



UNIVERSITÀ
DEGLI STUDI
DI PADOVA

Sede Amministrativa: Università degli Studi di Padova

Dipartimento di Salute della Donna e del Bambino

**CORSO DI DOTTORATO IN MEDICINA DELLO SVILUPPO E SCIENZE DELLA
PROGRAMMAZIONE SANITARIA**

➤ **CURRICOLO: SCIENZE DELLA PROGRAMMAZIONE SANITARIA
CICLO XXX**

TITOLO DELLA TESI

Costruzione di un sistema di dati integrato e suo utilizzo in ambito sanitario

Coordinatore: Ch.ma Prof.ssa Paola Facchin

Supervisore: Ch.mo Prof. Vincenzo Baldo

Dottorando: Dott.ssa Silvia Cocchio

INDICE

Indice	1
Riassunto	2
Abstract	4
Introduzione	6
Scopo	9
Materiali e metodi	10
1) Fasi della costruzione del sistema epidemiologico integrato	12
2) Produzione di stime di frequenza	13
➤ Patologie croniche	
❖ Cardiopatia ischemica	14
❖ Infarto miocardico acuto	15
❖ Malattie polmonari croniche	16
❖ Broncopneumopatia cronica ostruttiva	17
❖ Asma	18
❖ Diabete	19
➤ Neoplasie	19
➤ Mortalità	20
Stima dei neonati patologici	21
3) Applicazione del SEI selezione dei soggetti da analizzare e outcomes	23
Risultati	28
Profilo di salute in relazione a problematiche ambientali	28
Ambito preventivo	54
Ambito “terapeutico”	60
Discussione	68
Conclusioni	77
Bibliografia	78

RIASSUNTO

In ambito sanitario, la programmazione riveste un'importanza cruciale per il futuro sviluppo del sistema sanitario in relazione sia alla scarsità di risorse che ai crescenti bisogni della popolazione. Le informazioni sanitarie che vengono raccolte in modo routinario e sistematico rappresentano un potenziale importante in ambito epidemiologico in quanto si riferiscono ad un volume di popolazione che può assumere dimensioni notevoli e la loro qualità sarà tanto maggiore quanto maggiore è il loro impatto sul processo gestionale. La prassi di archiviazione di dati sanitari è diffusa presso tutte le Aziende Sanitarie in modo disomogeneo ed è sottoposta a specifici regolamenti nazionali e regionali con il limite attuale che tali informazioni sono organizzate e gestite separatamente. Il presente elaborato ha come obiettivi primari lo sviluppo di un "Sistema Epidemiologico Integrato" (SEI) di sorveglianza sanitaria, l'applicazione del SEI a diverse realtà territoriali (comunale, Aziendale e Regionale) e la valutazione della replicabilità ed applicazione in ambito preventivo e terapeutico.

Vengono descritte le fasi di costruzione che constano nell'alimentazione, nella valutazione della qualità dei dati, nel record linkage degli archivi con l'Anagrafe Sanitaria e nella produzione di stime di frequenza. Particolare rilievo viene dato alla costruzione e applicazione dei vari algoritmi atti a produrre le stime di frequenza ed a descrivere il profilo sanitario dei soggetti residenti nelle aree geografiche analizzate. Le fonti utilizzate sono anagrafe sanitaria, mortalità, schede di dimissione ospedaliera, prescrizioni farmaceutiche, esenzioni ticket e anagrafe vaccinale. Tali fonti sono utilizzate in modo diverso nelle tre esperienze applicative. Le informazioni raccolte sono applicate a tutti i residenti e vengono costruite coorti longitudinali (anziani e bambini).

I risultati indicano la possibilità di impiego del SEI nella definizione del profilo di salute di una comunità e del suo utilizzo come strumento di valutazione dei programmi preventivi e terapeutici. Nell'elaborato sono dettagliatamente indicati i risultati raggiunti nei tre contesti di applicazione.

In sintesi, lo studio ha permesso di evidenziare come il sistema epidemiologico integrato è sviluppabile e replicabile sia a livello locale che regionale. Il suo impiego permette di rispondere, ai crescenti bisogni espressi alle strutture Aziendali e rappresenta uno strumento utile nella fase di valutazione dei programmi preventivi e nei percorsi terapeutici.

La sua applicazione su grandi popolazioni, mediante la costruzione di coorti residenziali e storiche longitudinali, permette di identificare, confermare o escludere eventuali fattori associati ad un maggior rischio nella comparsa di particolari eventi (i.e. anche a livello ambientale).

Concludendo, l'integrazione dei dati di fonti sanitarie diverse si è rivelato uno strumento utile e fruibile in contesti diversi, permettendo di eseguire analisi in tempi relativamente brevi e con risorse limitate.

Abstract

In the field of healthcare, programming is of vital importance for the future development of health system with regard to the scarcity of resources and to the increasing needs of the population. Routinely and systematically collected health-related information represents a major potential within epidemiology, since it refers to a volume of population that can achieve a considerable size. Besides, the bigger the impact of data on management process, the better the quality. Health data storage is unevenly distributed among public health authorities and undergoes specific national and regional regulations, with current limitation of this information being separately organized and managed.

The present paper has the following major objectives: the development of an “Integrated Epidemiological System” (IES) of health surveillance, the application of IES to different local authorities (municipal, local corporate and regional) and the evaluation of its reproducibility and application in terms of prevention and therapy.

A thorough description is provided about the construction phases, consisting in supply, data quality evaluation, record linkage of archives with sanitary registers and in frequency estimates production. Design and application of various algorithms suitable for frequency estimates production and the health profile description of subjects living in the analyzed geographical areas are particularly emphasised.

The sources used are sanitary registers, mortality data, hospital discharge forms, pharmaceutical prescriptions, ticket exemptions and immunization registries. Such sources are differently utilised in the three application experiences. Collected data are applied to all residents and longitudinal cohorts (elderly and children) are built.

Results indicate the possibility of applying IES to the definition of a community health profile and its utilisation as a tool for the assessment of preventive and therapeutical programmes.

In this paper, results achieved in the three applications are provided in detail.

To summarise, the study highlighted how the integrated epidemiological system can be developed and replicated both on a local and on a regional level. Its usage makes it possible to meet the increasing needs expressed to health authorities' facilities and represents a useful tool in the evaluation phase of preventive programmes and treatment processes. Its application to large populations through the construction of residing and historical longitudinal cohorts allows to identify, confirm or exclude possible factors associated to a higher risk of occurrence of particular events (i.g. even on an environmental study).

To conclude, integrating data from multiple sanitary sources turns out to be a useful instrument we can take advantage of in different contexts, enabling to perform reasonably prompt analysis with limited resources.

INTRODUZIONE

In ambito sanitario la programmazione riveste un'importanza cruciale per il futuro sviluppo del sistema, da una parte le risorse sempre più limitate e dall'altra i crescenti bisogni della popolazione impongono di affrontare le problematiche in modo globale, con raziocinio e competenza, basandosi su informazioni certe.

Il cambiamento demografico in atto con un incremento costante dell'indice di vecchiaia della popolazione (1) implica di conseguenza la crescita del livello di dipendenza e della cronicità con ripercussioni sui costi complessivi legati all'assistenza (2-3). L'aumento da parte della popolazione della domanda di salute ha indotto i sistemi sanitari ad approfondire la conoscenza dei bisogni correlati alla salute dell'individuo e soprattutto delle popolazioni.

La conoscenza precisa delle variabili correlate alla salute-malattia è imprescindibile per potere orientare l'organizzazione sanitaria a fornire un'appropriata offerta alle domande di salute. L'utilizzo corretto della metodologia epidemiologica rappresenta un elemento strategico della programmazione sanitaria permettendo l'approfondimento, anche mediante la ricerca dei determinanti della salute/malattia, della domanda di assistenza sanitaria e dei bisogni di salute. Appare evidente la necessità di sviluppare nuove tecnologie, sulla base dell'epidemiologia "classica", in grado di rispondere tempestivamente a quesiti di natura epidemiologica.

L'esigenza di disporre di informazioni sanitarie complete ed esaustive, che inizino con la nascita e riguardino tutta la vita del soggetto sino al momento della morte, risale già al 1946, Dunn sottolineava infatti l'importanza del record linkage, ossia l'individuo doveva essere posto al centro del sistema e tutte le informazioni di interesse sanitario venire registrate in modo completo, accurato e ad esso ricondotte (*"Each person in the world creates a book of life. This book starts with birth and ends with death. Its pages are made up of the records of the principal*

events in the life. Record linkage is the name given to the process of assembling the pages of this book into a volume”) (4). In effetti, la possibilità di disporre di informazioni sanitarie, permette di individuare il percorso assistenziale del soggetto, potendo così, identificare la malattia e, in qualche misura, definirne la storia.

Le informazioni sanitarie che vengono raccolte in modo routinario e sistematico rappresentano un potenziale importante in ambito epidemiologico in quanto si riferiscono ad un volume di popolazione che può assumere dimensioni notevoli. Tuttavia le caratteristiche dei soggetti che non si rivolgono al servizio sanitario sfuggono alla valutazione e inoltre, essendo molto spesso correlate a fini amministrativi, la loro qualità sarà tanto maggiore quanto maggiore è il loro impatto sul processo gestionale.

Negli ultimi due decenni la disponibilità di disporre di archivi sanitari elettronici correnti è aumentata considerevolmente. Lo sviluppo informatico ha reso infatti possibile l'archiviazione di un'enorme quantità di informazioni, a scopi prevalentemente amministrativi o economici, ma proprio per questo raccolte con continuità; dal punto di vista epidemiologico l'importanza di questi archivi risiede nella presenza di informazioni che riguardano anche l'ambito più strettamente diagnostico, oltre a quelle anagrafiche.

A livello nazionale l'ambito di registrazione più consolidato riguarda i dati di mortalità, ma rientrano nelle fonti sanitarie anche archivi di più recente istituzione quali ad esempio le schede di dimissione ospedaliera, i referti di anatomia patologica, gli archivi delle prescrizioni farmaceutiche e delle visite specialistiche.

La prassi di archiviazione di dati sanitari è diffusa, in modo disomogeneo, presso tutte le Aziende Sanitarie, e sottoposta a specifici regolamenti nazionali e regionali con il limite attuale che tali informazioni sono organizzate e gestite separatamente.

Lo sviluppo e l'affinamento delle tecniche di miniaturizzazione dell'informazione rende illimitata la quantità di dati archiviabili in ogni settore ma problematico il suo utilizzo. Infatti la lettura ma soprattutto l'interpretazione delle informazioni archiviate diviene difficile in relazione alla dimensione che tali archivi possono raggiungere. Al fine di un loro impiego in ambito epidemiologico, si rende indispensabile la gestione integrata dei dati in essi contenuti.

Un limite è dato dalla modalità di raccolta delle informazioni che viene effettuata da molti professionisti sanitari che, indipendentemente dalla formazione svolta in tema di standardizzazione delle procedure, ne riduce la qualità. La possibilità di incrociare le informazioni permette quindi di controllare i dati raccolti in fonti diverse e di integrarne il contenuto informativo rendendolo così fruibile a fini epidemiologici.

Sulla base di tali considerazioni, prima di un loro utilizzo a fini epidemiologici, è pertanto necessaria un'attenta e preliminare valutazione qualitativa dei dati ottenuti da tali fonti. La sfida che si presenta è dunque lo sfruttamento di questo prezioso apparato informativo.

Al fine di creare un sistema di dati integrato, l'anagrafe sanitaria rappresenta il substrato indispensabile alla quale vanno poi ricondotti attraverso meccanismi di record-linkage gli eventi presenti negli archivi sanitari. Le fonti correnti utilizzate sono le schede di dimissione ospedaliera (SDO), i certificati di morte (CM), le prescrizioni farmaceutiche (PF), le esenzioni ticket (ET), e l'anagrafe vaccinale.

Oltre alla disponibilità dell'anagrafe sanitaria, delle fonti correnti e del loro incrocio, il terzo momento importante, è dato dall'applicazione di validati algoritmi di definizione di specifiche patologie croniche che permettono di identificare i soggetti malati all'interno della popolazione in follow up.

Scopo

Il presente elaborato ha come obiettivi primari:

- lo sviluppo di un “Sistema Epidemiologico Integrato” (SEI) di sorveglianza sanitaria che utilizzi le fonti informative sanitarie correnti e raccordi i dati contenuti negli archivi sanitari attraverso l’identificazione univoca dell’assistito e delle rispettive prestazioni eseguite;
- l’applicazione del SEI ad uno specifico territorio della provincia di Padova al fine di delinearne il profilo di salute e di condividerne i risultati con gli *stakeholders* data l’attenzione sempre più crescente del binomio ambiente-salute;
- la valutazione della replicabilità in diverse realtà sanitarie e la sua applicazione in ambito:
 - o preventivo: esaminando il ruolo del vaccino antipneumococcico nel ridurre la mortalità in pazienti anziani ospedalizzati per polmonite acquisita in comunità (CAP), nella regione Friuli Venezia Giulia (FVG);
 - o “terapeutico”: analizzando la mortalità in pazienti ospedalizzati per infarto miocardico acuto (IMA) e classificati in depressi e non depressi sulla base del ricorso continuativo all’uso di farmaci antidepressivi (Territorio della Provincia di Rovigo).

MATERIALI E METODI

1. Fasi della costruzione del Sistema epidemiologico integrato (SEI)

➤ *Alimentazione*

Rappresenta il primo passo verso la costruzione del SEI, ed è caratterizzata dalla possibilità di disporre degli archivi di un'azienda sanitaria.

La fonte informativa di maggior rilievo è rappresentata dall'anagrafica che, nella maggior parte delle volte è rappresentata da quella sanitaria. Le altre fonti correnti utilizzate sono le schede di dimissione ospedaliera, i certificati di morte, le prescrizioni farmaceutiche, le esenzioni ticket, e l'anagrafe vaccinale (Tabella 1).

Tabella 1 -Tipologia archivi disponibili

FONTE	FORMATO
ANAGRAFE SANITARIA	Testo, lunghezza fissa
MORTALITA'	testo, lunghezza fissa
SCHEDE DIMISSIONI OSPEDALIERE (SDO)	Mdb
MOBILITA' PASSIVA DELLE SDO	Mdb
PRESCRIZIONI FARMACEUTICHE	Mdb
ESENZIONI TICKET	testo, lunghezza fissa
ANAGRAFE VACCINALE	Mdb

➤ **Valutazione della qualità dei dati**

La valutazione della qualità dei dati rappresenta uno dei momenti fondamentali nella costituzione del data base, indispensabile per effettuare i passaggi successivi.

Si procede di seguito alla scelta della **chiave dell'archivio** per valutarne la presenza nelle fonti informative da utilizzare, per esempio Tessera Sanitaria o il codice fiscale.

➤ **Record linkage degli archivi con l'Anagrafe Sanitaria**

La procedura permette di determinare se due record, appartenenti a due diversi set di dati, si riferiscono ad uno stesso individuo. La modalità si può effettuare in modo **deterministico**, ovvero basandosi sull'accordo esatto dell'insieme delle caratteristiche (campi) che costituiscono la chiave identificativa di un individuo, oppure in modo **semi-deterministico** (o stepwise) caratterizzato da una sequenza di passi in cui la concordanza esatta è valutata su un sottoinsieme di campi identificativi. La procedura utilizzata per il record linkage è prevalentemente di tipo semi-deterministico, ovvero un record è considerato riconducibile al medesimo soggetto solo se la corrispondenza fra campi riferiti alla stessa variabile è perfetta, con una procedura a cascata di passi sempre meno restrittivi. (step 1: tessera sanitaria (TS), cognome (C), nome (N), data di nascita (DT); step 2: tessera sanitaria, cognome, data di nascita; step 3: tessera sanitaria, nome, data di nascita; step 4: tessera sanitaria, cognome, nome; step 5: cognome, nome, data di nascita).

Tale successione si rende necessaria per la differente costituzione dei vari archivi che contengono le differenti chiavi utilizzate in modo disomogeneo (Tabella 2)

Tabella 2 – Chiavi contenute nei diversi archivi

Passi di chiave	SDO	MORTALITA'	MOBILITA' PASSIVA	ESENZIONI TICKET
TS, C, N, DT				
TS, C, DT				
TS, C, N				
TS, N, DT				
CF, C, N, DT				
CF, C, DT				
CF, C, N				
CF, N, DT				
C, N, DT				
Nuovo_CF, C, N, DN				
Nuovo_CF, C, DN				
Nuovo_CF, C, N				
Nuovo_CF, N, DN				

2. Produzione di stime di frequenza

In relazione alle caratteristiche delle fonti informative considerate e delle patologie studiate, per alcune malattie è possibile produrre stime di frequenza e, correlandole temporalmente, calcolare anche prevalenza e incidenza. Per *prevalenza* si intende il numero di malati presenti nella popolazione nell'anno preso in considerazione e calcolati considerando le fonti informative riferite all'anno di stima ed in un intervallo temporale precedente ("prevalenza longitudinale"). In questo modo si aumenta la sensibilità della stima per quelle patologie croniche. L'*incidenza* invece è rappresentata dai "nuovi" casi di malattia in un determinato anno (ovvero diagnosticati

per la prima volta in un paziente). Questa condizione è parzialmente verificabile nel caso dell'utilizzo di archivi sanitari correnti, in quanto i dati sono disponibili solo per periodi relativamente recenti e comunque non sono tali da coprire l'intera vita dei pazienti ed è quindi calcolabile per patologie acute con sopravvivenza non elevata.

➤ **Patologie croniche**

Al fine di determinare il numeratore della prevalenza e dell'incidenza delle patologie croniche sono stati impiegati **specifici algoritmi** che hanno utilizzato le diverse fonti informative. I criteri di selezione di ogni algoritmo prevede il ricorso e l'utilizzo dei sistemi di classificazione [International Classification of Diseases (ICD), classificazione Anatomico, Terapeutico e Chimico (ATC) e Codici Esenzione]; l'applicazione di tali algoritmi definisce la presenza o assenza di una patologia per ogni singolo soggetto appartenente all'anagrafica sanitaria.

Per evidenziare le possibili variazioni, in eccesso o in difetto, del rischio di un certo evento sanitario nell'area analizzata, rispetto all'intera popolazione residente nell'Azienda (popolazione di riferimento), è stato calcolato il tasso standardizzato, procedura utilizzata in epidemiologia che permette di "aggiustare" i tassi di due o più popolazioni diverse per età e genere, rendendoli quindi confrontabili.

La standardizzazione diretta utilizza il confronto dei tassi calcolati proiettando i tassi specifici per sesso ed età di una o più popolazioni in studio ad una popolazione standard. Si ottiene quindi una situazione (tasso standardizzato) nella quale si simula cosa accadrebbe nella popolazione dell'intera Azienda applicando ciò che accade delle aree territoriali esaminate. I tassi standardizzati così calcolati non risentono più dell'effetto confondente della struttura della popolazione (sesso ed età) e quindi sono confrontabili.

La *standardizzazione indiretta* utilizza i tassi della popolazione di riferimento (intera Azienda) applicandoli alle popolazioni da confrontare. Si ottiene pertanto il numero di soggetti attesi che si osserverebbero nell'area in analisi se ci fosse lo stesso tasso osservato nella popolazione totale dell'intera Azienda di riferimento. Il rapporto standardizzato è dato quindi dal rapporto tra il numero di eventi osservati e quello degli eventi attesi. Un valore del rapporto superiore a 1 indica un rischio maggiore dell'evento esaminato nella popolazione in studio, un rapporto uguale ad 1 indica un'indifferenza e un valore inferiore a 1 una protezione dell'area in esame. Per i rapporti standardizzati sono inoltre stati calcolati gli intervalli fiduciarî al 95%. Quanto applicato in ambito ambientale si considera un valore potenzialmente di rischio quando superiore a 1,5 e basato su una numerosità elevata (5).

❖ **Cardiopatî ischemica**

L'algoritmo della cardiopatî ischemica utilizza i certificati di morte (CM), le schede di dimissione ospedaliera (SDO), le prescrizioni farmaceutiche (PF) e le esenzioni ticket (ET) (6). La Tabella 3 riassume i criteri utilizzati per la definizione dei casi prevalenti di cardiopatî ischemica. Vengono considerati tutti i soggetti che nell'anno di stima siano presenti almeno una volta in almeno uno degli archivi e risultino vivi e residenti al 30 giugno dell'anno considerato. La prevalenza viene calcolata utilizzando la popolazione residente nell'anno di stima.

Tabella 3 – Fonte dati e criteri di definizione di caso prevalente di cardiopatia ischemica

Fonte	Criteri selezione casistica	Criteri definizione caso prevalente
CM	deceduto nell'anno di stima con diagnosi principale di morte per cardiopatia ischemica (ICD9-CM ¹ = 410*-414*; ICD10-CM ¹ = I20*-I25*)	presenza in almeno una delle fonti
SDO	dimesso nell'anno di stima o nei 4 anni precedenti con diagnosi di cardiopatia ischemica (ICD9-CM ¹ = 410*-414*) in qualunque campo diagnosi, e non deceduto al 30 giugno dell'anno di stima	
PF	almeno due prescrizioni nell'anno di stima per nitrati organici (ATC ² = C01DA*)	
ET	esente nell'anno di stima per cardiopatia ischemica (codice esenzione = 002.414) nell'anno di stima o nei tre anni precedenti e non deceduto al 30 giugno dell'anno di stima	

¹ Classificazione internazionale delle malattie. ² Classificazione anatomica terapeutica chimica.

❖ Infarto miocardico acuto (IMA)

Per la definizione dei soggetti con infarto miocardico acuto (IMA) si utilizzano i certificati di morte (CM) e le schede di dimissione ospedaliera (SDO) (7) (Tabella 4). Il caso non deve avere altri ricoveri con diagnosi di dimissione principale o secondaria per IMA nei 5 anni precedenti.

Tabella 4 – Fonte dati e criteri di definizione di caso incidente di infarto miocardico acuto

Fonte	Criteri selezione casistica	Criteri definizione caso incidente
CM	Deceduto nell'anno di stima per infarto miocardico acuto come diagnosi di morte principale (ICD9-CM ¹ = 410*; ICD10: I21*-I22*)	Assenza di altri ricoveri con diagnosi di dimissione principale o secondaria con i codici ICD9-CM ¹ 410* 412* (infarto miocardico progressivo), nei 5 anni precedenti alla data di ammissione o di morte.
SDO	Ricovero ordinario per infarto miocardico acuto (ICD9-CM: 410*) come diagnosi di dimissione principale o secondaria se associata ad alcuni specifici codici in diagnosi principale ²	

¹ Classificazione internazionale delle malattie. ² Classificazione anatomica terapeutica chimica.

❖ **MPCO**

La BPCO e l'asma sono considerate entità distinte, tuttavia esistono alcune incertezze diagnostiche e di classificazione (8). Nonostante la classificazione proposta dalla linea guida è infatti spesso difficile distinguere quando si tratta di una forma grave di BPCO o piuttosto di asma, anche a causa della loro possibile coesistenza nello stesso individuo. Entrambe le malattie sono caratterizzate da infiammazione delle vie aeree e i trattamenti farmacologici sono spesso sovrapponibili. Di fatto, molti dei dati disponibili sulla mortalità e morbilità di queste patologie sono basati sulla combinazione delle due entità (9). In Tabella 5 viene rappresentato l'algoritmo impiegato per la definizione delle MPCO, comprendenti BPCO e asma (10).

Le malattie polmonari cronico ostruttive vengono stimate utilizzando i certificati di morte (CM), le schede di dimissione ospedaliera (SDO), le prescrizioni farmaceutiche (PF) e le esenzioni ticket (ET). La Tabella 5 evidenzia i criteri di selezione utilizzati dall'algoritmo. Viene definito caso prevalente il soggetto presente in almeno uno dei quattro archivi sanitari utilizzati e vivo e residente al 30 giugno dell'anno di stima.

Tabella 5 – Fonte dati e criteri di definizione di caso prevalente di MPCO

Fonte	Criteri selezione casistica	Criteri definizione caso prevalente
CM	deceduto nell'anno di stima per codici ICD9-CM ¹ = 490*, 491*, 493*, 494* 496*; ICD10-CM=J40*, J41*, J42*, J44*, J45*, J46*, J47* come causa di morte principale	presenza in almeno una delle fonti
SDO	dimesso nell'anno di stima con codice ICD9-CM ¹ = 490*-494*, 496* in qualunque campo diagnosi	
PF	almeno una prescrizione nell'anno di stima per farmaci respiratori: 3. Adrenergici inalatori (ATC ² =R03A*) <ul style="list-style-type: none"> ▪ Adrenergici per uso sistemico (ATC=R03CC02, R03CC04, R03CK) ▪ Antagonisti dei recettori leucotrienici (ATC=R03DC01 R03DC03) ▪ Anticolinergici (ATC=R03BB01, R03BB02) Derivati xantini: ATC=R03DA01, R03DA04, R03DA05, R03DA08, R03DA11, R03DA49	
ET	esente nell'anno di stima per asma (codice=007) e/o insufficienza respiratoria (codice=024)	

¹Classificazione internazionale delle malattie.²Classificazione anatomica terapeutica chimica.

❖ BPCO

Per la definizione dei soggetti con bronco pneumopatia cronica ostruttiva si utilizzano i certificati di morte (CM) e le schede di dimissione ospedaliera (SDO) (Tabella 6).

Tabella 6 – Fonte dati e criteri di definizione di caso prevalente di BPCO

Fonte	Criteri selezione casistica	Criteri definizione prevalenza
CM	deceduto nell'anno di stima per codici ICD9-CM ¹ = 490*, 491*, 493*, 494* 496*; ICD10-CM=J40*, J41*, J42*, J44*, J45*, J46*, J47* come causa di morte principale	presenza in almeno una delle fonti
SDO	dimesso nell'anno di stima con codice ICD9-CM ¹ = 490*-494*, 496* in qualunque campo diagnosi	

¹Classificazione internazionale delle malattie.

❖ Asma

Per i criteri di definizione dell'asma sono stati adottati due diversi approcci, un primo approccio più restrittivo che prevede la ricerca di codici specifici nei certificati di morte (CM), nelle schede di dimissione ospedaliera (SDO) e nelle esenzioni ticket (ET), (Tabella 7a).

Tabella 7a – Fonte dati e criteri di definizione di caso prevalente di asma (primo approccio)

Fonte	Criteri selezione casistica	Criteri definizione caso prevalente
CM	deceduto nell'anno di stima per codici ICD9-CM ¹ = 493*, ICD10-CM= J45*, J46*, come causa di morte principale	presenza in almeno una delle fonti
SDO	dimesso nell'anno di stima con codice ICD9-CM ¹ = 493* in qualunque campo diagnosi	
ET	esente nell'anno di stima per asma (codice=007.493)	

¹Classificazione internazionale delle malattie.

Un secondo approccio meno restrittivo, in aggiunta al primo approccio prevede l'utilizzo continuativo di specifici farmaci, nonché la loro ricerca nelle prescrizioni farmaceutiche (PF) (Tabella 7b).

Tabella 7b – Fonte dati e criteri di definizione di caso prevalente di asma (secondo approccio)

Fonte	Criteri selezione casistica	Criteri definizione caso prevalente
CM	deceduto nell'anno di stima per codici ICD9-CM ¹ = 493*, ICD10-CM= J45*, J46*, come causa di morte principale	presenza in almeno una delle fonti
SDO	dimesso nell'anno di stima con codice ICD9-CM ¹ = 493* in qualunque campo diagnosi	
ET	esente nell'anno di stima per asma (codice=007.493)	
PF	prescrizione nell'anno di stima per i seguenti farmaci respiratori: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Adrenergici inalatori (ATC²=R03A*) ▪ Adrenergici per uso sistemico (ATC=R03CC02, R03CC04, R03CK) ▪ Antagonisti dei recettori leucotrienici (ATC=R03DC01 R03DC03) 	

¹Classificazione internazionale delle malattie.²Classificazione anatomica terapeutica chimica.

Successivamente è stato calcolato il rapporto tra l'intervallo di tempo intercorso tra l'ultima e la prima prescrizione ed il numero complessivo di prescrizioni nel periodo; tale indicatore esprime il tempo intercorrente tra una prescrizione e la successiva. Sono considerati asmatici i soggetti con almeno 2 prescrizioni all'anno (rapporto ≤ 6 mesi). E' stata successivamente eseguita l'analisi con la curva di sopravvivenza, l'anno di comparsa dell'asma rispetto alla nascita rappresenta l'esito.

❖ **Diabete**

I soggetti con diabete sono stati segnalati mediante l'applicazione dell'algoritmo illustrato in Tabella 8 e utilizza schede di dimissione ospedaliera (SDO), prescrizioni farmaceutiche (PF) e esenzioni ticket (ET) (11).

Tabella 8 – Algoritmo per la definizione del caso prevalente di diabete

Fonte	Criteri selezione casistica	Criteri definizione caso prevalente
SDO	dimesso nell'anno di stima o nei 4 anni precedenti con diagnosi di diabete (ICD9-CM ¹ = 250*) in qualunque campo diagnosi, e non deceduto al 30 giugno dell'anno di stima	presenza in almeno una delle fonti
PF	almeno due prescrizioni nell'anno di stima per farmaci antidiabetici (ATC ² = A10*)	
ET	esenzione per diabete (codice esenzione = 013.250) nell'anno di stima o nei tre anni precedenti e non deceduto al 30 giugno dell'anno di stima	

¹ Classificazione internazionale delle malattie, ² Classificazione anatomica terapeutica chimica.

➤ **Neoplasie**

La stima delle neoplasie è stata effettuata utilizzando come fonti informative i certificati di morte (CT) e le schede di dimissione ospedaliera (SDO).

Tale approccio è stato effettuato nelle Aziende ove non era presente il registro tumori. Nelle SDO sono state considerate tutte le diagnosi di dimissione (in caso di copresenza di più codici per neoplasia è stata data priorità decrescente dalla diagnosi principale alla quinta diagnosi). Per ogni individuo è stato indicato esclusivamente il primo tumore diagnosticato temporalmente. I soggetti sono stati individuati prevedendo la presenza in almeno una fonte di uno dei codici ICD riportati in Tabella 9.

Per evidenziare le possibili variazioni, in eccesso o in difetto, del rischio di un certo evento sanitario nella zona in studio, rispetto all'intera popolazione residente nell'Azienda (popolazione di riferimento), è stato calcolato il tasso standardizzato di incidenza, mediante standardizzazione diretta, e il rapporto standardizzato di incidenza (SIR) utilizzando la standardizzazione indiretta.

Tabella 9 - Codici ICD9-CM e ICD10-CM dei tumori maligni

DESCRIZIONE	ICD10	ICD9
Tumori maligni (tutti)	C00-D09; D37-D48	140-208; 230-239
Tumori maligni delle labbra, della cavità orale e della faringe	C00-C14	140-149
Tumori maligni degli organi dell'apparato digerente	C15-C26	150-159
Tumori maligni dell'apparato respiratorio e degli organi intratoracici	C30-C39	160-165
- <i>Tumori della trachea, bronchi, polmone</i>	C33-C34	162
Tumori maligni di ossi, cartilagine articolare, cute, tessuto connettivo e altri tessuti molli	C40-C49	170-173; 176
Tumore maligno della mammella	C50	174-175
Tumori maligni degli organi genito-urinari	C51-C68	179-189
Tumori del SNC	C70-C72	191-192
Tumori maligni del tessuto linfatico, emopoietico e tessuti correlati	C81-C96	200-208

➤ **Mortalità**

Nelle Tabelle 10 e 11 sono contenuti i codici ICD-9 e ICD-10 rispettivamente utilizzati nella definizione delle cause di morte per grandi gruppi e per neoplasie maligne.

Tabella 10. Codici ICD9-CM e ICD10-CM delle cause di morte per grandi gruppi

DESCRIZIONE	ICD10	ICD9
Tutte le cause	A00-T98	001-999
Malattie del sistema nervoso e degli organi di senso	G00-G99	320-389
Malattie del sistema circolatorio	I00-I99	390-459
Malattie dell'apparato respiratorio	J00-J99	460-519
Malattie dell'apparato digerente	K00-K93	520-579
Malattie dell'apparato genito-urinario	N00-N99	580-629
Disturbi psichici	F00-F99	290-319
Accidenti, avvelenamenti e traumatismi	S00-T98	800-999

Tabella 11. Codici ICD9-CM e ICD10-CM dei tumori maligni analizzati

DESCRIZIONE	ICD10	ICD9
Tutti i tumori maligni	C00-D09; D37-D48	140-208; 230-239
Tumori maligni di labbra, cavità orale e faringe	C00-C14	140-149
Tumori maligni degli organi dell'apparato digerente	C15-C26	150-159
Tumori maligni dell'apparato respiratorio e degli organi intratoracici	C30-C39	160-165
<i>Tumore trachea, bronchi e polmone</i>	<i>C33-34</i>	<i>162</i>
Tumori maligni di ossa, cartilagine articolare, cute, connettivo e altri tessuti molli	C40-C49	170-173;176
Tumore maligno della mammella	C50	174-175
Tumori maligni degli organi genito-urinari	C51-C68	179-189
Tumori maligni del SNC	C70-C72	191-192
Tumori maligni del tessuto linfatico, ematopoietico e tessuti correlati	C81-C96	200-208

Sono stati calcolati i tassi di mortalità e i tassi standardizzati, per poter effettuare un confronto tra il Comune analizzato e l'intera Azienda.

➤ **Stima dei neonati patologici**

Al fine di classificare i neonati sani e neonati patologici sono stati applicati i criteri clinico-epidemiologici adottati dal Ministero della sanità (Tabella 12) (12-13). La definizione di “neonato patologico” nasce dalla presenza di diagnosi secondarie che indicano la concomitanza di altre patologie al momento della nascita.

Tabella 12- Criteri per il raggruppamento dei neonati su basi clinico-epidemiologiche

	Codice principale	diagnosi	Codici secondarie	diagnosi	DRG corrispondente
Neonati sani	V30-V39		Assenti		391
Neonati patologici	V30-V39 001-999		Presenti		391 oppure: altri DRG della MDC15 (nn. 386-390) oppure: altri DRG di altre MDC

Per la classificazione delle malformazioni congenite ci si è riferiti alle linee guida del Ministero della Sanità ed è stata articolata secondo i criteri riportati nella Tabella 13.

Tabella 13- Codici ICD 9-CM adottati nella classificazione delle malformazioni congenite.

Sistema o apparato	Codice
	ICD 9 - CM
Anomalie congenite del sistema nervoso centrale	740 – 742
Anomalie congenite dell'occhio	743
Anomalie congenite dell'orecchio, faccia e collo	744
Anomalie congenite del cuore e del sistema circolatorio	745 – 747
Anomalie congenite dell'apparato respiratorio	748
Anomalie congenite dell'apparato digerente	749 – 751
Anomalie congenite dell'apparato genito-urinario	752 – 753
Malformazioni congenite osteomuscolari	754 – 756
Malformazioni congenite del tegumento	757
Anomalie cromosomiche	758
Altre anomalie congenite non specificate	759

3. Applicazione del SEI, selezione dei soggetti da analizzare e outcomes investigati

- È stata eseguita la caratterizzazione del profilo di salute di una popolazione residente in un Comune afferente all'Azienda Sanitaria del territorio padovano al fine di valutare problematiche ambientali, e nello specifico è stata effettuata:

✓ La stima delle patologie croniche, è stata condotta su tutti i soggetti residenti e assistiti nel territorio oggetto dello studio. Tali soggetti sono stati identificati mediante l'anagrafe sanitaria. L'inizio del follow-up è rappresentato o dal giorno 01/1/2000 per tutti i soggetti già residenti oppure dalla data di presa in carico dell'assistito durante il periodo. La fine del follow-up è coincisa o con la data di manifestazione del primo evento (SDO o scheda di morte) o con la data di cessazione dell'assistenza oppure con il giorno 31/12/2013. Per poter confrontare con maggior significatività anche le basse numerosità, gli anni di osservazione sono stati

raggruppati in periodi triennali. Il periodo di studio dipende dalla completezza delle fonti informative messe a disposizione.

✓ La stima delle neoplasie è stata eseguita restringendo l'analisi esclusivamente ai soggetti che hanno mantenuto la residenza senza interruzioni temporali nel territorio considerato. Per questi soggetti l'inizio di follow-up corrisponde o al 1/1/2000 per tutti i soggetti già residenti o alla data di presa in carico dell'assistito da parte dell'Azienda. La fine del follow-up corrisponde o alla data di manifestazione del primo evento (SDO o scheda di morte) o alla cessazione dell'assistenza oppure al 31/12/2013. In relazione alla completezza delle fonti informative, il periodo analizzato è stato dal 2000 al 2013.

✓ L'analisi della mortalità per grandi gruppi in accordo con le classificazioni riportate nelle Tabelle 10 e 11 è stata eseguita restringendo l'analisi esclusivamente ai soggetti che hanno mantenuto la residenza nello stesso comune dell'Azienda ULSS senza interruzioni temporali. L'inizio di follow-up corrisponde o al 1/1/2000 per tutti i soggetti già residenti (prima data utile messa a disposizione dall'Azienda) o alla data di presa in carico dell'assistito da parte dell'Azienda. La fine del follow-up corrisponde o alla data di manifestazione del primo evento (SDO o scheda di morte) o alla cessazione dell'assistenza oppure al 31/12/2013. Nello specifico è stata analizzata la mortalità per tumore al polmone in quanto rappresenta l'unico indicatore in cui la mortalità è surrogato di incidenza della malattia.

✓ La stima dei neonati patologici. Al fine di identificare i nuovi nati, nel periodo 2000-2013, sono stati selezionati tutti i soggetti con data di nascita coincidente alla data di ricovero e sulle schede di dimissione ospedaliera di tali soggetti sono stati applicati i criteri di definizione di neonati sani e patologici (Tabelle 12 e 13).

✓ Per lo studio dell'incidenza dell'asma è stata costruita una coorte residenziale di nuovi nati basata sulla ricostruzione della storia anagrafica di tutti gli individui nati nel periodo di studio. Nello specifico, per ogni soggetto incluso nella coorte longitudinale, l'inizio del follow-up è rappresentato dall'anno di nascita che deve coincidere con l'anno di inizio assistenza, il comune di residenza deve essere lo stesso in tutto il periodo analizzato e la fine del follow-up deve corrispondere o alla fine del periodo analizzato (31/12/2013) o alla comparsa dell'esito in analisi oppure alla cessazione dell'assistenza. La coorte è così composta da tutti i soggetti nati e residenti nel Comune nel periodo 1 gennaio 2000 - 31 dicembre 2012. Per questa coorte prospettica l'insorgenza dell'asma è stata valutata attraverso il calcolo dell'incidenza e applicando i criteri di definizione del soggetto asmatico (Tabelle 7a-7b). Tali indicatori sono quindi stati confrontati con quelli dell'intera Azienda alla quale il Comune in studio afferisce.

- In ambito preventivo è stato eseguito uno studio osservazionale retrospettivo con il principale obiettivo di valutare il ruolo del vaccino antipneumococcico coniugato 13 valente (PCV13), come fattore associato alla mortalità ad un anno, in una coorte di soggetti anziani ricoverati con una diagnosi primaria di polmonite. I soggetti sono stati inclusi nell'indagine al loro primo ricovero per CAP in assenza di ricoveri nell'anno precedente. La CAP è stata identificata utilizzando i codici ICD-9-CM 481-486 presenti nella diagnosi di dimissione ospedaliera. Sulla base dello stato vaccinale contro il pneumococco, i pazienti sono stati suddivisi in 3 gruppi. Il primo gruppo include o i soggetti non vaccinati o i soggetti vaccinati con PPV23 più di 5 anni prima del loro ricovero, il secondo gruppo comprende i soggetti vaccinati con il vaccino antipneumococcico polisaccaridico 23 valente (PPV23) entro i 5 anni dall'ospedalizzazione per polmonite e al terzo gruppo appartengono i soggetti vaccinati con PCV13 precedentemente al loro ricovero per polmonite. Oltre alle schede di dimissione

ospedaliera, le fonti dati impiegate sono state il registro di mortalità, le esenzioni ticket, le prescrizioni farmaceutiche, il registro vaccinale e il registro tumori. Le comorbidità presenti sono state ricercate utilizzando il SEI e nello specifico mediante l'applicazione degli algoritmi sono stati identificati l'asma, la MPCO e il diabete mellito. La presenza del registro tumori ha permesso, mediante l'incrocio di questo registro con l'anagrafe sanitaria, l'identificazione delle neoplasie. Il follow-up è durato un anno ed è stata valutata la mortalità intraospedaliera, a 30 giorni e ad un anno dalla dimissione ospedaliera. La causa di morte è stata raggruppata sulla base del principale organo coinvolto in i) polmonite; ii) BPCO e condizioni associate; iii) malattie vascolari; iv) neoplasie e v) altro.

- L'applicazione del SEI in ambito "terapeutico" è stata eseguita mediante uno studio osservazionale longitudinale per valutare la sopravvivenza nei soggetti ospedalizzati per infarto miocardico acuto (IMA) in relazione ad un eventuale stato depressivo. Le fonti di dati sanitari impiegate sono state le SDO, per estrarre i soggetti con diagnosi primaria di IMA (codice 410.XX ICD-9-CM), le prescrizioni farmaceutiche per definire il soggetto depresso (codice N06 dell'ATC). I pazienti sono stati definiti depressi in caso di ricorso continuativo all'utilizzo di farmaci antidepressivi per almeno 6 mesi. SDO, PF e ET per definirne le comorbidità e le schede di mortalità per valutarne il decesso e la causa. I pazienti sono stati inclusi nella coorte un'unica volta al momento della loro prima ospedalizzazione per IMA.

Aspetti etici

Lo studio è stato condotto su dati raccolti routinariamente dai servizi sanitari e resi anonimi mediante l'indicazione di un codice unico per soggetto inserito dopo l'incrocio dei dati. Quando questo non è stato possibile il record linkage è stato effettuato direttamente nelle rete Aziendale

proprietaria dei database che li ha resi disponibili ai fini dello svolgimento delle indagini osservazionali e prima del loro utilizzo sono stati anonimizzati rendendo impossibile l'identificazione degli individui. L'analisi dei dati è stata eseguita quindi sui dati anonimi. I dati dei registri delle autorità sanitarie locali vengono registrati con il consenso del paziente e possono essere utilizzati come dati aggregati per studi scientifici senza ulteriori autorizzazioni [*Garante per la protezione dei dati personali. Gazzetta Ufficiale della Repubblica Italiana numero 72 del 26 marzo 2012*]. La metodologia dello studio ha comunque ottenuto l'autorizzazione del Comitato Etico dell'Azienda Ospedaliera di Padova. Questo studio è conforme alla Dichiarazione di Helsinki e alla legge italiana sulla privacy (D.Lgs. 196/2003 sulla protezione dei dati personali).

Risultati

- Profilo di salute in relazione a problematiche ambientali

Gli archivi e la numerosità delle fonti per anno, utilizzati al fine di stilare il profilo di salute sono riassunti in Tabella 14. Il periodo analizzato, in relazione ai dati resi disponibili dall'Azienda, è stato 2000-2013 per tutte le fonti.

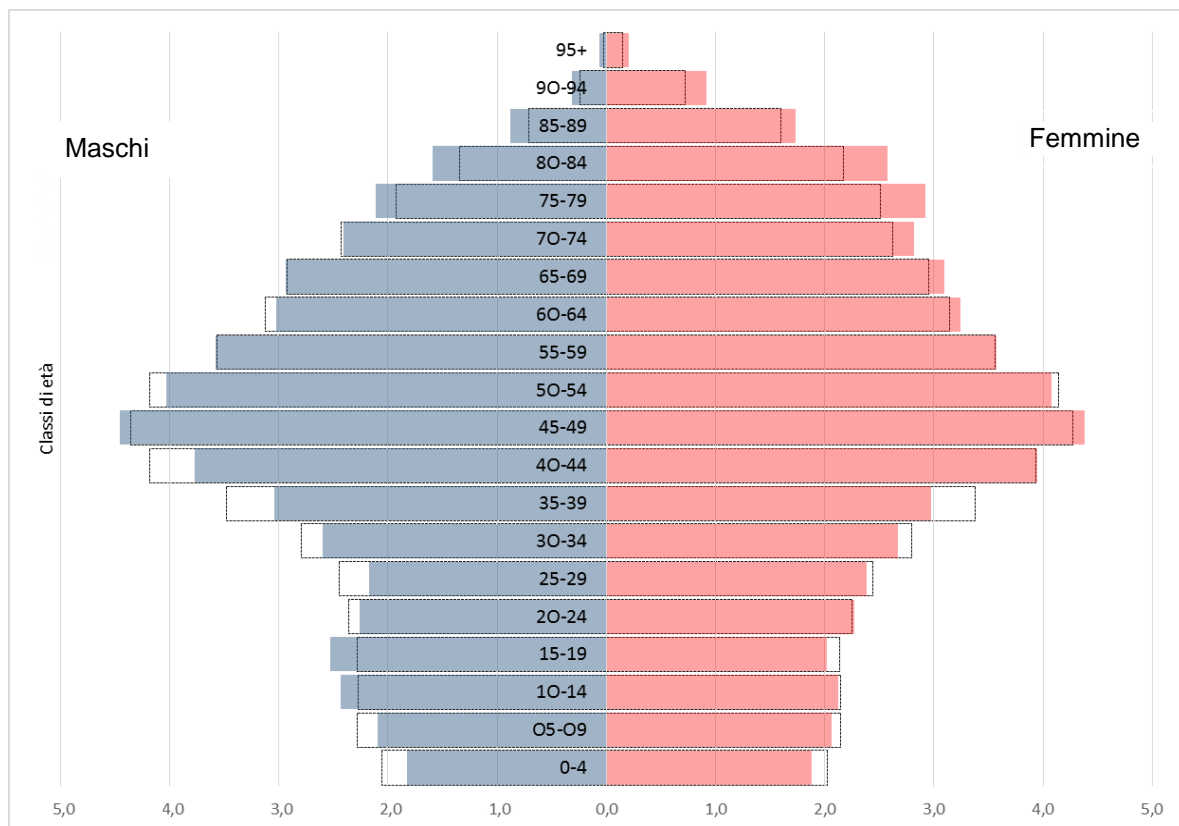
Tabella 14 – Numerosità degli archivi resi disponibili dall'Azienda ULSS, per anno

ANNO	Mortalità	SDO	Mobilità Passiva	Farmaceutica	Esenzioni Ticket
2000	1.610	22.008	12.813	878.980	21.057
2001	1.699	20.783	13.694	1.110.916	20.442
2002	1.593	20.519	13.539	1.218.673	9.396
2003	1.709	20.871	13.228	1.185.392	26.350
2004	1.750	19.726	13.190	1.282.602	17.249
2005	1.806	18.971	13.562	1.273.924	15.320
2006	1.676	18.370	13.155	1.310.515	13.047
2007	1.794	17.776	12.717	1.380.107	12.844
2008	1.869	17.088	11.826	1.453.117	12.572
2009	1.778	16.302	11.374	1.519.836	12.281
2010	1.889	15.808	11.233	1.565.789	12.302
2011	1.881	15.740	9.908	1.582.074	12.712
2012	1.910	16.005	9.115	1.628.087	9.263
2013	1.848	15.884	8.895	1.642.584	7.397
2014	952	Non disponibile	Non disponibile	1.644.846	Non disponibile

L'Azienda ULSS di riferimento al 31/12/2014 presenta una popolazione di 183.790 soggetti, il 51,0% dei soggetti è di sesso femminile e l'età media della popolazione totale è di 45,0 anni (43,5 anni per i maschi e 46,3 anni per le femmine). Il periodo analizzato è caratterizzato da un intenso fenomeno di "invecchiamento" della popolazione: sono aumentati i residenti ultra 65enni e rimasti invece invariati i giovani di età inferiore a 14 anni. In particolare, nel 2015 i residenti con più di 65 anni rappresentano il 22,6%, mentre la popolazione con età inferiore a 14 anni il 12,8% con un indice di vecchiaia del 177,1%. Nello specifico, il Comune, oggetto

della presente analisi, presenta una popolazione di 17.675 abitanti, di cui il 51,9% è di sesso femminile e l'età media della popolazione è di 46,2 anni (47,7 anni nelle femmine e 44,4 anni nei maschi) con un indice di vecchiaia pari a 198% ponendosi in una fascia medio alta all'interno dell'Azienda ULSS. La Figura 1 mostra la diversa struttura di popolazione tra l'Azienda ULSS e il Comune evidenziando differenze importanti soprattutto nelle fasce di età più elevata.

Figura 1 - Distribuzione percentuale per sesso e per età della popolazione residente al 31.12.2014



Linea tratteggiata popolazione Azienda ULSS

Per quanto attiene alla procedura di record linkage, le percentuali di incrocio sono risultate pari all'80% per le SDO, al 95% per la mortalità, per la mobilità passiva e per le prescrizioni farmaceutiche.

➤ **PATOLOGIE CRONICHE**

Nella presente analisi i residenti assistiti nel Comune sono stati confrontati con l'intera Azienda ULSS alla quale il Comune in studio afferisce.

In relazione alla loro eventuale correlazione con gli inquinanti ambientali, sono state analizzate le patologie del sistema cardiaco (cardiopatía ischemica e infarto miocardico acuto) e del sistema respiratorio (malattie polmonari cronico ostruttive). È stato inoltre analizzato il diabete mellito anche se non correlabile alle eventuali problematiche ambientali.

❖ **Cardiopatía ischemica**

Complessivamente, nel periodo analizzato, il tasso grezzo di cardiopatía ischemica nel Comune è risultato pari a 2,7 casi per 100 abitanti. Aggiustando per età, la prevalenza standardizzata nell'Azienda ULSS e nell'area oggetto di studio sono risultate pari rispettivamente a 3,1 e 2,9 casi per 100 abitanti, con un andamento in diminuzione nel tempo in entrambi i sessi. Il Comune ha mostrato una riduzione da 3,3 casi nel triennio 2005-2007 a 2,3 casi per 100 abitanti negli anni 2011-2013 (Figura 2). La prevalenza nel sesso maschile è stata circa il doppio di quella del sesso femminile. Anche tra i soggetti con più di 75 anni la prevalenza ha presentato un trend in diminuzione passando da 16 casi nel triennio 2005-2007 a 11,4 casi per 100 abitanti nell'ultimo periodo analizzato 2011-2013. Andamento simile è stato registrato anche tra i soggetti 65-74 anni che negli stessi periodi studiati sono scesi da 7 a 4,4 casi per 100 abitanti. Per le altre classi d'età la prevalenza è rimasta stabile negli anni (Figura 3).

Figura 2 – Prevalenza standardizzata (x100 abitanti) di cardiopatia ischemica per periodo, area geografica e sesso (2001-2013)

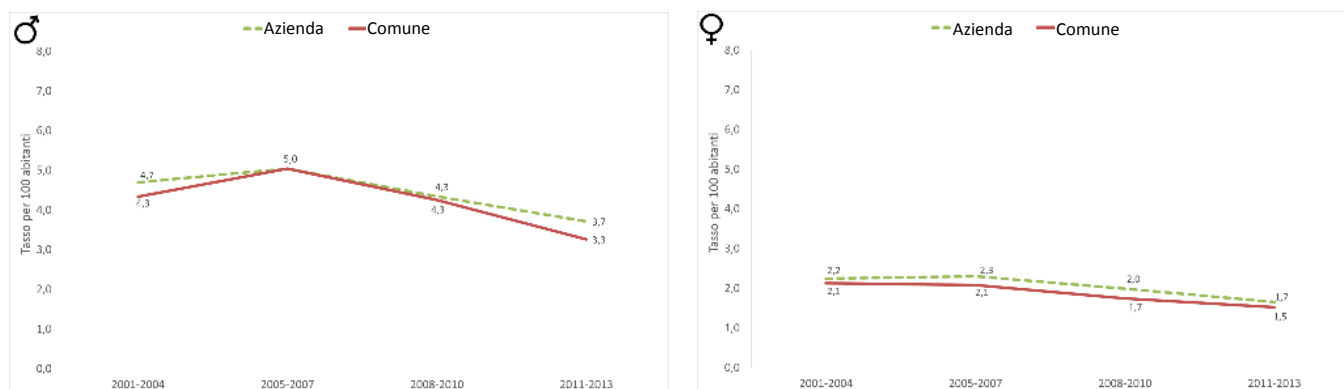
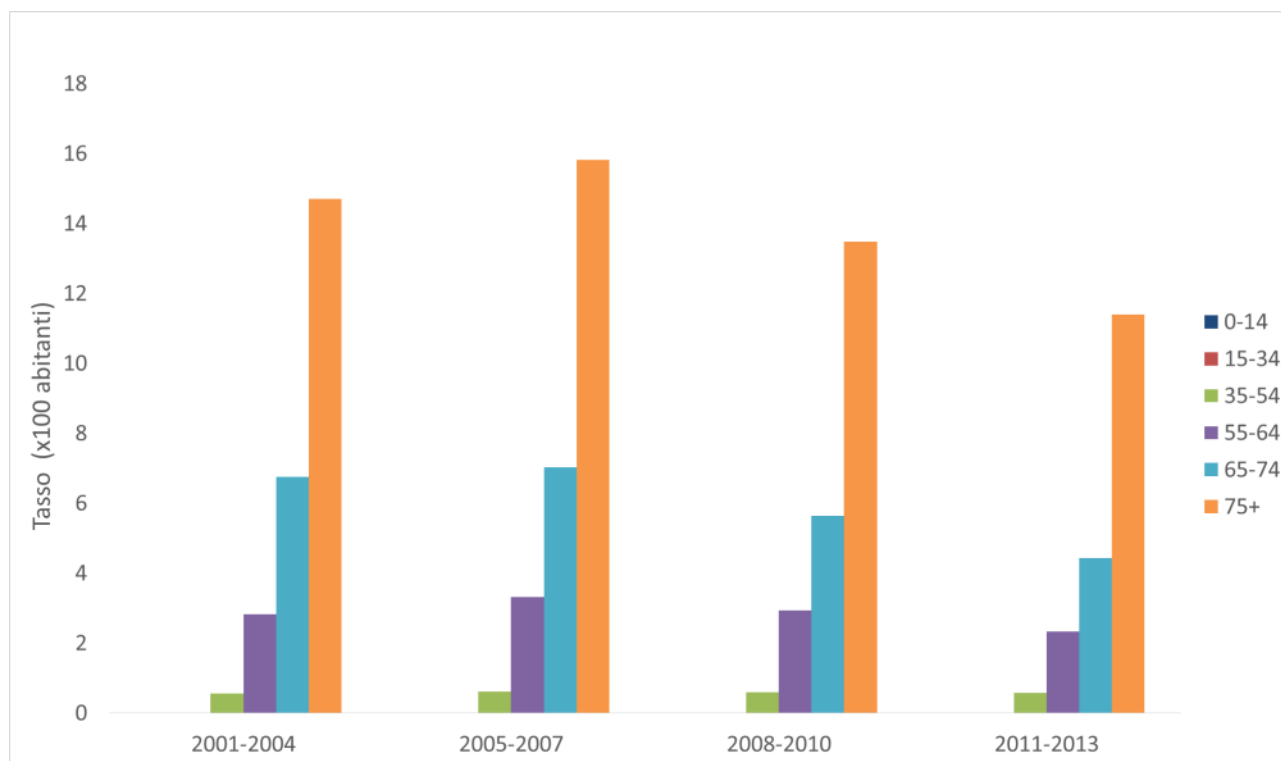


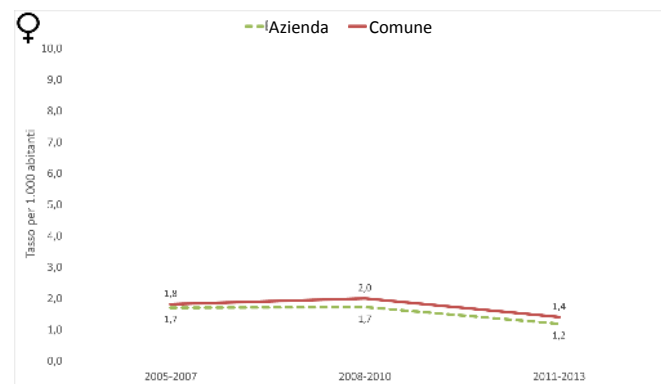
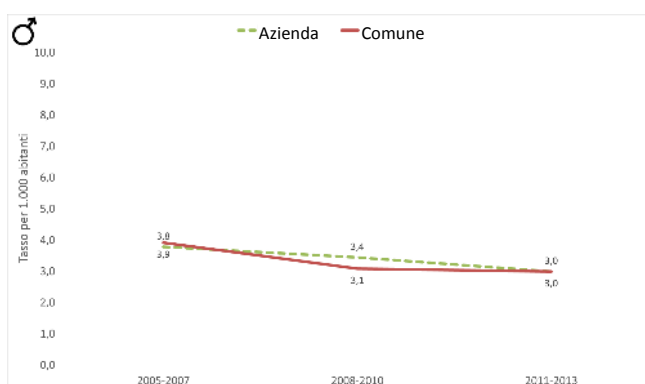
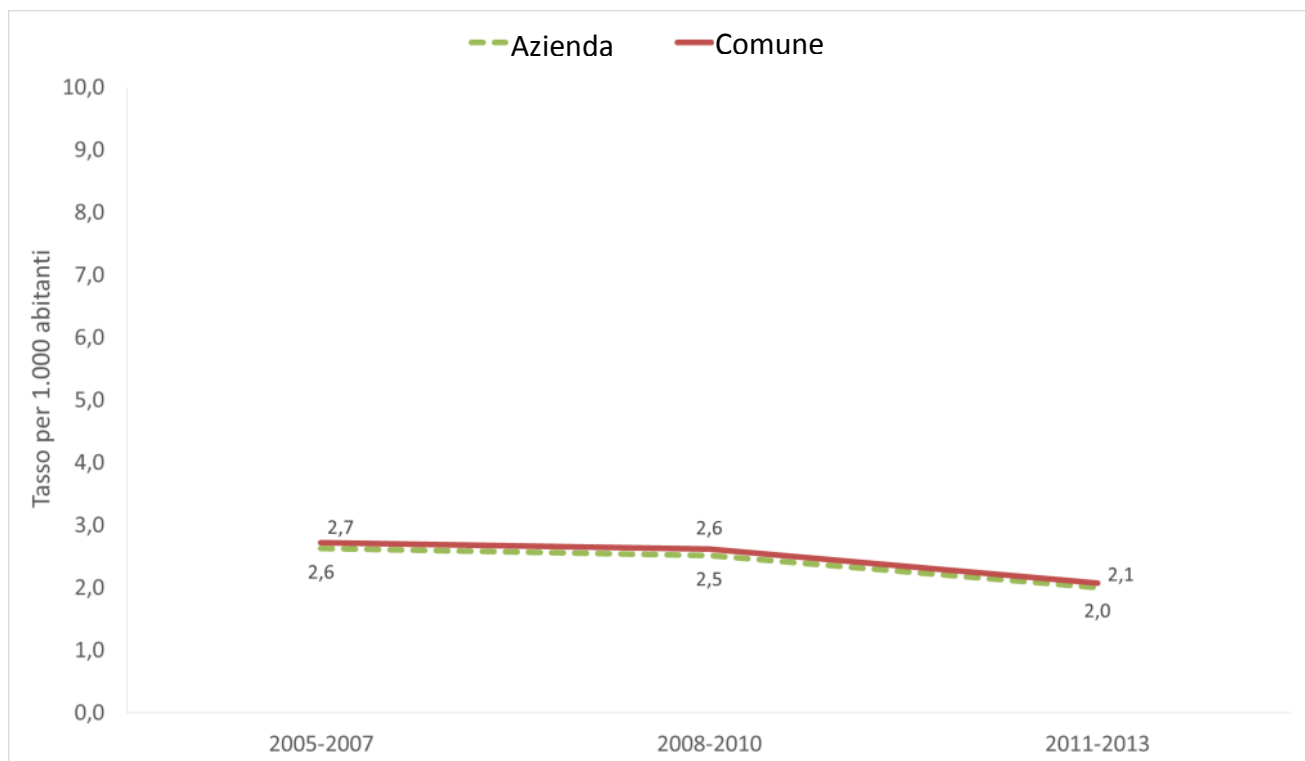
Figura 3–Prevalenza (x100 abitanti) di cardiopatie ischemiche per periodo e classe d’età nel Comune (2001-2013)



Nel periodo 2005-2013, il tasso grezzo d’incidenza di infarto miocardico acuto nel Comune è stato pari a 2,4 casi per 1.000 abitanti mentre il tasso dell’Azienda ULSS è risultato pari a 2,2

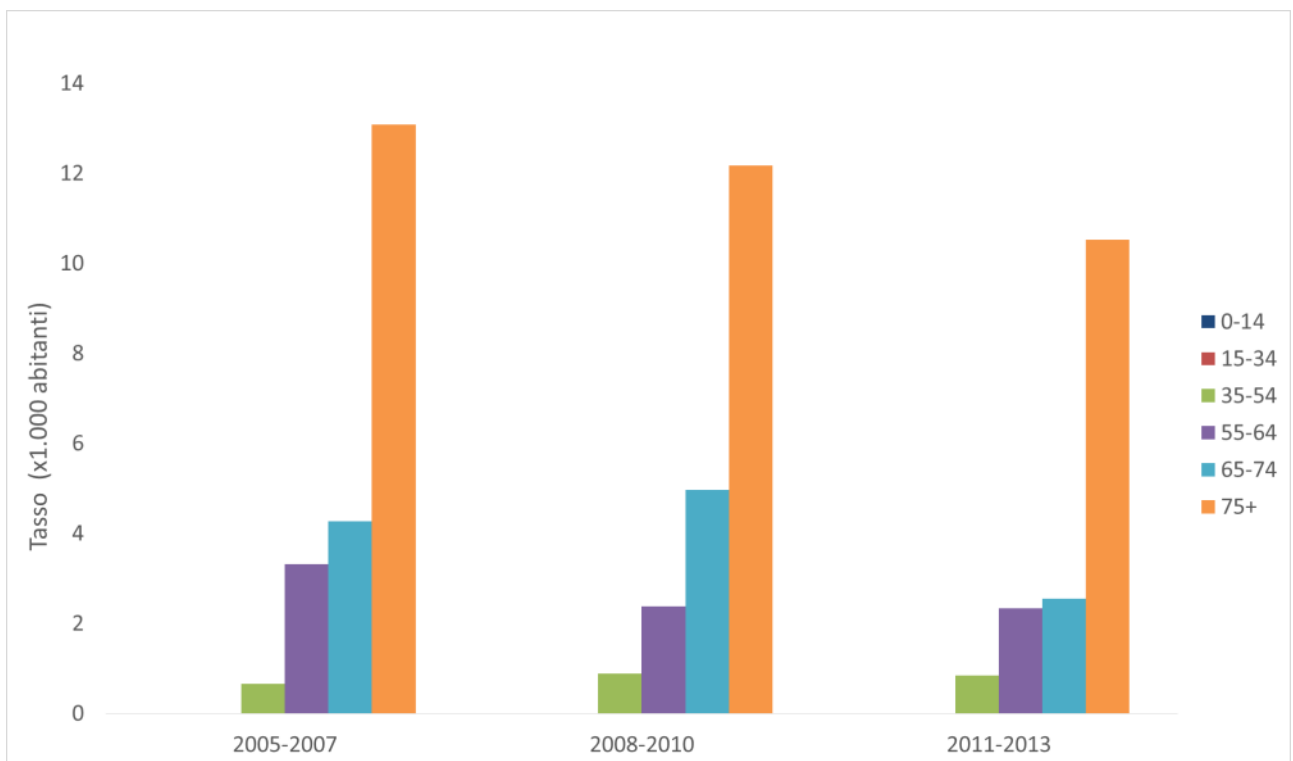
per 1.000 abitanti. Il tasso standardizzato è diminuito passando da 2,7 casi per 1.000 abitanti nel periodo 2005-2007 a 2,1 casi nel periodo 2011-2013 (Figura 4), con andamento del tutto equivalente a quello dell'intera Azienda ULSS. La classe di età maggiormente colpita è stata quella dei soggetti con più di 75 anni con circa il 60% dei casi; tale percentuale è rimasta costante in tutti gli anni di osservazione. In questa classe di età il tasso di incidenza è variato da 13,1 a 10,5 casi per 1.000 abitanti (Figura 5).

Figura 4 – Incidenza standardizzata (x1.000 abitanti) di infarto miocardico acuto per periodo, area geografica e sesso (2005-2013)



Disaggregando il dato per sesso si osserva come i maschi siano stati maggiormente colpiti dall'IMA; l'incidenza standardizzata è risultata essere infatti mediamente 2 volte maggiore nei maschi rispetto alle femmine.

Figura 5 –Prevalenza (x1.000 abitanti) di IMA per periodo e classe d'età nel Comune (2005-2013)



❖ MPCO

Complessivamente, il tasso grezzo di MPCO nel Comune è risultato pari a 6,3 casi per 100 abitanti. L'aggiustamento per età ha evidenziato, nello stesso comune una prevalenza in

leggero aumento, passando da 5,9 casi per 100 abitanti nel primo quadriennio 2001-2004 a 7 casi nel triennio 2011-2013 (Figura 6), nell'Azienda è di 6,5 casi per 100 abitanti.

Le fasce di età maggiormente colpite hanno riguardato i soggetti con più di 65 anni (10,3 casi per 100 abitanti) e i bambini 0-14 anni (11,6 casi per 100 abitanti) (Figura 7).

Figura 6 – Prevalenza standardizzata (x100 abitanti) di MPCO per periodo, area geografica e sesso (2001-2013)

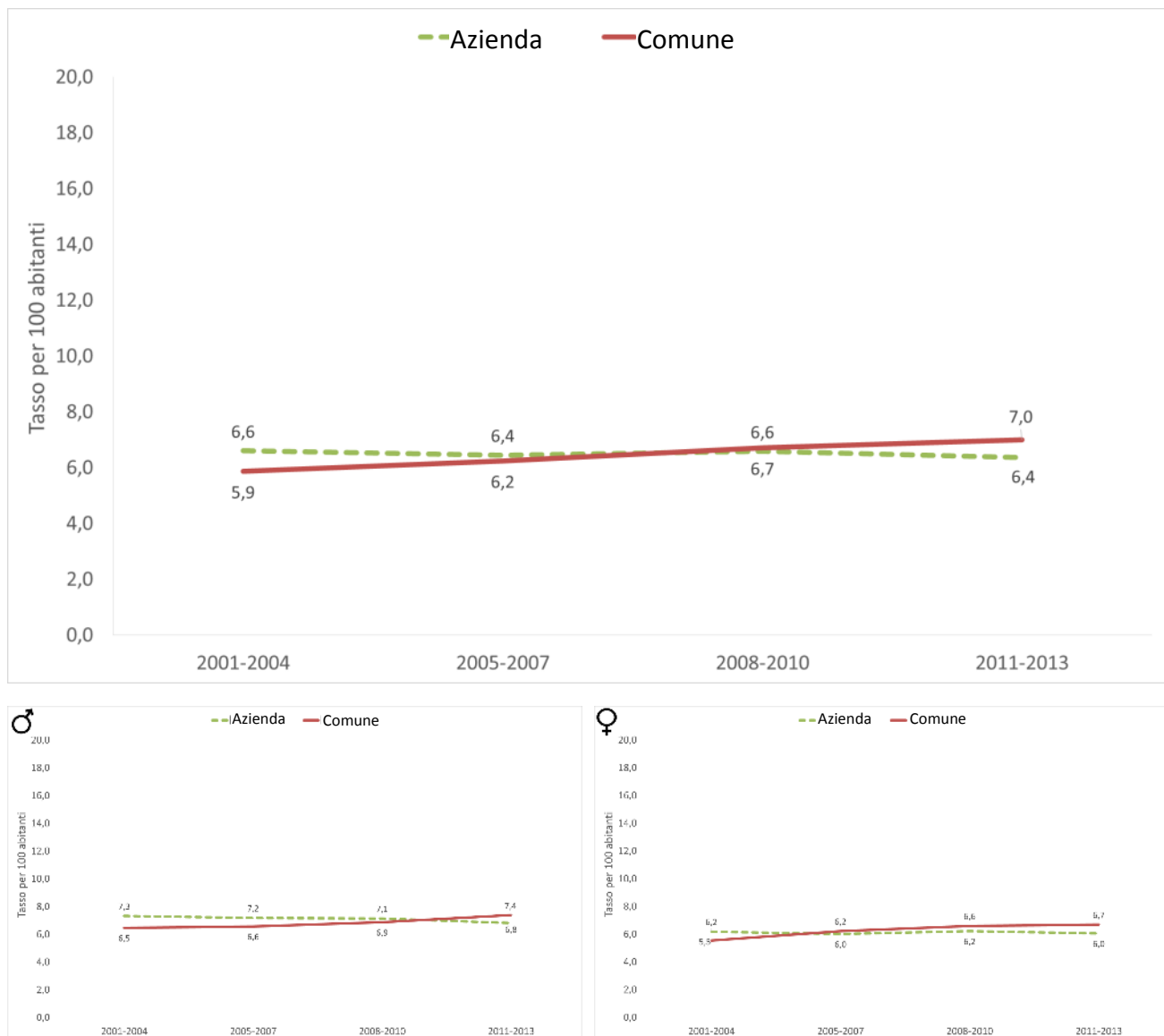
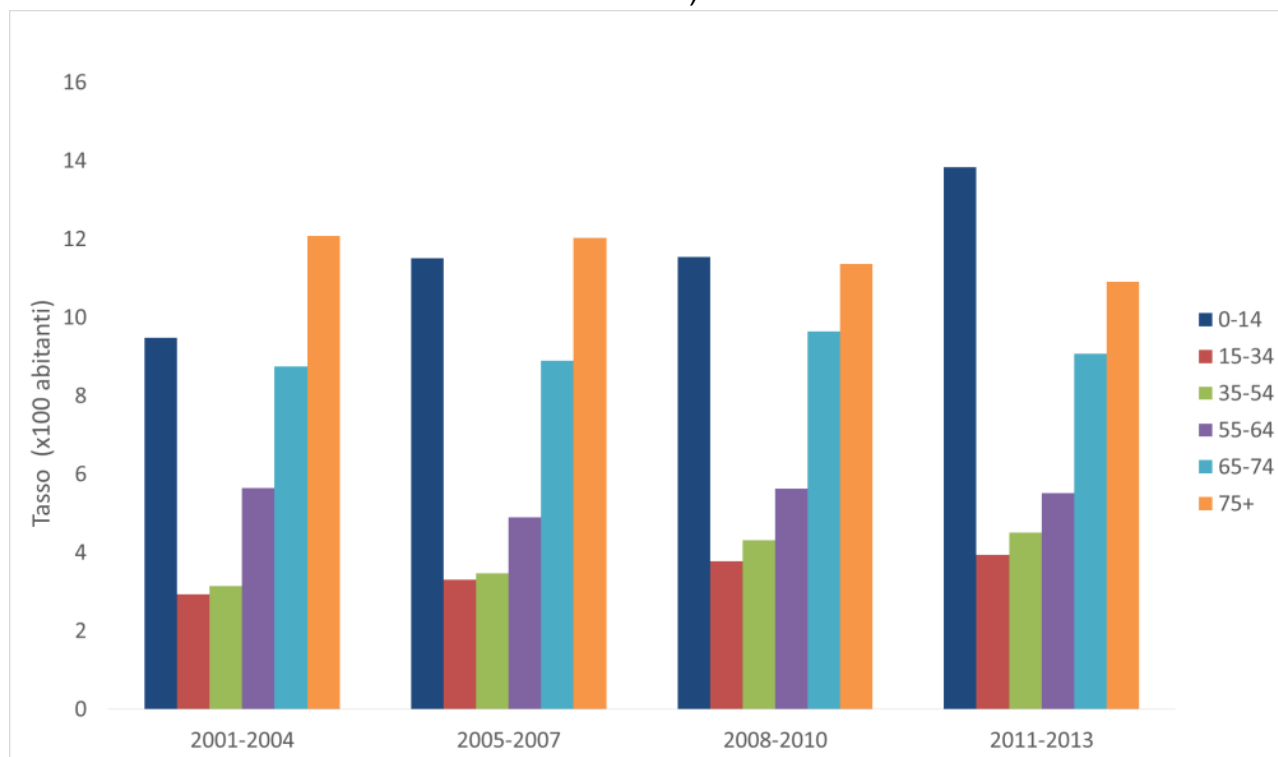


Figura 7–Prevalenza (x100 abitanti) di MPCO per periodo e classe d'età nel Comune (2001-2013)



❖ Diabete

Nel periodo 2001-2013, il tasso grezzo di diabete nel Comune è risultato pari a 5,1 casi per 100 abitanti. I tassi standardizzati di diabete hanno evidenziato un andamento temporale in leggero aumento passando da 4,6 casi per 100 abitanti nel primo quadriennio 2001-2004 a 5,6 casi nell'ultimo triennio 2011-2013 (Figura 8), tale trend è risultato sovrapponibile a quello aziendale. La malattia colpisce soprattutto la popolazione maschile, la prevalenza è risultata infatti mediamente 1,4 volte maggiore nei maschi rispetto alle femmine. I soggetti più colpiti sono risultati essere i soggetti con più di 65 anni: oscillando da 12,3 a 15,9 casi per 100 abitanti nella

classe di età 65-74 anni, e da 12,8 a 15,3 casi per 100 abitanti tra i soggetti con più di 75 anni (Figura 9).

Figura 8 – Prevalenza standardizzata (x100 abitanti) di diabete per anno, area geografica e sesso (2001-2013)

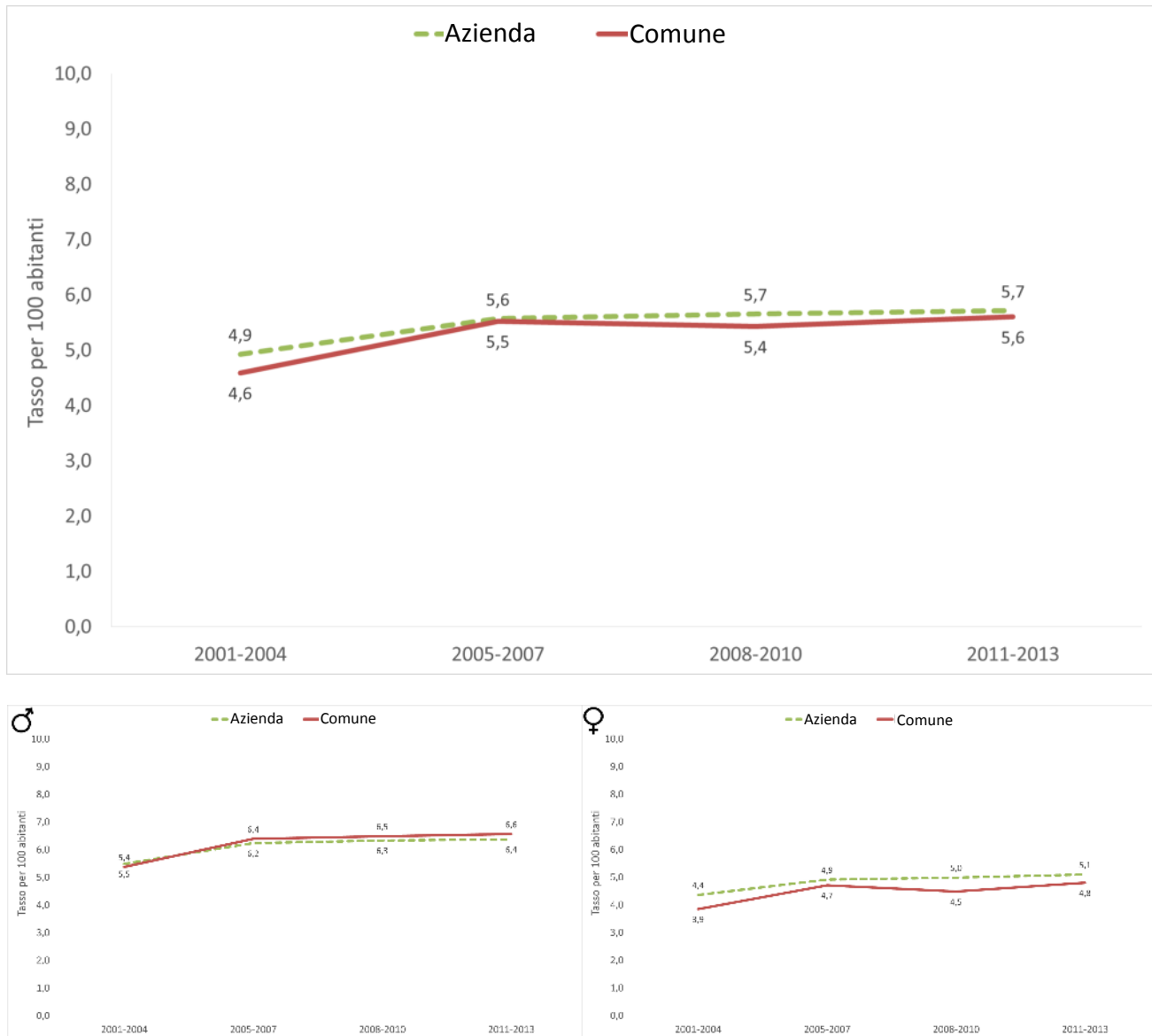
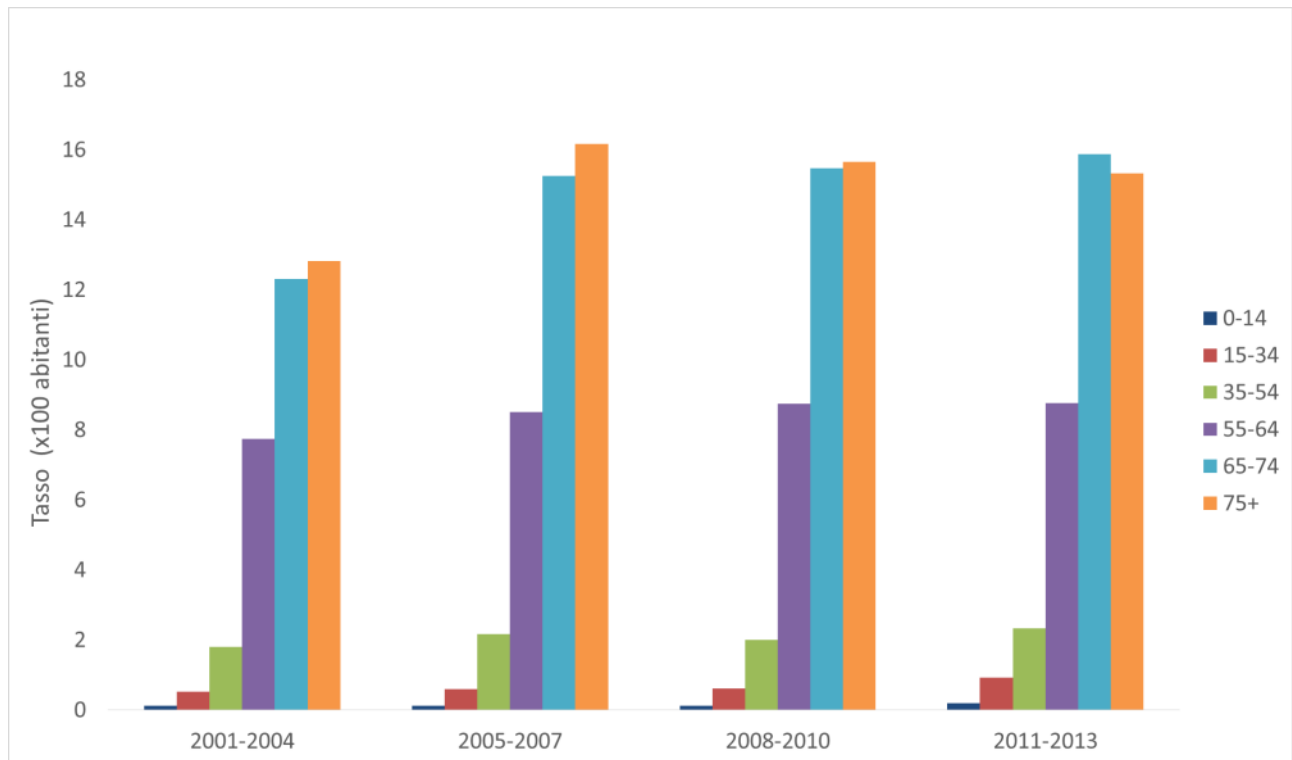


Figura 9 –Prevalenza (x100 abitanti) di diabete per periodo e classe d'età nel Comune (2001-2013)



Rapporti standardizzati di prevalenza (SPR)– Periodo 2001-2013

Mediante standardizzazione indiretta sono stati applicati i tassi aziendali a quelli del Comune in oggetto e calcolati gli SMR (Tabella 15). Per le patologie croniche analizzate, non sono state rilevate situazioni di criticità.

Tabella 15–Numero di patologie osservate (OSS), numero di patologie attese (ATT), rapporto standardizzato (SR) per sesso; IC95%: intervalli di confidenza al 95%. Comune, periodo 2001-2013 (Riferimento Azienda).

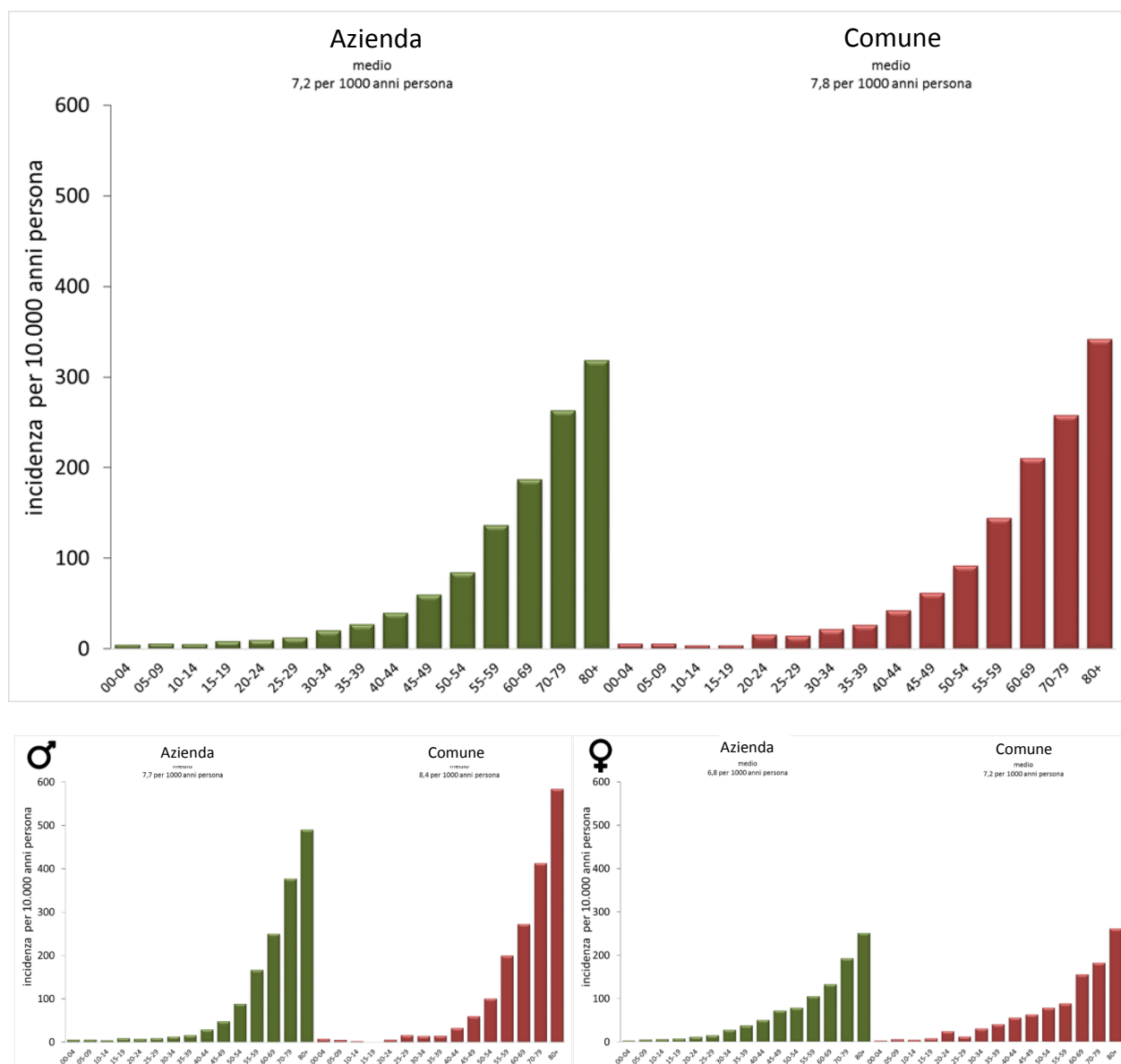
Periodo 2001-2013	TOTALE					MASCHI					FEMMINE				
	OSS	ATTESI	SM R	95 CI%		OSS	ATT ESI	SM R	95 CI%		OSS	ATTE SI	SM R	95 CI%	
				MI N	MAX				MIN	MAX				MIN	MAX
Cardiopatia ischemica	6238	6797	0,9	0,9	0,9	3677	3962	0,9	0,9	1,0	2561	2778	0,9	0,9	1,0
IMA	378	367	1,0	0,9	1,1	208	214	1,0	0,8	1,1	170	149	1,1	1,0	1,3
MPCO	14464	14707	1,0	1,0	1,0	7003	7349	1,0	0,9	1,0	7461	7355	1,0	1,0	1,0
Diabete	11667	12109	1,0	0,9	1,0	6006	5941	1,0	1,0	1,0	5661	6130	0,9	0,9	0,9

➤ NEOPLASIE

Complessivamente, nel periodo 2000-2013, nell'intero territorio aziendale, le neoplasie maligne registrate attraverso le fonti SDO e la mortalità sono state 10.402 (il 96,5% derivate da una diagnosi contenuta nelle SDO); di queste 1.189 (11,4%) sono riferibili al Comune oggetto dell'indagine. L'analisi dell'insorgenza delle neoplasie per classe di età ha evidenziato, come atteso in relazione alla storia naturale della malattia, una correlazione diretta tra la frequenza delle neoplasie e l'età (all'aumentare dell'età aumenta l'incidenza dei tumori); tale trend è stato registrato sia nel territorio Aziendale che nel Comune.

Complessivamente, in entrambe le aree geografiche considerate, il rapporto tra incidenza delle neoplasie nei maschi e nelle femmine è risultato pari a 1,1:1; esso aumenta con l'età raggiungendo il valore di 2:1 nelle classi di età più estreme (Figura 10).

Figura 10 – Incidenza delle neoplasie maligne nel periodo 2000-2013, per classe di età, area geografica e sesso

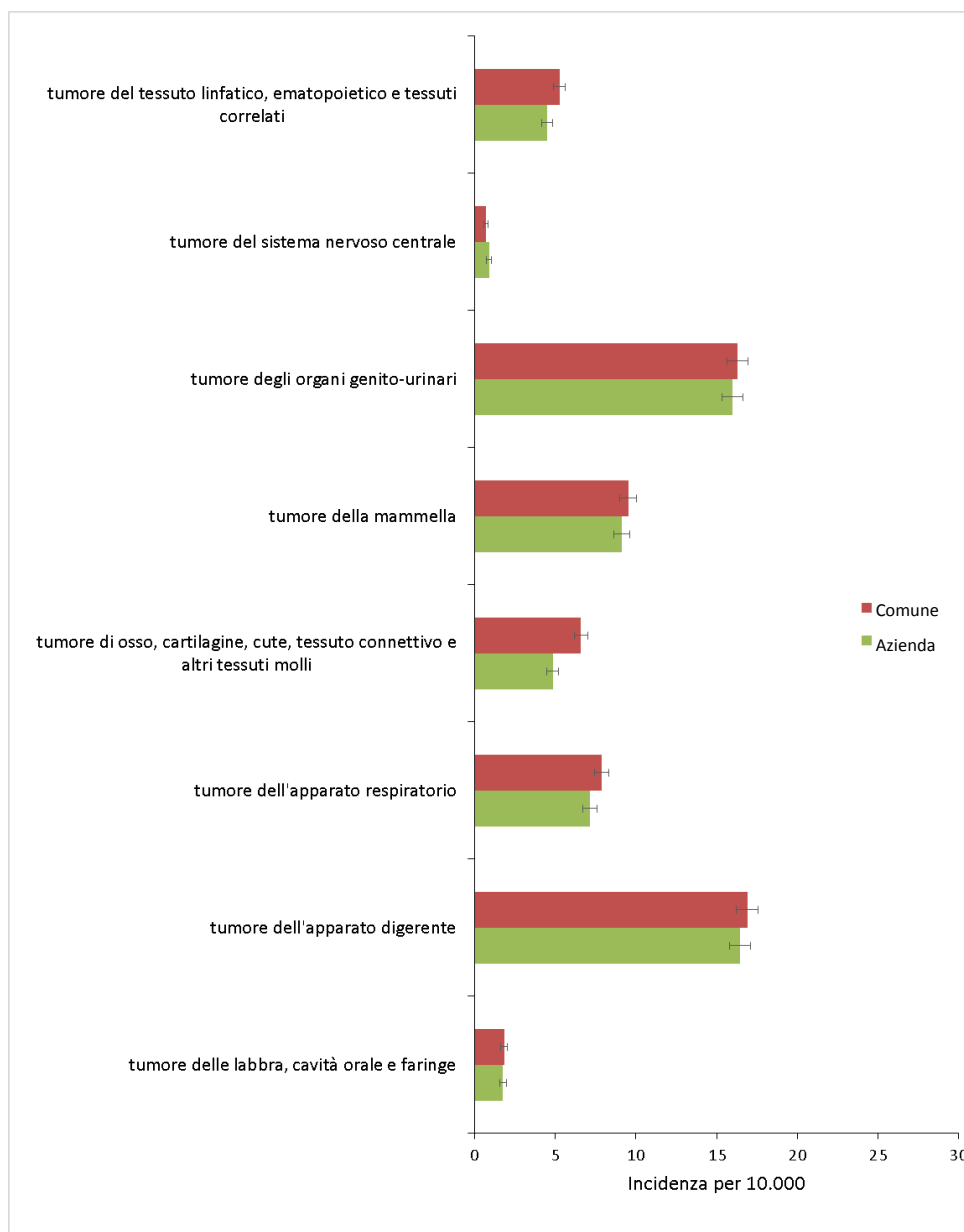


Nel periodo analizzato l'incidenza grezza nell'intera Azienda e nel Comune è risultata pari, rispettivamente, a 76,6 e 78,4 per 10.000 anni/persona.

Si è proceduto ad aggiustare i tassi di incidenza mediante la standardizzazione diretta per rendere confrontabili le stime calcolate. Nell'intero periodo, è stata registrata una maggiore

incidenza per il gruppo che comprende il tumore di osso, cartilagine, tessuto connettivo e altri tessuti molli (4,9 e 6,6 casi per 10.000 anni persona, rispettivamente, nell'Azienda e nel Comune in studio) (Figura 11).

Figura 11 - Incidenza standardizzata delle neoplasie nel periodo 2000-2013, per area geografica.



Disaggregando per sesso, è emerso come tale differenza sia da attribuire al genere maschile che hanno registrato un tasso di incidenza standardizzato pari, rispettivamente, a 5,5 e 9 casi per 10.000 anni/persona (Figura 12-13).

Per le altre neoplasie analizzate non è emersa nessuna differenza significativa in termini di incidenza tra il Comune e l'intera Azienda alla quale esso afferisce.

Figura 12 - Incidenza standardizzata nel sesso maschile delle neoplasie nel periodo 2000-2013, per area geografica.

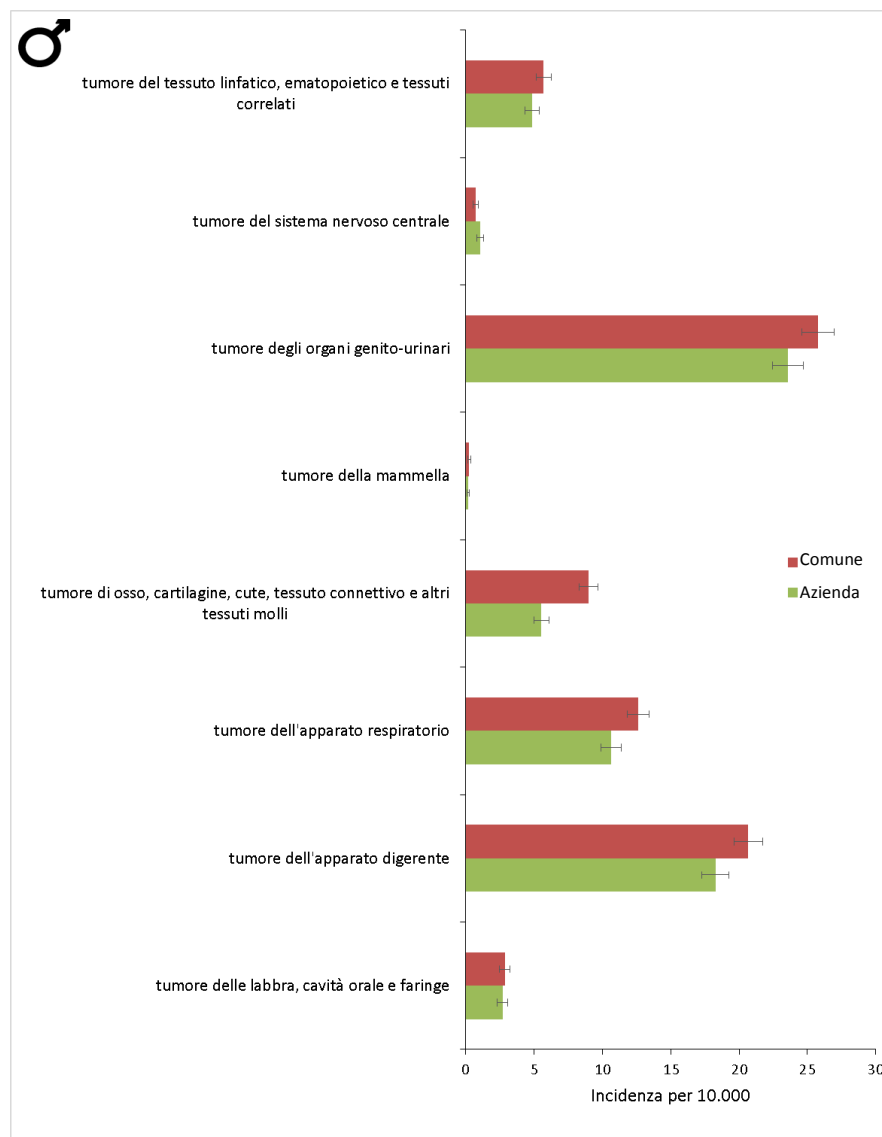
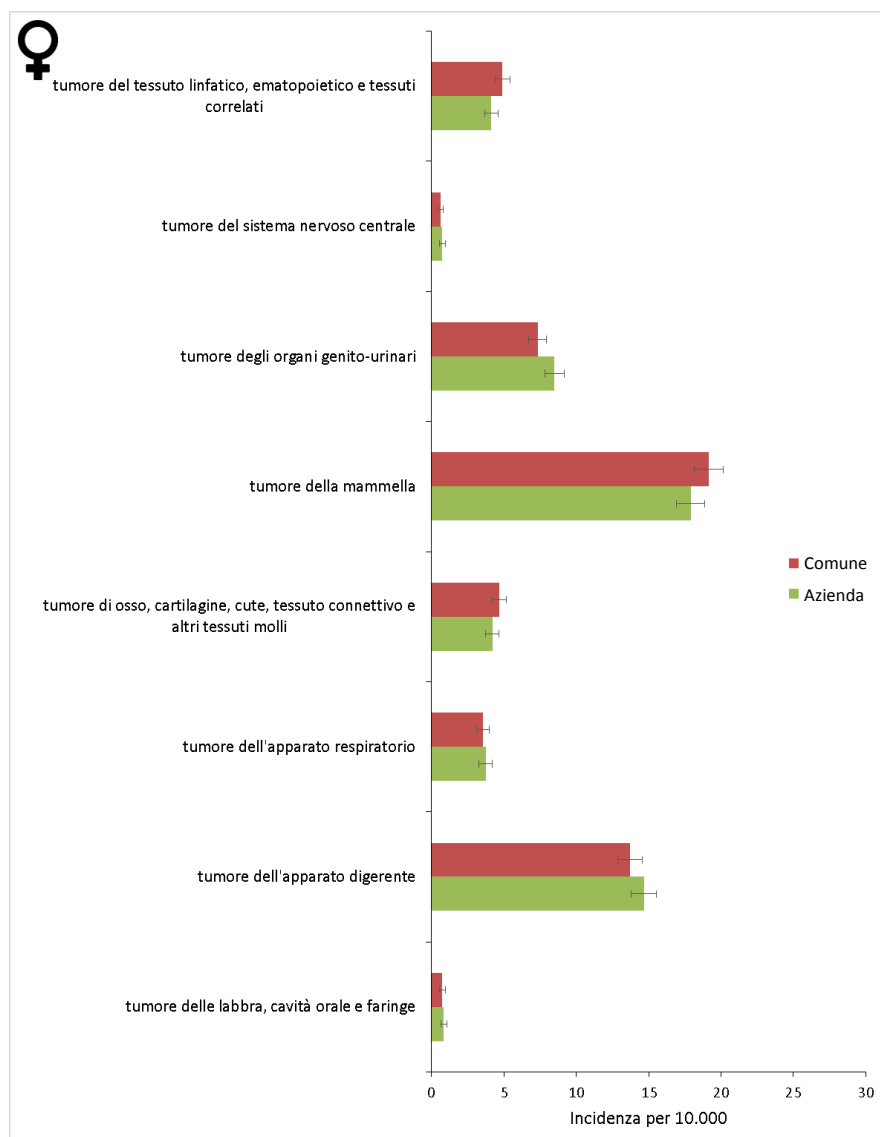


Figura 13 - Incidenza standardizzata nel sesso femminile delle neoplasie nel periodo 2000-2013, per area geografica.



Nella Tabella 16 sono riportati i casi incidenti osservati e attesi nel Comune studiato e il conseguente calcolo del SIR con relativo limite fiduciario al 95%. Si evidenzia un eccesso di neoplasie, nell'intero periodo considerato, per tumore della cute nei maschi con 45 casi osservati rispetto ai 26 attesi [SMR=1,7; IC95%(1,3-2,1)]. Disaggregando per periodo, è

emerso come tale eccesso di mortalità sia riferibile al periodo 2009-2013 con 29 casi osservati rispetto agli 16 attesi [SMR=1,8; IC95%(1,3-2,3)].

Tabella 16 – Numero di neoplasie maligne osservate (OSS), numero di neoplasie maligne attese (ATT), rapporto standardizzato di incidenza (SIR) per sesso; IC95%: intervalli di confidenza al 95%. Comune, periodo 2000-2013 (Riferimento Azienda)

TUMORE	TOTALE					MASCHI					FEMMINE				
	OSS	ATT	SIR	95 CI%		OS S	AT T	SIR	95 CI%		OS S	AT T	SIR	95 CI%	
				MIN	MAX				MIN	MAX				MIN	MAX
tutti i tumori maligni	1189	1120	1,1	1,0	1,1	652	579	1,1	1,0	1,2	537	526	1,0	0,9	1,1
tumore delle labbra, cavità orale e faringe	29	28	1,1	0,7	1,4	23	21	1,1	0,7	1,5	6	7	0,9	0,1	1,7
tumore dell'apparato digerente	261	254	1,0	0,9	1,1	153	136	1,1	1,0	1,3	108	116	0,9	0,8	1,1
tumore dell'apparato respiratorio	123	111	1,1	0,9	1,3	95	79	1,2	1,0	1,4	28	30	0,9	0,6	1,3
- polmone	106	97	1,1	0,9	1,3	81	68	1,2	0,9	1,4	25	26	0,9	0,6	1,3
tumore di osso, cartilagine, cute, tessuto connettivo e altri tessuti molli	101	75	1,4	1,1	1,6	65	41	1,6	1,3	1,9	36	33	1,1	0,8	1,4
tumore della mammella	149	142	1,1	0,9	1,2	2	1	1,6	0,2	6,0	147	137	1,1	0,9	1,2
tumore degli organi genito-urinari	256	249	1,0	0,9	1,2	199	179	1,1	1,0	1,3	57	66	0,9	0,6	1,1
tumore del sistema nervoso centrale	11	14	0,8	0,3	1,3	6	8	0,7	0,1	1,4	5	6	0,8	0,0	1,6
tumore del tessuto linfatico, ematopoietico e tessuti correlati	82	69	1,2	0,9	1,4	43	37	1,2	0,9	1,5	39	33	1,2	0,9	1,5

➤ MORTALITÀ

Nel periodo 2000-2013 sono risultati continuativamente residenti nello stesso comune dell'Azienda, 201.655 soggetti e di questi ne risultano deceduti 19.007. Il numero di anni di follow-up analizzati corrispondono a 1.437.051 anni persona (media per soggetto 7,1 anni di follow-up) con una mortalità per tutte le cause pari a 132,3 morti ogni 10.000 anni/persona. Per quanto riguarda il Comune in oggetto, sono rimasti continuativamente residenti presso il comune 20.171 persone (151.821 anni di follow-up, media 7,5 anni) con 2.111 decessi e un tasso di mortalità per tutte le cause pari a 139 per 10.000 anni /persona.

Nel territorio Aziendale, l'analisi delle cause di morte per grandi gruppi, ha evidenziato come le malattie del sistema cardio circolatorio rappresentino la prima causa di morte e siano

responsabili di circa il 41% dei decessi, seguiti dai tumori che spiegano il 30% dei decessi, la terza causa di morte è rappresentata dalle malattie del sistema respiratorio (6%).

Tali cause hanno rappresentato le prime tre cause di morte anche nel Comune oggetto dell'analisi, specificatamente il 39,6% delle morti sono attribuibili a patologie a carico del sistema cardiocircolatorio, il 29% dei decessi si riferiscono a tumori maligni mentre le patologie dell'apparato respiratorio sono responsabili del 6,8% delle morti (Tabelle 17); tali dati sono sovrapponibili sia a quelli regionali che a quelli nazionali.

Tabella 17– Distribuzione assoluta e percentuali dei decessi nel Comune, per genere e causa (2000-2013)

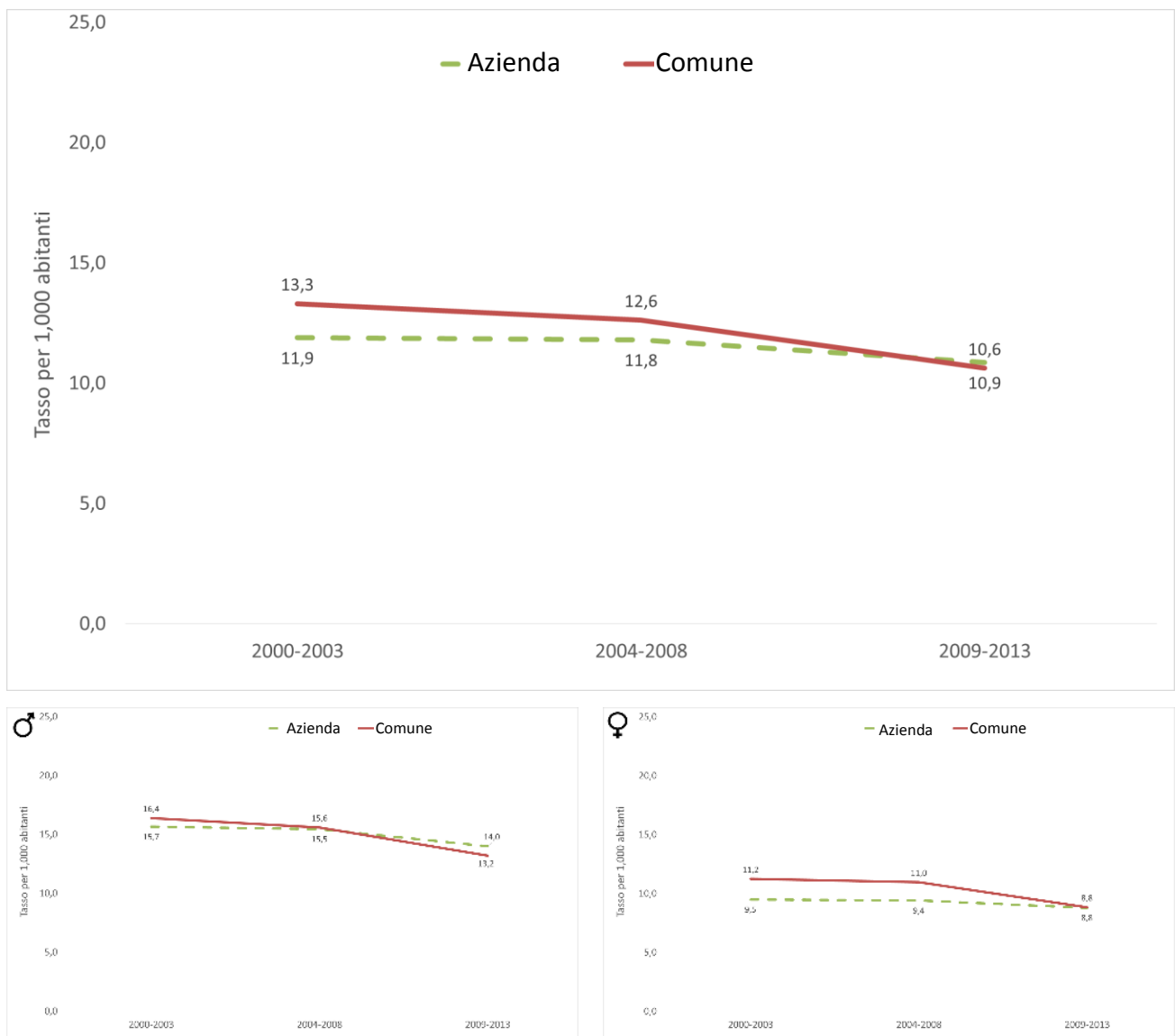
	Maschi		Femmine		Totale	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Malattie del sistema cardio circolatorio	436	(34,4)	643	(41,7)	1079	(38,4)
Tumori	434	(34,3)	355	(23,0)	789	(28,1)
Malattie dell'apparato respiratorio	85	(6,7)	100	(6,5)	185	(6,6)
Accidenti/Avvelenamenti/Traumatismi	70	(5,5)	42	(2,7)	112	(4,0)
Malattie dell'apparato digerente	52	(4,1)	69	(4,5)	121	(4,3)
Malattie del sistema nervoso	37	(2,9)	50	(3,2)	87	(3,1)
Disturbi psichici	36	(2,8)	85	(5,5)	121	(4,3)
Malattie endocrine	33	(2,6)	53	(3,4)	86	(3,1)
Altro	84	(6,6)	146	(9,5)	230	(8,2)
Totale	1.267	(100,0)	1.543	(100,0)	2.810	(100,0)

Nel periodo in studio 2000-2013, il Comune ha registrato un tasso di mortalità per tutte le cause di 11,1 per 1.000 abitanti, nello specifico 10,5 per 1.000 nei maschi e 11,6 per 1.000 nelle femmine. Complessivamente, il tasso aggiustato per età per il Comune è risultato pari a 12,0 decessi per 1.000 abitanti/anno rispetto a quello dell'Azienda che ha mostrato un valore complessivo pari a 11,5 decessi per 1.000 abitanti/anno.

Nel Comune, i maschi, hanno presentato un tasso standardizzato di 14,9 decessi per 1.000 abitanti rispetto a 15,0 morti per 1.000 abitanti nell'intera Azienda mentre le femmine hanno

registrato un tasso pari a 10,2 decessi per 1.000 abitanti e pari a 9,2 morti per 1.000 abitanti rispettivamente nel Comune e nell'Azienda (Figura 14). In entrambi le aree considerata, si evidenzia una maggiore mortalità del sesso maschile rispetto a quello femminile.

Figura 14 – Andamento temporale dei tassi di mortalità standardizzati per anno, genere e area geografica, periodo 2000-2013



Nella Tabella 18 vengono riportati i rapporti standardizzati di mortalità (SMR) per il periodo di studio complessivo 2000-2013 e per i tre periodi distintamente; nessun indicatore ha superato il valore di 1,5, si ricordi come in ambito ambientale si consideri un valore potenzialmente di rischio quando sia superiore a 1,5 e sia basato su una numerosità elevata di casi.

Tabella 18 – Numero di morti osservate per tutte le cause (OSS), numero di morti attese (ATT), rapporto standardizzato di mortalità (SMR); IC95%: intervalli di confidenza al 95%. Comune. (Riferimento Azienda).

Periodo	TOTALE			MASCHI			FEMMINE		
	OSS	ATT	SMR (IC95%)	OSS	ATT	SMR (IC95%)	OSS	ATT	SMR (IC95%)
2000-2013	2.724	2.605	1,0 (1,0-1,1)	1.234	1.248	1,0 (0,9-1,0)	1.490	1.344	1,1 (1,1-1,2)
2000-2003	782	702	1,1 (1,0-1,2)	365	345	1,1 (1,0-1,2)	417	355	1,2 (1,1-1,3)
2004-2008	993	932	1,1 (1,0-1,1)	435	447	1,0 (0,9-1,1)	558	480	1,2 (1,1-1,3)
2009-2013	949	971	1,0 (0,9-1,0)	434	458	0,9 (0,9-1,0)	515	509	1,0 (0,9-1,1)

Nelle Tabelle 19-20 sono riportati i rapporti standardizzati di mortalità (SMR) per grandi gruppi di causa e per tumori nell'intero periodo di studio 2000-2013. Per i grandi gruppi di causa si nota come gli elementi significativi riguardino le morti per malattie dell'apparato respiratorio e per disturbi psichici, entrambi nel sesso femminile (Tabella 20). Nelle femmine, nello specifico, per le morti da malattie dell'apparato respiratorio, il 48% dei soggetti è deceduto per una forma cronica ostruttiva delle vie respiratorie mentre per i decessi attribuibili a disturbi psichici l'84,7% dei casi sono attribuibili a demenze (72 soggetti).

Tabella 19 – Numero di morti osservate per grandi gruppi di causa (OSS), numero di morti attese (ATT), rapporto standardizzato di mortalità (SMR) per sesso; IC95%: intervalli di confidenza al 95%. Comune, periodo 2000-2013 (Riferimento Azienda).

Periodo 2000-2013	TOTALE			MASCHI			FEMMINE		
	OSS	ATT	SMR (IC95%)	OSS	ATT	SMR (IC95%)	OSS	ATT	SMR (IC95%)
Tutte le cause	2724	2605	1,0 (1,0-1,1)	1234	1248	1,0(0,9-1,0)	1490	1344	1,1 (1,1-1,2)
Malattie del sistema nervoso e degli organi dei sensi	82	80	1,0 (0,8-1,2)	33	32	1,0 (0,7-1,4)	49	48	1,0 (0,7-1,3)
Malattie del sistema circolatorio	1080	1091	1,0 (0,9-1,0)	437	459	1,0 (0,9-1,0)	643	628	1,0 (0,9-1,1)
Malattie dell'apparato respiratorio	185	162	1,1 (1,0-1,3)	85	89	1,0 (0,7-1,2)	100	72	1,4 (1,2-1,6)
Malattie dell'apparato digerente	122	115	1,1 (0,9-1,2)	52	54	1,0 (0,7-1,2)	70	60	1,2 (0,9-1,4)
Malattie dell'apparato genito-urinario	41	30	1,4 (1,0-1,7)	16	13	1,3 (0,7-1,8)	25	17	1,4 (1,0-1,9)
Disturbi psichici	125	90	1,4 (1,2-1,6)	40	32	1,3 (0,9-1,6)	85	58	1,5 (1,2-1,7)
Accidenti, avvelenamenti e traumatismi	111	93	1,2 (1,0-1,4)	69	61	1,1 (0,9-1,4)	42	31	1,4 (1,0-1,7)

Per i tumori, nell'intero periodo di studio 2000-2013, rispetto agli attesi sono risultati significativamente più frequenti i tumori maligni di osso, cartilagine articolare, cute, tessuto connettivo e altri tessuti molli nel sesso maschile, 17 casi osservati rispetto ai 9 attesi (Tabella 20); specificatamente il 65% delle morti (11 soggetti) è dovuto a melanoma maligno della cute.

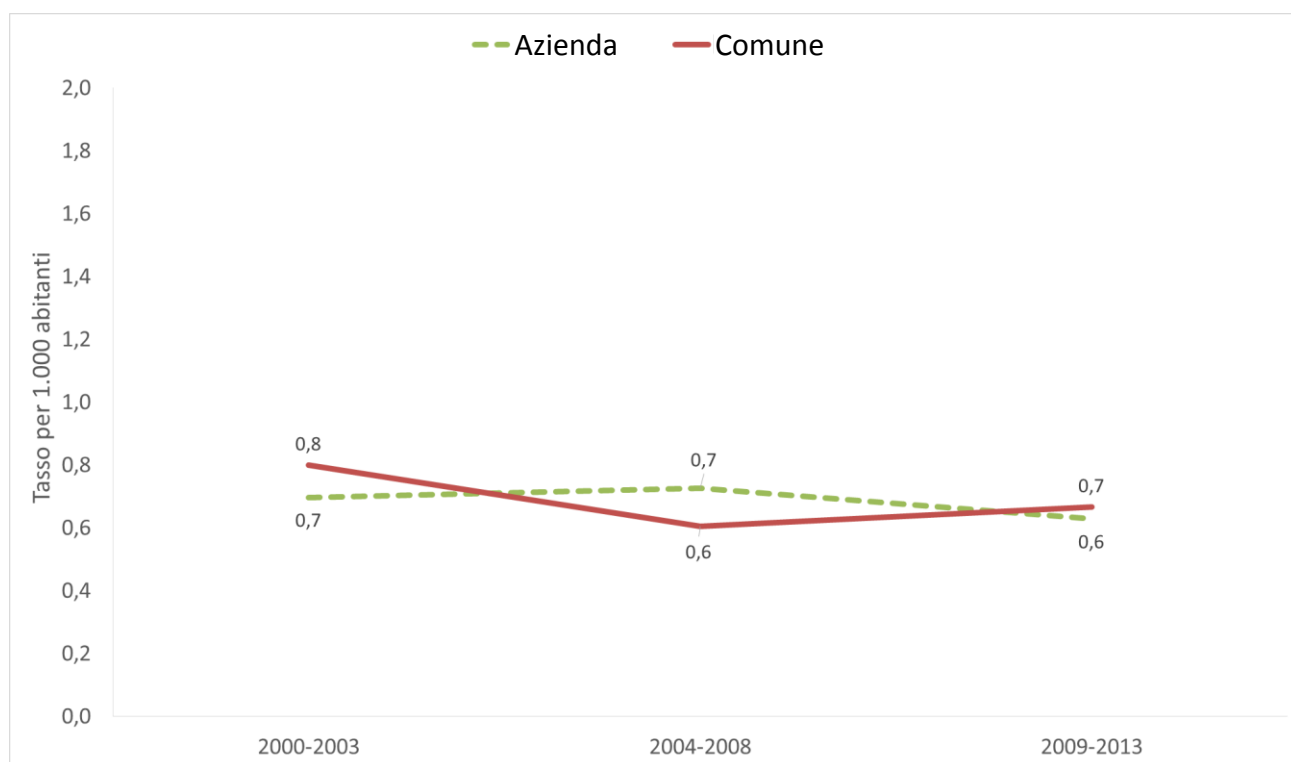
Tabella 20 – Numero di morti osservate per grandi gruppi di tumori (OSS), numero di morti attese (ATT), rapporto standardizzato di mortalità (SMR) per sesso; IC95%: intervalli di confidenza al 95%. Comune, periodo 2000-2013 (Riferimento Azienda).

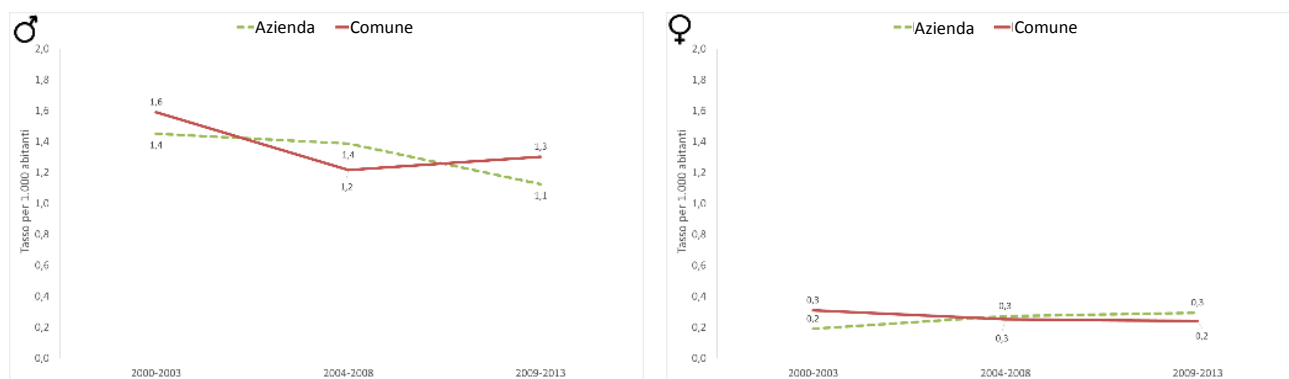
Periodo 2000-2013	TOTALE			MASCHI			FEMMINE		
	OSS	ATT	SMR (IC95%)	OS S	ATT	SMR (IC95%)	OS S	ATT	SMR (IC95%)
Tumori maligni	746	721	1,0 (1,0-1,1)	418	413	1,0 (0,9-1,1)	328	303	1,1 (1,0-1,2)
Tumori maligni delle labbra, della cavità orale e della faringe	18	21	0,9 (0,4-1,3)	15	17	0,9 (0,4-1,4)	3	4	0,8 (-0,2-1,8)
Tumori maligni degli organi dell'apparato digerente	257	271	0,9 (0,8-1,1)	137	147	0,9 (0,8-1,1)	120	122	1,0 (0,8-1,2)
Tumori maligni dell'apparato respiratorio e degli organi intratoracici	181	179	1,0 (0,9-1,2)	137	137	1,0 (0,8-1,2)	44	39	1,1 (0,8-1,4)
<i>tumore della trachea, bronchi e polmone</i>	162	164	1,0 (0,8-1,1)	126	125	1,0 (0,8-1,2)	36	36	1,0 (0,7-1,3)
Tumori maligni di osso, cartilagine articolare, cute, tessuto connettivo e altri tessuti molli	29	17	1,7 (1,3-2,2)	17	9	1,8 (1,2-2,5)	12	7	1,7 (0,9-2,4)
Tumore maligno della mammella	52	46	1,1 (0,8-1,4)	1	1	1,2 (-0,9-3,4)	51	46	1,1 (0,8-1,4)
Tumori maligni degli organi genito-urinari	106	102	1,0 (0,8-1,2)	63	59	1,1 (0,8-1,3)	43	42	1,0 (0,7-1,3)
Tumori del SNC	26	19	1,4 (0,9-1,9)	16	10	1,6 (1,0-2,2)	10	8	1,2 (0,5-1,9)
Tumori maligni del tessuto linfatico ed emopoietico e tessuti correlati	77	67	1,2 (0,9-1,4)	32	33	1,0 (0,6-1,3)	45	33	1,4 (1,0-1,7)

❖ Mortalità per tumore al polmone

Nel periodo 2000-2013 l'intera Azienda ha presentato un tasso medio di mortalità per tumore al polmone pari a 0,7 decessi per 1.000 abitanti/anno, stabile nel periodo; il tasso medio è risultato pari a 1,32 per 1.000 nei maschi e 0,25 per 1.000 nelle femmine. Il Comune oggetto dell'analisi ha registrato un tasso medio standardizzato di mortalità pari a 0,7 decessi per 100.000 abitanti/anno variando da 0,8 morti per 1.000 abitanti nel periodo 2003-2008 a 0,6 per 100.000 abitanti nel periodo 2009-2013; il tasso standardizzato medio è risultato pari a 1,36 per 1.000 nei maschi e 0,26 per 1.000 nelle femmine (Figura 15).

Figura 15 – Andamento periodale dei tassi di mortalità per tumore al polmone standardizzati per anno, genere e area geografica





Complessivamente, i rapporti standardizzati di mortalità (SMR) per tumore al polmone e periodo sono riportati nella Tabella 21, nel Comune in studio non è stato rilevato alcun significativo eccesso di mortalità rispetto all'intera Azienda.

Tabella 21– Numero di morti osservate per tumore al polmone (OSS), numero di morti attese (ATT), rapporto standardizzato di mortalità (SMR); IC95%: intervalli di confidenza al 95%. Comune. (Riferimento Azienda).

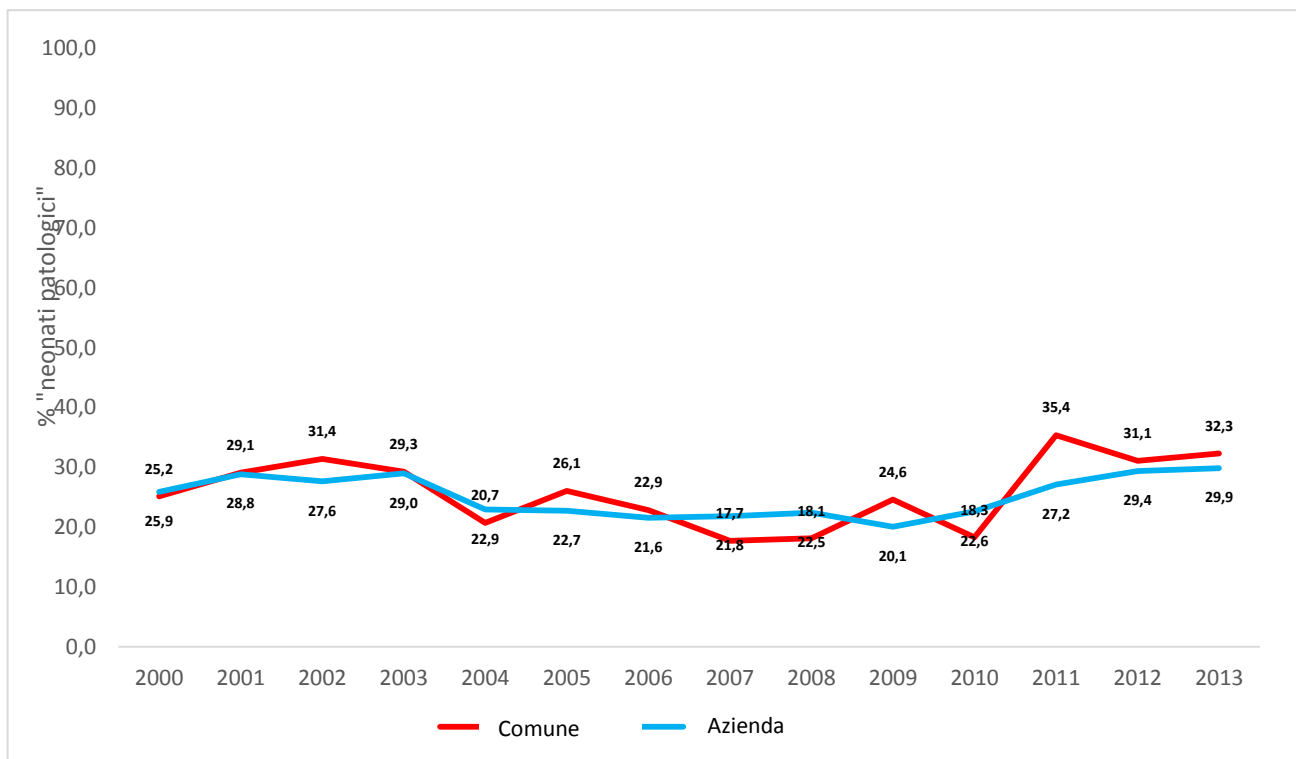
Periodo	TOTALE			MASCHI			FEMMINE		
	OSS	ATT	SMR (IC95%)	OSS	ATT	SMR (IC95%)	OSS	ATT	SMR (IC95%)
2000-2003	52	45	1,2 (0,9-1,4)	41	37	1,1 (0,8-1,4)	11	7	1,5 (0,8-2,3)
2004-2008	50	62	0,8 (0,6-1,1)	38	48	0,8 (0,5-1,1)	12	14	0,9 (0,4-1,4)
2009-2013	60	57	1,1 (0,8-1,3)	47	40	1,2 (0,9-1,5)	13	16	0,8 (0,3-1,3)

➤ STIMA DEI NEONATI PATOLOGICI

Relativamente al Comune oggetto dell'indagine, sono state estratte 2.047 SDO relative a primi ricoveri, nel 97,1% dei casi (1.988 SDO) la data del ricovero è corrisposta alla data di nascita mentre dall'analisi sono stati esclusi i 59 casi in cui la data del primo ricovero è risultata posteriore alla data di nascita. Secondo i dati ISTAT, il Comune negli anni 2000-2013 ha registrato 2015 nascite. Nell'intero periodo, mediamente il numero di neonati che hanno

presentato ulteriori diagnosi oltre a quella della nascita è del 25,0% nell'intera Azienda e del 25,7% nel Comune. In Figura 16 viene rappresentata la distribuzione dei "neonati patologici" per area e anno, si evidenzia un lieve e non significativo aumento nel triennio 2011-2013 per entrambe le aree considerate.

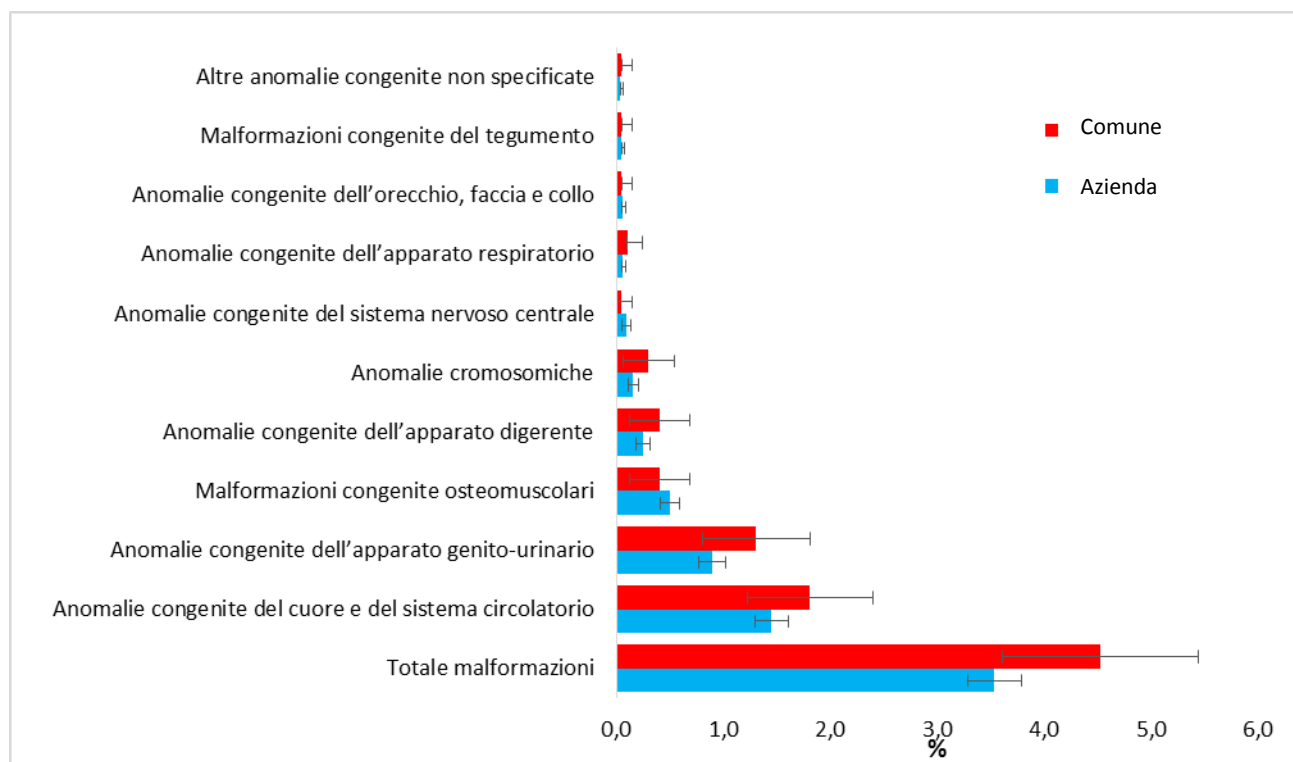
Figura 16 – Distribuzione dei neonati con altre diagnosi, per area e anno.



Complessivamente, nel Comune, sono state registrate nelle SDO 90 anomalie congenite corrispondenti a 80 bambini.

Nella Figura 17 viene riportata la frequenza delle anomalie congenite, nel periodo 2000-2013, raggruppate secondo i codici ICD9-CM (Tabella 13). Complessivamente le malformazioni congenite sul totale dei nuovi nati nell'intera Azienda sono state il 3,5% (95CI%: 3,29-3,78) rispetto al 4,5% (95CI%: 3,61-5,44) nel Comune, senza evidenziare differenze significative.

Figura 17 – Frequenza percentuale (CI 95%) delle malformazioni congenite sul totale dei nuovi nati nel periodo 2000-2013, per area.



➤ **STIMA DELL'ASMA NELLA COORTE RESIDENZIALE DEI NUOVI NATI**

Nell'intera Azienda sono rientrati nei criteri di inclusione 18.084 nuovi nati per un periodo di follow-up complessivo pari a 117.342 anni e con una media di follow-up pari a 7,4 anni persona. Per il Comune analizzato i soggetti della coorte sono risultati 1.673 con 12.995 anni di follow-up e un follow-up medio pari a 7,8 anni persona. In relazione ai criteri di selezione (Tabelle 7a-7b) sono stati identificati nell'intero territorio aziendale 318 soggetti "asmatici" (con almeno un ricovero oppure una esenzione per patologia) di questi 24 residenti nel Comune. L'incidenza sostanzialmente è risultata equivalente nelle due aree considerate, nel Comune è risultata pari

a 1,89 ogni 1.000 anni persona rispetto a quella registrata nel resto dell'Azienda che è risultata pari a 2,41 ogni 1.000 anni persona (Tabella 22).

Tabella 22. Numero assoluto e incidenza di soggetti asmatici* per Area geografica e sesso (2000-2013)

Genere	Azienda		Comune	
	N. asmatici	Incidenza per 1.000 anni persona (95%CI)	N. asmatici	Incidenza per 1.000 anni persona (95%CI)
Maschi	197	3,21 (2,77-3,67)	20	3,12 (1,76-4,49)
Femmine	97	1,57 (1,34-2,00)	4	0,63 (0,01-1,25)
Totale	294**	2,41 (2,18-2,74)	24***	1,89 (1,13-2,64)
*soggetti con esenzione oppure con ricovero per ospedaliero con diagnosi di asma				
** 238 con esenzione				
*** 18 con esenzione				

Ampliando i criteri di selezione anche alle prescrizioni farmaceutiche, con principio attivo specifico e somministrati in modo ripetuto durante il follow-up, nell'intera Azienda sono stati identificati 1.362 soggetti "asmatici" di questi 142 residenti nel Comune. L'incidenza sostanzialmente è equivalente nelle due aree considerate, risultando infatti pari a 1,16 ogni 100 anni persona nell' Azienda e a 1,25 ogni 100 anni persona nel Comune, non sono state evidenziate differenze per genere (Tabella 23).

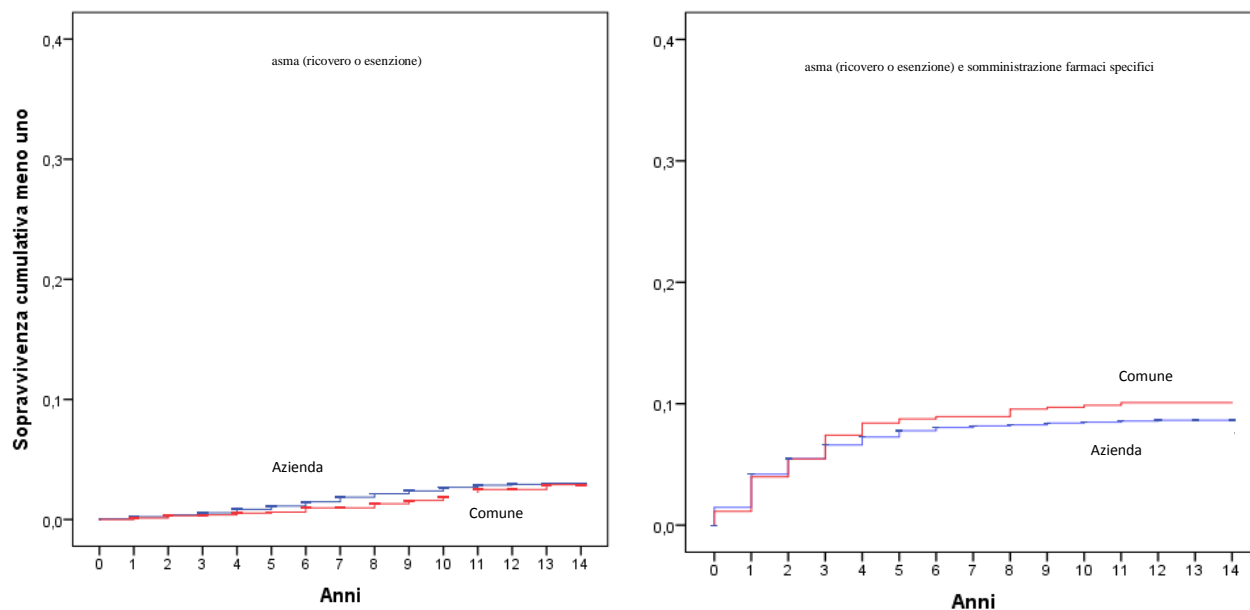
Tabella 23. Numero assoluto e incidenza di soggetti asmatici e con prescrizioni ripetute (ATC: R03*) per Area geografica e sesso (2000-2013)

Genere	Azienda		Comune X	
	N. asmatici	Incidenza per 100 anni persona (95%CI)	N. asmatici	Incidenza per 100 anni persona (95%CI)
Maschi	777	1,45 (1,35-1,56)	87	1,54 (1,22-1,86)
Femmine	443	0,84 (0,77-0,92)	55	0,96 (0,71-1,21)
Totale	1.220	1,15 (1,09-1,22)	142	1,25 (1,04-1,45)

L'analisi con la curva di sopravvivenza, che indica l'anno di comparsa dell'asma rispetto alla nascita, mostra una sovrapposizione tra gli eventi quando abbiamo utilizzato il criterio più specifico mentre mostra una incidenza lievemente superiore nel Comune oggetto d'indagine quando è stato impiegato il criterio meno restrittivo, estendendo cioè la ricerca anche ai "farmaci specifici" (Tabelle 7a e 7b), senza però raggiungere livelli di significatività statistica (Breslow test: $p= 0,321$).

Si evidenzia inoltre come vi sia un aumento dei casi, quando si analizzano anche i farmaci specifici, soprattutto durante il primi quattro anni di vita (Figura 18).

Figura 18 – Curve di sopravvivenza: esito presenza di asma (ricovero o esenzione) e somministrazione farmaci specifici



Infine, allo scopo di inferire correlazioni tra ambiente e salute, un'ulteriore approccio, potrebbe essere aggiustare i tassi per ulteriori fattori quali, ad esempio, gli indicatori del livello socio-economico. Questi, consentirebbero infatti di evidenziare possibili disomogeneità di rischio di malattia nei diversi territori. A tal proposito, si potrebbe utilizzare l'indice di deprivazione che attualmente è calcolato sulla base delle celle censuarie; è quindi necessario disporre dell'anagrafe georeferenziata. A breve, sulla base delle novità introdotte dal recente Decreto 7 dicembre 2016, n. 261, concernente la scheda di dimissione ospedaliera, sarà possibile servirsi della variabile "livello di istruzione" quale misura *proxy* dello stato socio-economico, che rientrerà tra le informazioni ricavabili dalle SDO.

- **Ambito preventivo: studio retrospettivo sul ruolo del vaccino pneumococcico coniugato 13 valente**

Le patologie da *Streptococcus pneumoniae* rappresentano un'importante problematica di sanità pubblica negli adulti con malattie croniche e negli anziani. Il burden delle malattie correlate al pneumococco negli adulti da una parte e l'attuale possibilità di prevenzione in queste fasce di età dall'altra, hanno stimolato l'interesse verso nuove strategie vaccinali. L'ospedalizzazione per polmonite, in particolare degli anziani, impatta notevolmente sui servizi sanitari. In relazione all'elevata frequenza di polmoniti comunitarie causate dallo *Streptococco pneumoniae*, la possibilità di disporre del vaccino coniugato e il raggiungimento di coperture vaccinali adeguate, potrebbero ridurre l'impatto della patologia.

Diversi autori, hanno analizzato i fattori associati alla mortalità nei pazienti ospedalizzati per polmonite acquisita in comunità (CAP), dimostrando una associazione diretta tra i tipi di patogeni, le caratteristiche dei soggetti (età, sesso e comorbidità) e la mortalità stessa. Tuttavia, l'eventuale associazione con il vaccino pneumococcico coniugato 13-valente (PCV13) non è stata ancora considerata. Al fine di valutarne preliminarmente l'impatto negli anziani, abbiamo analizzato i tassi di mortalità a seguito della prima ospedalizzazione per CAP, nel Nord Est Italia.

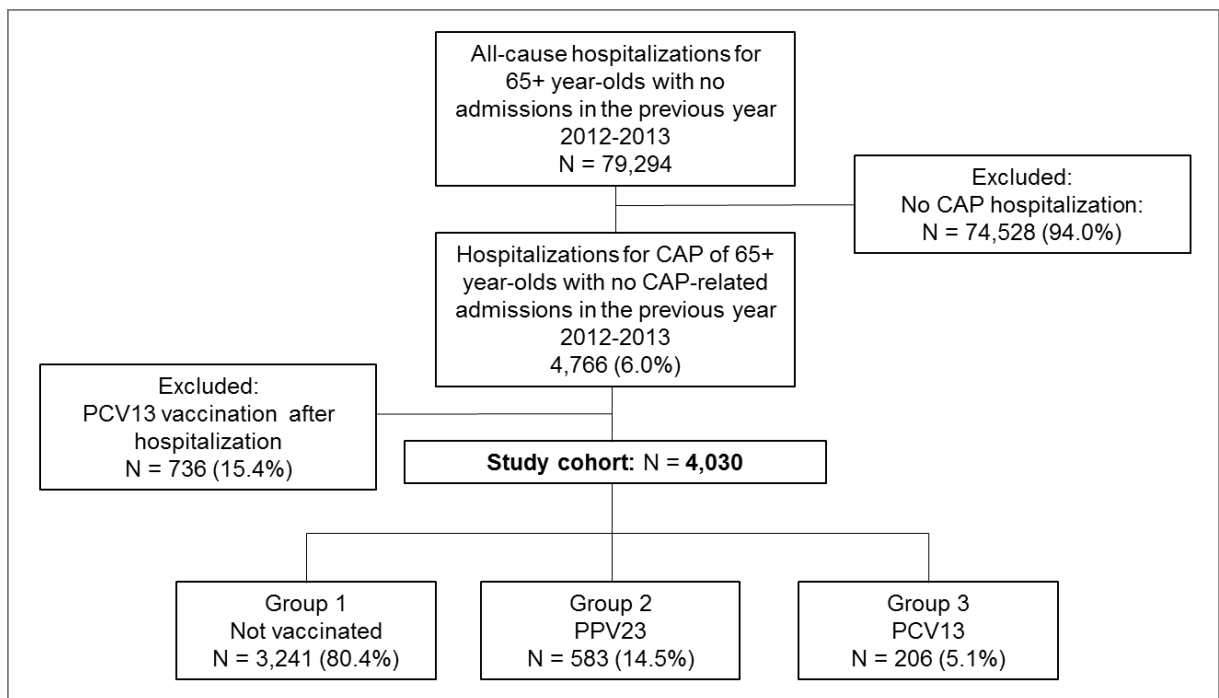
Durante il periodo di studio 2012-2013, dall'archivio SDO della Regione FVG sono stati estrapolati 79.294 ricoveri per tutte le cause in soggetti con età ≥ 65 anni. Di queste ospedalizzazioni, 4.766 (6.0%) sono risultate correlate alla polmonite acquisita in comunità (CAP); 736 SDO sono state escluse dallo studio in quanto i pazienti sono stati vaccinati contro la malattia pneumococcica dopo la loro dimissione ospedaliera.

Dei 4.030 pazienti inclusi nell'analisi, una diagnosi specifica di polmonite è stata registrata nel 6,6% dei ricoverati (*Streptococcus pneumoniae* nel 2,7%, altra polmonite batterica nel 3,9%), mentre l'eziologia non è stata specificata nel 93,4% dei casi. Il 50,9% del campione era di sesso femminile. L'età media dei soggetti al momento del ricovero era di 84,3±7,7 e il 70,2% dei pazienti aveva almeno 80 anni.

Nella coorte, complessivamente, il 73,7% è stato vaccinato contro l'influenza; il 74,2% dei pazienti ha avuto almeno una comorbidità e in particolare, i maschi presentavano maggiori comorbidità (p <0,05). La durata media del ricovero è stata di 12,7±11,1 giorni.

La flow-chart in Figura 19 sintetizza il processo di selezione dei pazienti e dei gruppo in studio.

Figura 19- Selezione dei pazienti



Durante il follow-up di un anno, le morti osservate tra pazienti di età ≥65 anni e ospedalizzati

per CAP sono state 2.291, contro le 1.057 morti attese sulla base del tasso regionale, ciò si traduce in un SMR cumulato per la nostra coorte di 2,17 (95% CI: 2,08-2,26) e nello specifico, un SMR di 2,20 (95% CI: 2,07-2,32) per i maschi e di 2,07 (95% CI: 1,95-2,19) per le femmine. La Tabella 24 riporta la distribuzione degli SMR in relazione al momento della morte evidenziando un eccesso di mortalità soprattutto nel primo periodo di follow-up.

Tabella 24 – Standardized mortality rates (SMR) per genere e momento di morte

Momento della morte	Maschi		Femmine		Totale	
	SMR	95% CI	SMR	95% CI	SMR	95% CI
Mortalità intraospedaliera	3,01	5,22-6,24	2,66	2,42-2,89	2,86	2,68-3,04
Mortalità a 30 giorni	2,24	1,92-2,59	2,19	1,89-2,54	2,25	2,02-2,49
Mortalità a 1 anno	1,73	1,58-1,88	1,65	1,51-1,81	1,73	1,62-1,83
Mortalità cumulata	2,20	2,07-2,32	2,07	1,95-2,19	2,17	2,08-2,26

La Tabella 25 mostra la distribuzione delle principali cause di morte in relazione al momento di morte. Nei 30 giorni successivi alla dimissione, la malattia respiratoria rappresenta la principale causa di decesso, 540 pazienti sono morti per polmonite e 48 pazienti per BPCO (40.9% per polmonite da sola e 44.5% per polmonite più COPD). A un anno dalla dimissione, sono le malattie vascolari a rappresentare la principale causa di morte (36,0%). Delle 639 morti dovute a malattie vascolari, il 48,6% erano attribuibili a malattie cardiache, il 30,8% a malattie cerebrovascolari, il 13,1% a malattia ipertensiva e il 7,4% ad altre malattie del sistema circolatorio.

Tabella 25 – Distribuzione dei 2.291 pazienti morti per momento e causa di morte

Causa di morte	Intra ospedaliera		A 30 giorni dalla dimissione		A 1 anno dalla dimissione		Mortalità cumulata	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	N	%
Polmonite	480	(49,4)	60	(17,2)	95	(9,8)	635	(27,7)

BPCO e condizioni associate	37	(3,8)	11	(3,2)	42	(4,3)	90	(3,9)
Malattie vascolari	171	(17,6)	118	(33,9)	350	(36,0)	639	(27,9)
Neoplasie	47	(4,8)	56	(16,1)	176	(18,1)	279	(12,2)
Altro	237	(24,4)	103	(29,6)	308	(31,7)	648	(28,3)
Tutte le cause	972		348		971		2.291	

Per quanto riguarda lo stato vaccinale contro il pneumococco, l'80,4% dei pazienti non è risultato vaccinato, il 14,5% è stato vaccinato con PPV23 e il 5,1% con PCV13 (Figura 19). I soggetti vaccinati con PPV23 sono risultati di età significativamente inferiore rispetto agli altri due gruppi (83,3 ± 8,1 anni nel gruppo PPV23 contro 84,7 ± 7,4 nel gruppo PCV13 e 84,4 ± 7,7 nei soggetti non vaccinati, $p < 0,05$). La frequenza delle comorbidità è stata significativamente maggiore nei soggetti vaccinati con PCV13 ($p < 0,05$). Il tasso di vaccinazione contro il virus dell'influenza è stato significativamente maggiore nei soggetti vaccinati anche contro la malattia pneumococcica ($p < 0,05$).

Il tasso di mortalità cumulata per tutte le cause registrato è risultato significativamente più basso nel gruppo di pazienti vaccinati con PCV13 (102 morti, 49,5%) sia rispetto al gruppo di pazienti non vaccinati (1.857 morti, 57,3%, $p < 0,05$) e sia rispetto al gruppo di soggetti vaccinati con PPV23 (332 morti, 56,9% $p < 0,05$).

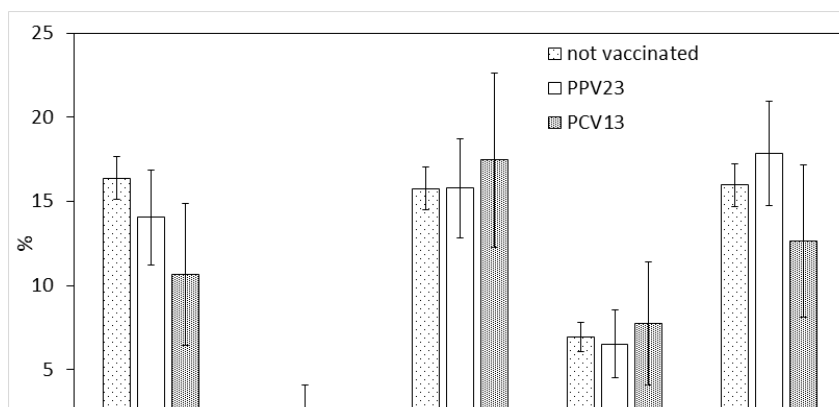
La Tabella 26 mostra le caratteristiche demografiche e cliniche dei pazienti raggruppati per lo stato vaccinale contro il pneumococco.

La Figura 20 mostra la distribuzione delle cause di morte in relazione allo stato di vaccinazione contro la malattia pneumococcica. Tra le morti dovute alla polmonite è stato registrato un tasso di mortalità del 10,7% (95% CI: 6,5% -14,9%) nel gruppo PCV13, che risulta inferiore a quello registrato nei gruppi di soggetti non vaccinati o vaccinati con il PPV23, con il 16,4% (95% CI: 15,1% -17,7%) e 14,1% (95% CI: 11,2% -16,9%) rispettivamente

Tabella 26 – Caratteristiche della popolazione in studio in relazione allo stato vaccinale

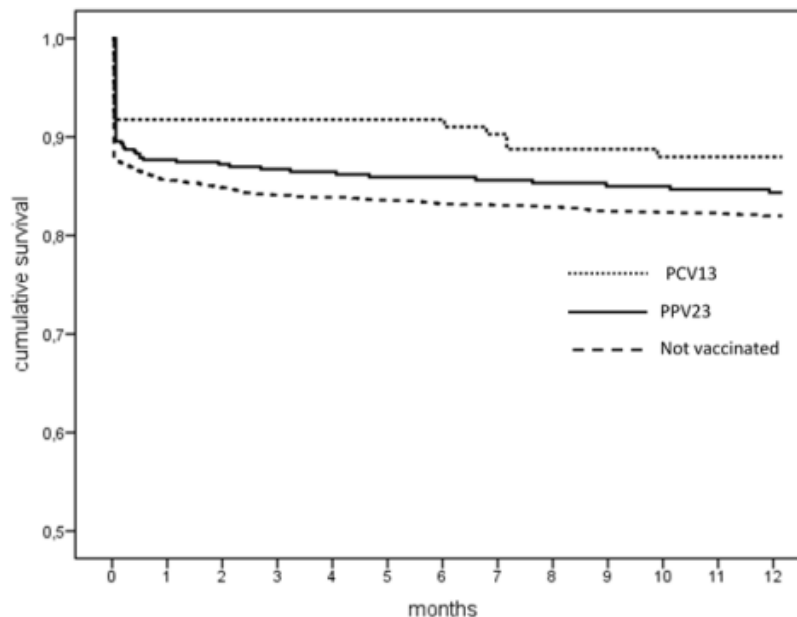
Variabili	Stato vaccinale contro il pneumococco					
	Non vaccinati		PPV23		PCV13	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Genere [n(%)]						
Maschi	1.577	(48,7)	293	(50,3)	107	(51,9)
Femmine	1.664	(51,3)	290	(49,7)	99	(48,1)
Gruppi di età [n(%)]						
65-69	112	(3,5)	29	(5,0)	3	(1,5)
70-74	339	(10,5)	87	(14,9)	21	(10,2)
75-79	479	(14,8)	96	(16,5)	34	(16,5)
80-84	643	(19,8)	91	(15,6)	41	(19,9)
85+	1.668	(51,5)	280	(48,0)	107	(51,9)
Almeno una comorbidità [n(%)]	2.380	(73,4)	440	(75,5)	169	(82,0)
Asma	1.253	(38,7)	235	(40,3)	94	(45,6)
BPCO	583	(18,0)	116	(19,9)	48	(23,3)
Malattie cardiache croniche	1.237	(38,2)	233	(40,0)	78	(37,9)
Diabete	792	(24,4)	162	(27,8)	56	(27,2)
Neoplasie	518	(16,0)	99	(17,0)	30	(14,6)
Vaccinazione antiinfluenzale [n(%)]	2.251	(69,5)	526	(90,2)	204	(99,0)
Mortalità per tutte le cause						
Mortalità intraospedaliera	803	(24,8)	133	(22,8)	36	(17,5)
Mortalità a 30 giorni	282	(8,7)	52	(8,9)	14	(6,8)
Mortalità a 1 anno	772	(23,8)	147	(25,2)	52	(25,2)
Mortalità cumulata	1.857	(57,3)	332	(56,9)	102	(49,5)

Figura 20 – Mortality rate (%) per causa di morte e stato vaccinale



In particolare per quanto riguarda la polmonite, i tassi di sopravvivenza ad 1 anno dal ricovero sono stati 83,6%, 85,9% e 89,3% nei gruppi di soggetti non vaccinati, vaccinati con PPV23 e con PCV13, rispettivamente. La sopravvivenza media per questa causa di morte è stata di $10,2 \pm 0,1$ mesi nel gruppo non vaccinato, $10,5 \pm 0,2$ mesi nel gruppo vaccinato con PPV23 e di $10,9 \pm 0,2$ mesi nel gruppo vaccinato con PCV13 (Figura 21).

Figura 21 – Distribuzione delle curve di sopravvivenza ad 1 anno dal ricovero per polmonite, per stato vaccinale.

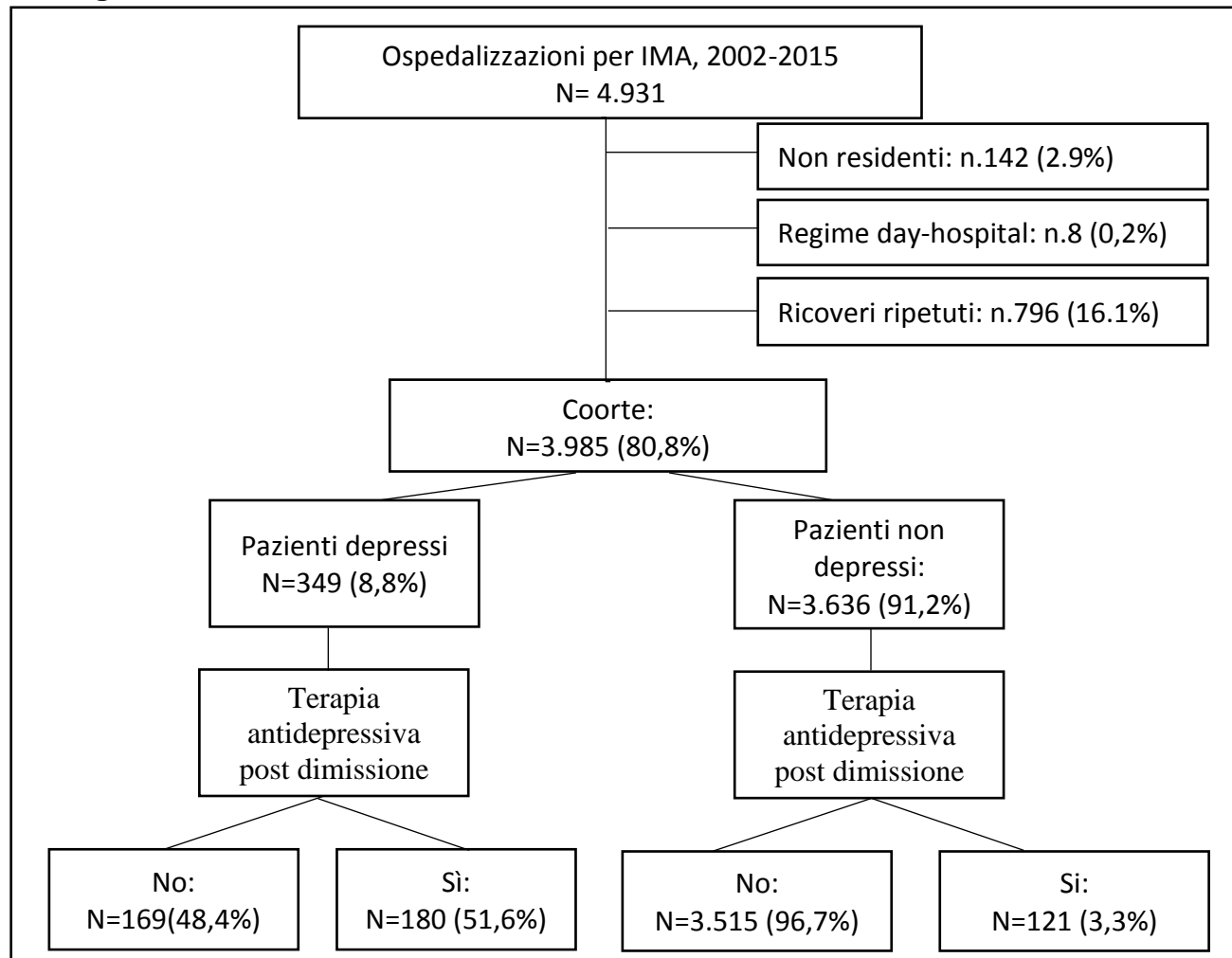


L'analisi di regressione ha indicato che il rischio di morte dovuto alla polmonite aumenta significativamente con l'età (adj OR: 1,073; 95% CI: 1,061-1,085); degenza ospedaliera più breve (adj OR = 0,981; 95% CI: 0,971-0,990); genere (adj OR: 1,372; 95% CI: 1,165-1,616). Il modello ha inoltre confermato il vaccino coniugato pneumococcico 13-valente come fattore protettivo indipendentemente associato alla mortalità polmonare (adj OR: 0,599; 95% CI: 0,390-0,921).

- **Ambito “terapeutico”:** studio osservazionale longitudinale per valutare la sopravvivenza nei soggetti ospedalizzati per infarto miocardico acuto (IMA) e relazione con lo stato depressivo

Nelle Regioni industrializzate, l'infarto miocardico acuto (IMA) rimane la principale causa di mortalità e morbosità. La letteratura riporta come a seguito di un infarto miocardico acuto, l'incidenza della depressione aumenti, la stima di tale condizione varia dal 15% al 30% considerando la depressione maggiore e si attesta intorno al 20% se si considera la depressione minore o i sintomi depressivi. Inoltre, i sintomi depressivi sono stati associati a un maggior rischio di malattie cardiovascolari e a tassi di mortalità più elevati. La depressione è associata ad un aumento del rischio del 22% di mortalità per tutte le cause e ad un aumento del rischio del 13% per la mortalità da eventi cardiovascolari. Tuttavia, il ruolo di una storia di depressione come fattore eziologico o prognostico sull'infarto miocardico rimane controverso. Poiché le implicazioni di salute pubblica di un'associazione causale tra cardiopatia ischemica e depressione sono rilevanti, lo scopo del lavoro è stato quello di valutare l'andamento delle ospedalizzazioni per IMA nel periodo di studio, stratificando i soggetti sulla base del disturbo depressivo e del timing rispetto al momento del ricovero per IMA. Come misura *proxi* dei disturbi dell'umore, come fonte dati, sono state utilizzate le prescrizioni di farmaci antidepressivi. Durante il periodo di studio, 2002-2015, dalle SDO della Provincia di Rovigo, sono state estratte 4.931 ospedalizzazioni con diagnosi primaria di infarto miocardico acuto. Complessivamente, 3.985 (80,8%) di questi ricoveri, rientravano nei criteri di inclusione, in Figura 22 viene riportata la selezione della coorte e la classificazione dei soggetti sulla base della terapia antidepressiva pre- e post-ricovero.

Figura 22- Flow-chart



I soggetti sono stati classificati sulla base dell'assunzione continuativa di antidepressivi, al momento del ricovero, in depressi 349 (8,8%) e non depressi 3.636 (91,2%) e successivamente sono stati raggruppati sulla base del ricorso ai farmaci antidepressivi dopo il ricovero (Figura 22).

In Tabella 27 sono riassunte le principali caratteristiche dei soggetti raggruppati per lo stato depressivo. Complessivamente, i 3.985 soggetti considerati nell'analisi sono stati seguiti per un follow-up medio di $4,6 \pm 4,1$ anni. Il 60,9% del campione sono di sesso maschile 2.428 e con un'età media al ricovero di $68,2 \pm 13,0$ anni. Le donne presentavano una età media significativamente superiore ($78,0 \pm 12,0$ anni; $p < 0,001$).

Tabella 27- Distribuzione delle caratteristiche del campione per stato depressivo.

		NON DEPRESSI		DEPRESSI		TOTALE	
		N	(%)	N	(%)	N	(%)
		3.636	(91,2)	349	(8,8)	3.985	(100%)
Genere							
	Maschi	2.296	(63,1)	132	(37,8)	2.428	(60,9)
	Femmine	1.340	(36,9)	217	(62,2)	1.557	(39,1)
Età media ±DS		71,6	(13,6)	76,1	(11,7)	72	(13,5)
Durata anni follow-up media ±DS		4,7	(4,1)	3,2	(3,4)	4,6	(4,1)
Degenza media ±DS		11,4	(8,5)	12,1	(8,7)	11,5	(8,5)
Cronicità pre ricovero							
	almeno una cronicità	1.104	(30,4)	128	(36,7)	1.232	(30,9)
	BPCO	245	(6,7)	35	(10,0)	280	(7,0)
	Diabete	959	(26,4)	108	(30,9)	1.067	(26,8)
Terapia antidepressiva post ricovero							
	si	121	(3,3)	180	(51,6)	301	(7,6)
	no	3.515	(96,7)	169	(48,4)	3.684	(92,4)
Infarto							
	STEMI	2066	(56,8)	199	(57,0)	2265	(56,8)
	NON STEMI	1570	(43,2)	150	(43,0)	1720	(43,2)

La depressione è risultata significativamente superiore nel sesso femminile (13,9% versus 5,4% nei maschi; $p < 0.01$). Nel campione, complessivamente, il 30,9% dei pazienti ha registrato almeno una comorbidità cronica, maggiore nel gruppo dei pazienti depressi (36,7% vs 30,4% nei non depressi; $p < 0.01$).

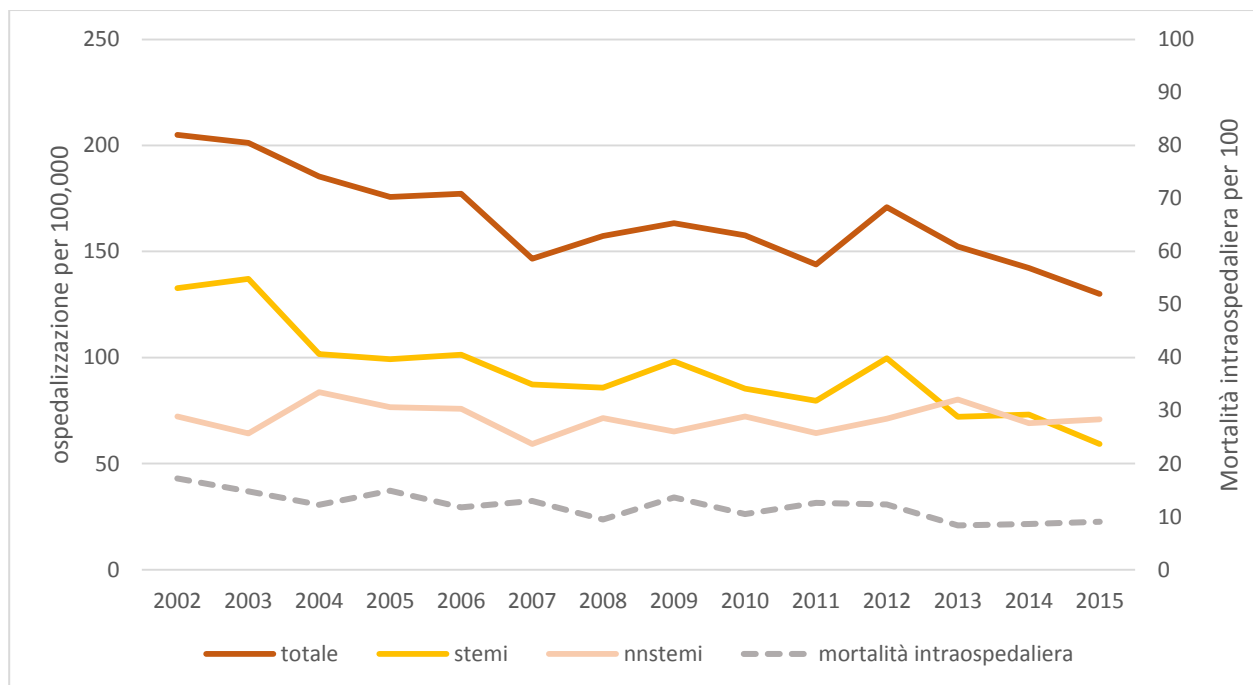
Nell'intero periodo 2002-2015 il tasso di ospedalizzazione per IMA per 100.000 abitanti è risultato essere 165 per 100.000 residenti all'anno, rispettivamente 208 ricoveri per 100.000 maschi e 125 ricoveri per 1000.000 femmine. In relazione all'età, il picco è stato registrato nei soggetti di classe di età 85+ con un tasso di ospedalizzazione di 981 ricoveri per 100.000 abitanti all'anno.

In Figura 23 vengono riportati gli andamenti temporali dei tassi di ospedalizzazione per tipo di infarto e per mortalità intraospedaliera. Nel periodo considerato, l'andamento delle

ospedalizzazioni per IMA in diagnosi principale è risultato in significativa riduzione, passando da 205 ricoveri per 100.000 soggetti nel 2002 a 130 ricoveri per 100.000 soggetti nel 2015 e registrando una riduzione rispetto al 2002 del -36.6%, AAPC: $-2.7^{(-3.7; -1.7)}$, in particolare tale riduzione è attribuibile alle ospedalizzazioni per infarto con slivellamento del tratto ST (STEMI) (riduzione del -55,4%), mentre relativamente costante si è mostrato il trend dei ricoveri per IMA senza slivellamento del tratto ST (NON STEMI) (riduzione del -1,9%).

Un trend in diminuzione è stato registrato anche per la mortalità intraospedaliera che, nello stesso periodo, ha mostrato una riduzione del -47.6%, scendendo da 17,2% di morti intraospedalieri nel 2002 a 9,0% nel 2015, AAPC: $-4.1^{(-6.0; -2.1)}$ (Figura 23).

Figura 23- Andamento temporale del tasso di ospedalizzazione per tipo di IMA per mortalità intraospedaliera, 2002-2015



Durante il periodo di follow-up ($4,6 \pm 4,1$ anni), il 46,3% dei pazienti è deceduto, specificatamente alla mortalità intraospedaliera, essa è risultata pari all'11,7%; in particolare la mortalità è stata significativamente più elevata nel gruppo di pazienti depressi (59,9% versus 45,0% dei non depressi) ($p = 0,01$).

La principale causa di morte è rappresentata dalle malattie del sistema circolatorio con 1.323 decessi (33,2%), sia in relazione allo stato depressivo che al momento della morte (Tabelle 28-29); in relazione al momento della morte si può comunque notare che mentre l'andamento delle morti per malattie del sistema circolatorio diminuisce durante il follow-up, trend inverso lo mostrano tutte le altre principali cause di morte investigate, in particolare la mortalità per tumori passa da 1,7% intraospedaliera a 13,6% nel follow up (Tabella 29) .

Tabella 28-Distribuzione delle morti per causa e stato depressivo

Morti	DEPRESSI		NN_DEPRESSI		Totale	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Tutte le cause	209	(59,9)	1.636	(45,0)	1.845	(46,3)
Malattie del sistema circolatorio	158	(45,3)	1.165	(32,0)	1.323	(33,2)
Tumori	9	(2,6)	186	(5,1)	195	(4,9)
Malattie endocrine	6	(1,7)	75	(2,1)	81	(2,0)
Malattie dell'apparato respiratorio	5	(1,4)	55	(1,5)	60	(1,5)
Altre cause	31	(8,9)	155	(4,3)	186	(4,7)

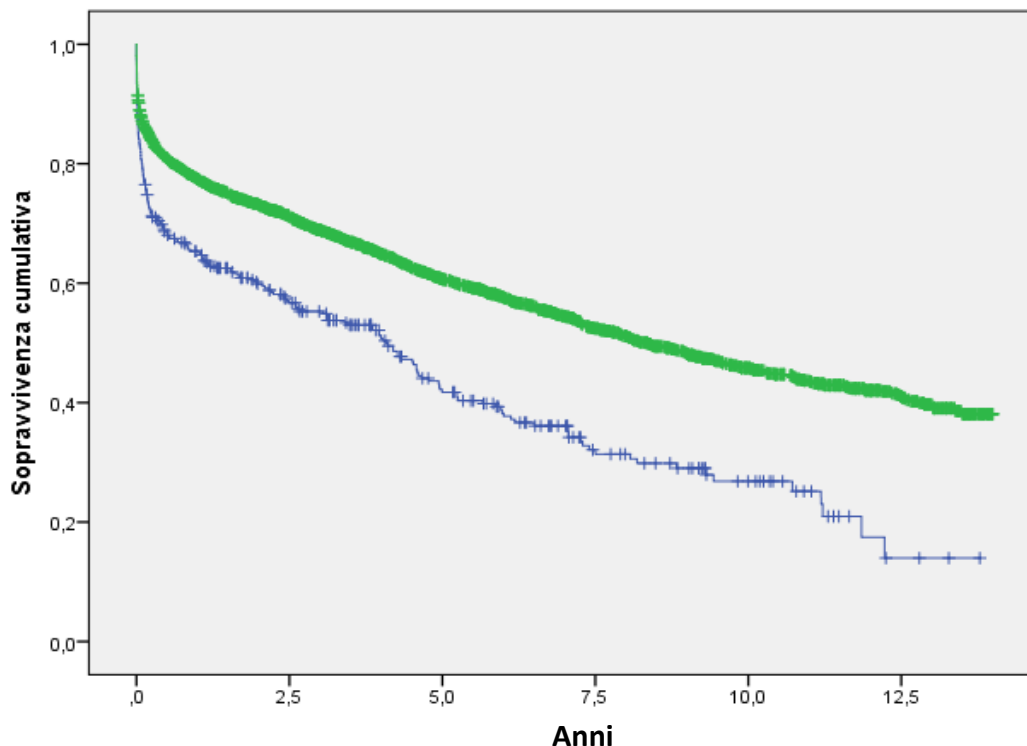
Tabella 29-Distribuzione delle morti per causa e momento di morte

Morti	Mortalità intraospedaliera		Mortalità nel follow-up	
	n	(%)	n	(%)
Tutte le cause	467	(25,3)	1.378	(74,7)
Malattie del sistema circolatorio	420	(89,9)	903	(65,5)
Tumori	8	(1,7)	187	(13,6)
Malattie endocrine	13	(2,8)	68	(4,9)
Malattie dell'apparato respiratorio	7	(1,5)	53	(3,8)
Altre cause	19	(4,1)	167	(12,1)

Per quanto riguarda l'analisi di sopravvivenza, al fine di controllare l'eventuale bias di selezione indotto dalla mortalità precoce, sono stati esclusi i soggetti con mortalità entro i 30 giorni dalla dimissione.

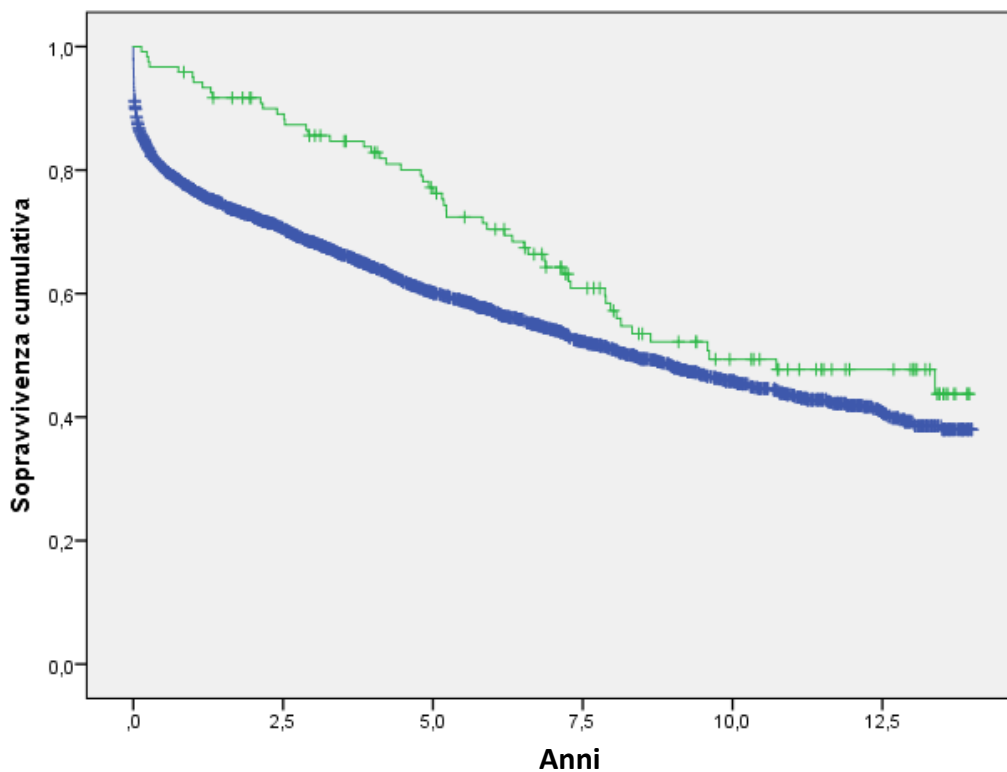
Complessivamente, i pazienti dimessi dopo un ricovero per IMA hanno mostrato una sopravvivenza media di 7,7 anni variando da un minimo di 7,5 ad una massimo di 7,9 anni. In relazione allo stato depressivo al momento del ricovero i pazienti depressi registrano una sopravvivenza significativamente inferiore rispetto ai pazienti non depressi (Figura 24). Nello specifico si registra una sopravvivenza media di 5,3 anni che varia da un minimo di 4,6 anni ad un massimo di 5,9 anni per il gruppo di pazienti depressi ed una sopravvivenza media di 7,9 anni che va da un minimo di 7,7 anni ad un massimo di 8,1 anni per il gruppo di pazienti depressi.

Figura 24 – Curva di sopravvivenza per stato depressivo al momento del ricovero, pazienti non depressi (linea verde) e pazienti depressi (linea blu)



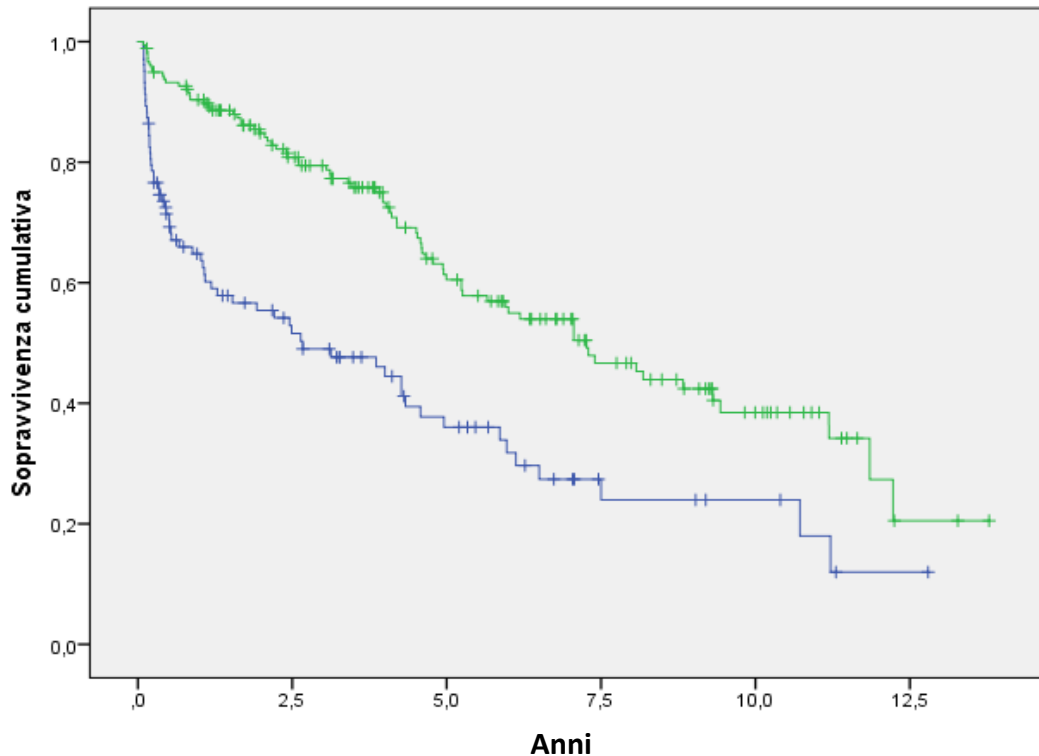
La Figura 25 mostra la sopravvivenza dei pazienti non depressi al ricovero, confrontandola tra il gruppo di coloro che iniziano la terapia antidepressiva rispetto a coloro che non la iniziano. I pazienti che non ricorrono a farmaci antidepressivi dopo la dimissione, registrano una sopravvivenza media di 7,8 anni che varia da un minimo di 7,6 anni ad un massimo di 8,1 anni, inferiore rispetto al gruppo di pazienti che invece iniziano la terapia antidepressiva, sopravvivenza media di 9,4 anni che va da un minimo di 8,5 anni ad un massimo di 10,3 anni.

Figura 25 – Curva di sopravvivenza dei pazienti al ricovero non depressi, stratificata per coloro che iniziano la terapia antidepressiva post dimissione (linea verde) e coloro che non la iniziano (linea blu).



La Figura 26 valuta la sopravvivenza dei pazienti depressi al momento del ricovero, confrontandola tra il gruppo di coloro che continuano la terapia antidepressiva rispetto a coloro che sospendono la terapia antidepressiva dopo la dimissione. I pazienti che sospendono l'assunzione di farmaci antidepressivi dopo la dimissione, registrano una sopravvivenza media di 4,6 anni che varia da un minimo di 3,5 anni ad un massimo di 5,6 anni, inferiore rispetto al gruppo di pazienti che invece continuano la terapia antidepressiva, sopravvivenza media di 7,6 anni che va da un minimo di 6,7 anni ad un massimo di 8,5 anni.

Figura 26- Curva di sopravvivenza dei pazienti depressi al ricovero, stratificata per coloro che sospendono la terapia antidepressiva (linea blu) e coloro che la continuano (linea verde).



DISCUSSIONE

La possibilità di disporre degli archivi di un'azienda sanitaria rappresenta il requisito fondamentale per la costituzione del sistema di dati integrati. L'anagrafica rappresenta la fonte informativa di maggior rilievo, nella maggior parte delle volte è rappresentata da quella sanitaria. Tale preferenza, se pur di qualità inferiore rispetto a quella comunale, rappresenta una scelta obbligata in relazione alle peculiarità territoriali. In un'area di un'Azienda Sanitaria territoriale vengono infatti ricompresi molti comuni e questo può rendere difficile la raccolta delle informazioni per la molteplicità degli enti coinvolti. Le fonti correnti utilizzate hanno presentato livelli disomogenei di qualità e di disponibilità temporale tali da costringere necessariamente ad un attento controllo di qualità sistematico e ad una approfondita analisi prima della loro validazione. L'alimentazione del sistema rappresenta quindi solo in via teorica un passaggio non complicato, a questo è seguita l'organizzazione dei dati in un unico dataset per archivio.

Ad eccezione delle Esenzioni Ticket, gli altri archivi sono forniti in file separati per anno e le maggiori criticità nella loro validazione hanno riguardato la presenza di una significativa variabilità nei nomi delle variabili e la loro disomogeneità nei vari anni. Tale passaggio ha richiesto necessariamente la loro standardizzazione ed ha imposto una comunicazione continua con i gestori dei dati, che rappresentano una risorsa imprescindibile e attiva, per comprendere alcune difformità. Tali criticità specifiche impediscono l'automatizzazione della gestione delle informazioni e comportano il prolungamento dei tempi di questa fase.

Il controllo della qualità dei dati si è reso importante non solo al fine della costruzione del SEI ma anche in quanto ha permesso la verifica e il miglioramento dell'anagrafica aziendale. Un esempio di analisi della validità del dato è rappresentata dalla valutazione della distribuzione temporale (mesi e anni) dei record contenuti in una determinata fonte sanitaria al fine di

verificare l'eventuale eccesso o difetto rispetto alla media. Ulteriori controlli hanno riguardato la distribuzione dei macro gruppi delle varie classificazioni nel tempo per verificare, anche in questo caso, la completezza dell'informazione o eventuali variazioni. La presenza infatti di numeri attesi quantitativamente discordanti, in mancanza di giustificazioni plausibili e verificabili, ha implicato la riverifica del database. La valutazione è stata eseguita su tutte le fonti informative richiedendo pertanto anche in questa fase un tempo notevole in relazione al numero considerevole dei record contenuti nei database (per l'Azienda analizzata e per il periodo 2000-2013 i record sono stati circa 24 milioni).

Per quanto attiene alla procedura di record linkage, le percentuali di incrocio tra anagrafica e fonti sanitarie dipendono dalla tipologia delle fonti stesse, variando da una percentuale di incrocio di circa l'80% nel caso del linkage dell'anagrafica con le SDO, poiché in esse sono contenuti anche tutti i record delle "attrazioni", ad un incrocio di circa il 95% nel caso di fonti più esclusive degli assistiti di un'Azienda come la mobilità passiva e la mortalità.

La fase di produzione di stime di frequenza attraverso l'applicazione di algoritmi si fonda su alcuni assunti: di norma, ogni contatto che avviene tra assistito e sistema sanitario viene registrato in un archivio specifico e riporta informazioni codificate, che possono permettere di risalire alla motivazione del contatto; la maggior parte delle diagnosi di malattia è effettuata sulla base dei risultati ottenuti da esami specifici e segue un processo logico semplice. Partendo da queste considerazioni, si è esplorata la possibilità di definire un caso mediante un algoritmo decisionale che ripercorre i contatti che un paziente ha con il sistema sanitario per la diagnosi ed il trattamento della malattia (es. ricoveri, uso farmaci, etc.). L'efficacia di questo approccio è funzione della probabilità che le prestazioni di cui fruisce un paziente siano registrate e correttamente codificate negli archivi sanitari elettronici, e può quindi variare a

seconda delle caratteristiche cliniche della malattia, della sua gravità e dell'accessibilità al sistema sanitario. Ne consegue che ad archivi elettronici molto incompleti e/o con bassa qualità delle informazioni contenute non possono essere applicati tali algoritmi per la definizione dei casi. Nella nostra esperienza, gli stessi algoritmi applicati su archivi di dati completi e qualitativamente validati ci hanno consentito di quantificare e sorvegliare determinate malattie e ipotizzare le correlazioni ambiente-salute. Ulteriori impieghi potrebbero riguardare sia la programmazione sanitaria attraverso la valutazione degli accessi ai vari punti sanitari, sia la gestione delle crisi e delle emergenze.

Nella sua applicazione a livello comunale, come indicato nella presente analisi, il SEI permette di valutare, oltre agli indicatori classici anche ulteriori specificità. La popolazione analizzata presenta un indice di vecchiaia più elevato (198%) rispetto sia a quello dell'Azienda di riferimento (177%) sia rispetto all'indice di vecchiaia dell'intera provincia di Padova che è pari a 152,9% (14), evidenziando una maggiore presenza di anziani. Tale indicatore, come è noto, risulta correlato alla possibilità di registrare un aumento di patologie e di mortalità in relazione alla popolazione più anziana (15), ciò rende indispensabile l'aggiustamento per la variabile età al fine di potere effettuare dei confronti e considerare l'eventuale esistenza di altre cause correlate.

La presenza, per alcune patologie in studio, di numeri assoluti ridotti ha comportato un aumento nella variabilità degli stessi indicatori analizzati, per ovviare parzialmente a tale criticità si è ritenuto più corretto aggregare i dati per periodi triennali.

Il periodo analizzabile (2000-2013) dipende dalla necessità di operare su fonti informative complete che vengono messe a disposizione dall'Azienda solo dopo che la Regione ha

effettuato un controllo qualitativo del dato; l'aggiornamento agli ultimi anni degli archivi è comunque fattibile e rende il sistema anche potenzialmente dinamico se pur con il limite della produzione dei flussi informativi. Nel nostro esempio il periodo tempo investigato, in relazione alla tipologia di patologie studiate, è da considerarsi comunque sufficientemente lungo.

L'analisi della patologie croniche potenzialmente correlate all'inquinamento atmosferico (patologie cardiache e respiratorie) non ha destato particolari criticità nel confronto tra Comune ed intera Azienda. In particolare, nell'intero periodo studiato sia nel Comune oggetto dell'indagine che nell'intera Azienda è stato registrato un trend in riduzione sia delle cardiopatie ischemiche, sia dell'incidenza di infarto miocardico acuto. La prevalenza delle patologie cardiache nel sesso maschile è circa il doppio di quella del sesso femminile; tale differenza è verosimilmente riconducibile più ad una diversa esposizione ai fattori di rischio (comportamentali, di genere, etc.) più che ad una esposizione ambientale ed è in linea con letteratura internazionale (16).

Per quanto riguarda l'andamento in leggero aumento delle malattie croniche del sistema respiratorio, anche in questo caso con un maggiore coinvolgimento del genere maschile, tale trend riflette il quadro epidemiologico dei Paesi industrializzati (17), tuttavia merita un monitoraggio continuo al fine di valutare il variare di tale trend.

In attesa della costituzione del Registro tumori aziendali, l'analisi delle neoplasie si è basata sull'impiego delle schede di dimissione ospedaliera e delle schede di mortalità come fonti informative. Tale scelta ha comportato necessariamente una sottostima degli eventi soprattutto per quelli che non richiedono un ricovero oppure che presentano un'elevata sopravvivenza. L'analisi ha evidenziato esclusivamente una maggior incidenza solo per i tumori appartenenti al gruppo dei tumori di osso, cartilagine, tessuto connettivo e altri tessuti molli, riconducibile al

nesso maschile e comunque non correlabile con eventuali fonti di inquinamento. Per le altre neoplasie analizzate non è emersa nessuna differenza significativa tra il Comune e l'intera Azienda.

I dati di mortalità rappresentano una fonte informativa importante che consente di effettuare confronti spazio-temporali per causa di morte, al fine di descrivere indirettamente l'andamento dello stato di salute di una popolazione. Il regolamento di Polizia Mortuaria stabilisce che la denuncia della causa di morte deve essere fatta entro 24 ore dall'accertamento del decesso indicando la causa principale di morte su apposita scheda di morte e seguendo l'iter stabilito dalla normativa. Le cause di morte vengono definite sulla base della Classificazione Internazionale delle Malattie (ICD). In linea con i dati dell'OMS (18), le malattie del sistema cardio circolatorio rappresentano la prima causa di morte, seguiti dai tumori e dalle malattie del sistema respiratorio come terza causa di morte. Nel Comune oggetto dell'indagine e nell'intero periodo considerato, l'unica differenza significativa riguarda una maggiore mortalità esclusivamente per il tumore della cute nei maschi con 45 casi osservati rispetto ai 26 attesi [SMR=1,7; IC95%(1,3-2,1)].

Lo studio della mortalità è stato completato analizzando nello specifico la mortalità per tumore al polmone in quanto essa rappresenta un surrogato di incidenza della malattia; sia il Comune che l'Azienda hanno presentato un tasso medio di mortalità stabile nel tempo e hanno registrato una frequenza 5 volte superiore nel sesso maschile, confermando quindi come i possibili fattori di rischio vadano ricercati in cause comportamentali (19).

In riferimento ai neonati patologici, ricordiamo che i neonati sono raggruppati nella MDC 15 (Malattie e disturbi del periodo neonatale) che comprende 7 codici, dal 385 al 391. Il DRG 391 che identifica il neonato sano può tuttavia includere anche i casi in cui si riscontrino condizioni

patologiche di lieve entità che non abbiano indotto significativi consumi di risorse assistenziali. Inoltre, dai dati della SDO non è possibile rilevare i casi di malformazioni congenite che abbiano indotto interruzioni di gravidanza e aborti spontanei (12). Un sostanziale miglioramento richiede necessariamente l'integrazione con i certificati di assistenza al parto (CeDAP) che contengono le informazioni raccolte durante la gravidanza e al momento del parto.

Dall'analisi delle schede di dimissione ospedaliera, nell'intero periodo, mediamente il numero di neonati che hanno presentato problematiche alla diagnosi evidenziate alla dimissione è stato del 25,7% nel Comune oggetto dell'analisi rispetto al 25,0% dell'intera Azienda. In 13 anni di analisi, nel Comune oggetto di studio, le anomalie congenite corrispondono al 4,5 per 100 nuovi nati contro il 3,5 per 100 nuovi nati registrate nell'intera Azienda, senza evidenziare comunque differenze significative. Il dato regionale, recentemente pubblicato dal Coordinamento Malattie Rare Regione Veneto, ha evidenziato una prevalenza di malformazioni congenite maggiori entro il primo anno di vita pari a 4,06 per 100 nuovi nati vi nel periodo 2008-2014 (20).

Di particolare interesse è stata l'analisi della stima dell'asma effettuata selezionando la coorte residenziale dei nuovi nati mediante la ricostruzione della storia anagrafica di tutti gli individui nati nel periodo di studio e applicando gli algoritmi rivisti per la definizione dei casi in accordo con le Tabelle 7a e 7b. Lo studio di tale coorte non ha mostrato particolari problematiche neppure nell'incidenza dell'asma.

IL SEI, applicato ad una realtà regionale ove il livello di informatizzazione è all'avanguardia, ha consentito di iniziare a valutare le strategie vaccinali regionali. In particolare, dallo studio della coorte osservazionale analizzata è emerso come il ricovero per CAP negli anziani rappresenti un momento di elevata fragilità in quanto, anche in soggetti che non avevano manifestato

problematiche nell'anno precedente, esso è caratterizzato da una elevata mortalità. Infatti, nello specifico, la mortalità correlata a polmonite è risultata 2,17 volte superiore rispetto a quella attesa e tale differenza risulta maggiore per la mortalità intraospedaliera e a 30 giorni, scendendo ad un valore di 1,73 volte ad un anno. Il tasso di mortalità per tutte le cause per i pazienti ospedalizzati per CAP, osservato nella nostra coorte, rispecchia i risultati di altri studi e può quindi rappresentare una stima precisa del rischio di mortalità associato ad un episodio di polmonite tra le persone al di sopra dei 65 anni (21). Per quanto riguarda la principale causa di morte, essa varia in base al momento del decesso. La polmonite rappresenta la causa principale di morte precoce mentre condizioni croniche come la malattia vascolare e le neoplasie rappresentano le cause principali di morte ad un anno, tale risultato è coerente con altri studi (21-24). Ulteriore importante informazione è data dal ruolo protettivo della vaccinazione PCV13 sulla mortalità associata a malattia pneumococcica, in letteratura tali dati sono carenti (25). In particolare il tasso di sopravvivenza ad un anno dal ricovero associato a polmonite è stato significativamente più elevato (circa il 7%) per i pazienti immunizzati con PCV13 rispetto agli altri due gruppi.

I limiti dello studio sono da riferire all'ancora piccolo numero di pazienti nel gruppo vaccinato con PCV13 anche se ciò potrebbe essere in parte spiegato dall'effetto protettivo dell'immunizzazione nel ridurre la probabilità di ospedalizzazione associata a CAP. Il secondo limite è associato alla mancanza del dato microbiologico nelle SDO anche se secondo la letteratura, circa il 27,3% dei casi di CAP è attribuibile a *Streptococcus pneumoniae* (26) e quindi potenzialmente evitabile mediante la vaccinazione. Per tali ragioni, vi è la necessità di un ulteriore approfondimento mediante la prosecuzione dello studio che permetterà di raggiungere un follow-up più lungo ed aumentare il campione. Per contro, i punti di forza del

lavoro ricadono nell'aver progettato e condotto uno studio di coorte retrospettivo in una popolazione di soggetti ben definita per indagare se la polmonite sia un evento che aumenta la mortalità a breve o lungo termine ricorrendo a fonti di dati correnti, e permettendo quindi di farlo in tempi relativamente brevi e con risorse esigue.

L'applicazione del SEI in ambito "terapeutico" ha permesso l'esecuzione di uno studio osservazionale longitudinale per valutare la sopravvivenza nei soggetti ospedalizzati per infarto miocardico acuto (IMA). Nel nostro campione, in accordo con i dati di letteratura, il gruppo dei pazienti depressi presentava un'età media superiore al gruppo dei soggetti non depressi, rispetto a questi ultimi era più frequente la coesistenza di almeno una comorbidità al momento del ricovero, inoltre le femmine sono risultate più depresse rispetto ai maschi, dati confermati dalla letteratura (27-29).

Nel periodo analizzato, in linea con i dati eseguiti in altri Paesi industrializzati (30), il trend del tasso di ospedalizzazione per IMA è in riduzione, tale diminuzione è riconducibile in particolare agli infarti con sopraslivellamento del tratto ST (STEMI), mentre l'ospedalizzazione degli infarti non-STEMI è rimasta relativamente stabile nel tempo.

L'ospedalizzazione per IMA comporta un'elevata mortalità, il 46,3% dei soggetti è infatti deceduto durante il follow-up. In relazione all'andamento epidemiologico della mortalità intraospedaliera, esso è perfettamente sovrapponibile al dato italiano, l'analisi dei dati SDO italiani riportata dalla letteratura indica infatti come dal 2001 la mortalità intraospedaliera dell'IMA si sia progressivamente ridotta attestandosi al 9.0% nel 2011 (31). Anche se il ruolo della depressione sulla mortalità post IMA è controverso (32), l'analisi è coerente con i dati di letteratura, rilevando come i pazienti depressi al momento del ricovero abbiano una

sopravvivenza inferiore rispetto al gruppo di soggetti non depressi (33-34), dall'altro lato, rileva il ruolo protettivo della terapia antidepressiva post ricovero nei confronti della mortalità, in particolare nella coorte dei pazienti non depressi la sopravvivenza è maggiore tra i pazienti che ricorrono ad antidepressivi nel post ricovero mentre nella coorte dei pazienti depressi la sopravvivenza è maggiore in coloro che continuano la terapia nel post ricovero rispetto a coloro che la interrompono.

Per quanto riguarda le prospettive future, ulteriore ed interessante opportunità è la possibilità di integrare le fonti informative sanitarie con l'applicazione GIS (Geographic Information System), contribuendo a diverse finalità di sanità pubblica, sia in termini preventivi che assistenziali, in particolare all'approfondimento delle conoscenze sulla distribuzione delle malattie e dei fattori di rischio, comprensivi di quelli ambientali, alla pianificazione e alla valutazione degli interventi sanitari (accessibilità, equità, appropriatezza) e alla possibilità del loro utilizzo durante emergenze (eventi naturali o antropici). Tali sistemi consentono infatti di effettuare studi descrittivi (ecologici) che, attraverso la rappresentazione dell'intensità di un fenomeno a livello territoriale, individuano rapidamente e intuitivamente le aree di interesse, focalizzando l'attenzione verso i fenomeni più rilevanti. Inoltre, l'utilizzo dei GIS permetterebbe di sovrapporre ed analizzare diverse variabili simultaneamente, riguardanti dati socio-sanitari, anagrafici, ambientali o territoriali.

Conclusioni

In sintesi i risultati del nostro studio hanno permesso di evidenziare come il sistema epidemiologico integrato

- è sviluppabile e replicabile sia a livello locale che regionale;
- il suo impiego permette di rispondere, utilizzando le risorse già presenti, ai crescenti bisogni espressi alle strutture Aziendali;
- rappresenta uno strumento utile nella fase di valutazione dei programmi preventivi e nei percorsi terapeutici;
- la sua applicazione su grandi popolazioni, mediante la costruzione di coorti residenziali e storiche longitudinali, permette di identificare, confermare o escludere eventuali fattori associati ad un maggior rischio nella comparsa di particolari eventi (i.e. anche a livello ambientale).

Concludendo, l'integrazione dei dati di fonti sanitarie diverse si è rivelato uno strumento utile e fruibile in contesti diversi, permettendo di eseguire analisi in tempi relativamente brevi e con risorse limitate.

BIBLIOGRAFIA

- 1) Istituto Nazionale di Statistica. Statistiche report. Indicatori demografici Stime per l'anno 2016. Rom, 06 Marzo 2017. <http://www.istat.it>. [Ultimo accesso 29/10/2017]
- 2) Regione del Veneto. SER. Sistema epidemiologico Regione Veneto. Anziani: profili di salute e di utilizzo dei servizi sanitari. Regione Veneto. A cura del Coordinamento de SER. Febbraio 2010
- 3) Longo F, Tanzi E. I costi della vecchiaia. Il settore del long-term care di fronte alle sfide del futuro. CERGAS Centro di Ricerche sulla gestione dell'assistenza sanitaria e sociale dell'università Bocconi. Milano 20 maggio 2010.
- 4) Dunn HL. Record Linkage. Am J Public Health Nations Health 1946; 12:1412-1416
- 5) Biggeri A, Lagazio C, Catelan D, Pirastu R, Casson F, Terracini B. Environment and health in high risk areas of Sardinia, Italy. Epidemiol Prev 2006; 30(1) suppl: 1-64
- 6) Balzi D, Barchielli A, Battistella G, Gnani R, Inio A, Tessari R, et.al. Ischemic heart disease prevalence estimated using a standard algorithm based on electronic health data in various areas of Italy. Epidemiol Prev. 2008 May-Jun;32(3 Suppl):22-9.
- 7) Barchielli A, Balzi D, Bruni A, Canova C, Cesaroni G, Gnani R, et al. Acute myocardial infarction incidence estimated using a standard algorithm based on electronic health data in different areas of Italy. Epidemiol Prev. 2008 May-Jun;32(3 Suppl):30-7.
- 8) American Thoracic Society. Standards for the diagnosis and care of patients with chronic obstructive pulmonary disease. Am J Respir Crit Care Med. 1995 Nov; 152(5 Pt 2):S77-121.

- 9) Faustini A, Cascini S, Arcà M, Balzi D, Barchielli A, Canova C, et al. Chronic obstructive pulmonary disease prevalence estimated using a standard algorithm based on electronic health data in various areas of Italy. *Epidemiol Prev.* 2008 May-Jun;32(3 Suppl):46-55..
- 10) Migliore E, Bugiani M, Piccioni P, Galassi C, Balzi D, Barchielli A, et al. Obstructive lung disease prevalence estimated using a standard algorithm based on electronic health data in various areas of Italy. *Epidemiol Prev.* 2008 May-Jun;32(3 Suppl):66-77. Italian.
- 11) Gnani R, Karaghiosoff L, Balzi D, Barchielli A, Canova C, Demaria M, et al. Diabetes prevalence estimated using a standard algorithm based on electronic health data in various areas of Italy. *Epidemiol Prev.* 2008 May-Jun;32(3 Suppl):15-21.
- 12) Fortino A, Lispi L. La rilevazione dei neonati attraverso la SDO. Direzione generale della Programmazione sanitaria. Ministero della sanità. Roma 2014
- 13) Centers for Disease Control and Prevention. Vital and Health Statistics. U.S. Department of Health and Human Services. January, 1999.
- 14) Profilo di salute Analisi dello stato di salute della popolazione della Provincia di Padova. Regione del Veneto. ULSS 6 Euganea. Padova Maggio, 2017
- 15) Denton FT, Spencer BG. Chronic health conditions: changing prevalence in an aging population and some implications for the delivery of health care services. *Can J Aging.* 2010 Mar;29(1):11-21.
- 16) Mosca L, Barrett-Connor E, Wenger NK. Sex/gender differences in cardiovascular disease prevention what a difference a decade makes. *Circulation.* 2011;124:2145-2154.

- 17) World Health Organization. Chronic respiratory diseases. www.who.int/gard/publications/chronic_respiratory_diseases. [Ultimo accesso 26/10/2017]
- 18) World Health Organization. The top 10 causes of deaths. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs310/en/>. Update January 2017. [Ultimo accesso 26/10/2017]
- 19) Adami H, Hunter DJ, Trichopoulos D, eds. Boffetta P, Trichopoulos D. Cancer of the lung, larynx, and pleura. In: Adami H, Hunter DJ, Trichopoulos D, eds. *Textbook of Cancer Epidemiology*. Oxford; New York: Oxford University Press, 2008:349–77.
- 20) Coordinamento Malattie Rare Regione Veneto. Studio sugli esiti materni e neonatali in relazione alla contaminazione da sostanze perfluoroalchiliche (PFAS). Padova 2015.
- 21) Eurich DT, Marrie TJ, Minhas-Sandhu JK, Majumdar SR. Ten-year mortality after community-acquired pneumonia. A prospective cohort. *Am J Respir Crit Care Med*. 2015; 192: 597-604.
- 22) Bruns AH, Oosterheert JJ, Cucciolillo MC, El Moussaoui R, Groenwold RH, Prins JM, et al. Cause-specific long-term mortality rates in patients recovered from community-acquired pneumonia as compared with the general Dutch population. *Clin Microbiol Infect*. 2011; 17: 763–768.
- 23) Hedlund JU, Ortqvist AB, Kalin ME, Granath F. Factors of importance for the long-term prognosis after hospital-treated pneumonia. *Thorax*. 1993; 48: 785–789.
- 24) Yende S, D'Angelo G, Kellum JA, Weissfeld L, Fine J, Welch RD, et al. Inflammatory markers at hospital discharge predict subsequent mortality after pneumonia and sepsis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2008; 177: 1242–1247. doi: 10.1164/rccm.200712-1777OC.

- 25) Van Hoek AJ, Miller E. Cost-Effectiveness of Vaccinating Immunocompetent ≥ 65 Year Olds with the 13-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine in England. *PLoS One* 2016; 11(2):e0149540. doi: 10.1371/journal.pone.0149540.
- 26) Said MA, Johnson HL, Nonyane BA, Deloria-Knoll M, O'Brien KL, AGEDD Adult Pneumococcal Burden Study Team. A systematic review and meta-analysis of diagnostic techniques. *PLoS One*. 2013; 8(4). doi: 10.1371/journal.pone.0060273.
- 27) Aziz R, Steffens DC. What Are the Causes of Late-Life Depression? *Psychiatr Clin North Am* 2013 ; 36(4): 497–516.
- 28) Park M, Unützer J. Geriatric depression in primary care. *Psychiatr Clin North Am*. 2011 Jun;34(2):469-87, ix-x. doi: 10.1016/j.psc.2011.02.009
- 29) Norman L. Keltner, Debbie Steele *Psychiatric Nursing*. Seventh Edition. Depression Chapter 35 Older Adults Pg 461
- 30) Ziaeeian B, Kominski GF, Ong MK, Mays VM, Brook RH et al. National Differences in Trends for Heart Failure Hospitalizations by Sex and Race/Ethnicity *Circulation, Cardiovascular Quality and Outcomes*. 2017;10:e003552. <https://doi.org/10.1161/CIRCOUTCOMES.116.003552>.
- 31) ANMCO/GICR-IACPR/GISE L'organizzazione dell'assistenza nella fase post-acuta delle sindromi coronariche. *G Ital Cardiol* 2014;15(1 Suppl. 1):3S-27S.
- 32) Sundbøll J, Schmidt M, Adelborg K, Pedersen L, Bøtker HE, Videbech P, Sørensen HT. Impact of pre-admission depression on mortality following myocardial infarction. *British Journal of Psychiatry* 1–6. doi: 10.1192/bjp.bp.116.194605

- 33) Dickens C, McGowan L, Percival C, Tomenson B, Cotter L, Heagerty A, et al. Depression is a risk factor for mortality after myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2007; 49: 1834–40.
- 34) Bush DE, Ziegelstein RC, Tayback M, Richter D, Stevens S, Zahalsky H, et al. Even minimal symptoms of depression increase mortality risk after acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 2001; 88: 337–41