare" la struttura delle relazioni tra diagnosi e codici
- Costruire un modello predittivo capace di analizzare nuove diagnosi e prevedere l'associazione con il codice più corretto.

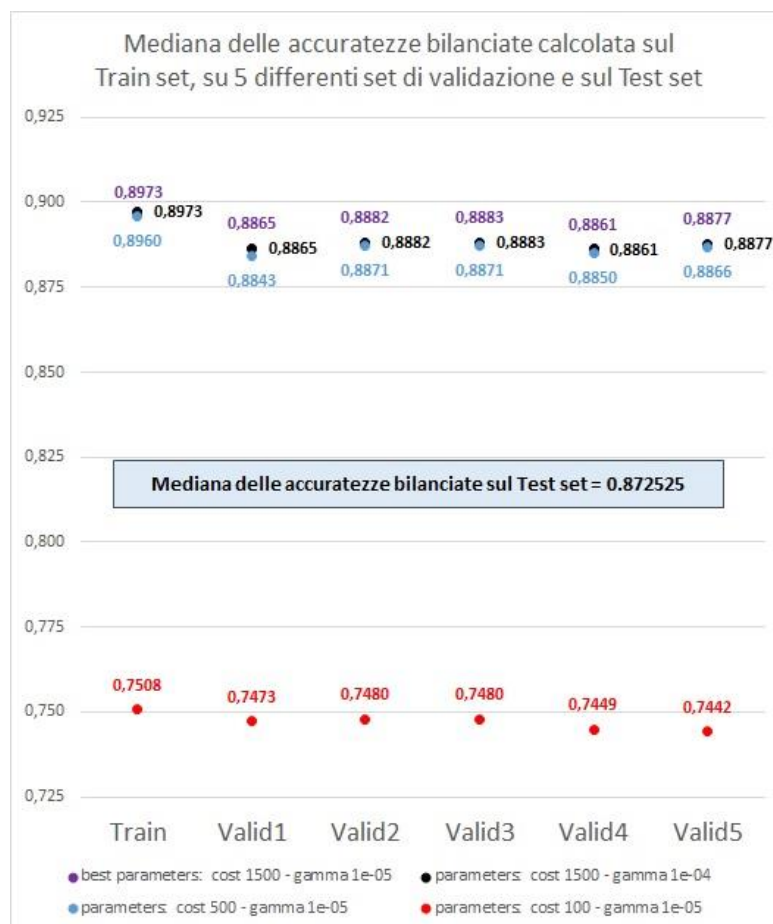
Materiali e Metodi

Archivio estratto dal Registro delle Cause di Morte dell'Alto Adige (circa 60.000 diagnosi).

Nell'addestramento del modello sono stati impiegati e confrontati diversi algoritmi: Support Vector Machines [2], Random Forest [3], Neural Networks [4].

Risultati

La mediana delle accuratezze bilanciate della previsione della prima cifra del codice ICD-10, ottenuta sul test set, è risultata pari a 0,87; si evidenzia una certa variabilità tra le diverse aree patologiche: da 0,74 nelle diagnosi relative ai traumatismi a 0,96 nelle malattie dell'apparato genitourinario.



Discussione e conclusioni

L'algoritmo più adatto sembra essere il Support Vector Machines con kernel=linear, per le performance ottenute, il tempo computazionale e l'utilizzo della memoria.

Il sistema di Intelligenza Artificiale sperimentato mostra risultati interessanti; implementato a regime consentirebbe una riduzione importante delle ore di lavoro impiegate dai medici codificatori. Inoltre, potrebbe favorire nel tempo il miglioramento della qualità dei dati delle cause di morte.

Bibliografia

- [1] Organizzazione Mondiale della Sanità. Classificazione Statistica Internazionale delle malattie e dei problemi sanitari correlati – Decima Revisione. Ginevra: 2000.
- [2] Meyer D. Support Vector Machines, <https://cran.r-project.org/web/packages/e1071/vignettes/svmdoc.pdf> (2019, accessed 25 November 2019).
- [3] Breiman L, Cutler A. Random Forests for Classification and Regression, www.stat.berkeley.edu/~breiman/RandomForests (2018, accessed 25 March 2018).
- [4] Wright M. Training of Neural Networks, <https://github.com/bips-hb/neuralnet> (2019, accessed 7 February 2019)

IMPATTO DELL'USO DEGLI ANTIBIOTICI SULLA RESISTENZA DI ESCHERICHIA COLI ALLE CEFALOSPORINE DI TERZA GENERAZIONE: UNO STUDIO CASO-CONTROLLO, RISULTATI PRELIMINARI

Fulgenzio Chiara¹, Peter K. Kurotschka³, Massari Marco², Ferrante Gianluigi², Da Cas Roberto², Moser Verena⁴, Pagani Elisabetta⁴, Aschbacher Richard⁴, Vestri Annarita¹, Traversa Giuseppe²

1 - Sapienza Università di Roma

2 - Centro Nazionale per la Ricerca e la Valutazione preclinica e clinica dei Farmaci, Istituto Superiore di Sanità, Roma

3 - Dipartimento di Scienze Mediche e Sanità Pubblica, Università degli studi di Cagliari, Cagliari

4 - Azienda Sanitaria dell'Alto Adige, Provincia Autonoma di Bolzano, Bolzano

Obiettivi

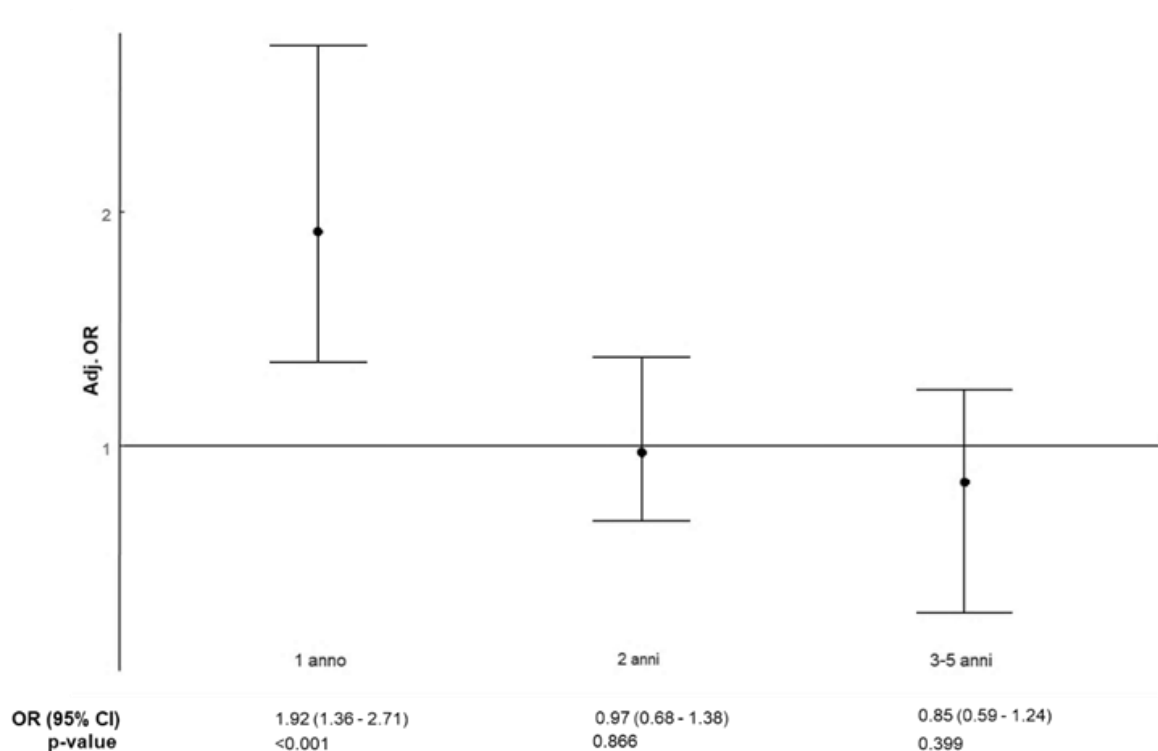
L'obiettivo principale è stimare l'associazione tra il precedente uso di antibiotici e il decadimento della resistenza alle Cefalosporine di III Generazione (3GC) di *E. coli*, mentre il secondario è di stimare l'associazione tra uso di 3GC nell'anno precedente il ricovero e la comparsa di infezioni *E. Coli*-resistenti.

Materiali e Metodi

È stato condotto uno studio caso-controllo, su dati del 2016, mediante il *linkage* tra archivi sanitari della PA di Bolzano. Sono stati inclusi tutti i soggetti per i quali è stata testata la resistenza di *E. coli* alle 3GC. Sono definiti "casi" i soggetti con isolato positivo (3GC-resistenti) e "controlli" i soggetti con isolato negativo (3GC-sensibili). L'associazione tra l'uso precedente di antibiotici e lo sviluppo della resistenza di *E. coli* alle 3GC e il suo decadimento nel tempo, sono stati stimati mediante un modello di regressione logistica condizionato. Con la stessa analisi è stato testato l'uso esclusivo di 3GC nell'anno precedente il ricovero.

Risultati

Nello studio sono stati inclusi 241 casi e 1.553 controlli. I risultati relativi al decadimento nel tempo della resistenza sono riportati in figura. Dall'analisi dell'ultimo anno precedente il ricovero si evince che ricevere una prescrizione di 3GC porta ad un OR di 0.73 (IC 95% 0.37-1.40) di sviluppare resistenze alle 3GC da parte di *E. coli*, mentre ricevere 2 o più prescrizioni di 3GC porta ad un OR di 2.08 (IC 95% 1.07-4.08).



Discussione

La resistenza agli antibiotici spesso aumenta dopo il loro uso ed è stato riportato che, in genere, diminuisce parzialmente nel tempo. Ciò che non è ancora chiaro è il tempo impiegato per il ritorno della suscettibilità e come varia in base alla classe e al germe [1]. Per la resistenza di *E. Coli* alle 3GC, il rischio diminuisce già dal secondo anno dopo l'esposizione. Sono in corso ulteriori analisi per testare la validità dei risultati.

Conclusioni

Lo studio evidenzia il decadimento nel tempo della resistenza di *E. Coli* alle 3GC, un punto importante per la gestione delle infezioni nelle cure primarie.

Bibliografia

- [1] Bakhit M. Hoffmann T. Scott AM et al. Resistance decay in individuals after antibiotic exposure in primary care: a systematic review and meta-analysis. BMC Medicine. 2018; 16:126.

SOCIAL SKILLS AND PSYCHOPATHOLOGY ARE ASSOCIATED WITH AUTONOMIC FUNCTION IN CHILDREN: A FULL ROBUST BAYESIAN APPROACH FOR A SMALL SAMPLE SIZE, DATA RICH STUDY

Luca Vedovelli¹, Elisa Cainelli², Daniele Bottigliengo¹, Dario Boschiero³, Agnese Suppiej⁴, Dario Gregori¹

1 - Unit of Biostatistics, Epidemiology and Public Health, Department of Cardiac, Thoracic, Vascular Sciences, and Public Health, University of Padova, Padova, Italy.

2 - Department of General Psychology, University of Padova, Padova, Italy.

3 - BIOTEKNA Biomedical Technologies, Marcon (Venice), Italy

4 - Department of Medical Sciences, Pediatric Section, University of Ferrara, Ferrara, Italy

Objectives

In recent years, psychopathological disturbances have become a health emergency, leading to a great effort to understand the underlying mechanisms. In this scenario, the autonomous nervous system (ANS) plays a critical role. We investigated the association between ANS, social skills, and psychopathological functioning in children. As an ANS status proxy, we measured heart rate variability (HRV).

Materials and Methods

We recorded 5 minutes of HRV immediately before measuring the performance in social abilities tasks in 50 children (age 7.4 ± 1.4 years) with and without risk factors for developing neuropsychiatric disorders due to pre-/perinatal insults. Analysis in a robust Bayesian framework was used to unearth dependencies between HRV, social skills, and psychopathological functioning. A surrogate of power was calculated with a simulation study counting how many intervals did not contain zero in their 95%CI. What could have been an ANOVA, t-test, or simple correlation in a classical framework, were evaluated as Bayesian simple or multiple regressions with a Student's t distribution and weakly informative priors.

Results

Social task scores were associated with HRV components, with high frequency (HF) the most consistent. HRV bands were also correlated with the psychopathological questionnaire. All HRV components were reduced in children with impairments in social skills, but only normalized HF was able to distinguish impaired children in the affect recognition task.

Discussion

Our data suggest that ANS may be implicated in the maturation of social cognition both in typical and atypical developmental conditions and that HRV has cross-disease sensitivity.

Conclusion

We suggest that HRV parameters may reflect a neurobiological vulnerability to psychopathology. A full Bayesian analysis can be easily implemented in this kind of studies to obtain robust and easily interpretable results, even with a small sample size, typical of pediatric clinical settings.

PARAMETRI ASSOCIATI ALLA DIAGNOSI DI COVID-19 IN UNA COORTE DI PAZIENTI AFFERENTI AL PRONTO SOCCORSO

Borrelli Paola¹, Caiazza Luca², Falasca Katia^{2,3}, Marchioni Michele¹, Porreca Annamaria⁴, Di Nicola Marta¹

1 - Dipartimento di Scienze Mediche, Orali e Biotecnologiche, Università "G. d'Annunzio" Chieti-Pescara, Chieti

2 - Clinica di Malattie Infettive, Policlinico SS. Annunziata, Chieti

3 - Dipartimento di Medicina e Scienze dell'Invecchiamento, Università "G. d'Annunzio" di Chieti-Pescara, Chieti

4 - Dipartimento di Economia, Università "G. d'Annunzio" di Chieti-Pescara, Pescara

Introduzione

A partire da dicembre 2019 l'infezione da SARS-CoV-2 si è diffusa a livello globale raggiungendo rapidamente la portata di una pandemia [1-2]. Al 22 settembre 2020 i contagiati totali nel mondo sono 31.615.836 con 971.116 decessi globali [3]. La diffusione ancora elevata dell'infezione ne impone l'esclusione nel paziente che afferisce al Pronto Soccorso per sintomi compatibili. Nonostante l'elevata sensibilità e specificità dei test rapidi (molecolari ed antigenici) attualmente in uso, esiste la possibilità di falsi negativi e falsi positivi [4]. Individuare dei parametri laboratoristici, radiologici ed anamnestici comuni nei pazienti Covid-19 potrebbe aiutare il clinico nell'identificare i casi affetti.

Obiettivi

Principale: verificare l'esistenza di parametri predittivi di Covid-19 in una popolazione di pazienti afferenti al Pronto soccorso con un quadro clinico o anamnesi di esposizione compatibile con la malattia. *Secondario:* definire le caratteristiche più comuni dei pazienti con diagnosi di Covid-19.

Materiali e Metodi

Studio di tipo osservazionale condotto su una coorte di pazienti afferenti al Pronto Soccorso del Policlinico SS. Annunziata di Chieti, dal 2 marzo al 25 maggio 2020 e rispondenti ai criteri di inclusione previsti nella definizione di "caso sospetto Covid-19" (come dichiarato dall'OMS: febbre e tosse e/o dispnea e/o sintomi di infezione delle alte vie respiratorie e contatto con caso accertato e/o provenienti da zone a rischio) [2]. La fonte dei dati è costituita dalle cartelle elettroniche prodotte dal sistema informatico messo a disposizione dal Policlinico. Statistiche descrittive sono state utilizzate per sintetizzare le variabili raccolte, OR e relativi intervalli di confidenza al 95% per valutare l'associazione tra la positività al Covid-19 ed i parametri considerati. I parametri di laboratorio sono stati ricodificati in tre livelli tramite l'utilizzo del range di normalità (livello 0=valore incluso nel range di normalità, livello 1=valore inferiore al range di normalità e livello 2= valore maggiore del range di normalità).

Risultati

Sono stati raccolti dati relativi a 566 pazienti con un'età media di 69 ± 18 anni e il 54.3% sono maschi. I pazienti positivi al Covid-19 (n=280, 49.5%) presentavano un set di caratteristiche comuni: polmonite bilaterale (79.4%), linfopenia nel 58.9% dei casi, PCR elevata (88.8%), aumento del D-dimero e dell'LDH rispettivamente del 76.7% e del 64.5%. Nel 60.4% dei casi il rapporto Neutrofili/linfociti è risultato maggiore del range di normalità. L'analisi univariata ha evidenziato che la presenza di polmonite (OR 3.96, IC95% 2.73-5.75, $p<0.001$) di linfopenia (OR 1.54, IC95% 1.10-2.16, $p=0.012$) di ipocalcemia (OR 2.03, IC95% 1.37-3.02, $p<0.001$) l'aumento della PCR (OR 2.08, IC95% 1.30-3.34, $p=0.002$) dell'LDH (OR 1.97, IC95% 1.34-2.89, $p=0.001$) e dei valori della AST (OR 1.33, IC95% 1.11-1.60, $p=0.002$) risultano essere associate alla positività al Covid-19.

Discussioni

I dati della nostra coorte di pazienti Covid-19 si allineano con i dati già presenti in letteratura. Nello specifico, questi pazienti hanno frequentemente linfociti bassi, PCR elevata, LDH alto, transaminasi lievemente aumentate. La polmonite bilaterale risulta essere un tratto distintivo [5].

Conclusioni

I risultati dello studio confermano che i pazienti Covid-19 presentano caratteristiche laboratoristiche e strumentali comuni, utili nel porre la diagnosi nell'ambito della valutazione in Pronto Soccorso.

Bibliografia

- [1] Huang, C., Wang, Y., Li, X., Ren, L., Zhao, J., Hu, Y., Zhang, L., Fan, G., Xu, J., Gu, X., Cheng, Z., Yu, T., Xia, J., Wei, Y., Wu, W., Xie, X., Wang, G., Jiang, R., Zhancheng, G., Jin, Q., Wang, J., Cao, B. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *The Lancet*, 2020, 395(10223), 497-506. doi:10.1016/s0140-6736(20)30183-5
- [2] WHO website, Available online: <https://www.who.int> (accessed on 24 September 2020)
- [3] COVID-19 Map. (n.d.), Available online: <https://coronavirus.jhu.edu/map.html> (accessed on 24 September 2020)
- [4] Dinnes, J., Deeks, J. J., Adriano, A., Berhane, S., Davenport, C., Dittrich, S., Emperador, D., Takwoingi, Y., Cunningham, J., Beese, S., Dretzke, J., Ferrante di Ruffano, L., Harris M. I., Price J-M., Taylor-Phillips, S., Hooft, L., Leeftang, Mg. M., Spijker, R., Bruel, A. V., Cochrane COVID-19 Diagnostic Test Accuracy Group. Rapid, point-of-care antigen and molecular-based tests for diagnosis of SARS-CoV-2 infection. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2020, doi:10.1002/14651858.cd013705
- [5] Ghayda, R. A., Lee, J., Lee, J. Y., Kim, D. K., Lee, K. H., Hong, S. H., Han, H.J., Kim, S.J., Yang, W. J., Kronbichler, A., Smith, L., Koyanagi, A., Jacob, L., Shin, J. I. Correlations of Clinical and Laboratory Characteristics of COVID-19: A Systematic Review and Meta-Analysis. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 2020, 17(14), 5026. doi:10.3390/ijerph17145026

MAPPATURA DELLA CRONICITÀ: L'ESPERIENZA DI ACG IN TRENTINO

Gentilini M.A.1, Benetollo P.P.2, Brugnolli N.3, Giovanazzi G.4, Lombardi A.5

1 – Servizio Epidemiologia Clinica e Valutativa, Azienda Provinciale per i Servizi Sanitari della Provincia Autonoma di Trento

2 – Direttore Sanitario, Azienda Provinciale per i Servizi Sanitari della Provincia Autonoma di Trento

3 – Servizio Analisi e Integrazione Dati, Azienda Provinciale per i Servizi Sanitari della Provincia Autonoma di Trento

4 – Direzione Sanitaria, Azienda Provinciale per i Servizi Sanitari della Provincia Autonoma di Trento

5 – UO Cure Primarie, Azienda Provinciale per i Servizi Sanitari della Provincia Autonoma di Trento

Obiettivi

Il lavoro descrivere l'adozione di ACG® - Adjusted Clinical Groups [1] in Trentino, realizzato con un approccio multidisciplinare, per misurare la cronicità e formulare proposte organizzative relative ai bisogni assistenziali della popolazione in coerenza al Piano Nazionale Cronicità [2].

Materiali e Metodi

ACG utilizza flussi sanitari per individuare le popolazioni affette da patologie croniche e relative comorbidità e quantificare il consumo di risorse. Per implementare il sistema in Trentino sono stati costituiti due gruppi di lavoro: uno tecnico, con attività di coordinamento e implementazione del sistema e uno allargato, composto da clinici, farmacisti e informatici. La collaborazione tra i due ha permesso di indirizzare le analisi e validare i risultati.

Risultati

L'approccio di gruppo e multidimensionale del lavoro sperimentato fin dalle prime fasi di applicazione di ACG, ha permesso la misurazione della cronicità nella popolazione, focalizzando le analisi su patologie ad elevato carico assistenziale, i cui esiti sono risultati coerenti con evidenze di letteratura.

Discussioni

L'introduzione efficace di un sistema complesso come ACG in Trentino ha tratto beneficio dal confronto continuo tra professionisti clinici, tecnici e della governance. La costante condivisione delle analisi ha permesso di sfruttare le potenzialità dello strumento e di maturare la consapevolezza dei suoi ambiti di applicazione.

Conclusioni

ACG si dimostra uno strumento efficace per calcolare la prevalenza delle patologie croniche in Trentino e il relativo carico di malattia. La possibilità di sviluppare il modello con un metodo di lavoro condiviso e sinergico tra professionisti di diverse discipline, si ritiene abbia permesso analisi accurate.

Bibliografia

[1] The Johns Hopkins ACG® System, <https://www.hopkinsacg.org/> (accessed 02/09/2020)

[2] Ministero della Salute. Piano Nazionale Cronicità, http://www.salute.gov.it/imgs/C_17_pubblicazioni_2584_allegato.pdf (2016, accessed 02/09/2020)

SVILUPPO E VALIDAZIONE DI UN INDICE PROGNOSTICO IN GRADO DI PREDIRE IL RISCHIO DI INFEZIONE DA SARS-COV-2: STUDIO DI COORTE SU BASE DI POPOLAZIONE BASATO SU DATI AMMINISTRATIVI ITALIANI

Laura Savaré^{1,2}, Federico Rea^{1,2}, Ilaria Guarino³, Sara Mucherino^{3,4}, Alessandro Perrella⁵, Ugo Trama⁶, Enrico Coscioni⁷, Enrica Menditto^{3,4}, Valentina Orlando^{3,4}, Giovanni Corrao^{1,2}

1- Centro Nazionale di Healthcare Research & Pharmacoepidemiology, Italia

2- Laboratorio di Healthcare Research & Pharmacoepidemiology, Unità di Biostatistica, Epidemiologia e Sanità Pubblica, Dipartimento di Statistica e Metodi Quantitativi, Università degli studi di Milano-Bicocca, Italia

3- CIRFF - Centro Interdipartimentale di Ricerca in Farmacoconomia e Farmacoutilizzazione, Università degli Studi di Napoli Federico I

4- Dipartimento di Farmacia, Università degli studi di Napoli Federico II

5- Direzione sanitaria delle malattie infettive, AORN Antonio Cardarelli, Napoli, Italia

6- Unità regionale del farmaco, Campania, Italia

7- Unità di cardiocirurgia, AOU San Giovanni di Dio e Ruggi d'Aragona, Salerno, Italia

Obiettivi

Ad oggi mancano studi che descrivono le caratteristiche cliniche dei soggetti più a rischio di infezione da SARS-CoV-2. Abbiamo quindi eseguito un'ampia indagine finalizzata a identificare i predittori clinici dell'infezione per sviluppare e validare un indice predittivo di tale rischio.

Materiali e Metodi

È stato condotto uno studio retrospettivo caso-controllo sui pazienti con età superiore ai 30 anni, beneficiari del servizio sanitario della regione Campania. Per ogni soggetto con diagnosi confermata da SARS-CoV-2, sono stati appaiati casualmente per sesso, età e comune di residenza, fino a 5 pazienti esenti da infezione.

Mediante modelli di regressione logistica condizionata, è stata valutata l'associazione tra i predittori individuati e il rischio di infezione. Tramite l'assegnazione di un peso per ciascuna condizione, proporzionale ai coefficienti stimati dal modello, è stato sviluppato il SARS-CoV-2 Infection Score (SIS). Tale punteggio è stato categorizzato assegnando valori da 1 a 4 e le performance sono state confrontate rispetto a generici indici della complessità clinica del paziente (numero di comorbidità, numero di co-trattamenti e Multisource Comorbidity Score). La potenza discriminatoria è stata valutata calcolando l'area sotto la curva.

Risultati

Pazienti affetti da diabete, anemia, morbo di Parkinson, disturbi mentali, malattie cardiovascolari, infiammazioni intestinali e renali hanno mostrato un aumento del rischio di infezione. All'aumentare del valore SIS il rischio aumenta progressivamente fino ad arrivare ad un eccesso di rischio del 74% nei soggetti con il massimo punteggio (**Tab.1**). La potenza discriminatoria del SIS è risultata simile a quella di indici generici della complessità clinica.

Discussione

Questo studio ha identificato condizioni e malattie che rendono gli individui più vulnerabili all'infezione da SARS-CoV-2. I nostri risultati possono essere uno strumento di supporto ai decisori per l'identificazione dei soggetti più a rischio.

Tab 1_Relazione tra gli indici selezionati e il rischio di infezione da SARS-CoV-2

Indici	OR (90% CI)
SARS-CoV-2 Infection Score (SIS)	
I (0)	1.00 (Ref.)
II (1-2)	1.19 (1.03 to 1.36)
III (3-4)	1.32 (1.10 to 1.58)
IV (≥ 4)	1.74 (1.44 to 2.10)
Numero di comorbosità	
I (0)	1.00 (Ref.)
II (1-4)	1.05 (0.91 to 1.21)
III (5-9)	1.17 (0.97 to 1.41)
IV (≥ 10)	1.65 (1.25 to 2.19)
Numero di co-trattamenti	
I (0)	1.00 (Ref.)
II (1-2)	1.21 (1.05 to 1.38)
III (≥ 3)	1.36 (1.15 to 1.60)
Multisource comorbidity score	
I (0)	1.00 (Ref.)
II (1-3)	1.21 (1.03 to 1.41)
III (≥ 4)	1.45 (1.23 to 1.70)

NUMERI E COVID-19. GESTIONE DELLA PANDEMIA NEL VENETO

Torroni L.¹, Vesentini R.¹, Antonucci N.¹, Verlato G.¹.

1- Unit of Epidemiology & Medical Statistics, Dept. of Diagnostics & Public Health, University of Verona, Verona, Italy

Obiettivi

In questo studio epidemiologico si è osservato il decorso dell'epidemia COVID-19 in termini di incidenza nelle principali regioni italiane colpite. In particolare è stata posta attenzione nei numeri e nella gestione della pandemia nella regione Veneto [1].

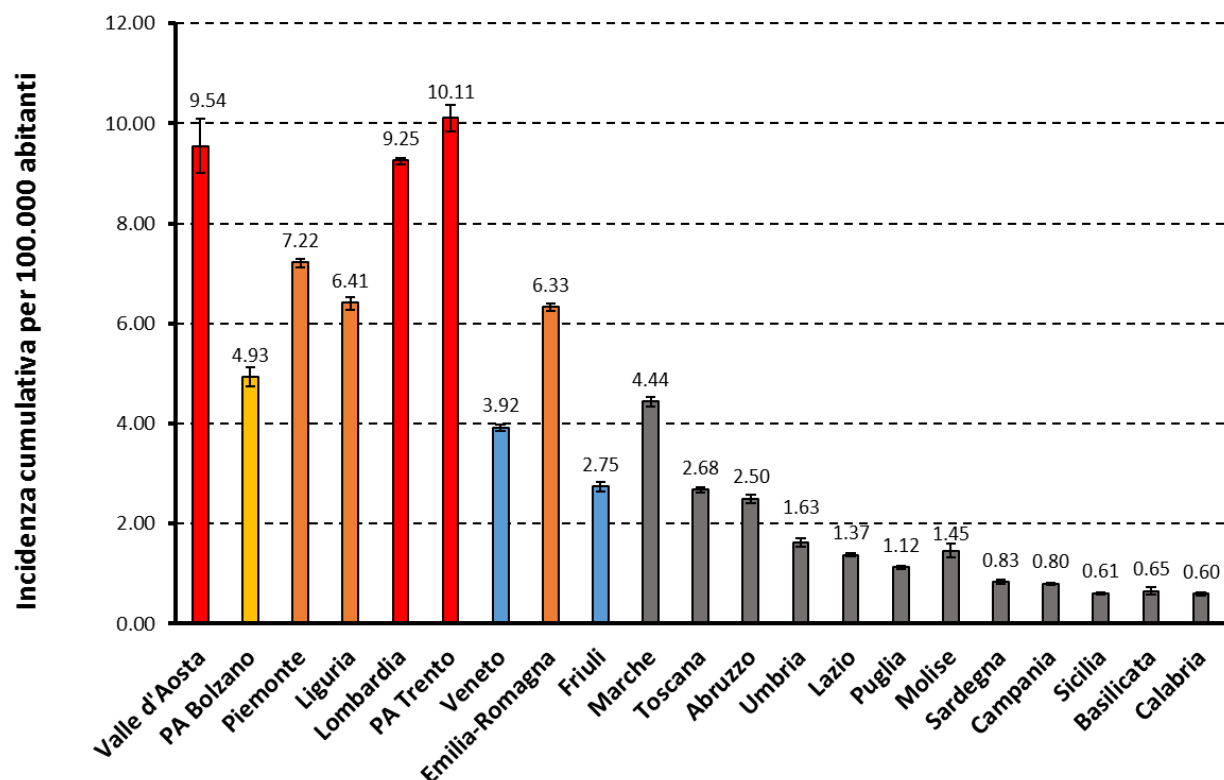
Materiali e Metodi

L'incidenza cumulativa nelle diverse Regioni a fine giugno 2020 è stata ricavata dal bollettino del 23 giugno 2020 dell'Istituto Superiore di Sanità. L'intervallo di confidenza al 95% è stato calcolato con il metodo di Clopper-Pearson. La significatività delle differenze tra le varie incidenze cumulative è stata valutata con il test di Gail.

Risultati e Discussioni

A fine giugno l'incidenza cumulativa di Covid-19 nel Veneto era all'incirca la metà dell'incidenza rilevata in 3 delle regioni limitrofe (Provincia Autonoma Trento, Lombardia, Emilia-Romagna), nonostante nel Veneto a Vò Euganeo (PD) si fosse rilevato uno dei primi focolai italiani (**Figura 1**). Da notare che in Veneto sono stati effettuati molti tamponi nasofaringei nelle fasi acute della pandemia: al 30 marzo in Veneto erano stati effettuati 99.941 tamponi, quasi lo stesso numero di tamponi effettuati in Lombardia (n=111.057) che ha una popolazione più che doppia e il doppio o il quadruplo di quanti effettuati in Emilia-Romagna (n=50.990) o in Piemonte (n=25.478), regioni con una popolazione simile.

Figura 1_Incidenza cumulativa per ogni 100.000 abitanti, dei casi COVID-19 in tutte le regioni Italiane, rilevata dall'Istituto Superiore di Sanità al 23 giugno 2020.



Conclusioni

L'analisi ecologica dei dati aggregati supporta l'ipotesi che la strategia di effettuare molti tamponi nella fase acuta della pandemia possa essere utile nel contenere la malattia.

Bibliografia

- [1] Vesentini R, Antonucci N, Torroni L, Verlato G. Numeri e COVID-19: epidemiologia nei bambini, pp. 110-116. In: Fanos V, Khoory BJ, Trapani G. Bambini e COVID-19. Come orientarsi (Collana Editoriale: Salute e benessere: come orientarsi). Hygeia Press di Corridori Marinella, Quartu Sant'Elena (CA) 2020.
- [2] Istituto Superiore di Sanità (ISS). Epidemia COVID-19. Aggiornamento nazionale 23 giugno 2020 ore 11. Roma, 23 giugno 2020.

FLAVONOID CONTENT OF SELECTED FOODS – A COMPARISON OF FOUR INTERNATIONAL COMPOSITION TABLES

Mulubirhan Assefa Alemayohu^{1,2}, Lucia Cazzoletti¹, Vanessa Garcia-Larsen³, Liliya Chamitava¹, Veronica Mattioli¹, Francisca de Castro Mendes^{4,5}, K Bhaskarachary⁶, Jenny Plumb⁷, Peter GJ Burney⁸ and Maria Elisabetta Zanolini¹

1 - Unit of Epidemiology & Medical Statistics, University of Verona, Italy

2 - School Public Health, Mekelle University, Ethiopia

3 - Program in Human Nutrition, Department of International Health, The Johns Hopkins Bloomberg School of Public Health, Baltimore, US

4 - Departamento de Patologia, Faculdade de Medicina da Universidade do Porto, Porto, Portugal

5 - EPIUnit - Instituto de Saúde Pública, Universidade do Porto, Porto, Portugal

6 - Dietetics Division, National Institute of Nutrition, Ministry of Health and Family Welfare, Jamia Osmania, Hyderabad, India

7 - Food Databanks National Capability, Quadram Institute Bioscience, Norwich, UK

8 - National Heart and Lung Institute, Imperial College London, UK

Objective

To compare the flavonoid estimates across four international Food Composition Tables (FCTs) to understand whether they can be used interchangeably when studying their association with diseases risk.

Methods

Bias percentage, 95% limits of agreement, a mixed-effect model of intra class correlation coefficients (ICCs) and Bland-Altman plots were used to compare the flavonoid estimates between the FCTs. ICC categories were low (<0.5), moderate (0.50-0.75), good (0.76-0.90), or excellent (>0.90) reliability.

Results

Phenol-Explorer and Indian FCT (IFCT) showed moderate reliability for total flavonoid (ICC=0.50 and 0.57 respectively) when compared to the US Dept of Agriculture (USDA) table. Bioactive Substances in Food Information Systems (eBASIS) and IFCT showed good reliability (ICC=0.85) for anthocyanidins and flavanones, respectively, when compared to Phenol Explorer.

Discussion

These findings suggest that flavonoid estimates varied across the four considered FCTs. Nevertheless, there was still a moderate-to-excellent reliability between USDA and the 3 tables (eBASIS, IFCT, and Phenol-Explorer). It is, therefore, important to understand the advantages and disadvantages of each database regarding the measurement of flavonoid contents in food in order to correctly interpret the associations with disease risk (1,2).

Conclusion

Flavonoid estimates varied across international tables: this should be kept into account when interpreting the study results.

Bibliography

- [1] L. Anacleto S, M. Lajolo F, M.A. Hassimotto N. Estimation of dietary flavonoid intake of the Brazilian population: A comparison between the USDA and Phenol-Explorer databases. *Journal of Food Composition and Analysis*. 2019;78:1-8.
- [2] J. Peterson J, T. Dwyer J, F. Jacques P, L. McCullough M. Improving the estimation of flavonoid intake for study of health outcomes. *Nutrition Reviews*. 2015;73(8).

PROSPECTIVE OBSERVATIONAL STUDY ON THE IMPACT OF THE ONCOTYPE DX® BREAST CANCER ASSAY ON TREATMENT DECISIONS AND RESOURCES OPTIMIZATION IN HORMONE RECEPTOR-POSITIVE/HER2-NEGATIVE EARLY BREAST CANCER PATIENTS: PRELIMINARY RESULTS.

Piezzo Michela^{1,2}, Milanese Alberto², Paccosi Sara², Tanturli Michele², Vestri Annarita², Mario Giuliano³, Daniela Ciannielo¹, Vincenzo Di Lauro^{1,3}, De Laurentiis Michelino¹

1 - Istituto Nazionale Tumori IRCCS Fondazione "Giovanni Pascale", Dipartimento di Oncologia Clinica e Sperimentale di Senologia

2 - Sapienza Università di Roma, Dipartimento di Sanità Pubblica e Malattie Infettive

3 - Università degli Studi di Napoli "Federico II", Dipartimento di Medicina Clinica e Chirurgia

Introduction

Breast cancer is the most common cancer in women worldwide, with WHO statistics indicating that it accounts for 16% of all female cancers and is responsible for more than half a million deaths annually. Following surgery for estrogen receptor-positive (ER+), human epidermal growth factor receptor 2 (HER-2)- negative early breast cancer (EBC), the standard of care consists of adjuvant therapy with radiotherapy (in case of conservative surgery), chemotherapy for selected patients and endocrine therapy. To inform treatment decision-making, clinicians rely on many different risk assessment tools such as the St. Gallen consensus statement or Adjuvant! Online, as well as guidelines issued by the European Society for Medical Oncology, the American Society of Clinical Oncology and the National Comprehensive Cancer Network [1–3]. However, ongoing changes to the guidelines and differences between them are leaving certain “grey” areas open to interpretation, particularly with regard to which patients should be offered adjuvant chemotherapy. As a result, there is a clear unmet need for diagnostic tools or guidance that could provide information to support treatment decision-making particularly for patients with mixed standard prognostic factors, often referred to as cases at 'intermediate risk', patients with favourable prognostic factors who should receive adjuvant chemotherapy and patients who, despite rather unfavourable standard prognostic factors, could avoid chemotherapy. Since the absolute clinical benefit of adjuvant chemotherapy in lymph node negative (N-) breast cancer is modest, estimated absolute benefit of 4% in terms of 10-year distant recurrence [4], and currently approximately 50% of EBC patients receive adjuvant chemotherapy with significant toxicity, the selection of patients for chemotherapy remains an important clinical issue. In recent years, molecular markers have played an increasingly important role in evaluating prognosis and informing treatment decisions. The Oncotype DX® Breast Cancer Test (Oncotype DX, Genomic Health, CA, USA) is a validated multigene diagnostic assay that predicts the likelihood of adjuvant chemotherapy benefit in ER-positive/HER2-negative early breast cancer patients. The assay evaluates the expression of a panel of 21 genes (16 cancer-related and five reference genes) from a tumor specimen (biopsy or surgical resection) using a real-time reverse transcriptase (RT) PCR method to measure levels of gene expression. The results from the assay are combined into a single score called the Recurrence Score® (RS), which corresponds to a point estimate of the 10-year risk of distant recurrence with a 95% CI. Oncotype DX has been shown to predict the likelihood of chemotherapy benefit in early-stage, N- and node positive (N+), ER+ breast cancer as well as the 10-year risk of distant recurrence. The test has been shown to provide clinically valuable information in addition to traditional measurements, such as tumor size, grade and lymph node status and it is designed to be performed on formalin-fixed, paraffin-embedded (FPE) tumor tissue. Multiple studies have directly examined whether the Oncotype DX RS changed decision-making in breast cancer management in this patient population and data have shown that Oncotype DX has a large and consistent impact on decision-making across studies and countries [5–15]. The implications of improved patient selection for chemotherapy are significant, with reduced chemotherapy costs, reduced incidence of chemotherapy-related adverse events and reduction in the social burden of disease associated with chemotherapy among the potential benefits. In addition, in these studies, small proportions of patient's originally recommended endocrine treatment alone have consistently been identified as likely to benefit from chemotherapy. The test currently represents the only multigene assay that has been validated (level Ib evidence according to the revised criteria for biomarkers) for both the prediction of chemotherapy treatment benefit (predictive) and the estimation of the risk of distant recurrence (prognostic) in patients with ER+/HER2- EBC [16].

Objectives

This prospective observational multicentre study is aimed to evaluate the impact of Oncotype DX® on the decision-making processes of oncologists in recommending adjuvant therapy and on resources optimization.

Specific aims:

- To evaluate the rate in therapeutic decision changes induced by Oncotype DX® test applied in a consecutive population of ER-positive, HER2-negative early breast cancer patients with none or no more than 3 positive axillary lymph-nodes and T1-3 classified as “intermediate risk” basing on pre-defined clinic-pathological factors.
- To describe the association b/w clinico-pathological characteristics and RS distribution among the whole population enrolled in the clinical phase.

Methods

An accrual of max 250 patients over a period of 18 months is planned. Eligible patients were age 18 years or older, have the following eligible staging criteria: T1-3, N0, M0; T1-3, pN1mic, M0; T1-3, pN1a, M0. Patient's tumor must be ER-positive (immunohistochemical cut-off >10%) as per institutional guidelines and HER2 negative (IHC score 0-1+ and/or FISH non-amplified).

All analyses will be descriptive in nature unless otherwise indicated. Descriptive statistics will include, as appropriate, frequency counts and percentages in contingency tables; means, standard deviations, medians, quartiles, and ranges; Pearson and Spearman correlation coefficients; concordance percentages and other measures of association; and graphical displays such as scatter plots and bar charts. Statistics will include point estimates and 95% confidence intervals when appropriate. All hypothesis tests will be conducted at a two-sided alpha level of 0.05.

Preliminary results

A total of 70 patients were included in this preliminary analysis, since enrolment is still ongoing. The 50% of patients presented stage I (T1N0) at diagnosis, while the 32% of patients had stage IIA (T1N1 or T2N0) and the 18% of patients had stage IIB (T2N1 or T3N0), of these 61% of patients had diagnosis of invasive breast cancer of no special type (NST), 13% of patients invasive lobular carcinoma (CLI) and 22% of patients had invasive ductal carcinoma (CDI). Results from Oncotype Dx were available for all patients, with a median recurrence score (RS) of 17.5. For each patient the physician decision, endocrine therapy alone (ET) vs endocrine therapy plus chemotherapy (ET + CT) was collected twice, before performing the test and after the completion of Oncotype Dx. The final decision, in accordance with RS was changed in 39% of cases, of which 22% of cases who did not benefit from chemotherapy in terms of recurrence after 9 years and absolute clinical benefit from chemotherapy, and 11% of patients for which chemotherapy was not recommended from guide lines but was strongly recommended from Oncotype Dx results. In addition, Cohen's kappa coefficient (k) was calculated in order to measure the agreement between the pre-test and post-test decisions: we found a k index of 0.22 (95% CI: -0.09; 0.53), suggesting a fair agreement between the clinical decisions before and after the Oncotype Dx test.

Conclusions

The decision to treat HR+/HER2- early breast cancer with adjuvant CT is driven by clinical and pathological factors, in conjunction with clinician and patient preferences. In these patients, the risk of recurrence and the potential clinical benefit from CT have to be balanced with the potential risk of adverse events and the possibility that a lot of patients could be over-treated with little or no additional benefit from CT. The Oncotype Dx assay generates a recurrence score (RS) between 0 and 100 that correlates to the likelihood of disease recurrence within 10 years of diagnosis. Based on RS, patients are classified in 3 categories: low risk (RS<18), intermediate risk (RS 18-30) and high risk (RS≥31). While for patients at low and high risk of recurrence, the therapeutic choice is quite simple, consisting in ET alone and ET + CT, respectively, patients at intermediate risk of recurrence represent a large ‘grey zone’, since these patients do not appear to have a substantial benefit from CT [17]. Our preliminary results show that in many cases the therapeutic approach can change when additional information is available, suggesting that the therapeutic algorithm for adjuvant treatment of BC is

not definitively written and tailored strategies can be applied also in this setting of patients, in accordance with physician judgment and patients' preferences.

References

- [1] Goldhirsch A, Ingle JN, Gelber RD, Coates AS, Thürlimann B, Senn HJ; Panel members. Thresholds for therapies: highlights of the St Gallen International Expert Consensus on the primary therapy of early breast cancer 2009. *Ann. Oncol.* 20(8), 1319–1329 (2009).
- [2] Aebi S, Davidson T, Gruber G, Castiglione M; ESMO Guidelines Working Group. Primary breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann. Oncol.* 21(Suppl. 5), v9–v14 (2010).
- [3] Harris L, Fritsche H, Mennel R et al.; American Society of Clinical Oncology. American Society of Clinical Oncology 2007 update of recommendations for the use of tumor markers in breast cancer. *J. Clin. Oncol.* 25(33), 5287–5312 (2007).
- [4] Dignam JJ, Dukic V, Anderson SJ, Mamounas EP, Wickerham DL, Wolmark N. Hazard of recurrence and adjuvant treatment effects over time in lymph node-negative breast cancer. *Breast Cancer Res. Treat.* 116(3), 595–602 (2009).
- [5] Albanell J, Colomer R, Ruiz Borrego M et al. Prospective trans-GEICAM study of the impact of the 21- gene Recurrence Score assay and traditional clinico-pathological factors on clinical decision-making in women with estrogen receptor-positive, HER2-negative, node-negative breast cancer. Presented at: 12th St Gallen International Breast Cancer Conference. St. Gallen, Switzerland, 16–19 March 2011.
- [6] Asad J, Jacobson AF, Estabrook A et al. Does Oncotype DX recurrence score affect the management of patients with early-stage breast cancer? *Am. J. Surg.* 196(4), 527–529 (2008).
- [7] Blohmer J-U, Ataseven B, Kühn T et al. German multicentre decision impact study of Oncotype DX® Recurrence Score® (RS) on adjuvant treatment in estrogen receptor-positive (ER+) node-negative (N0) and node-positive (N+) early breast cancer. Presented at: 12th St Gallen International Breast Cancer Conference. St Gallen, Switzerland, 16–19 March 2011.
- [8] Geffen DB, Abu-Ghanem S, Sion-Vardy N et al. The impact of the 21-gene recurrence score assay on decision-making about adjuvant chemotherapy in early-stage estrogen-receptor-positive breast cancer in an oncology practice with a unified treatment policy. *Ann. Oncol.* 22(11), 2381–2386 (2011).
- [9] Henry LR, Stojadinovic A, Swain SM, Prindiville S, Cordes R, Soballe PW. The influence of a gene expression profile on breast cancer decisions. *J. Surg. Oncol.* 99(6), 319–323 (2009).
- [10] Holt SDH, Pudney D, Rolles M et al. Results from a prospective clinical study on the impact of Oncotype DX® on adjuvant treatment decision and risk classification by Nottingham Prognostic Index(NPI) and Adjuvant! Online. Presented at: 12th St Gallen International Breast Cancer Conference. St Gallen, Switzerland, 16–19 March 2011.
- [11] Klang SH, Hammerman A, Liebermann N, Efrat N, Doberne J, Hornberger J. Economic implications of 21-gene breast cancer risk assay from the perspective of an Israeli-managed health-care organization. *Value Health* 13(4), 381–387 (2010).
- [12] Liang H, Brufsky AM, Lembersky BB. A retrospective analysis of the impact of Oncotype DX low recurrence score results on treatment decisions in a single academic breast cancer center. Presented at: 30th Annual San Antonio Breast Cancer Symposium. San Antonio, TX, USA, 13–16 December 2007.
- [13] Lo SS, Mumby PB, Norton J et al. Prospective multicenter study of the impact of the 21-gene recurrence score assay on medical oncologist and patient adjuvant breast cancer treatment selection. *J. Clin. Oncol.* 28(10), 1671–1676 (2010).
- [14] Oratz R, Paul D, Cohn AL, Sedlacek SM. Impact of a commercial reference laboratory test recurrence score on decision-making in early-stage breast cancer. *J. Oncol. Pract.* 3(4), 182–186 (2007).

- [15] Thanasoulis LC, Brown A, Frazier T. The role of Oncotype DX TM assay on appropriate treatment for estrogen positive, lymph node negative invasive breast cancer. Presented at: 9th Annual Meeting of the American Society of Breast Surgeons. New York City, NY, USA, 30 April–4 May 2008.
- [16] Simon R. Development and validation of biomarker classifiers for treatment selection. J. Stat. Plan. Inference 138(2), 308–320 (2008).
- [17] Coates AS, Winer EP, Goldhirsch A, et al. Tailoring therapies-improving the management of early breast cancer: St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2015. Ann Oncol. 2015 Aug;26(8):1533-46. doi: 10.1093/annonc/mdv221.

**MISURARE LE PREFERENZE DEI PAZIENTI E DEI CLINICI CON LA CONJOINT ANALYSIS:
REVISIONE DEI DISEGNI SPERIMENTALI E DELLE PROCEDURE ANALITICHE TRADIZIONALI E INNOVATIVE,
CON APPLICAZIONI IN AMBITO ONCO-EMATOLOGICO (LEUCEMIA LINFATICA CRONICA) E
INFETTIVOLOGICO-EPATOLOGICO (EPATITE C).**

Patrizio Pasqualetti* e Annarita Vestri*

**Dipartimento di Sanità Pubblica e Malattie Infettive, Università Sapienza di Roma*

La Conjoint Analysis (CA) è un metodo di indagine che viene impiegato per ottenere risposte che rivelino le preferenze, le priorità e l'importanza relativa delle singole caratteristiche associate a interventi o a servizi sanitari. La traduzione italiana più corretta è probabilmente "modello compositazionale multi-attributo". I metodi CA, in particolare gli esperimenti a scelta discreta (DCE), sono sempre più utilizzati per quantificare le preferenze di pazienti, operatori sanitari, medici e altri stakeholders.

La notevole crescita di applicazione di questi metodi ha suscitato la necessità, come avvenuto negli anni '90 per le sperimentazioni cliniche (CONSORT), per le validazioni dei test diagnostici (STARD) e per gli studi osservazionali (STROBE), di redigere delle linee-guida "Good Research Practice", tra le quali due rapporti della task force della International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research, del 2011 [1] e del 2013 [2]. Successivamente, persistendo l'incertezza riguardo alle buone pratiche di ricerca per l'analisi statistica dei dati provenienti dai DCE, è stato pubblicato un lavoro focalizzato sugli aspetti della metodologia statistica [1].

Con questo contributo intendiamo presentare i disegni sperimentali e i metodi di analisi più innovativi e promettenti per quantificare rigorosamente l'importanza attribuita da pazienti e clinici ai diversi attributi di terapie e percorsi diagnostico-terapeutici. Tra i disegni richiameremo specificamente il Choice-Based Conjoint (CBC), con la possibilità di applicare un partial-profile design in caso di concetti caratterizzabili da un numero grande (>8) di attributi. Tra i metodi di analisi, illustreremo le peculiarità dell'approccio tradizionale (Conditional Logit) e di metodi più innovativi (Hierarchical Bayes e Latent-Class Finite-Mixture Model).

Presenteremo due applicazioni, una sulle preferenze espresse dai clinici verso le terapie per la Leucemia Linfatica Cronica e una sulle preferenze degli operatori sanitari e dei pazienti sul percorso per intercettare, testare e curare (Meet, Test & Treat) i pazienti affetti da epatite C.

La valorizzazione delle scelte espresse dai pazienti è una delle strade per ottenere un loro maggiore coinvolgimento nei processi decisionali, coinvolgimento che, come è stato dimostrato [3], aumenta la probabilità di aderenza alle terapie e quindi la loro efficacia.

References

- [1] Bridges J, et al. A check list for conjoint analysis applications in health: report of the ISPOR Conjoint Analysis Good Research Practices TaskForce. Value Health 2011;14:403–13
- [2] Johnson FR et al. Constructing experimental designs for discrete-choice experiments: report of the ISPOR conjoint analysis experimental design good research practices taskforce. Value Health 2013;16:3–13
- [3] Abraham NS et al. Complex antithrombotic therapy: determinants of patient preference and impact on medication adherence. Patient Prefer Adherence. 2015 Nov 19;9:1657-68.



CONGRESSO INTERMEDIO SISMEC

Società Italiana di Statistica Medica ed Epidemiologia Clinica

**Cronicità e value-based healthcare:
il contributo della statistica medica**