

REGISTRO TOSCANO DIFETTI CONGENITI

Rapporto 2015 Dati 2013



RILEVAZIONE DEI DIFETTI CONGENITI
NEL PERIODO PRENATALE,
ALLA NASCITA,
NEL PRIMO ANNO DI VITA

Fondazione Toscana Gabriele Monasterio
per la Ricerca Medica e di Sanità Pubblica



Istituto di Fisiologia Clinica
Consiglio Nazionale delle Ricerche



Giunta Regionale Toscana
Direzione Generale Diritti di Cittadinanza
e Coesione Sociale



REGISTRO TOSCANO DIFETTI CONGENITI

RILEVAZIONE DEI DIFETTI CONGENITI
NEL PERIODO PRENATALE,
ALLA NASCITA,
NEL PRIMO ANNO DI VITA



Pubblicazione curata da:

Anna Pierini, Fabrizio Bianchi, Fabrizio Minichilli, Sonia Marrucci, Federica Pieroni

Collaborazioni:

segreteria tecnico-scientifica, referenti locali pediatri e ostetrici del registro

Stampa Copyer2000 centro stampa e plottaggio
Ottobre 2015

Referenti a livello locale

Alessandra Kemeny UO Ostetricia e Ginecologia - Az. USL1 Carrara
Rosa Giuseppina Costa UO Pediatria - Az. USL1 Massa
Silvia Manfredi UO Pediatria - Az. USL1 Massa
Patrizia Monteleone UO Ostetricia e Ginecologia - Az. USL2 Barga
Rossana Gualtierotti UO Pediatria - Az. USL2 Barga
Claudio Campi UO Ostetricia e Ginecologia - Az. USL2 Lucca
Elisabetta Spadoni UO Pediatria - Az. USL2 Lucca
Aldo Innocenti UO Ostetricia e Ginecologia - Az. USL3 Pescia
Leila Capuzzo UO Pediatria - Az. USL3 Pescia
Roberta Montoro UO Ostetricia e Ginecologia - Az. USL3 Pistoia
Simona Di Amario UO Pediatria - Az. USL3 Pistoia
Laura Giorgi UO Ostetricia e Ginecologia - Az. USL4 Prato
Abigail Maiandi UO Ostetricia e Ginecologia - Az. USL4 Prato (dal 2015)
Alessandra Benuzzi UO Pediatria - Az. USL4 Prato
Elisa Faldini UO Ostetricia e Ginecologia - Az. USL5 Volterra
Francesca Bernardi UO Ostetricia e Ginecologia - Az. USL5 Pontedera
Donato Tarantino UO Pediatria - Az. USL5 Pontedera
Sabrina Bertolini UO Ostetricia e Ginecologia - Az. USL6 Livorno
Maurizio Pesce UO Pediatria - Az. USL6 Livorno
Luciano Filippi UO Ostetricia e Ginecologia - Az. USL6 Cecina
Manuela Fierabracci UO Pediatria - Az. USL6 Cecina
Stefania Zucchelli UO Ostetricia e Ginecologia - Az. USL6 Piombino
Mario Atzeni UO Pediatria - Az. USL6 Piombino
Fabrizio Rosi UO Ostetricia e Ginecologia - Az. USL6 Portoferraio
Duilio Biani UO Pediatria - Az. USL6 Portoferraio
Tiziana Piccolotti UO Ostetricia e Ginecologia - Az. USL7 Poggibonsi (fino al 2015)
Stefano Galiberti UO Ostetricia e Ginecologia - Az. USL7 Poggibonsi (dal 2015)
Paola Radaelli UO Pediatria - Az. USL7 Poggibonsi
Egidia Vinciarelli UO Ostetricia e Ginecologia - Az. USL7 Montepulciano
Francesca Macucci UO Pediatria - Az. USL7 Montepulciano
Luca Alamanni UO Ostetricia e Ginecologia - Az. USL8 Montevarchi
Antonio Cardinale UO Pediatria - Az. USL8 Montevarchi
Daniela Mazzetti UO Ostetricia e Ginecologia - Az. USL8 Bibbiena
Carla Magni UO Pediatria - Az. USL8 Bibbiena (fino al 2015)
Maria Augusti UO Ostetricia e Ginecologia - Az. USL8 Arezzo
Silvia Ciofini UO Pediatria - Az. USL8 Arezzo (fino al 2015)
Chiara Buresti UO Pediatria - Az. USL8 Arezzo (dal 2015)
Rosalia Musone UO Ostetricia e Ginecologia - Az. USL9 Grosseto (fino al 2015)
Gilda Filardi UO Ostetricia e Ginecologia - Az. USL9 Grosseto (dal 2015)
Rita Bini UO Pediatria - Az. USL9 Grosseto
Filippo Tondi UO Ostetricia e Ginecologia - Az. USL10 Firenze Osp. S. Giovanni di Dio
Francesca Montanelli UO Pediatria - Az. USL10 Firenze Osp. S. Giovanni di Dio
Enrico Periti Centro Unico Diagnosi Prenatale - Az. USL10 Osp. Palagi Firenze (fino al 2015)
Virginia Lozza Centro Unico Diagnosi Prenatale - Az. USL10 Osp. Palagi Firenze (dal 2015)
Pasqua Cianciolo UO Ostetricia e Ginecologia - Az. USL10 Bagno a Ripoli
Antonella Cecconi UO Pediatria - Az. USL10 Bagno a Ripoli (fino al 2015)



Anna Morandi UO Pediatria - Az. USL10 Bagno a Ripoli (dal 2015)
Beatrice Becchi UO Ostetricia e Ginecologia - Az. USL10 Borgo S. Lorenzo
Francesco Brandigi UO Pediatria - Az. USL10 Borgo S. Lorenzo
Monica Zani UO Ostetricia e Ginecologia - Az. USL11 Empoli (fino al 2015)
Elisa Bartoli UO Ostetricia e Ginecologia - Az. USL11 Empoli (dal 2015)
Ambra Bartoli UO Pediatria - Az. USL11 Empoli
Marco Balderi UO Ostetricia e Ginecologia - Az. USL12 Camaione
Maria Teresa Puliti UO Pediatria - Az. USL12 Camaione
Lucia Lachina Pediatria Medica - AOU Meyer - Az. USL10 Firenze
Elisabetta Lapi Genetica Medica - AOU Meyer - Az. USL10 Firenze
Laura Lega Terapia Intensiva Neonatale - AOU Meyer - Az. USL10 Firenze
Abigail Maiandi Struttura Difetti congeniti - AOU Meyer - Az. USL10 Firenze (fino al 2014)
Serena Covezzi Struttura Difetti congeniti - AOU Meyer - Az. USL10 Firenze (dal 2015)
Bruno Noccioli Chirurgia Neonatale - AOU Meyer - Az. USL10 Firenze
Barbara Spacca Neurochirurgia - AOU Meyer - Az. USL10 Firenze
Antonio La Torre UOA Neonatologia Univ. Firenze - AOU Careggi
Lucia Pasquini Clinica Ostetrica e Ginecologica Univ. Firenze - AOU Careggi
Arianna Carmignani UO Ostetricia e Ginecologia - AOU Pisana
Giuseppe Maggiore UO Pediatria 2 Univ. – AOU Pisana (dal 2015)
Paolo Ghirri UO Neonatologia – AOU Pisana
Francesca Strigini UO Ostetricia e Ginecologia - AOU Pisana
Benedetta Toschi Sezione Genetica Medica - AOU Pisana
Francesco Verunelli UO Cardiocirurgia Univ. - AOU Pisana
Filiberto Maria Severi UOC Ostetricia e Ginecologica - AOU Senese
Maria Carla Contorni UO Pediatria - AOU Senese
Maria Pavone UOC Chirurgia Pediatrica - AOU Senese
Alessandra Renieri UOC Genetica Medica - AOU Senese
Mario Messina UOC Chirurgia Pediatrica - AOU Senese
Renato Scarinci UOC Pediatria - AOU Senese

Referenti a livello aziendale

Bruno Bianchi Azienda USL1 Massa Carrara
Sergio Ardis Azienda USL2 Lucca
Chiara Gherardeschi Azienda USL3 Pistoia
Pierluigi Vasarri Azienda USL4 Prato
Patrizia Scida Azienda USL5 Pisa
Maurizio Pesce Azienda USL6 Livorno
Luigi Vispi Azienda USL7 Siena
Sandro Attala Azienda USL8 Arezzo
Maria Luisa Castagna Azienda USL9 Grosseto
Marco Pezzati Azienda USL10 Firenze
Susanna Tamburini Azienda USL11 Empoli
Alessandro Iala Azienda USL12 Viareggio
Filomena Autieri Azienda Ospedaliero-Universitaria Careggi, Firenze
Franca Rusconi Azienda Ospedaliero-Universitaria Meyer, Firenze
Mojgan Azadegan Azienda Ospedaliero-Universitaria Pisana, Pisa
Claudia Basagni Azienda Ospedaliero-Universitaria Senese, Siena
Isabella Spadoni Fondazione Toscana “Gabriele Monasterio”, Massa

Regione Toscana

Lorenzo Roti

Responsabile Settore Programmazione e organizzazione delle cure, Direzione Diritti cittadinanza e coesione sociale

Cecilia Berni

P.O. Sviluppo assistenza materno-infantile e malattie rare e genetiche, Direzione Diritti cittadinanza e coesione sociale

Segreteria Tecnico-Scientifica

Cecilia Anichini

già Università Siena - Servizio Genetica Medica

Maurizio Bartolozzi

già USL 9 - Grosseto - Sezione Genetica Medica

Alberto Benincasa

già UO Pediatria – USL 12 Camaiore

Fabrizio Bianchi

CNR Pisa - Istituto Fisiologia Clinica/Fondazione Toscana “Gabriele Monasterio”

Ettore Cariati

AOU Meyer Firenze – Unità Multidisciplinare Difetti Congeniti

Giovanni Centini

già Università Siena – Centro Diagnosi Prenatale

Anna Pierini

CNR Pisa - Istituto Fisiologia Clinica/Fondazione Toscana “Gabriele Monasterio”

Renato Scarinci

Università Siena - Clinica Pediatrica – Unità Semplice Citogenetica Prenatale

Paolo Simi

già AOU Pisana – Unità Operativa Citogenetica e Genetica Molecolare

Carlo Smorlesi

AOU Careggi Firenze- Unità Operativa Tossicologia Medica

Francesca Strigini

Università Pisa – Dipartimento Medicina della procreazione e dell’età evolutiva
- Divisione Ginecologia e Ostetricia

Enrico Tarantino

già AOU Pisana - Sezione Genetica Clinica

Francesca Torricelli

AOU Careggi Firenze – SOD Diagnostica Genetica

Il Registro Toscano dei Difetti Congeniti è stato istituito con delibera di Giunta Regionale n. 7824 del 20/09/1991. Con successiva delibera n. 3920 del 31/07/1995 la Regione Toscana ha provveduto a nominare i referenti a livello locale e i membri della Segreteria tecnico-scientifica



Coordinamento

Responsabile

Fabrizio Bianchi

Istituto Fisiologia Clinica CNR/Fondazione Toscana “Gabriele Monasterio”, Pisa

Gestione dati

Anna Pierini

Istituto Fisiologia Clinica CNR/Fondazione Toscana “Gabriele Monasterio”, Pisa

Amministratori sito web

Federica Pieroni

David Paoli

Fondazione Toscana “Gabriele Monasterio”, Pisa

Segreteria organizzativa

Maria Cristina Imiotti

Istituto Fisiologia Clinica CNR, Pisa

Sonia Marrucci

Fondazione Toscana “Gabriele Monasterio”, Pisa

Indice

Introduzione		1
Materiali e metodi		2
Risultati 2013		3
Tabella 1	Caratteristiche principali dei nati e delle IVG con difetti congeniti (DC)	3
Tabella 2	Nati con DC: periodo di scoperta	4
Distribuzione dei casi con difetti congeniti per ASL di residenza		5
Tabella 3	Totale casi (nati + AS) con DC: ASL di residenza materna Fig. 3: Distribuzione della prevalenza per ASL di residenza Fig. 3.0: Diagramma della prevalenza per ASL di residenza	7
Tabella 3.1	Nati + AS con DC: ASL di residenza materna Fig. 3.1: Distribuzione della prevalenza per ASL di residenza Fig. 3.1.1: Diagramma della prevalenza per ASL di residenza	8
Tabella 3.2	IVG con DC: ASL di residenza materna Fig. 3.2: Distribuzione della prevalenza per ASL di residenza Fig. 3.2.1: Diagramma della prevalenza per ASL di residenza	9
Distribuzione dei casi per gruppi di difetti		10
Tabella 4.1	Casi con DC: 13 gruppi di patologia	12
Tabella 4.1.1	Casi con DC: 13 gruppi di patologia - Sistema nervoso	12
Tabella 4.1.2	Casi con DC: 13 gruppi di patologia - Occhio	13
Tabella 4.1.3	Casi con DC: 13 gruppi di patologia - Orecchio, faccia e collo	13
Tabella 4.1.4	Casi con DC: 13 gruppi di patologia - Cardiopatie congenite	14
Tabella 4.1.5	Casi con DC: 13 gruppi di patologia - Respiratorio	14
Tabella 4.1.6	Casi con DC: 13 gruppi di patologia - Palato-labbro	15
Tabella 4.1.7	Casi con DC: 13 gruppi di patologia - Digerente	15
Tabella 4.1.8	Casi con DC: 13 gruppi di patologia - Parete addominale	16
Tabella 4.1.9	Casi con DC: 13 gruppi di patologia - Genitali	16
Tabella 4.1.10	Casi con DC: 13 gruppi di patologia - Urinario	17
Tabella 4.1.11	Casi con DC: 13 gruppi di patologia - Arti	17
Tabella 4.1.12	Casi con DC: 13 gruppi di patologia - Cromosomi	18
Tabella 4.1.13	Casi con DC: 13 gruppi di patologia - Altre	18
Tabella 4.2	Casi con anomalia cromosomica	19
Distribuzione dei casi per 13 gruppi di difetti e per ASL di residenza		20
Tabella 5.1	Casi con DC: 13 gruppi per ASL di residenza - Sistema nervoso Fig. 5.1: Distribuzione della prevalenza per ASL di residenza Fig. 5.1bis: Diagramma della prevalenza per ASL di residenza	21
Tabella 5.2	Casi con DC: 13 gruppi per ASL di residenza - Occhio Fig. 5.2: Distribuzione della prevalenza per ASL di residenza Fig. 5.2bis: Diagramma della prevalenza per ASL di residenza	22

Indice

Tabella 5.3	Fig. 5.2bis: Diagramma della prevalenza per ASL di residenza Casi con DC: 13 gruppi per ASL di residenza - Orecchio, faccia e collo	23
Tabella 5.4	Fig. 5.3: Distribuzione della prevalenza per ASL di residenza Fig. 5.3bis: Diagramma della prevalenza per ASL di residenza Casi con DC: 13 gruppi per ASL di residenza - Cardiopatie congenite	24
Tabella 5.5	Fig. 5.4: Distribuzione della prevalenza per ASL di residenza Fig. 5.4bis: Diagramma della prevalenza per ASL di residenza Casi con DC: 13 gruppi per ASL di residenza - Respiratorio	25
Tabella 5.6	Fig. 5.5: Distribuzione della prevalenza per ASL di residenza Fig. 5.5bis: diagramma della prevalenza per ASL di residenza Casi con DC: 13 gruppi per ASL di residenza - Palato labbro	26
Tabella 5.7	Fig. 5.6: Distribuzione della prevalenza per ASL di residenza Fig. 5.6bis: Diagramma della prevalenza per ASL di residenza Casi con DC: 13 gruppi per ASL di residenza - Digerente	27
Tabella 5.8	Fig. 5.7: Distribuzione della prevalenza per ASL di residenza Fig. 5.7bis: Diagramma della prevalenza per ASL di residenza Casi con DC: 13 gruppi per ASL di residenza - Parete addominale	28
Tabella 5.9	Fig. 5.8: Distribuzione della prevalenza per ASL di residenza Fig. 5.8bis: Diagramma della prevalenza per ASL di residenza Casi con DC: 13 gruppi per ASL di residenza - Genitali	29
Tabella 5.10	Fig. 5.9: Distribuzione della prevalenza per ASL di residenza Fig. 5.9bis: Diagramma della prevalenza per ASL di residenza Casi con DC: 13 gruppi per ASL di residenza - Urinario	30
Tabella 5.11	Fig. 5.10: Distribuzione della prevalenza per ASL di residenza Fig. 5.10bis: Diagramma della prevalenza per ASL di residenza Casi con DC: 13 gruppi per ASL di residenza - Arti	31
Tabella 5.12	Fig. 5.11: Distribuzione della prevalenza per ASL di residenza Fig. 5.11bis: Diagramma della prevalenza per ASL di residenza Casi con DC: 13 gruppi per ASL di residenza - Cromosomi	32
Tabella 5.13	Fig. 5.12: Distribuzione della prevalenza per ASL di residenza Fig. 5.12bis: Diagramma della prevalenza per ASL di residenza Casi con DC: 13 gruppi per ASL di residenza - Altre	33
	Fig. 5.13: Distribuzione della prevalenza per ASL di residenza Fig. 5.13bis: Diagramma della prevalenza per ASL di residenza	
Sorveglianza dei difetti congeniti: confronti con tassi di riferimento		34
Tabella 6	Casi con 30 difetti congeniti specifici	34
Sorveglianza dei difetti congeniti: analisi per l'individuazione di cluster e trend		35
Tabella 7.1	Sorveglianza sui sottogruppi EUROCAT: cluster per data di concepimento (01/01/09 – 31/03/13)	37
Tabella 7.2	Sorveglianza sui sottogruppi EUROCAT: trend per data di concepimento (01/01/04 – 31/03/13)	39
Confronti EUROCAT-RTDC		43

Indice

Tabella 8	Confronto EUROCAT e RTDC tra gruppi di difetti	43
Dati sulla diagnosi prenatale		45
Tabella 9.1	Diagnosi prenatale nei registri EUROCAT - Casi Totali	46
Tabella 9.2	Diagnosi prenatale nei registri EUROCAT - Anencefalia	47
Tabella 9.3	Diagnosi prenatale nei registri EUROCAT - Spina bifida	48
Tabella 9.4	Diagnosi prenatale nei registri EUROCAT - Idrocefalia	49
Tabella 9.5	Diagnosi prenatale nei registri EUROCAT - Labio-palatoschisi	50
Tabella 9.6	Diagnosi prenatale nei registri EUROCAT - Trasposizione grossi vasi	51
Tabella 9.7	Diagnosi prenatale nei registri EUROCAT - Cuore sinistro ipoplasico	52
Tabella 9.8	Diagnosi prenatale nei registri EUROCAT - Agenesia renale bilaterale	53
Tabella 9.9	Diagnosi prenatale nei registri EUROCAT - Ernia diaframmatica	54
Tabella 9.10	Diagnosi prenatale nei registri EUROCAT - Gastroschisi	55
Tabella 9.11	Diagnosi prenatale nei registri EUROCAT - Onfalocele	56
Tabella 9.12	Diagnosi prenatale nei registri EUROCAT - Valvola uretrale posteriore	57
Tabella 9.13	Diagnosi prenatale nei registri EUROCAT - Riduzione arti	58
Tabella 9.14	Diagnosi prenatale nei registri EUROCAT - Piede torto-talipe equinovaro	59
Tabella 9.15	Diagnosi prenatale nei registri EUROCAT - Cromosomiche	60
Tabella 9.16	Diagnosi prenatale nei registri EUROCAT - Trisomia 21	61
Tabella 9.17	Diagnosi prenatale nei registri EUROCAT - Trisomia 13	62
Tabella 9.18	Diagnosi prenatale nei registri EUROCAT - Trisomia 18	63
Altri dati descrittivi della casistica rilevata		65
Tabella 10	Casi con DC: struttura ospedaliera di evento	65
Tabella 11	Casi con DC: sesso	66
Tabella 12	Casi con DC: numero neonati partoriti/feti presenti	67
Tabella 13	Nati con DC: peso alla nascita	68
Tabella 14	Casi con DC: durata della gestazione	68
Tabella 15	Nati con DC: periodo di diagnosi	69
Tabella 16	Nati con DC: condizione alla diagnosi	69
Tabella 17	Casi con DC: cariotipo del bambino/feto	69
Tabella 18	Casi con DC: età della madre	70
Tabella 19	Casi con DC: nazionalità della madre	71
Tabella 20	Casi con DC: numero di gravidanze precedenti	72
Tabella 21	Casi con DC: concepimento assistito	72
Tabella 22	Casi con DC: assunzione farmaci nel periodo periconcezionale o nel primo trimestre	72



Indice

Collegamento con il Registro Toscano Malattie Rare (RTMR)	73
Tabella 23 Malattie Rare appartenenti al gruppo “Malformazioni Congenite” più frequenti tra soggetti residenti in Toscana (anno diagnosi: 2013)	75
Bibliografia RTDC 2014-2015	78
EUROmediCAT	85
Bibliografia EUROmediCAT 2014-2015	86
Allegati	101
Allegato A Tabella I - Definizione delle condizioni/anomalie selezionate per la tabulazione	
Allegato B Questionario per rilevazione online della casistica	
Allegato C Tabella II - Anomalie minori escluse da EUROCAT	

INTRODUZIONE

L'attività di rilevazione dei difetti congeniti è iniziata in Toscana nel 1979 con il Registro della provincia di Firenze che coinvolgeva tutti i punti nascita presenti nelle 12 USL della provincia. La delibera di Giunta Regionale n. 7824 del 20/09/1991 ha poi istituito ufficialmente il registro regionale, estendendo la registrazione a tutte le province della regione a partire dal 1992. Il Registro Toscano Difetti Congeniti (RTDC) ed il Registro Toscano Malattie Rare (RTMR) sono stati riconosciuti registri di rilevante interesse sanitario con la Legge Regionale 10 novembre 2008, n. 60 (Modifiche alla legge regionale 24 febbraio 2005, n. 40 “Disciplina del servizio sanitario regionale”) “Art. 20 ter - Istituzione di registri di rilevante interesse sanitario”.

La gestione congiunta del RTDC e del RTMR è stata affidata dall'anno 2008 alla Fondazione Toscana “Gabriele Monasterio” di Pisa. Il RTDC raccoglie dati anagrafici e sanitari relativi ai casi affetti da difetti congeniti rilevati entro il primo anno di vita, con le finalità di migliorare la conoscenza sui difetti congeniti e di effettuare la sorveglianza spaziale e temporale, a supporto delle fasi di programmazione degli interventi regionali in materia di diagnosi/cura/prevenzione.

Il network europeo EUROCAT (European Surveillance of Congenital Anomalies) è la principale fonte di informazione sull'epidemiologia delle anomalie congenite in Europa. Ha iniziato la sua attività nel 1979 e oggi sorveglia circa il 30% di tutte le nascite nell'UE, corrispondenti a circa 1,5 milioni di nati per anno, mediante 40 registri localizzati in 20 paesi europei. È una rete di registri su base di popolazione che utilizzano fonti multiple di informazione per raccogliere dati di elevata qualità, sia in termini di accertamento che dettaglio diagnostico. I registri rilevano i nati vivi, le morti fetali dalla ventesima settimana di gestazione e le interruzioni di gravidanza a seguito di diagnosi prenatale di anomalia congenita.

Nel sito web di EUROCAT (<http://www.eurocat-network.eu/>) sono disponibili tabelle con dati relativi ai casi osservati per ciascun registro tra i nati vivi, le morti fetali e le interruzioni di gravidanza a seguito di diagnosi prenatale, in 95 sottogruppi di anomalie, a partire dall'anno 1980 fino all'anno 2012.

A partire dal primo gennaio 2015 il coordinamento del registro centrale di EUROCAT è stato trasferito dall'University of Ulster al Joint Research Center (JRC) di Ispra, come parte della Rare Diseases Platform. In seguito a problemi collegati al trasferimento del database centrale, i dati presenti ad oggi nel sito web di EUROCAT risultano aggiornati solo fino all'anno 2012 per cui tutti i confronti con i dati europei inclusi nel presente rapporto vengono effettuati sui dati di prevalenza al 31 dicembre 2012.



MATERIALI E METODI

I casi registrati comprendono i nati vivi, le morti fetali (nati morti e aborti spontanei) con età gestazionale superiore a 20 settimane e gli aborti indotti a seguito di diagnosi prenatale di difetto congenito a qualsiasi età gestazionale.

I denominatori utilizzati sono tratti dal Certificato di Assistenza al Parto (CAP) del 2013 (fonte Regione Toscana).

I principali caratteri rilevati sono: dati identificativi del caso e della madre; sesso; luogo e data di evento; tipo di evento (nato vivo, nato morto, aborto indotto in seguito a diagnosi prenatale di difetto congenito, aborto spontaneo); peso ed età gestazionale; tipo di esame effettuato e relativa età gestazionale in caso di diagnosi prenatale; gravidanze precedenti; malattie in gravidanza; esposizione a fattori di rischio quali fumo, alcol, droghe e farmaci; sindrome e/o difetti congeniti (fino ad un massimo di otto) riscontrati; cariotipo; autopsia; indicatori socio-economici dei genitori quali titolo di studio e occupazione; malattie croniche; consanguineità; presenza di difetti congeniti in famiglia.

Le informazioni vengono raccolte e inserite nel registro dai referenti segnalatori, nominati espressamente da ciascuna Azienda presso le UO di Ostetricia e Ginecologia, di Neonatologia e di Pediatria e, a partire dall'anno 2010, dai referenti individuati presso i servizi specialistici di Cardiocirurgia Pediatrica, Chirurgia Pediatrica e Genetica Medica. Nel 2014 sono stati inoltre individuati i referenti aziendali con il compito di fungere da raccordo tra i referenti segnalatori ed il coordinamento del registro.

La registrazione dei dati è effettuata tramite un software applicativo cui si accede via web tramite il sito del Registro Toscano Difetti Congeniti www.rtdc.it.

DISPONIBILE IL PROGRAMMA E LA SCHEDA DI ISCRIZIONE AL X CORSO RESIDENZIALE

L'accesso all'area riservata da parte dei medici professionisti avviene tramite login personale. Tramite il sito viene effettuato l'inserimento di tutte le informazioni (Allegato B - questionario utilizzato per la registrazione on-line). In Allegato A sono elencate le definizioni delle condizioni e dei difetti selezionati per la tabulazione.

RISULTATI 2013

Nella Tabella I sono riportate le caratteristiche principali dei casi con difetti congeniti rilevati in Toscana nell'anno 2013.

Tabella I Caratteristiche principali dei nati e delle IVG con difetti congeniti (DC) – Anno 2013

Dati denominatore*	No. nati	28.214
	No. nati vivi	28.151
	No. nati morti	63
Difetti congeniti	Casi con difetti	740
	Nati con difetti	538
	Nati vivi	520
	<i>di cui 3 morti successivamente</i>	
	Nati morti	18
	Aborti spontanei	19
	IVG	183
Difetti rilevati	Totale	935
	Casi con difetto isolato	521
	Casi con difetti multipli	47
	Casi con sindromi	18
	Casi cromosomici	154
Rapporto difetti/casi con difetti		1,26
Distribuzione per sesso	Maschi	391
	Femmine	278
	Sesso indeterminato	23
	Non rilevato	48
	Sex ratio M/F	1,41
		[IC 95%: 1,34-1,48]

* Dati CAP 2013

Sono stati registrati 740 casi con difetti congeniti su 28.214 nati (vivi e morti) sorvegliati in Toscana, per una prevalenza alla nascita di 2,6 per 100 nati. I casi sono rappresentati da 520 nati vivi (di cui 3 deceduti successivamente), 37 morti fetali (18 nati morti e 19 aborti spontanei) e 183 interruzioni di gravidanza a seguito di diagnosi prenatale di difetto congenito (IVG).

Tra le 37 morti fetali che sono state registrate, 29 casi con età gestazionale inferiore alle 20 settimane sono stati esclusi dalle tabulazioni nelle quali sono riportati i confronti con i dati europei, secondo le linee-guida utilizzate da EUROCAT. Tra questi casi sono state osservate le seguenti anomalie: sei *sindromi di Turner*, cinque *trisomie 21*, una *trisomia 13*, tre *trisomie 18*,

una trisomia 7, una trisomia 15, una trisomia 22, due trisomie 20, una trisomia 16, quattro triploidie, un onfalocele, un igroma cistico, un cromosoma y soprannumerario, una sindrome da briglie amniotiche.

Tra i nati sorvegliati la natimortalità registrata (63/28.214) è risultata pari a 2,2 per 1.000, mentre la presenza di difetto tra i nati morti è stata del 28,6% (18/63).

Tra i 740 casi sono stati rilevati 935 difetti, per un rapporto difetti/casi con difetti uguale a 1,26. I casi con difetto congenito isolato sono stati 521 (70,4%), quelli con difetti multipli sono stati 47 (6,3%), 18 sono state le sindromi riconosciute (2,4%), 154 erano i casi con anomalia cromosomica (20,8%).

Tra i 521 casi complessivi con difetto isolato sono inclusi 160 casi con difetto cardiaco (30,7%), 18 con difetto del tubo neurale (3,5%), 52 con difetto renale (10,0%).

Tra i casi segnalati, 26 soggetti hanno un difetto che non rientra tra quelli classificati nel capitolo XVII "Congenital malformations, deformations and chromosomal abnormalities" dell'International Classification of Diseases, Tenth Revision (ICD-10), mentre 85 hanno un'anomalia definita "minore", secondo le linee-guida di EUROCAT (Allegato C, Tabella II).

Il rapporto tra sessi M/F è risultato 1,26, quindi sbilanciato a sfavore del sesso maschile, rispetto ad un valore atteso nella popolazione generale compreso tra 1,04 e 1,06 (Tabella I).

Nella Tabella 2 viene esaminato il periodo di scoperta del difetto congenito secondo la condizione alla nascita (nato vivo o nato morto).

Tabella 2 Nati con DC: periodo di scoperta – Anno 2013

	Periodo di scoperta	No. casi	Tasso
			x 100 nati morti
Nati morti con DC	Alla nascita	0	0,0
	Diagnosi prenatale	18	100,0
	All'autopsia	0	0,0
	Non conosciuto	0	0,0
			x 100 nati vivi
Nati vivi con DC*	Entro 7 gg	362	69,6
	Oltre 7 gg	24	4,6
	Diagnosi prenatale	134	25,8
	All'autopsia	0	0,0
	Non rilevati	0	0,0

* di cui 3 morti successivamente

Tra i 520 nati vivi, la diagnosi di difetto congenito è stata fatta nel 69,6% dei casi entro la prima settimana di vita, nel 4,6% oltre sette giorni e nel 25,8% in epoca prenatale.

Tra i 18 nati morti tutti i difetti sono stati diagnosticati in epoca prenatale.

DISTRIBUZIONE DEI CASI CON DIFETTI CONGENITI PER ASL DI RESIDENZA

Per un confronto tra aree sanitarie della regione Toscana sono riportate le distribuzioni per Azienda USL (ASL) di residenza della madre, rispettivamente dei casi totali, dei soli nati e delle IVG con difetto congenito (Tabelle 3, 3.1, 3.2). In ciascuna tabella sono riportati i nati totali di ogni ASL (fonte CAP 2013), i casi con difetto congenito e la prevalenza alla nascita (P) con il relativo intervallo di confidenza al 95% (IC95%).

Nelle mappe contenute nelle Figure 3, 3.1, 3.2 è rappresentata graficamente la distribuzione per ASL della prevalenza per i casi totali, i nati e le IVG, suddivisa in cinque classi tramite l'utilizzo del metodo "natural breaks".

Con questo metodo iterativo, le ASL vengono inizialmente ripartite in cinque gruppi e successivamente ridistribuite tramite un processo di minimizzazione della variabilità (varianza) tra i diversi gruppi. I gruppi così ottenuti non sono di uguale numerosità ma rimangono omogenei al loro interno e disomogenei tra loro.

Le gradazioni di colore sono state scelte in modo tale che alle ASL più chiare corrispondono valori di prevalenza più bassi, mentre a quelle più scure valori di prevalenza più alti.

Insieme alle mappe sono presentati i diagrammi con i tassi di prevalenza (P) di ciascuna ASL, corredati con i rispettivi intervalli di confidenza al 95%, rispetto al valore medio regionale rappresentato come linea continua (Figure 3.0, 3.1.1, 3.2.1).

Commenti

La Tabella 3, relativa ai casi totali (nati + IVG), evidenzia rapporti di prevalenza alla nascita variabili da 150,3 per 10.000 per i casi residenti nella ASL di Empoli, a 452,3 per 10.000 dei residenti nella ASL di Lucca, a fronte di un valore medio regionale di 262,3 per 10.000 (IC95% 243,4-281,2).

Ponendo a confronto gli intervalli di confidenza al 95% dei tassi specifici di ciascuna ASL con il tasso medio regionale, tra i casi totali si osservano valori significativamente superiori rispetto al valore medio regionale nelle ASL di Lucca ($P=452,3 \times 10.000$), Pisa ($P=330,8 \times 10.000$) e Viareggio ($P=394,1 \times 10.000$) (Figura 3.0).

Tutti gli eccessi statisticamente significativi riscontrati tra i casi totali sono attribuibili ad un incremento significativo di casi con difetti congeniti tra i nati (al limite della significatività statistica per la ASL di Pisa) (Tabella 3.1 e Figura 3.1.1).

Sono risultati invece significativamente più bassi del valore medio regionale i tassi di prevalenza (per 10.000 nati) dei casi totali da madri residenti nelle ASL di Arezzo ($P=186,9$), Grosseto ($P=162,6$), Firenze ($P=163,9$) ed Empoli ($P=150,3$), come conseguenza di una carenza di nati per tutte le ASL, ad eccezione della ASL di Arezzo, per la quale risulta una carenza specifica di IVG (Figura 3.2.1).



Una carenza di IVG statisticamente significativa rispetto alla media regionale di $64,9 \times 10.000$ (IC95%=55,5-74,3) è stata osservata per le ASL di Massa Carrara (P=31,4), Prato (P=34,5), Arezzo (P=8,1), Firenze (P=45,3) ed Empoli (P=33,9) (Tabella 3.2 e Figura 3.2.1).

Tabella 3 Totale casi (nati + IVG) con DC: ASL di residenza materna – Anno 2013

ASL di residenza	Totale nati	Casi con DC	Prevalenza x 10.000 nati	Limiti di confidenza al 95% inferiore	superiore
ASL 1 Massa Carrara	1.273	35	274,9	183,9	366,0
ASL 2 Lucca	1.813	82	452,3	354,4	550,2
ASL 3 Pistoia	2.055	47	228,7	163,3	294,1
ASL 4 Prato	2.322	66	284,2	215,7	352,8
ASL 5 Pisa	2.811	93	330,8	263,6	398,1
ASL 6 Livorno	2.413	64	265,2	200,2	330,2
ASL 7 Siena	2.066	53	256,5	187,5	325,6
ASL 8 Arezzo	2.461	46	186,9	132,9	240,9
ASL 9 Grosseto	1.353	22	162,6	94,7	230,5
ASL10 Firenze	6.407	105	163,9	132,5	195,2
ASL11 Empoli	2.063	31	150,3	97,4	203,2
ASL12 Viareggio	1.091	43	394,1	276,3	511,9
Non conosciuta	86	53			
Totale Regione	28.214	740	262,3	243,4	281,2

* dati Certificato Assistenza al Parto 2013

Figura 3 - Distribuzione della prevalenza per ASL di residenza – Anno 2013

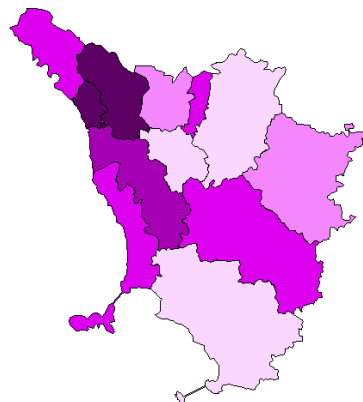
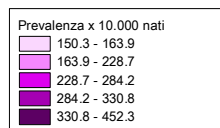


Figura 3.0 - Diagramma della prevalenza per ASL di residenza – Anno 2013

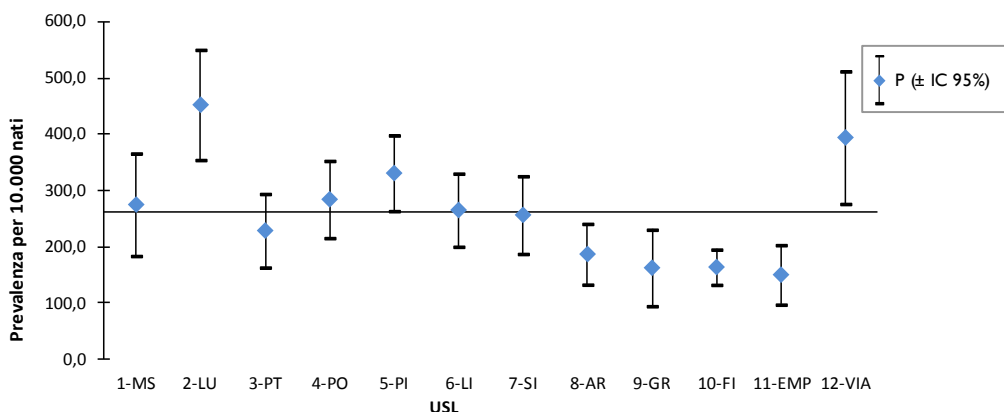


Tabella 3.1 Nati + AS con DC: ASL di residenza materna – Anno 2013

ASL di residenza	Totale nati	Casi con DC	Prevalenza x 10.000 nati	Limiti di confidenza al 95% inferiore	superiore
ASL 1 Massa Carrara	1.273	31	243,5	157,8	329,2
ASL 2 Lucca	1.813	66	364,0	276,2	451,9
ASL 3 Pistoia	2.055	31	150,9	97,7	204,0
ASL 4 Prato	2.322	58	249,8	185,5	314,1
ASL 5 Pisa	2.811	72	256,1	197,0	315,3
ASL 6 Livorno	2.413	45	186,5	132,0	241,0
ASL 7 Siena	2.066	32	154,9	101,2	208,6
ASL 8 Arezzo	2.461	44	178,8	126,0	231,6
ASL 9 Grosseto	1.353	11	81,3	33,3	129,3
ASL10 Firenze	6.407	76	118,6	92,0	145,3
ASL11 Empoli	2.063	24	116,3	69,8	162,9
ASL12 Viareggio	1.091	37	339,1	229,9	448,4
Non conosciuta	86	30			
Totale Regione	28.214	557	197,4	181,0	213,8

* dati Certificato Assistenza al Parto 2013

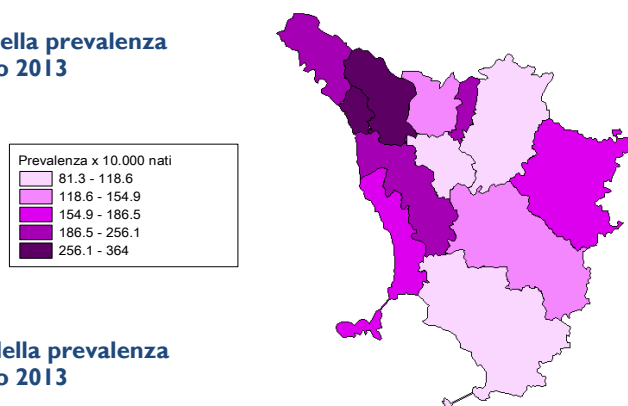
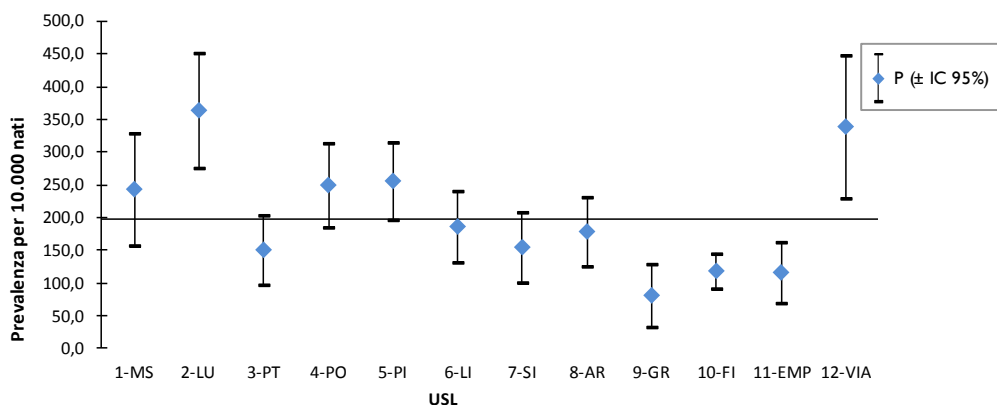
Figura 3.1 - Distribuzione della prevalenza per ASL di residenza – Anno 2013

Figura 3.1.1 - Diagramma della prevalenza per ASL di residenza – Anno 2013


Tabella 3.2 IVG con DC: ASL di residenza materna – Anno 2013

ASL di residenza	Totale nati	Casi con DC	Prevalenza x 10.000 nati	Limiti di confidenza al 95%	
				inferiore	superiore
ASL 1 Massa Carrara	1.273	4	31,4	0,6	62,2
ASL 2 Lucca	1.813	16	88,3	45,0	131,5
ASL 3 Pistoia	2.055	16	77,9	39,7	116,0
ASL 4 Prato	2.322	8	34,5	10,6	58,3
ASL 5 Pisa	2.811	21	74,7	42,8	106,7
ASL 6 Livorno	2.413	19	78,7	43,3	114,1
ASL 7 Siena	2.066	21	101,6	58,2	145,1
ASL 8 Arezzo	2.461	2	8,1	0,0	19,4
ASL 9 Grosseto	1.353	11	81,3	33,3	129,3
ASL10 Firenze	6.407	29	45,3	28,8	61,7
ASL11 Empoli	2.063	7	33,9	8,8	59,1
ASL12 Viareggio	1.091	6	55,0	11,0	99,0
Non conosciuta	86	23			
Totale Regione	28.214	183	64,9	55,5	74,3

* dati Certificato Assistenza al Parto 2013

Figura 3.2 - Distribuzione della prevalenza per ASL di residenza – Anno 2013

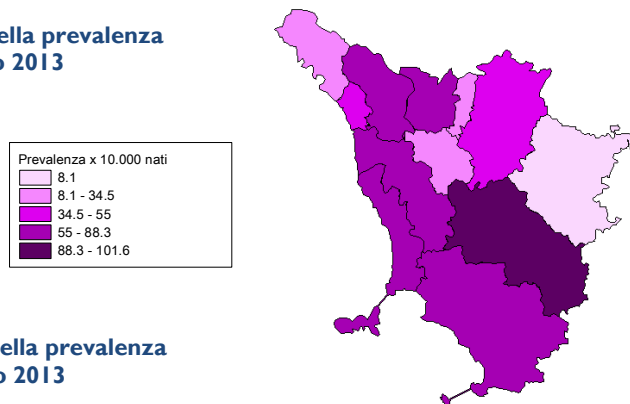
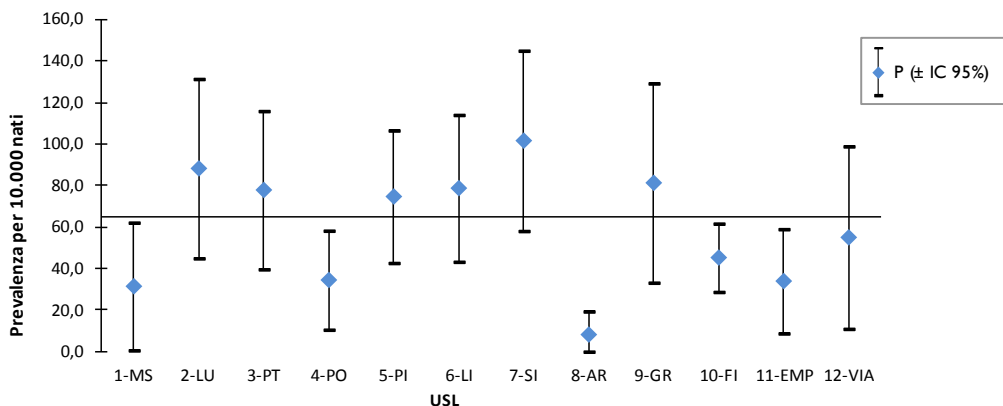


Figura 3.2.1 - Diagramma della prevalenza per ASL di residenza – Anno 2013



DISTRIBUZIONE DEI CASI PER GRUPPI DI DIFETTI

Nella Tabella 4.1 viene esaminata la distribuzione dei casi registrati tra i nati e le IVG per 13 gruppi di difetti compresi tra quelli in uso, revisionati nel dicembre 2014, nel progetto di registrazione e sorveglianza delle anomalie congenite EUROCAT (European Surveillance of Congenital Anomalies) (<http://www.eurocat-network.eu/content/EUROCAT-Guide-1.4-Section-3.3.pdf>).

Le anomalie minori che vengono escluse dalla registrazione a livello europeo, se presenti in condizione isolata (vedi Allegato C) rientrano nel gruppo “Altre”. Tra queste anomalie sono risultate particolarmente frequenti il *criptorchidismo* (33 casi), l'*arteria ombelicale unica* (21 casi) e le *deformità del piede non specificate* (10 casi), seguite dalla *pervietà del dotto arterioso* nei casi pretermine (7 casi) e dai *nevi* (3 casi).

Nelle tabelle successive (4.1.1-4.1.13) vengono presentati i casi per ciascun gruppo, secondo il periodo di scoperta e la modalità di presentazione dei difetti (isolati o associati ad altre anomalie). I casi associati sono stati ulteriormente suddivisi come “multipli”, “sindromi” e “cromosomici”. L'eziologia dei difetti è stata attribuita da un genetista medico che ha revisionato tutta la casistica.

Commenti

Dall'analisi dei casi aggregati secondo 13 gruppi di difetti (tab. 4.1), emerge il peso delle *cardiopatie congenite* che rappresentano il 25,7% dei 725 difetti totali, con una prevalenza di 0,7/100 nati, seguiti dalle *anomalie cromosomiche* (17,8%; P=0,5/100 nati), dell'*apparato urinario* (con un valore percentuale di 9,1 e P=0,2/100 nati), dai difetti degli *arti* (9,0%; P=0,2/100 nati), dai difetti dei *genitali* e del *sistema nervoso* (per entrambi 5,9%; P=0,2/100 nati), dai difetti del *digerente* (4,6%; P=0,1/100 nati). I gruppi per i quali risulta più importante l'impatto dell'interruzione di gravidanza a seguito di diagnosi precoce sono: *cromosomi* (109/129 casi totali=84,5%), *sistema nervoso* (35/43 casi totali=81,4%), in particolare i *difetti del tubo neurale* con 21 IVG su 23 casi totali (91,3%), i *difetti del respiratorio* (3/4 casi=75,0%) e i *difetti della parete addominale* (5/8=62,5%).

I difetti del *respiratorio* segnalati tra le tre IVG sono rispettivamente *Congenital High Airway Obstruction CHAOS*, *agenesia del polmone destro* e *isomerismo polmonare sinistro* compreso all'interno di un quadro complesso di una *trisomia 21*.

I gruppi di difetti per i quali la diagnosi prenatale tra i nati con difetto isolato ha maggior rilevanza sono nell'ordine: *parete addominale* (3 casi diagnosticati in prenatale su 3 nati=100,0%), *urinario* (34/43 nati=79,1%), *sistema nervoso* (5/8 nati=62,5%), *digerente* (8/24 nati=33,3%), *palato-labbro* (9/23 nati=39,1%) e *cromosomi* (5/20 nati=25,0%). Per altri gruppi sono risultate percentuali più ridotte: *cardiovascolare* (35/151 nati=23,2%),

altre (13/102 nati=12,7%), *genitali* (4/34 nati=11,8%) e *arti* (5/52=9,6%). Non sono stati segnalati casi diagnosticati in epoca prenatale nei gruppi *occhio* (su 5 nati), *orecchio*, *faccia* e *collo* (su un solo nato) e *respiratorio* (su un solo nato). La diagnosi oltre la prima settimana di vita ha interessato maggiormente le anomalie dell'*urinario* (4/43 nati=9,3%) (Tabelle 4.1.1-4.1.13).

Tabella 4.1 Casi con DC: 13 gruppi di patologia – Anno 2013

Difetti per gruppo	IVG		Neonatale e oltre		Totali	
	N°	Prevalenza x 10.000 nati	N°	Prevalenza x 10.000 nati	N°	Prevalenza x 10.000 nati
Sistema nervoso	35	12,4	8	2,8	43	15,2
Occhio	0	0,0	5	1,8	5	1,8
Orecchio, faccia e collo	0	0,0	4	1,4	4	1,4
Cardiopatie congenite	15	5,3	171	60,6	186	65,9
Respiratorio	3	1,1	1	0,4	4	1,4
Palato-labbro	3	1,1	25	8,9	28	9,9
Digerente	2	0,7	31	11,0	33	11,7
Parete addominale	5	1,8	3	1,1	8	2,8
Genitali	0	0,0	43	15,2	43	15,2
Urinario	11	3,9	55	19,5	66	23,4
Arti	8	2,8	57	20,2	65	23,0
Cromosomi	109	38,6	20	7,1	129	45,7
Altre	3	1,1	108	38,3	111	39,3
Totale difetti nei 13 gruppi	194	68,8	531	188,2	725	257,0

Tabella 4.1.1 Casi con DC: 13 gruppi di patologia – Anno 2013
Sistema nervoso

Periodo di scoperta	Isolati		Associati					Totali	
	N°	Isolati %*	Multiple	Sindromi	Anomalie Cromosom.	N°	Associati %*	N°	Prevalenza x 1.000 nati
Nati	8	100,0	-	-	-	-	-	8	0,28
alla nascita	-	-	-	-	-	-	-	-	-
entro 7 gg	2	100,0	-	-	-	-	-	2	0,07
1- 4 sett.	-	-	-	-	-	-	-	-	-
1-12 mesi	1	100,0	-	-	-	-	-	1	0,04
oltre 1 anno	-	-	-	-	-	-	-	-	-
prenatale	5	100,0	-	-	-	-	-	5	0,18
all'aborto	-	-	-	-	-	-	-	-	-
autopsia	-	-	-	-	-	-	-	-	-
non rilevato	-	-	-	-	-	-	-	-	-
IVG	22	62,9	9	-	4	13	37,1	35	1,24
Totale	30	69,8	9	-	4	13	30,2	43	1,52

* % di riga

Tabella 4.1.2 Casi con DC: 13 gruppi di patologia – Anno 2013

Occhio

Periodo di scoperta	Isolati		Associati				Totali		
	N°	Isolati %*	Multiple	Sindromi	Anomalie Cromosom.	N°	Associati %*	N°	Prevalenza x 1.000 nati
Nati	5	100,0	-	-	-	-	-	5	0,18
alla nascita	2	200,0	-	-	-	-	-	2	0,07
entro 7 gg	3	150,0	-	-	-	-	-	3	0,11
1- 4 sett.	-	-	-	-	-	-	-	-	-
1-12 mesi	-	-	-	-	-	-	-	-	-
oltre 1 anno	-	-	-	-	-	-	-	-	-
prenatale	-	-	-	-	-	-	-	-	-
all'aborto	-	-	-	-	-	-	-	-	-
autopsia	-	-	-	-	-	-	-	-	-
non rilevato	-	-	-	-	-	-	-	-	-
IVG	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Totale	5	100,0	-	-	-	-	-	5	0,18

* % di riga

Tabella 4.1.3 Casi con DC: 13 gruppi di patologia – Anno 2013

Orecchio, faccia e collo

Periodo di scoperta	Isolati		Associati				Totali		
	N°	Isolati %*	Multiple	Sindromi	Anomalie Cromosom.	N°	Associati %*	N°	Prevalenza x 1.000 nati
Nati	1	25,0	3	-	-	3	75,0	4	0,14
alla nascita	-	-	2	-	-	2	100,0	2	0,07
entro 7 gg	1	100,0	-	-	-	-	-	1	0,04
1- 4 sett.	-	-	-	-	-	1	100,0	1	0,04
1-12 mesi	-	-	-	-	-	-	-	-	-
oltre 1 anno	-	-	-	-	-	-	-	-	-
prenatale	-	-	1	-	-	-	-	-	-
all'aborto	-	-	-	-	-	-	-	-	-
autopsia	-	-	-	-	-	-	-	-	-
non rilevato	-	-	-	-	-	-	-	-	-
IVG	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Totale	1	25,0	3	-	-	3	75,0	4	0,14

* % di riga

Tabella 4.1.4 Casi con DC: 13 gruppi di patologia – Anno 2013
Cardiopatie congenite

Periodo di scoperta	Isolati		Associati				Totali		
	N°	Isolati %*	Multiple	Sindromi	Anomalie Cromosom.	N°	Associati %*	N°	Prevalenza x 1.000 nati
Nati	151	88,3	14	-	6	20	11,7	171	6,06
alla nascita	15	60,0	7	-	3	10	40,0	25	0,89
entro 7 gg	98	96,1	3	-	1	4	3,9	102	3,62
1- 4 sett.	2	66,7	1	-	-	1	33,3	3	0,11
1-12 mesi	1	50,0	-	-	1	1	50,0	2	0,07
oltre 1 anno	-	-	-	-	-	-	-	-	-
prenatale	35	89,7	3	-	-	4	10,3	39	1,38
all'aborto	-	-	-	-	-	-	-	-	-
autopsia	-	-	-	-	-	-	-	-	-
non rilevato	-	-	-	-	-	-	-	-	-
IVG	9	60,0	3	-	3	6	40,0	15	0,53
Totale	160	86,0	17	-	9	26	14,0	186	6,59

* % di riga

Tabella 4.1.5 Casi con DC: 13 gruppi di patologia – Anno 2013
Respiratorio

Periodo di scoperta	Isolati		Associati				Totali		
	N°	Isolati %*	Multiple	Sindromi	Anomalie Cromosom.	N°	Associati %*	N°	Prevalenza x 1.000 nati
Nati	1	100,0	-	-	-	-	-	1	0,04
alla nascita	1	100,0	-	-	-	-	-	1	0,04
entro 7 gg	-	-	-	-	-	-	-	-	-
1- 4 sett.	-	-	-	-	-	-	-	-	-
1-12 mesi	-	-	-	-	-	-	-	-	-
oltre 1 anno	-	-	-	-	-	-	-	-	-
prenatale	-	-	-	-	-	-	-	-	-
all'aborto	-	-	-	-	-	-	-	-	-
autopsia	-	-	-	-	-	-	-	-	-
non rilevato	-	-	-	-	-	-	-	-	-
IVG	2	66,7	-	-	-	1	33,3	3	0,11
Totale	3	75,0	-	-	-	1	25,0	4	0,14

* % di riga

Tabella 4.1.6 Casi con DC: 13 gruppi di patologia – Anno 2013

Palato-labbro

Periodo di scoperta	Isolati		Associati				Totali		
	N°	Isolati %*	Multiple	Sindromi	Anomalie Cromosom.	N°	Associati %*	N°	Prevalenza x 1.000 nati
Nati	23	92,0	1	1	-	2	8,0	25	0,89
alla nascita	12	85,7	1	1	-	2	14,3	14	0,50
entro 7 gg	2	-	-	-	-	-	-	2	0,07
1- 4 sett.	-	-	-	-	-	-	-	-	-
1-12 mesi	-	-	-	-	-	-	-	-	-
oltre 1 anno	-	-	-	-	-	-	-	-	-
prenatale	9	100,0	-	-	-	-	-	9	0,32
all'aborto	-	-	-	-	-	-	-	-	-
autopsia	-	-	-	-	-	-	-	-	-
non rilevato	-	-	-	-	-	-	-	-	-
IVG	3	-	-	-	-	-	-	3	0,11
Totale	26	92,9	1	1	-	2	7,1	28	0,99

* % di riga

Tabella 4.1.7 Casi con DC: 13 gruppi di patologia – Anno 2013

Digerente

Periodo di scoperta	Isolati		Associati				Totali		
	N°	Isolati %*	Multiple	Sindromi	Anomalie Cromosom.	N°	Associati %*	N°	Prevalenza x 1.000 nati
Nati	24	77,4	6	-	1	7	22,6	31	1,10
alla nascita	12	80,0	3	-	-	3	20,0	15	0,53
entro 7 gg	4	66,7	1	-	1	2	33,3	6	0,21
1- 4 sett.	-	-	-	-	-	-	-	-	-
1-12 mesi	-	-	-	-	-	-	-	-	-
oltre 1 anno	-	-	-	-	-	-	-	-	-
prenatale	8	80,0	2	-	-	2	20,0	10	0,35
all'aborto	-	-	-	-	-	-	-	-	-
autopsia	-	-	-	-	-	-	-	-	-
non rilevato	-	-	-	-	-	-	-	-	-
IVG	-	-	-	1	1	2	100,0	2	0,07
Totale	24	72,7	6	1	2	9	27,3	33	1,17

* % di riga

Tabella 4.1.8 Casi con DC: 13 gruppi di patologia – Anno 2013
Parete addominale

Periodo di scoperta	Isolati		Associati				Totali		
	N°	Isolati %*	Multiple	Sindromi	Anomalie Cromosom.	N°	Associati %*	N°	Prevalenza x 1.000 nati
Nati	3	100,0	-	-	-	-	-	3	0,11
alla nascita	-	100,0	-	-	-	-	-	-	-
entro 7 gg	-	-	-	-	-	-	-	-	-
1- 4 sett.	-	-	-	-	-	-	-	-	-
1-12 mesi	-	-	-	-	-	-	-	-	-
oltre 1 anno	-	-	-	-	-	-	-	-	-
prenatale	3	100,0	-	-	-	-	-	3	0,11
all'aborto	-	-	-	-	-	-	-	-	-
autopsia	-	-	-	-	-	-	-	-	-
non rilevato	-	-	-	-	-	-	-	-	-
IVG	2	40,0	1	-	2	3	60,0	5	0,18
Totale	5	62,5	1	-	2	3	37,5	8	0,28

* % di riga

Tabella 4.1.9 Casi con DC: 13 gruppi di patologia – Anno 2013
Genitali

Periodo di scoperta	Isolati		Associati				Totali		
	N°	Isolati %*	Multiple	Sindromi	Anomalie Cromosom.	N°	Associati %*	N°	Prevalenza x 1.000 nati
Nati	34	79,1	9	-	-	9	20,9	43	1,76
alla nascita	30	88,2	4	-	-	4	11,8	34	1,56
entro 7 gg	-	-	1	-	-	1	100,0	1	0,04
1- 4 sett.	-	-	-	-	-	-	-	-	-
1-12 mesi	-	-	-	-	-	-	-	-	-
oltre 1 anno	-	-	-	-	-	-	-	-	-
prenatale	4	50,0	4	-	-	4	50,0	8	0,28
all'aborto	-	-	-	-	-	-	-	-	-
autopsia	-	-	-	-	-	-	-	-	-
non rilevato	-	-	-	-	-	-	-	-	-
IVG	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Totale	34	79,1	9	-	-	9	20,9	43	1,52

* % di riga

Tabella 4.1.10 Casi con DC: 13 gruppi di patologia – Anno 2013

Urinario

Periodo di scoperta	Isolati		Associati				Totali		
	N°	Isolati %*	Multiple	Sindromi	Anomalie Cromosom.	N°	Associati %*	N°	Prevalenza x 1.000 nati
Nati	43	78,2	11	-	1	12	21,8	55	1,95
alla nascita	3	60,0	1	-	1	2	40,0	5	0,18
entro 7 gg	2	40,0	3	-	-	3	60,0	5	0,18
1- 4 sett.	1	50,0	1	-	-	1	50,0	2	0,07
1-12 mesi	3	100,0	-	-	-	-	-	3	0,11
oltre 1 anno	-	-	-	-	-	-	-	-	-
prenatale	34	85,0	6	-	-	6	15,0	40	1,42
all'aborto	-	-	-	-	-	-	-	-	-
autopsia	-	-	-	-	-	-	-	-	-
non rilevato	-	-	-	-	-	-	-	-	-
IVG	9	81,8	1	1	-	2	18,2	11	0,39
Totale	52	78,8	12	1	1	14	21,2	66	2,34

* % di riga

Tabella 4.1.11 Casi con DC: 13 gruppi di patologia – Anno 2013

Arti

Periodo di scoperta	Isolati		Associati				Totali		
	N°	Isolati %*	Multiple	Sindromi	Anomalie Cromosom.	N°	Associati %*	N°	Prevalenza x 1.000 nati
Nati	52	91,2	5	-	-	5	8,8	57	2,02
alla nascita	39	92,9	3	-	-	3	7,1	42	1,49
entro 7 gg	6	-	-	-	-	-	-	6	0,21
1- 4 sett.	1	100,0	-	-	-	-	-	1	0,04
1-12 mesi	1	100,0	-	-	-	-	-	1	0,04
oltre 1 anno	-	-	-	-	-	-	-	-	-
prenatale	5	71,4	2	-	-	2	28,6	7	0,25
all'aborto	-	-	-	-	-	-	-	-	-
autopsia	-	-	-	-	-	-	-	-	-
non rilevato	-	-	-	-	-	-	-	-	-
IVG	3	37,5	2	-	3	5	62,5	8	0,28
Totale	55	84,6	7	-	3	10	15,4	65	2,30

* % di riga

Tabella 4.1.12 Casi con DC: 13 gruppi di patologia – Anno 2013
Cromosomi

Periodo di scoperta	Isolati		Associati				Totali		
	N°	Isolati %*	Multiple	Sindromi	Anomalie Cromosom.	N°	Associati %*	N°	Prevalenza x 1.000 nati
Nati	-	-	-	-	20	20	100,0	20	0,71
alla nascita	-	-	-	-	11	11	100,0	11	0,39
entro 7 gg	-	-	-	-	3	3	100,0	3	0,11
1- 4 sett.	-	-	-	-	-	-	-	-	-
1-12 mesi	-	-	-	-	1	1	100,0	1	0,04
oltre 1 anno	-	-	-	-	-	-	-	-	-
prenatale	-	-	-	-	5	5	100,0	5	0,18
all'aborto	-	-	-	-	-	-	-	-	-
autopsia	-	-	-	-	-	-	-	-	-
non rilevato	-	-	-	-	-	-	-	-	-
IVG	-	-	-	-	109	109	100,0	109	3,86
Totale	-	-	-	-	129	129	100,0	129	4,57

* % di riga

Tabella 4.1.13 Casi con DC: 13 gruppi di patologia – Anno 2013
Altre

Periodo di scoperta	Isolati		Associati				Totali		
	N°	Isolati %*	Multiple	Sindromi	Anomalie Cromosom.	N°	Associati %*	N°	Prevalenza x 1.000 nati
Nati	102	94,4	3	3	-	6	5,6	108	3,83
alla nascita	64	97,0	2	-	-	2	3,0	66	2,34
entro 7 gg	17	89,5	-	2	-	2	10,5	19	0,67
1- 4 sett.	7	87,5	-	1	-	1	12,5	8	0,28
1-12 mesi	1	100,0	-	-	-	-	-	1	0,04
oltre 1 anno	-	-	-	-	-	-	-	-	-
prenatale	13	92,9	1	-	-	1	7,1	14	0,50
all'aborto	-	-	-	-	-	-	-	-	-
autopsia	-	-	-	-	-	-	-	-	-
non rilevato	-	-	-	-	-	-	-	-	-
IVG	2	66,7	-	1	-	1	33,3	3	0,11
Totale	104	93,7	3	4	-	7	6,3	111	3,93

* % di riga

I casi con anomalia cromosomica, escludendo le morti fetali inferiori a 20 settimane di età gestazionale, sono riportati in Tabella 4.2.

Tabella 4.2 Casi con anomalia cromosomica – Anno 2013

Anomalia cromosomica	Nati+AS N°	IVG N°	Totale N°
Trisomia 21	15	67	82
<i>età media materna (anni)</i>	<i>35,6</i>	<i>37,0</i>	
Trisomia 18	2	17	19
<i>età media materna (anni)</i>	<i>32,0</i>	<i>36,0</i>	
Trisomia 13	1	4	5
<i>età media materna (anni)</i>	<i>27,0</i>	<i>37,7</i>	
Monosomia X - Sindrome di Turner	1	8	9
Trisomia degli autosomi	-	5	5
XXY - Sindrome di Klinefelter	-	2	2
Cri du chat	-	1	1
Sindrome X fragile	-	1	1
Altre cromosomiche	1	4	5
Totale	20	109	129
Età media materna (anni)	34,7	36,4	

Tra i 129 casi totali con anomalia cromosomica sono stati identificati 82 casi di *trisomia 21* per una prevalenza di 2,9 per 1.000. L'età media materna è stata pari a 35,6 anni tra i nati (età materna minima 22 anni – età materna massima 43 anni) e 37,0 anni tra le IVG (minima 22 anni – massima 46 anni).

Per i casi di *trisomia 18* (2 nati e 17 IVG per una prevalenza di 0,7 per 1.000) l'età media materna tra le IVG è stata pari a 36,0 anni (minima 21 anni – massima 44 anni) e 32,0 anni tra i nati (minima 22 – massima 42 anni).

L'età media materna per le 4 IVG con *trisomia 13* (5 casi complessivi, per una prevalenza di 0,18 per 1.000) è stata pari a 37,7 anni (minima 32 anni – massima 42 anni). L'età materna dell'unico caso riscontrato su un nato era pari a 27 anni.

L'età media materna per i 20 nati con anomalia cromosomica era 34,7 anni (minima 22 anni – massima 43 anni), mentre per le 109 IVG era 36,4 anni (minima 21 anni – massima 46 anni).

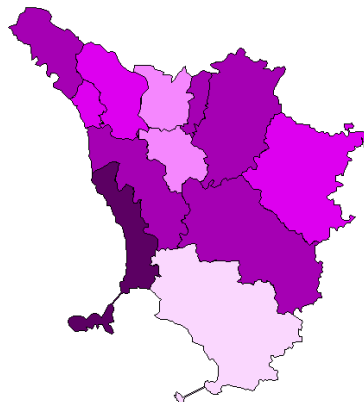
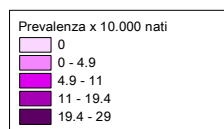
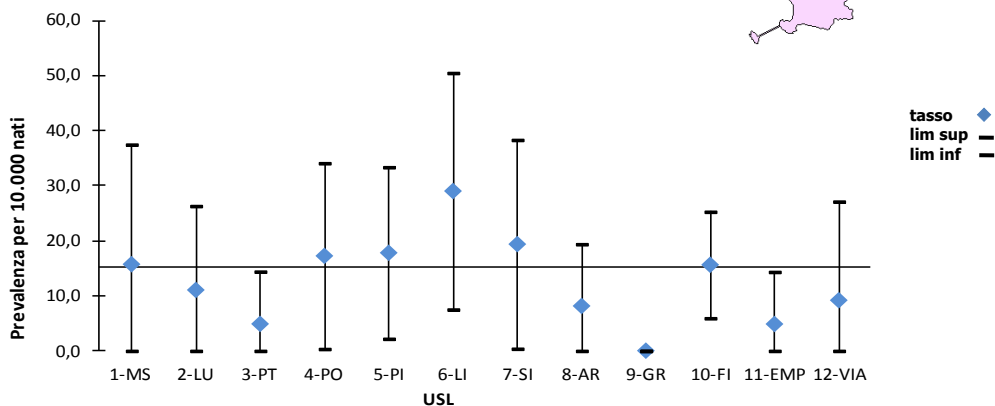


DISTRIBUZIONE DEI CASI PER 13 GRUPPI DI DIFETTI E PER ASL DI RESIDENZA

Nelle Tabelle 5.1-5.13 relative a ciascun gruppo di difetti congeniti i casi vengono disaggregati secondo l'Azienda sanitaria di residenza materna (ASL). Sono riportati anche le mappe che rappresentano graficamente la distribuzione per ASL della prevalenza (P) suddivisa in cinque classi (Figure 5.1-5.13) ed i diagrammi con i tassi di prevalenza di ciascuna ASL (Figure 5.1 bis-5.13bis).

Tabella 5.1 Casi con DC: 13 gruppi per ASL di residenza – Anno 2013

Sistema Nervoso	IVG		Neonatale e oltre		Totali	
	N°	Prevalenza x 10.000 nati	N°	Prevalenza x 10.000 nati	N°	Prevalenza x 10.000 nati
ASL 1 Massa Carrara	2	15,7	-	-	2	15,7
ASL 2 Lucca	2	11,0	-	-	2	11,0
ASL 3 Pistoia	1	4,9	-	-	1	4,9
ASL 4 Prato	1	4,3	3	12,9	4	17,2
ASL 5 Pisa	4	14,2	1	3,6	5	17,8
ASL 6 Livorno	6	24,9	1	4,1	7	29,0
ASL 7 Siena	4	19,4	-	-	4	19,4
ASL 8 Arezzo	2	8,1	-	-	2	8,1
ASL 9 Grosseto	-	-	-	-	-	-
ASL10 Firenze	8	12,5	2	3,1	10	15,6
ASL11 Empoli	1	4,8	-	-	1	4,8
ASL12 Viareggio	1	9,2	-	-	1	9,2
Non conosciuta	3		1		4	
Totale Regione	35	12,4	8	2,8	43	15,2

Figura 5.1 - Distribuzione della prevalenza per ASL di residenza – Anno 2013**Figura 5.1bis - Diagramma della prevalenza per ASL di residenza – Anno 2013****Commenti**

Per il gruppo delle anomalie del sistema nervoso non si segnalano eccessi rispetto alla media regionale ($P=15,2/10.000$). Si segnala una prevalenza significativamente inferiore alla media regionale per le ASL di Pistoia e di Empoli. Non sono stati registrati casi residenti nella ASL di Grosseto (Figure 5.1-5.1bis).

Tabella 5.2 Casi con DC: 13 gruppi per ASL di residenza – Anno 2013

Occhio	IVG		Neonatale e oltre		Totali	
	N°	Prevalenza x 10.000 nati	N°	Prevalenza x 10.000 nati	N°	Prevalenza x 10.000 nati
ASL 1 Massa Carrara	-	-	-	-	-	-
ASL 2 Lucca	-	-	-	-	-	-
ASL 3 Pistoia	-	-	1	4,9	1	4,9
ASL 4 Prato	-	-	-	-	-	-
ASL 5 Pisa	-	-	1	3,6	1	3,6
ASL 6 Livorno	-	-	2	8,3	2	8,3
ASL 7 Siena	-	-	-	-	-	-
ASL 8 Arezzo	-	-	-	-	-	-
ASL 9 Grosseto	-	-	-	-	-	-
ASL10 Firenze	-	-	-	-	-	-
ASL11 Empoli	-	-	1	4,8	1	4,8
ASL12 Viareggio	-	-	-	-	-	-
Non conosciuta	-	-	-	-	-	-
Totale Regione	-	-	5	1,8	5	1,8

Figura 5.2 - Distribuzione della prevalenza per ASL di residenza – Anno 2013

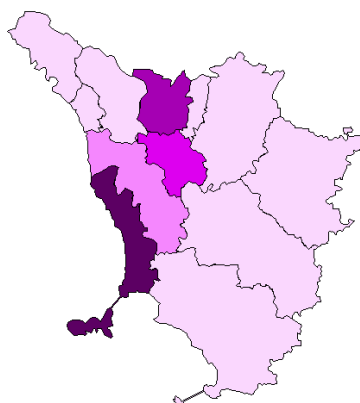
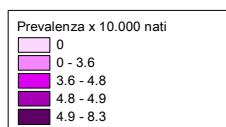
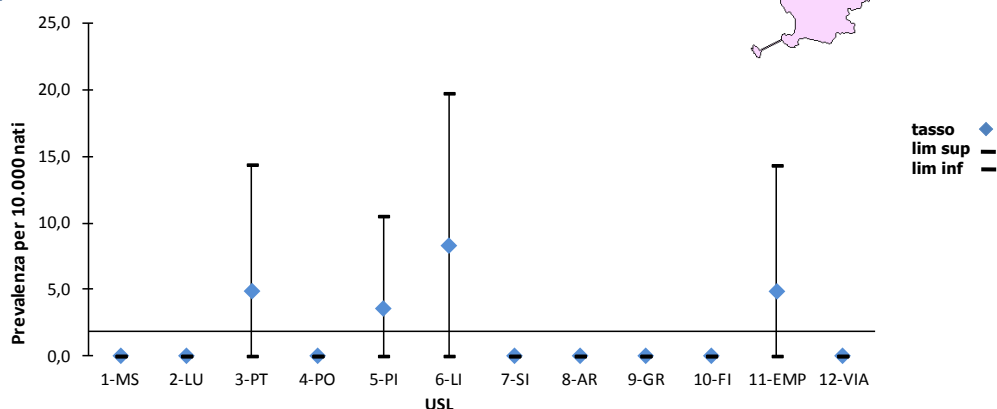


Figura 5.2bis - Diagramma della prevalenza per ASL di residenza – Anno 2013



Commenti

Per i difetti a carico dell'occhio non si segnalano eccessi rispetto al valore medio regionale ($P=1,8/10.000$) tra i casi residenti nelle ASL di Pistoia, Pisa, Livorno ed Empoli. Non sono stati rilevati casi da madri residenti nelle restanti ASL (Figure 5.2- 5.2bis).

Tabella 5.3 Casi con DC: 13 gruppi per ASL di residenza – Anno 2013

Orecchio, faccia e collo	IVG		Neonatale e oltre		Totali	
	N°	Prevalenza x 10.000 nati	N°	Prevalenza x 10.000 nati	N°	Prevalenza x 10.000 nati
ASL 1 Massa Carrara	-	-	-	-	-	-
ASL 2 Lucca	-	-	-	-	-	-
ASL 3 Pistoia	-	-	-	-	-	-
ASL 4 Prato	-	-	1	4,3	1	4,3
ASL 5 Pisa	-	-	-	-	-	-
ASL 6 Livorno	-	-	1	4,1	1	4,1
ASL 7 Siena	-	-	-	-	-	-
ASL 8 Arezzo	-	-	2	8,1	2	8,1
ASL 9 Grosseto	-	-	-	-	-	-
ASL10 Firenze	-	-	-	-	-	-
ASL11 Empoli	-	-	-	-	-	-
ASL12 Viareggio	-	-	-	-	-	-
Non conosciuta	-	-	-	-	-	-
Totale Regione	-	-	4	1,4	4	1,4

Figura 5.3 - Distribuzione della prevalenza per ASL di residenza – Anno 2013

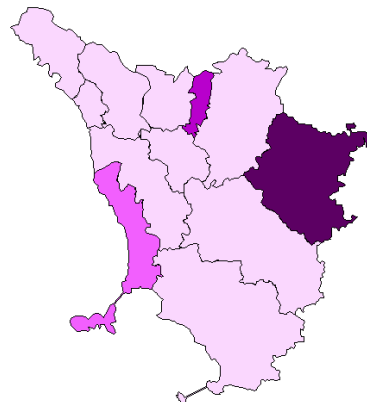
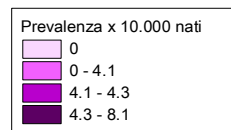
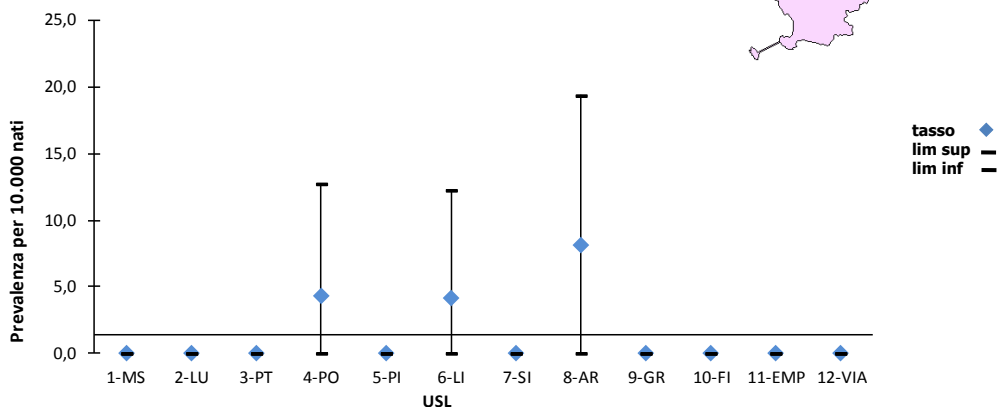


Figura 5.3bis - Diagramma della prevalenza per ASL di residenza – Anno 2013



Commenti

Per i difetti di orecchio, faccia e collo sono stati rilevati casi solo da madri residenti nelle ASL di Prato, Livorno e Arezzo. Non si osservano scostamenti in eccesso o in difetto rispetto al tasso medio regionale di 1,4 per 10.000 (Figure 5.3-5.3bis).

Tabella 5.4 Casi con DC: 13 gruppi per ASL di residenza – Anno 2013

Cardiopatie congenite	IVG		Neonatale e oltre		Totali	
	N°	Prevalenza x 10.000 nati	N°	Prevalenza x 10.000 nati	N°	Prevalenza x 10.000 nati
ASL 1 Massa Carrara	-	-	8	62,8	8	62,8
ASL 2 Lucca	2	11,0	29	160,0	31	171,0
ASL 3 Pistoia	3	14,6	12	58,4	15	73,0
ASL 4 Prato	-	-	24	103,4	24	103,4
ASL 5 Pisa	2	7,1	14	49,8	16	56,9
ASL 6 Livorno	1	4,1	15	62,2	16	66,3
ASL 7 Siena	-	-	10	48,4	10	48,4
ASL 8 Arezzo	-	-	15	61,0	15	61,0
ASL 9 Grosseto	1	7,4	3	22,2	4	29,6
ASL10 Firenze	2	3,1	18	28,1	20	31,2
ASL11 Empoli	1	4,8	4	19,4	5	24,2
ASL12 Viareggio	-	-	12	110,0	12	110,0
Non conosciuta	3	-	7	-	10	-
Totale Regione	15	5,3	171	60,6	186	65,9

Figura 5.4 - Distribuzione della prevalenza per ASL di residenza – Anno 2013

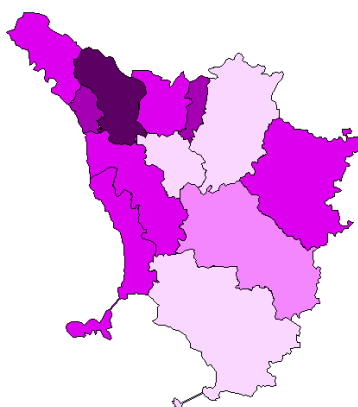
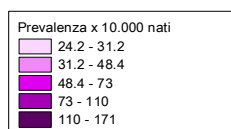
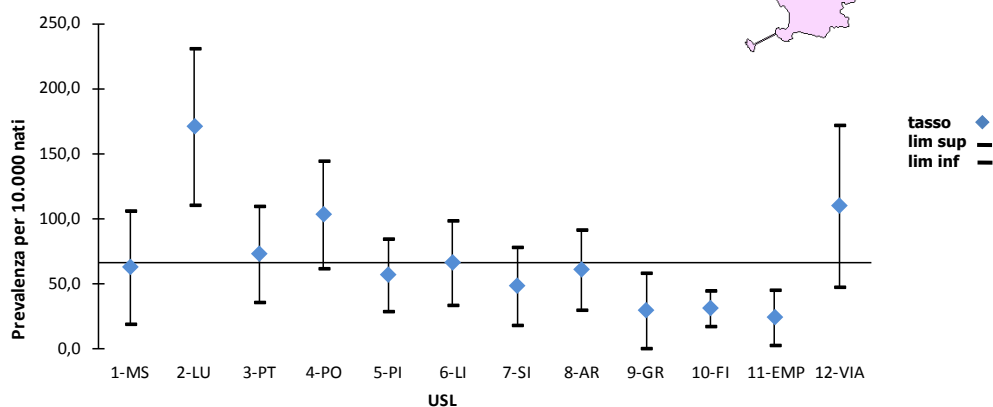


Figura 5.4bis - Diagramma della prevalenza per ASL di residenza – Anno 2013



Commenti

Per le cardiopatie congenite si osserva un eccesso statisticamente significativo rispetto alla media regionale ($P=65,9/10.000$) per i casi residenti nella ASL di Lucca ($P=171,0/10.000$). Si segnalano inoltre prevalenze significativamente inferiori alla media regionale per le ASL di Grosseto ($P=29,6/10.000$), Firenze ($P=31,2/10.000$) ed Empoli ($P=24,2/10.000$) (Figure 5.4-5.4bis).

Tabella 5.5 Casi con DC: 13 gruppi per ASL di residenza – Anno 2013

Apparato respiratorio	IVG		Neonatale e oltre		Totali	
	N°	Prevalenza x 10.000 nati	N°	Prevalenza x 10.000 nati	N°	Prevalenza x 10.000 nati
ASL 1 Massa Carrara	-	-	-	-	-	-
ASL 2 Lucca	1	5,5	-	-	1	5,5
ASL 3 Pistoia	-	-	-	-	-	-
ASL 4 Prato	-	-	-	-	-	-
ASL 5 Pisa	-	-	-	-	-	-
ASL 6 Livorno	-	-	-	-	-	-
ASL 7 Siena	-	-	-	-	-	-
ASL 8 Arezzo	-	-	-	-	-	-
ASL 9 Grosseto	-	-	-	-	-	-
ASL10 Firenze	-	-	1	1,6	1	1,6
ASL11 Empoli	1	4,8	-	-	1	4,8
ASL12 Viareggio	-	-	-	-	-	-
Non conosciuta	1	-	-	-	1	-
Totale Regione	3	1,1	1	0,4	4	1,4

Figura 5.5 - Distribuzione della prevalenza per ASL di residenza – Anno 2013

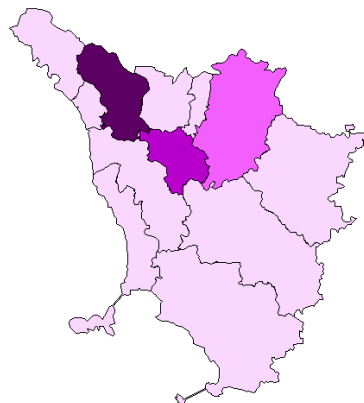
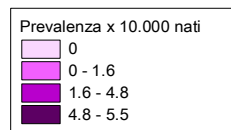
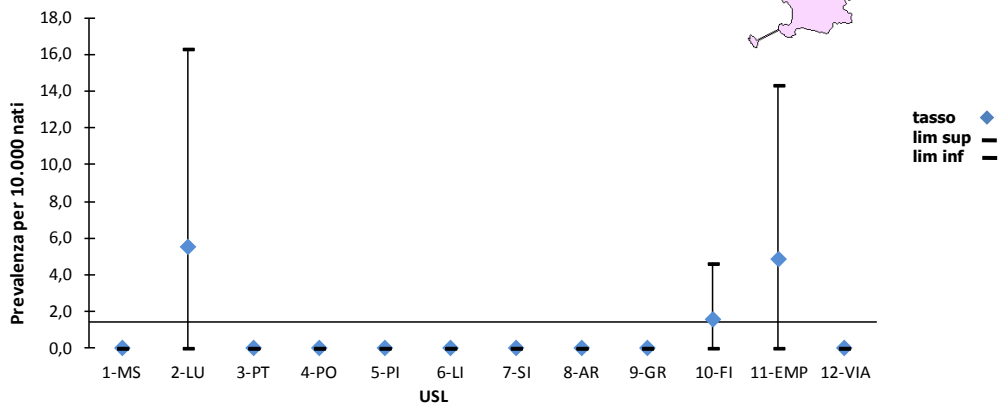


Figura 5.5bis - Diagramma della prevalenza per ASL di residenza – Anno 2013

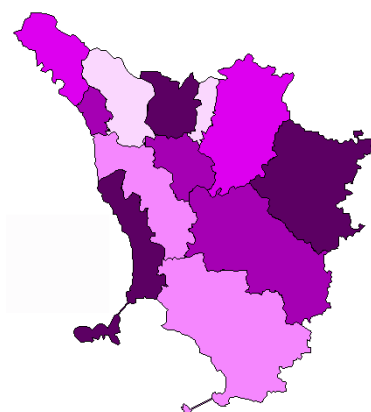
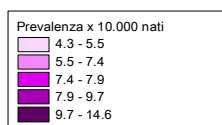
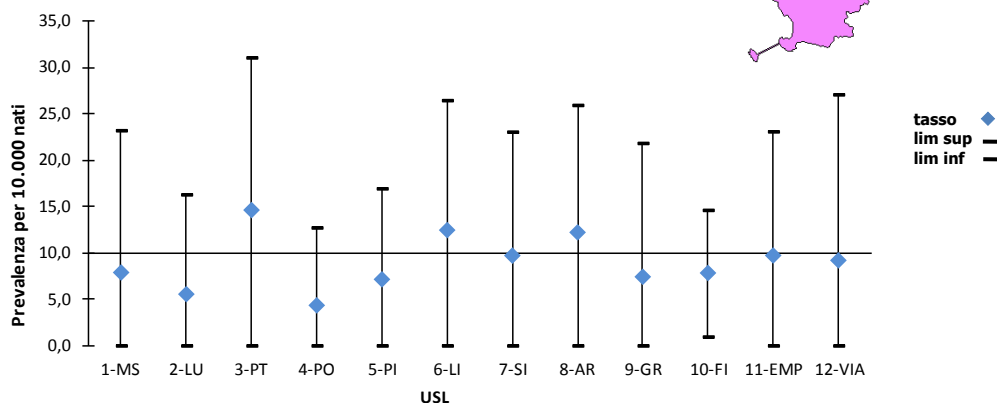


Commenti

Per i difetti respiratori non si segnalano eccessi rispetto alla media regionale ($P=1,4/10.000$). Sono stati registrati casi solo da madri residenti nelle ASL di Lucca, Firenze ed Empoli (Figure 5.5-5.5bis).

Tabella 5.6 Casi con DC: 13 gruppi per ASL di residenza – Anno 2013

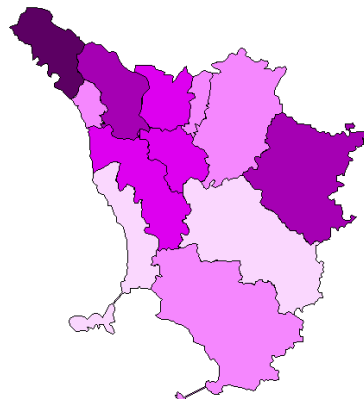
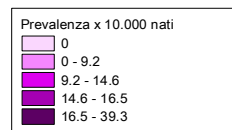
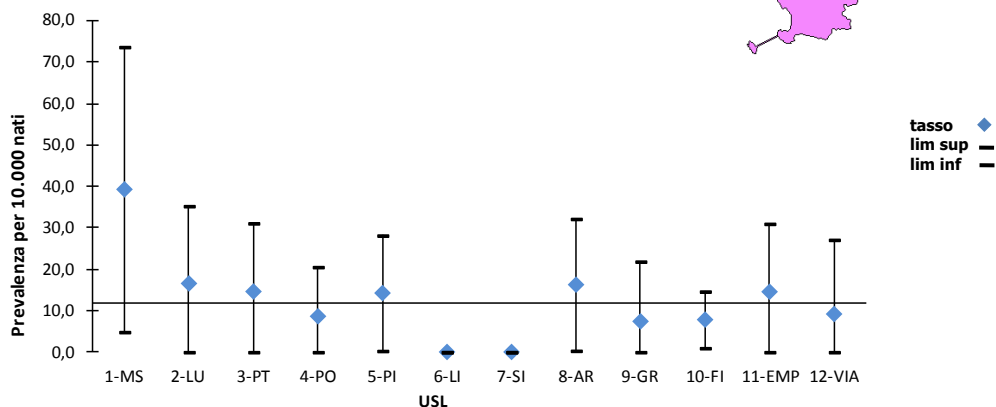
Palato-Labbro	IVG		Neonatale e oltre		Totali	
	N°	Prevalenza x 10.000 nati	N°	Prevalenza x 10.000 nati	N°	Prevalenza x 10.000 nati
ASL 1 Massa Carrara	-	-	1	7,9	1	7,9
ASL 2 Lucca	-	-	1	5,5	1	5,5
ASL 3 Pistoia	-	-	3	14,6	3	14,6
ASL 4 Prato	-	-	1	4,3	1	4,3
ASL 5 Pisa	-	-	2	7,1	2	7,1
ASL 6 Livorno	1	4,1	2	8,3	3	12,4
ASL 7 Siena	-	-	2	9,7	2	9,7
ASL 8 Arezzo	-	-	3	12,2	3	12,2
ASL 9 Grosseto	-	-	1	7,4	1	7,4
ASL10 Firenze	-	-	5	7,8	5	7,8
ASL11 Empoli	-	-	2	9,7	2	9,7
ASL12 Viareggio	-	-	1	9,2	1	9,2
Non conosciuta	2	-	1	-	3	-
Totale Regione	3	1,1	25	8,9	28	9,9

Figura 5.6 - Distribuzione della prevalenza per ASL di residenza – Anno 2013

Figura 5.6bis - Diagramma della prevalenza per ASL di residenza – Anno 2013

Commenti

Non si segnalano scostamenti in eccesso o in difetto statisticamente significativi nelle ASL toscane per i difetti a carico del palato-labbro rispetto alla media regionale ($P=9,9/10.000$) (Figure 5.6-5.6bis).

Tabella 5.7 Casi con DC: 13 gruppi per ASL di residenza – Anno 2013

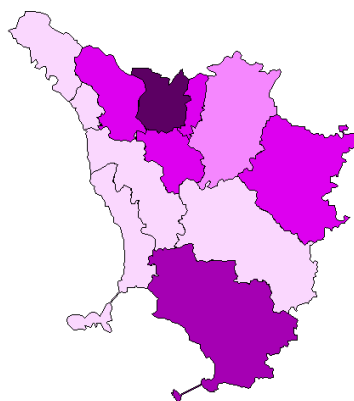
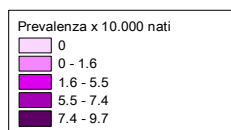
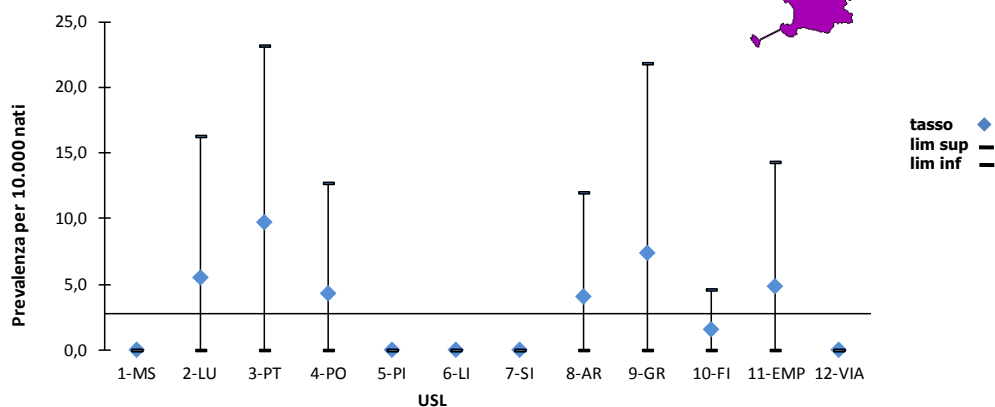
Digerente ASL di residenza	IVG		Neonatale e oltre		Totali	
	N°	Prevalenza x 10.000 nati	N°	Prevalenza x 10.000 nati	N°	Prevalenza x 10.000 nati
ASL 1 Massa Carrara	-	-	5	39,3	5	39,3
ASL 2 Lucca	-	-	3	16,5	3	16,5
ASL 3 Pistoia	1	4,9	2	9,7	3	14,6
ASL 4 Prato	-	-	2	8,6	2	8,6
ASL 5 Pisa	1	3,6	3	10,7	4	14,2
ASL 6 Livorno	-	-	-	-	-	-
ASL 7 Siena	-	-	-	-	-	-
ASL 8 Arezzo	-	-	4	16,3	4	16,3
ASL 9 Grosseto	-	-	1	7,4	1	7,4
ASL10 Firenze	-	-	5	7,8	5	7,8
ASL11 Empoli	-	-	3	14,5	3	14,5
ASL12 Viareggio	-	-	1	9,2	1	9,2
Non conosciuta	-	-	2	-	2	-
Totale Regione	2	0,7	31	11,0	33	11,7

Figura 5.7 - Distribuzione della prevalenza per ASL di residenza – Anno 2013**Figura 5.7bis - Diagramma della prevalenza per ASL di residenza – Anno 2013****Commenti**

Per il gruppo delle anomalie del digerente non si segnala alcun eccesso statisticamente significativo rispetto alla media regionale ($P=11,7/10.000$). Non sono stati segnalati casi da madri residenti nelle ASL di Livorno e Siena (Figure 5.7-5.7bis).

Tabella 5.8 Casi con DC: 13 gruppi per ASL di residenza – Anno 2013

Parete addominale	IVG		Neonatale e oltre		Totali	
	N°	Prevalenza x 10.000 nati	N°	Prevalenza x 10.000 nati	N°	Prevalenza x 10.000 nati
ASL di residenza						
ASL 1 Massa Carrara	-	-	-	-	-	-
ASL 2 Lucca	1	5,5	-	-	1	5,5
ASL 3 Pistoia	1	4,9	1	4,9	2	9,7
ASL 4 Prato	1	4,3	-	-	1	4,3
ASL 5 Pisa	-	-	-	-	-	-
ASL 6 Livorno	-	-	-	-	-	-
ASL 7 Siena	-	-	-	-	-	-
ASL 8 Arezzo	1	4,1	-	-	1	4,1
ASL 9 Grosseto	1	7,4	-	-	1	7,4
ASL10 Firenze	-	-	1	1,6	1	1,6
ASL11 Empoli	-	-	1	4,8	1	4,8
ASL12 Viareggio	-	-	-	-	-	-
Non conosciuta	-	-	-	-	-	-
Totale Regione	5	1,8	3	1,1	8	2,8

Figura 5.8 - Distribuzione della prevalenza per ASL di residenza – Anno 2013

Figura 5.8bis - Diagramma della prevalenza per ASL di residenza – Anno 2013

Commenti

Per i difetti della parete addominale non sono stati evidenziati eccessi rispetto al tasso medio regionale ($P=2,8/10.000$). Non sono stati rilevati casi da madri residenti nelle ASL di Massa Carrara, Pisa, Livorno, Siena e Viareggio (Figure 5.8-5.8bis).

Tabella 5.9 Casi con DC: 13 gruppi per ASL di residenza – Anno 2013

Genitali	IVG		Neonatale e oltre		Totali	
	N°	Prevalenza x 10.000 nati	N°	Prevalenza x 10.000 nati	N°	Prevalenza x 10.000 nati
ASL 1 Massa Carrara	-	-	4	31,4	4	31,4
ASL 2 Lucca	-	-	10	55,2	10	55,2
ASL 3 Pistoia	-	-	1	4,9	1	4,9
ASL 4 Prato	-	-	3	12,9	3	12,9
ASL 5 Pisa	-	-	7	24,9	7	24,9
ASL 6 Livorno	-	-	6	24,9	6	24,9
ASL 7 Siena	-	-	1	4,8	1	4,8
ASL 8 Arezzo	-	-	2	8,1	2	8,1
ASL 9 Grosseto	-	-	-	-	-	-
ASL10 Firenze	-	-	4	6,2	4	6,2
ASL11 Empoli	-	-	1	4,8	1	4,8
ASL12 Viareggio	-	-	4	36,7	4	36,7
Non conosciuta	-	-	-	-	-	-
Totale Regione	-	-	43	15,2	43	15,2

Figura 5.9 - Distribuzione della prevalenza per ASL di residenza – Anno 2013

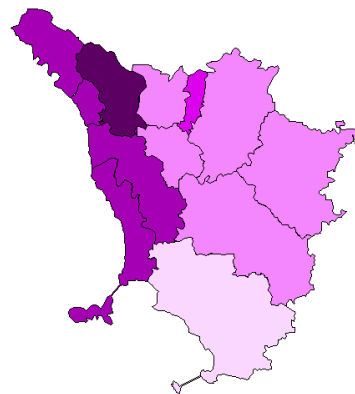
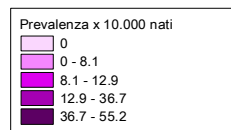
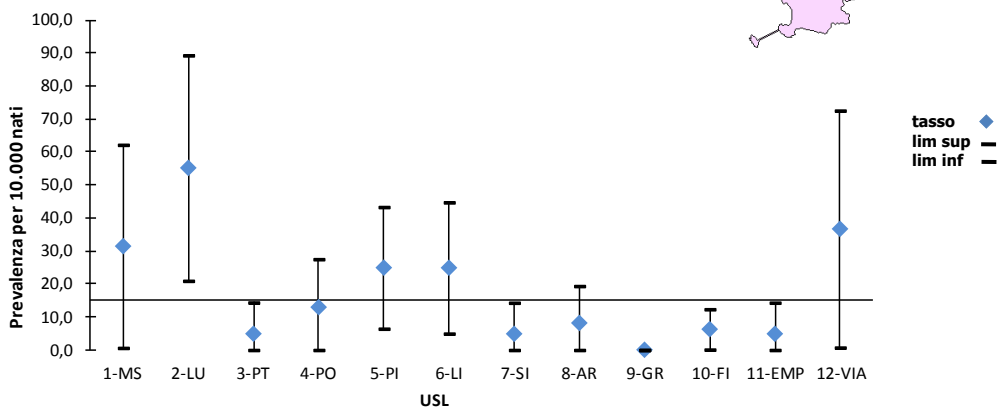


Figura 5.9bis - Diagramma della prevalenza per ASL di residenza – Anno 2013

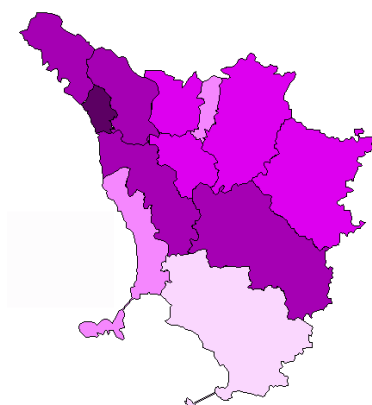
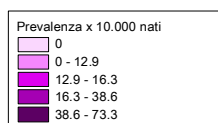
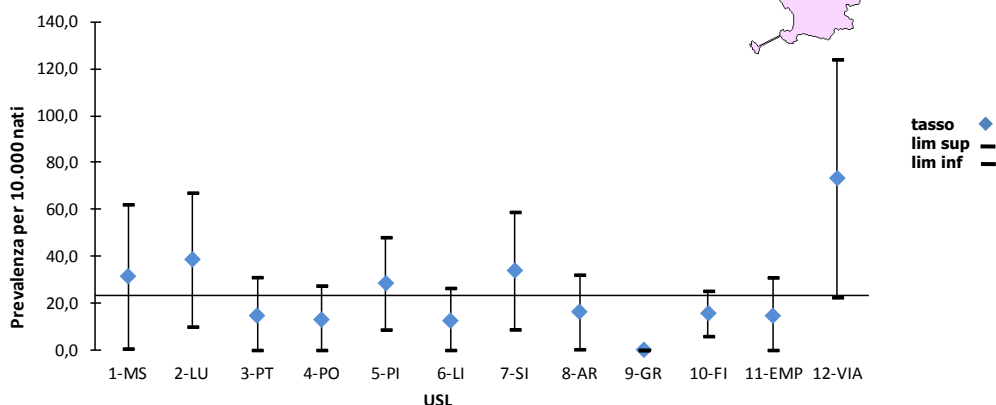


Commenti

Relativamente ai difetti dei genitali è stato evidenziato uno scostamento in eccesso statisticamente significativo rispetto alla media regionale ($P=15,2/10.000$) per i casi residenti nella ASL di Lucca. Scostamenti in difetto statisticamente significativi sono stati rilevati per i casi residenti nelle ASL di Pistoia, Siena, Firenze ed Empoli. Non sono stati registrati casi da madri residenti nella ASL di Grosseto. (Figure 5.9-5.9bis).

Tabella 5.10 Casi con DC: 13 gruppi per ASL di residenza – Anno 2013

Urinario	IVG		Neonatale e oltre		Totali	
	N°	Prevalenza x 10.000 nati	N°	Prevalenza x 10.000 nati	N°	Prevalenza x 10.000 nati
ASL 1 Massa Carrara	1	7,9	3	23,6	4	31,4
ASL 2 Lucca	1	5,5	6	33,1	7	38,6
ASL 3 Pistoia	1	4,9	2	9,7	3	14,6
ASL 4 Prato	-	-	3	12,9	3	12,9
ASL 5 Pisa	1	3,6	7	24,9	8	28,5
ASL 6 Livorno	1	4,1	2	8,3	3	12,4
ASL 7 Siena	2	9,7	5	24,2	7	33,9
ASL 8 Arezzo	-	-	4	16,3	4	16,3
ASL 9 Grosseto	-	-	-	-	-	-
ASL10 Firenze	2	3,1	8	12,5	10	15,6
ASL11 Empoli	-	-	3	14,5	3	14,5
ASL12 Viareggio	1	9,2	7	64,2	8	73,3
Non conosciuta	1		5		6	
Totale Regione	11	3,9	55	19,5	66	23,4

Figura 5.10 - Distribuzione della prevalenza per ASL di residenza – Anno 2013

Figura 5.10bis - Diagramma della prevalenza per ASL di residenza – Anno 2013

Commenti

Per i difetti dell'apparato urinario non sono stati evidenziati scostamenti in eccesso statisticamente significativi rispetto al tasso medio regionale ($P=23,4/10.000$). Non sono stati registrati casi da madri residenti nella ASL di Grosseto (Figure 5.10-5.10bis).

Tabella 5.11 Casi con DC: 13 gruppi per ASL di residenza – Anno 2013

Arti ASL di residenza	IVG		Neonatale e oltre		Totali	
	N°	Prevalenza x 10.000 nati	N°	Prevalenza x 10.000 nati	N°	Prevalenza x 10.000 nati
ASL 1 Massa Carrara	-	-	-	-	-	-
ASL 2 Lucca	1	5,5	10	55,2	11	60,7
ASL 3 Pistoia	1	4,9	2	9,7	3	14,6
ASL 4 Prato	2	8,6	11	47,4	13	56,0
ASL 5 Pisa	1	3,6	5	17,8	6	21,3
ASL 6 Livorno	-	-	4	16,6	4	16,6
ASL 7 Siena	-	-	4	19,4	4	19,4
ASL 8 Arezzo	1	4,1	4	16,3	5	20,3
ASL 9 Grosseto	-	-	2	14,8	2	14,8
ASL10 Firenze	-	-	8	12,5	8	12,5
ASL11 Empoli	2	9,7	1	4,8	3	14,5
ASL12 Viareggio	-	-	4	36,7	4	36,7
Non conosciuta	-	-	2	-	2	-
Totale Regione	8	2,8	57	20,2	65	23,0

Figura 5.11 - Distribuzione della prevalenza per ASL di residenza – Anno 2013

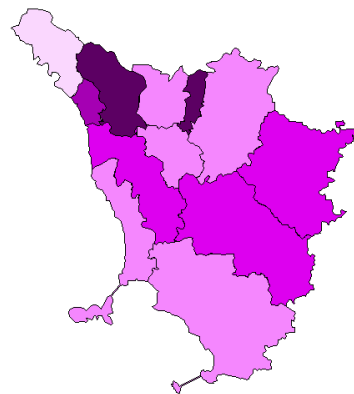
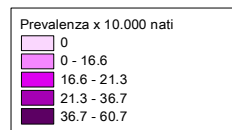
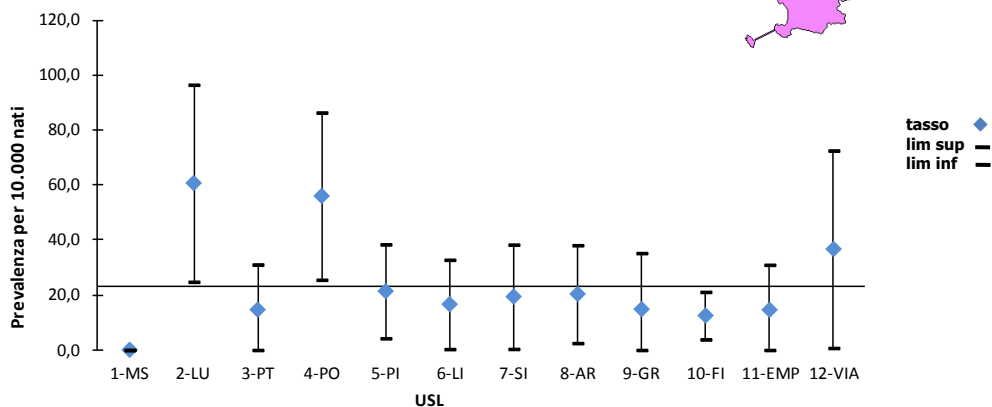


Figura 5.11 bis - Diagramma della prevalenza per ASL di residenza – Anno 2013

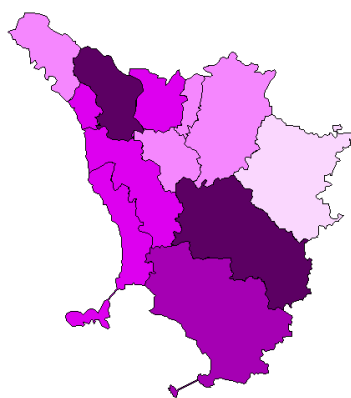
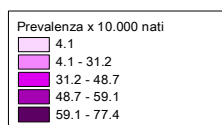
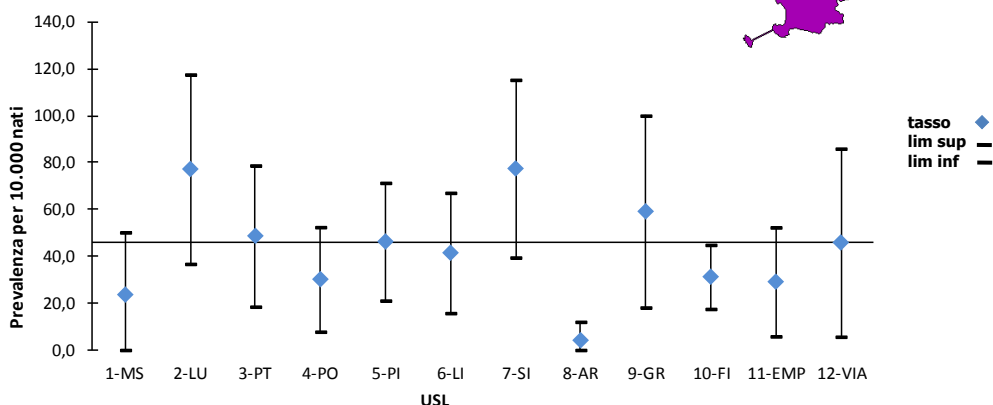


Commenti

Per i difetti a carico degli arti sono stati evidenziati eccessi statisticamente significativi per i casi residenti nelle ASL di Lucca ($P=60,7$ per 10.000) e Prato ($P=56,0$ per 10.000), mentre si osserva una riduzione statisticamente significativa rispetto al tasso medio regionale ($P=23,0$ per 10.000) per i casi residenti nelle ASL di Firenze ($P=12,5$ per 10.000) (Figure 5.11-5.11 bis).

Tabella 5.12 Casi con DC: 13 gruppi per ASL di residenza – Anno 2013

Cromosomi	IVG		Neonatale e oltre		Totali	
	N°	Prevalenza x 10.000 nati	N°	Prevalenza x 10.000 nati	N°	Prevalenza x 10.000 nati
ASL 1 Massa Carrara	1	7,9	2	15,7	3	23,6
ASL 2 Lucca	12	66,2	2	11,0	14	77,2
ASL 3 Pistoia	9	43,8	1	4,9	10	48,7
ASL 4 Prato	5	21,5	2	8,6	7	30,1
ASL 5 Pisa	12	42,7	1	3,6	13	46,2
ASL 6 Livorno	9	37,3	1	4,1	10	41,4
ASL 7 Siena	14	67,8	2	9,7	16	77,4
ASL 8 Arezzo	-	-	1	4,1	1	4,1
ASL 9 Grosseto	8	59,1	-	-	8	59,1
ASL10 Firenze	18	28,1	2	3,1	20	31,2
ASL11 Empoli	6	29,1	-	-	6	29,1
ASL12 Viareggio	3	27,5	2	18,3	5	45,8
Non conosciuta	12		4		16	
Totale Regione	109	38,6	20	7,1	129	45,7

Figura 5.12 - Distribuzione della prevalenza per ASL di residenza – Anno 2013

Figura 5.12bis - Diagramma della prevalenza per ASL di residenza – Anno 2013

Commenti

Per le anomalie cromosomiche non risultano eccessi rispetto al tasso medio regionale ($P=45,7/10.000$) mentre si segnalano riduzioni statisticamente significative per i casi residenti nelle ASL di Arezzo ($P=4,1/10.000$) e Firenze ($P=31,2/10.000$) (Figure 5.12-5.12bis).

Tabella 5.13 Casi con DC: 13 gruppi per ASL di residenza – Anno 2013

Altre ASL di residenza	IVG		Neonatale e oltre		Totali	
	N°	Prevalenza x 10.000 nati	N°	Prevalenza x 10.000 nati	N°	Prevalenza x 10.000 nati
ASL 1 Massa Carrara	-	-	10	78,6	10	78,6
ASL 2 Lucca	-	-	11	60,7	11	60,7
ASL 3 Pistoia	-	-	6	29,2	6	29,2
ASL 4 Prato	-	-	3	12,9	3	12,9
ASL 5 Pisa	1	3,6	30	106,7	31	110,3
ASL 6 Livorno	-	-	10	41,4	10	41,4
ASL 7 Siena	-	-	2	9,7	2	9,7
ASL 8 Arezzo	-	-	7	28,4	7	28,4
ASL 9 Grosseto	-	-	2	14,8	2	14,8
ASL10 Firenze	-	-	12	18,7	12	18,7
ASL11 Empoli	-	-	4	19,4	4	19,4
ASL12 Viareggio	1	9,2	8	73,3	9	82,5
Non conosciuta	1		3		4	
Totale Regione	3	1,1	108	38,3	111	39,3

Figura 5.13 - Distribuzione della prevalenza per ASL di residenza – Anno 2013

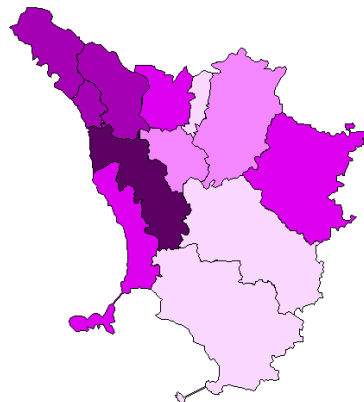
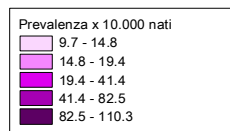
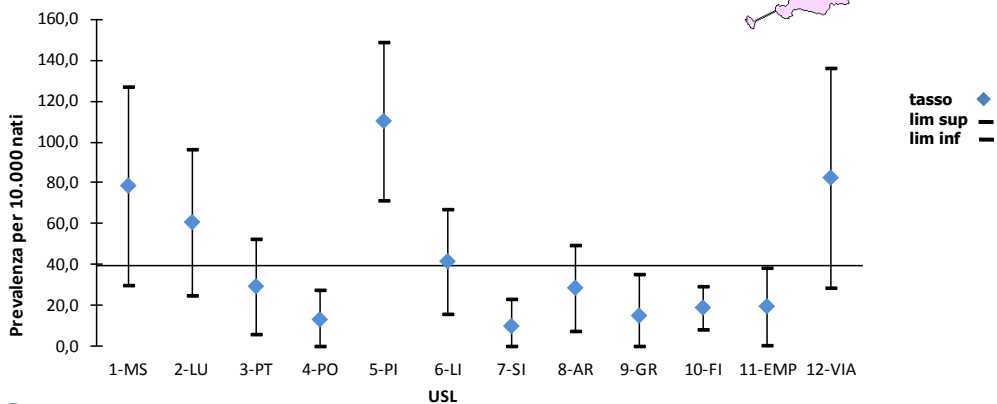


Figura 5.13bis - Diagramma della prevalenza per ASL di residenza – Anno 2013



Commenti

Per l'eterogeneo gruppo delle "altre anomalie" si osservano eccessi statisticamente significativi rispetto alla media regionale ($P=39,3/10.000$) per i casi residenti nella ASL di Pisa ($P=110,3/10.000$), mentre risultano scostamenti in difetto nelle ASL di Prato ($P=12,9/10.000$), Siena ($P=9,7/10.000$), Grosseto ($P=14,8/10.000$), Firenze ($P=18,7/10.000$) ed Empoli ($P=19,4/10.000$) (Figure 5.13-5.13bis).

SORVEGLIANZA DEI DIFETTI CONGENITI: CONFRONTI CON TASSI DI RIFERIMENTO

Nella Tabella 6 vengono presentati i casi (nati e IVG) secondo 30 difetti specifici selezionati per la sorveglianza. Sono state escluse dalla tabulazione le morti fetali (nati morti e aborti spontanei) con età gestazionale inferiore a 20 settimane.

E' riportato il confronto tra la frequenza osservata, rispetto a quanto atteso nello stesso periodo, sulla base dei tassi di prevalenza specifici calcolati su 119.395 nati nel periodo 2004-2007 (*baseline*).

Tabella 6 Casi con 30 difetti congeniti specifici – Anno 2013

Difetti Congeniti	IVG		Neonatale		Totali		N° O/A	p	
	N°	Prevalenza x 10.000 nati	N°	Prevalenza x 10.000 nati	N°	Prevalenza x 10.000 nati			N° Attesi
Anencefalia	7	2,5	-	-	7	2,5	5,2	1,3	n.s.
Encefalocele	4	1,4	-	-	4	1,4	2,1	1,9	n.s.
Spina bifida	10	3,5	1	0,4	11	3,9	8,3	1,3	n.s.
Idrocefalia	5	1,8	1	0,4	6	2,1	9,5	0,6	n.s.
Microcefalia	-	-	1	0,4	1	0,4	1,9	0,53	n.s.
Oloprosencefalia	5	1,8	-	-	5	1,8	4,5	1,1	n.s.
Anoftalmia/Microftalmia	-	-	2	0,7	2	0,7	2,1	0,9	n.s.
Anotia	-	-	1	0,4	1	0,4	0,5	2,1	n.s.
Trasposizione Grossi Vasi	-	-	5	1,8	5	1,8	7,1	0,7	n.s.
Tetralogia di Fallot	4	1,4	5	1,8	9	3,2	7,8	1,2	n.s.
Cuore sinistro ipoplasico	4	1,4	4	1,4	8	2,8	6,2	1,3	n.s.
Coartazione aortica	-	-	1	0,4	1	0,4	7,3	0,1	<0,05
Palatoschisi	-	-	14	5,0	14	5,0	10,2	1,38	n.s.
Labio +/- palatoschisi	3	1,1	11	3,9	14	5,0	13,0	1,1	n.s.
Atresia esofagea	-	-	9	3,2	9	3,2	6,2	1,5	n.s.
Atresia stenosi duodenale	-	-	2	0,7	2	0,7	1,0	2,08	n.s.
Atr. sten. altre parti tenue	-	-	-	-	-	-	3,1	-	n.s.
Atresia stenosi ano-rettale	1	0,4	5	1,8	6	2,1	5,9	1,0	n.s.
Ernia diaframmatica	-	-	3	1,1	3	1,1	5,0	0,6	n.s.
Gastroschisi	-	-	2	0,7	2	0,7	3,6	0,6	n.s.
Onfalocele	5	1,8	1	0,4	6	2,1	5,4	1,1	n.s.
Agenesia renale bilaterale	1	0,4	-	-	1	0,4	1,9	0,5	n.s.
Estr. vescica e/o epispadia	-	-	-	-	-	-	1,4	-	n.s.
Ipospadi	-	-	38	13,5	38	13,5	58,1	0,7	<0,05
Sesso indeterminato	-	-	-	-	-	-	1,9	-	n.s.
Riduzione arti	7	2,5	9	3,2	16	5,7	15,3	1,0	n.s.
Polidattilia	1	0,4	20	7,1	21	7,4	20,6	1,02	n.s.
Trisomia 21	67	23,7	15	5,3	82	29,1	46,8	1,8	<0,001
Trisomia 13	4	1,4	1	0,4	5	1,8	5,2	1,0	n.s.
Trisomia 18	17	6,0	2	0,7	19	6,7	9,0	2,1	<0,01

Attesi calcolati sulla base dei tassi di prevalenza specifici osservati su 119.395 nati nel periodo 2004-2007 (*baseline*)

O/A = rapporto tra casi osservati e casi attesi sulla base dei tassi *baseline*

p = probabilità secondo Poisson

Commenti

L'impatto dell'interruzione della gravidanza a seguito di diagnosi prenatale di difetto congenito risulta particolarmente rilevante per i casi di *anencefalia*, *encefalocele* e *agenesia renale bilaterale* in cui le IVG rappresentano il totale dei casi, *spina bifida* (10/11=90,9%), *trisomia 18* (17/19=89,5%), *idrocefalo* e *onfalocele* (5/6=83,3%), *trisomia 21* (67/82=81,7%), e *trisomia 13* (4/5=80,0%), *cuore sinistro ipoplasico* (4 su 8 casi totali=50,0%).

Dal confronto dei valori di prevalenza osservati in Toscana nel 2013 rispetto a quanto atteso sulla base dei tassi di prevalenza specifici osservati dal RTDC nel periodo 2004-2007, su 119.395 nati sorvegliati, sono emersi eccessi statisticamente significativi per *trisomia 21* (82 casi osservati rispetto a 46,8 casi attesi, $p < 0,001$) e *trisomia 18* (19 casi osservati vs 9,0 casi attesi, $p < 0,01$). Si segnalano scostamenti significativi in difetto per *ipospadia* (38 casi osservati vs 58,1 casi attesi, $p < 0,05$) e *coartazione aortica* (1 caso osservato vs 7,3 casi attesi, $p < 0,05$).

Si segnalano eccessi, pur se non statisticamente significativi, con rapporti osservato/atteso (O/A) superiori all'unità, per i seguenti difetti: *anencefalia*, *encefalocele*, *spina bifida*, *oloprosencefalia*, *anotia*, *tetralogia Fallot*, *cuore sinistro ipoplasico*, *palatoschisi*, *labio+-palatoschisi*, *atresia/stenosi esofagea*, *atresia/stenosi duodeno*, *onfalocele* e *polidattilia*.

Riduzioni, anche se non statisticamente significative, rispetto al valore *baseline*, con valori O/A inferiori all'unità, sono state osservate per *idrocefalo*, *microcefalia*, *anoftalmia/microftalmia*, *trasposizione grossi vasi*, *ernia diaframmatica*, *gastroschisi* e *agenesia renale bilaterale*.

Non sono stati segnalati casi per *atresia esofagea*, *altre parti tenue* rispetto ai 3,1 casi attesi, per *estrofia vescica* e *lo epispadia* vs 1,4 casi attesi e per sesso *indeterminato* (0 casi osservati vs 1,9 casi attesi).

SORVEGLIANZA DEI DIFETTI CONGENITI: ANALISI PER L'INDIVIDUAZIONE DI CLUSTER E TREND

Nelle Tabelle 7.1 "Sorveglianza sui sottogruppi EUROCAT: *cluster* per data di concepimento" e 7.2 "Sorveglianza sui sottogruppi EUROCAT: *trend* per data di concepimento" sono riportati i risultati della sorveglianza epidemiologica per data di concepimento sui sottogruppi di difetti considerati da EUROCAT.

Per l'analisi dei *cluster* è stato utilizzato il periodo 01/01/2009–31/03/2013, mentre per il *trend* il periodo considerato, analogamente a quanto effettuato a livello centrale, è più lungo (01/01/2004–31/03/2013).

Per omogeneità di confronto con i dati europei sono stati esclusi dalla tabulazione i casi toscani con anomalie minori isolate (riportate in Allegato C), così come le morti fetali di età gestazionale inferiore a 20 settimane.

Il test statistico utilizzato per l'individuazione di *cluster* è la tecnica della finestra mobile (*scan*) che si basa su una finestra temporale di lunghezza w che scorre in continuo sul



periodo totale T , traslando di volta in volta di una unità di tempo, alla ricerca del numero massimo n di eventi che cadono all'interno della finestra. Il confronto di n con un valore soglia di riferimento, calcolato sulla base del numero totale di eventi N osservato nel periodo T , sotto l'ipotesi nulla di una distribuzione uniforme, consente di individuare addensamenti non casuali di eventi nel tempo.

Nella Tabella 7.1 per ogni sottogruppo di difetti è riportato il numero di casi che hanno determinato addensamenti non casuali temporali, la data iniziale e finale del *cluster* e la relativa durata, il numero di casi attesi, la probabilità statistica e il numero di casi validi per l'analisi.

Per l'individuazione di *trend* è stato utilizzato il test χ^2 per il trend. Nella Tabella 7.2 per ogni sottogruppo di difetti, in caso di individuazione di un *trend*, è riportato il numero di casi per anno, il numero di casi totali nel periodo 2004-2013, il valore del χ^2 , l'andamento (crescente o decrescente o eterogeneo) del *trend*, e la probabilità statistica.

Tabella 7.1 Sorveglianza sui sottogruppi EUROCAT: cluster per data di concepimento (01/01/09 – 31/03/13)

Anomalia	Casi	Data Inizio	Data Fine	Durata (gg)	Casi attesi	Probabilità	Casi validi
Sistema nervoso							
Difetti Tubo Neurale						No cluster	88
Anecefalia						No cluster	32
Encefalocele						No cluster	11
Spina Bifida						No cluster	45
Idrocefalia						No cluster	42
Microcefalia						No cluster	7
Arinencefalia/Oloprosencefalia						No cluster	9
Occhio							
Anoftalmia/Microftalmia						pochi casi (<7)	8
Anoftalmia						pochi casi (<7)	2
Cataratta congenita						No cluster	10
Glaucoma congenito						pochi casi (<7)	1
Orecchio, faccia e collo							
Anotia						pochi casi (<7)	4
Cardiopatie congenite							
Cardiopatie severe						No cluster	182
Tronco arterioso comune						pochi casi (<7)	2
Ventricolo destro a doppia uscita						No cluster	11
Trasposizione dei grossi vasi (completa)						No cluster	33
Ventricolo unico						No cluster	7
Difetti setto ventricolare						No cluster	541
Difetti setto atriale						No cluster	106
Difetti setto atrioventricolare						No cluster	23
Tetralogia di Fallot						No cluster	31
Atresia e stenosi tricuspide						pochi casi (<7)	6
Anomalia di Ebstein						No cluster	2
Stenosi valvola polmonare						No cluster	28
Atresia valvola polmonare						No cluster	13
Atresia/stenosi valvola aortica						No cluster	10
Anomalie valvola mitrale						No cluster	8
Cuore sinistro ipoplasico						No cluster	32
Cuore destro ipoplasico						pochi casi (<7)	4
Coartazione dell'aorta						No cluster	19
Atresia aortica/interruzione arco aortico						pochi casi (<7)	2
Ritorno venoso polmonare anomalo totale						pochi casi (<7)	3
Dotto arterioso pervio in bambini a termine - ≥ 37 sett	5	12/12/12	31/01/13	51	0,49	0,024	15
Respiratorio							
Atresia coane						No cluster	7
Malformazione cistica adenomatosa polmone						pochi casi (<7)	5
Palato-labbro							
Palatoschisi						No cluster	39
Labioschisi con o senza palatoschisi						No cluster	60
Digerente							
Atresia esofagea con o senza fistola						No cluster	29
Atresia/stenosi duodenale						No cluster	8
Atresia/stenosi di altre parti dell'intestino tenue						No cluster	17
Atresia/stenosi ano-rettale						No cluster	20
Malattia di Hirschsprung						No cluster	6
Atresia dei dotti biliari						pochi casi (<7)	1
Pancreas anulare						pochi casi (<7)	1
Ernia diaframmatica						No cluster	30

Tabella 7.1 Sorveglianza sui sottogruppi EUROCAT: cluster per data di concepimento (01/01/09 – 31/03/13)

Anomalia	Casi	Data Inizio	Data Fine	Durata (gg)	Casi attesi	Probabilità	Casi validi
Difetti parete addominale							
Gastroschisi						nessun caso	-
Onfalocele						No cluster	19
Urinario							
Agenesia renale bilaterale+Sindrome di Potter						No cluster	7
Displasia renale						No cluster	45
Idronefrosi congenita						No cluster	86
Estrofia vescica e/o epispadia						nessun caso	-
Valvola uretrale posteriore e/o Prune-Belly						No cluster	7
Genitale							
Ipospadi						No cluster	218
Sesso indeterminato						No cluster	10
Arti							
Riduzione arti						No cluster	62
Riduzione arti superiori						nessun caso	-
Riduzione arti inferiori						nessun caso	-
Assenza completa arto						nessun caso	-
Dislocazione displasia anca						No cluster	24
Polidattilia						No cluster	101
Sindattilia						No cluster	47
Displasia scheletrica						No cluster	19
Muscoloscheletrico							
Craniosinostosi						No cluster	11
Costrizione bande amniotiche						nessun caso	-
Cromosomiche							
Trisomia 21						No cluster	343
Trisomia 13						No cluster	22
Trisomia 18						No cluster	85
Sindrome di Turner						No cluster	26
Sindrome di Klinefelter						No cluster	15
Altre malformazioni/sindromi							
Situs inversus						No cluster	10
Gemelli congiunti						pochi casi (<7)	1
Malattie della pelle						No cluster	11
Sindrome Feto-alcolica						nessun caso	-
Sindrome da acido valproico						nessun caso	-
Malformazioni da infezione materna						pochi casi (<7)	2

Commenti

Relativamente alla sorveglianza effettuata per data di concepimento nel periodo 01/01/2009-31/03/2013 sui sottogruppi utilizzati da EUROCAT, si segnala un cluster statisticamente significativo per il *dotto arterioso pervio in bambini a termine* con cinque casi che sono stati osservati nel periodo compreso tra il 12 dicembre 2012 ed il 31 gennaio 2013 ($p=0,024$).

Tabella 7.2 Sorveglianza sui sottogruppi EUROCAT: trend per data di concepimento (01/01/04 – 31/03/13)

Anomalia	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	Totale	χ^2	Trend	p
Nati residenti in Toscana	28.935	29.421	30.109	30.930	31.119	30.558	30.919	30.181	30.015	28.214	300.401			
Sistema nervoso														
Difetti Tubo Neurale	16	16	14	19	17	16	16	26	18	21	179			
Anencefalia	1	7	11	3	5	6	3	6	12	7	61			
Encefalocele	1	3	1	4	3	2	3	3	1	4	25			
Spina Bifida	14	6	2	12	9	8	10	17	5	10	93			
Idrocefalia	8	7	11	7	5	8	12	12	13	5	88			
Microcefalia	2	1	4	1	1	2	2	1	2	1	17			
Arimencefalia/oloprosencefalia	4	2	0	4	0	2	3	3	0	4	22			
Occhio														
Anofalimia/microftalmia	2	1	3	3	2	1	2	1	2	2	19			
Anofalimia	0	0	2	0	0	0	0	0	1	1	4			
Cataratta congenita	3	1	11	5	7	3	4	3	0	2	39			
Glaucoma congenito	2	2	2	0	0	3	1	0	0	0	10			
Orecchio, faccia e collo														
Anotia	1	1	0	0	2	2	2	0	1	1	10			
Cardiopatie congenite														
Cardiopatie severe	44	32	47	43	52	43	60	42	33	37	433			
Tronco arterioso comune	0	1	1	1	1	0	1	1	0	0	6			
Trasposizione dei grossi vasi (completa)	9	4	10	8	12	10	14	8	3	5	83			
Ventricolo destro a doppia uscita	1	0	5	2	9	6	2	5	2	0	32			
Ventricolo unico	2	2	2	0	2	1	2	1	2	2	16			
Difetti setto ventricolare	124	117	126	90	116	120	141	135	125	109	1.203			
Difetti setto atriale	42	15	24	10	13	21	27	26	28	18	224			
Difetti setto atrioventricolare	3	1	2	4	6	4	4	5	7	8	44			
Tetralogia di Fallot	6	6	11	8	8	3	10	6	7	9	74			
Atresia e stenosi tricuspidi	2	1	1	1	0	3	1	2	0	1	12			
Anomalia di Ebstein	4	0	0	0	1	0	0	0	0	2	7			
Stenosi valvola polmonare	6	4	5	3	7	6	9	5	5	5	55			
Atresia valvola polmonare	0	3	1	4	7	2	1	6	3	2	29			
Atresia/stenosi valvola aortica	2	1	1	1	1	0	3	2	3	2	16			
Anomalia valvola mitrale	0	1	2	2	1	3	1	1	3	1	15			
Cuore sinistro ipoplasico	6	7	6	6	6	8	11	4	5	7	66			
Cuore destro ipoplasico	2	0	0	0	0	1	1	1	1	0	6			
Coarctazione dell'aorta	7	5	8	9	5	7	10	5	3	1	60			
Atresia aortica/interruzione arco aortico	0	1	1	0	0	0	0	0	2	0	4			

Tabella 7.2 Sorveglianza sui sottogruppi EUROCAT: trend per data di concepimento (01/01/04 – 31/03/13)

Anomalia	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	Totale	χ^2	Trend	p
Nati residenti in Toscana	28.935	29.421	30.109	30.930	31.119	30.558	30.919	30.181	30.015	28.214	300.401			
Cardiopatie congenite														
Ritorno venoso polmonare anomalo totale	2	0	1	0	0	1	2	0	0	1	7			
Dotto arterioso pervio ≥ 37 sett.	2	11	1	2	5	2	2	2	4	7	38			
Respiratorio														
Atresia coanale	1	0	3	2	0	5	1	1	2	1	16			
Malf. ne cistica adenomatosa polmone	1	0	0	1	0	0	4	0	1	0	7			
Palato-labbro														
Labioschisi con o senza palatoschisi	12	17	15	9	16	24	12	9	17	14	145			0,010
Palatoschisi	14	12	5	11	9	14	5	8	11	13	102			
Digerente														
Atresia esofagea con o senza fistola	9	8	5	2	7	11	7	4	5	9	67			
Atresia/stenosi del duodeno	1	1	1	0	2	2	2	2	1	1	13			
Atresia/stenosi altre parti intestino tenue	2	2	4	4	3	3	6	4	6	0	34			
Atresia/stenosi ano-rettale	13	5	3	3	6	10	7	1	4	5	57			
Malattia di Hirschprung	0	2	0	0	0	2	2	2	2	0	10			
Atresia dei dotti biliari	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1			
Pancreas anulare	0	0	0	1	2	1	1	0	0	0	5			
Ernia diaframmatica	8	0	7	3	5	7	11	5	9	3	58			
Difetti parete addominale														
Gastroschisi	0	5	0	7	0	4	0	8	0	0	24			
Onfalocelo	3	4	4	7	6	4	4	5	3	4	44			
Urinario														
Agenesia renale bilaterale + S. Porter	2	3	1	2	5	0	3	4	1	1	22			
Displasia renale	4	7	3	5	6	13	12	8	14	6	78	5,802	crescente	0,016
Idronefrosi congenita	21	34	21	20	27	24	19	12	23	24	225			
Estrofia vescica e/o epispadia	1	1	1	3	1	1	0	0	0	0	8			
Valvola uretrale posteriore e/o Prune-Belly	1	1	2	2	1	4	1	2	3	0	17			
Genitale														
Ipospadia	71	44	66	63	50	50	75	44	43	38	544	7,977	decrecente	0,005
Sesso indeterminato	0	1	4	3	4	1	3	4	2	0	22			
Arti														
Riduzione arti	21	14	14	13	11	14	19	12	15	14	147			
Piede torto-equinovaro	21	14	16	11	15	14	5	7	4	11	118	13,100	decrecente	<0,001
Dislocazione e/o displasia anca	6	5	4	7	5	2	7	6	3	6	51			
Polidattilia	21	21	21	23	17	29	23	25	21	20	221			

Tabella 7.2 Sorveglianza sui sottogruppi EUROCAT: trend per data di concepimento (01/01/04 – 31/03/13)

Anomalia	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	Totale	χ^2	Trend	p
Nati residenti in Toscana	28.935	29.421	30.109	30.930	31.119	30.558	30.919	30.181	30.015	28.214	299.863			
Arti														
Sindattilia	15	15	16	16	17	14	12	10	11	10	136			
Displasia scheletrica	4	3	7	3	3	7	5	7	4	4	47			
Cromosomiche														
Trisomia 21	57	41	55	45	58	74	79	78	86	82	655	28,823	crescente	<0,001
Trisomia 13	7	1	10	4	6	6	5	3	4	5	51			
Trisomia 18	11	8	6	13	15	15	19	18	24	19	148	14,559	crescente	<0,001
Sindrome di Turner	3	1	5	10	6	5	6	11	1	9	57			
Sindrome di Klinefelter	6	8	4	1	5	3	4	6	3	2	42			
Altre malformazioni/sindromi														
Craniostosi	0	2	3	1	5	2	2	2	5	1	23			
Costrizione bande amniotiche	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0	2			
Situs inversus	1	1	1	1	2	2	2	3	2	3	18			
Gemelli congiunti	0	0	1	0	0	0	1	0	0	0	2			
Malattie della pelle	14	2	0	2	3	1	4	3	2	2	33			
VATER/VACTEL	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1			
Vascular disruption anomalies	27	9	16	19	14	13	25	15	18	8	164			
Lateral anomalies	1	2	3	2	4	3	2	3	2	3	25			
Sindrome Feto-alcolica	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1			
Sindrome da Acido Valproico	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0			
Malformazioni da infezione materna	0	0	1	1	0	0	0	0	1	1	4			

Commenti

Relativamente all'analisi per il *trend* riportata in tabella 7.2, nel periodo complessivo 2004-2013 emergono *trend* crescenti per *displasia renale*, *trisomia 21* e *trisomia 18*.

Relativamente ai difetti che sono risultati in aumento sono state effettuate analisi specifiche per la verifica dei casi registrati (conferma e accuratezza della diagnosi, eventuali segnalazioni multiple dello stesso caso, verifica della residenza entro regione) e per la definizione dei metodi diagnostici e della modalità di registrazione.

La prevalenza media osservata in Toscana nel periodo 2004-2013 per la *trisomia 21* risulta sovrapponibile al dato medio EUROCAT 2003-2012 su 7.987.829 nati sorvegliati ($21,80 \times 10,000$ vs $21,41 \times 10,000$), mentre la prevalenza toscana 2013 risulta superiore al dato EUROCAT 2012 (ultimo dato europeo disponibile per il confronto) ($29,1 \times 10,000$ vs $22,97 \times 10,000$).

Per quanto riguarda la *trisomia 18* la prevalenza media osservata in Toscana nel periodo 2004-2013 risulta sovrapponibile al dato medio EUROCAT 2003-2012 ($4,93 \times 10,000$ vs $4,96 \times 10,000$), mentre la prevalenza osservata nell'anno 2013 risulta superiore a quella EUROCAT 2012 (ultimo dato di confronto disponibile) ($6,73 \times 10,000$ vs $5,99 \times 10,000$). L'aumento di prevalenza osservato per queste anomalie potrebbe essere dovuto all'inclusione delle U.O. di Genetica Medica nella rete di rilevazione del RTDC a partire dall'anno 2010. Ciò può avere determinato, oltre ad un miglioramento della qualità del dato raccolto, anche un aumento dei casi registrati con anomalie cromosomiche.

Al fine di fornire una chiara interpretazione degli incrementi osservati si ritiene opportuno prolungare il periodo di sorveglianza per confermare o meno questi andamenti.

CONFRONTI EUROCAT-RTDC

La Tabella 8 riporta il confronto per alcuni gruppi di difetti, distribuiti per tipo di nascita, dei casi rilevati nel network europeo EUROCAT rispetto ai casi osservati nel 2013 nel registro toscano. Come già segnalato, a causa del mancato aggiornamento del database centrale di EUROCAT per l'anno 2013, i confronti con i dati europei vengono effettuati sui dati di prevalenza al 31 dicembre 2012. Per omogeneità di confronto con i dati europei sono stati esclusi dalla tabulazione i casi toscani con anomalie minori isolate (riportate in Allegato C) e le morti fetali di età gestazionale inferiore a 20 settimane.

Tabella 8 Confronto EUROCAT e RTDC tra gruppi di difetti – Anno 2013

Gruppi di difetti	EUROCAT [^]				RTDC				p
	Nati	IVG	Totale	Prevalenza x 10.000 nati	Nati	IVG	Totale	Prevalenza x 10.000 nati	
Sistema nervoso	663	723	1.386	24,12	8	35	43	15,24	***
Difetto tubo neurale (DTN)	144	425	569	9,90	1	21	22	7,80	
Occhio	152	8	160	2,78	5	-	5	1,77	
Orecchio, faccia e collo	73	7	80	1,39	4	-	4	1,42	
Cardiovascolare	3.302	416	3.718	64,70	171	15	186	65,92	
Cardiopatie severe	928	239	1.167	20,31	32	10	42	14,89	*
Difetto interventricolare	1.580	112	1.692	29,44	112	3	115	40,76	**
Respiratorio	303	121	424	7,38	1	3	4	1,42	***
Palato-Labbro	696	68	764	13,30	25	3	28	9,92	
Digerente	802	122	924	16,08	31	2	33	11,70	*
Atresia esofagea +/-fistola	131	7	138	2,40	9	-	9	3,19	
Parete addominale	235	170	405	7,05	3	5	8	2,84	**
Urinario	1.353	257	1.610	28,02	55	11	66	23,39	*
Displasia renale	212	71	283	4,92	4	2	6	2,13	*
Genitali	991	51	1.042	18,13	43	0	43	15,24	
Ipospadi	816	7	823	14,32	38	0	38	13,47	
Arti	1.926	253	2.179	37,92	57	8	65	23,04	***
Riduzione arti	196	88	284	4,94	9	7	16	5,67	
Polidattilia	445	25	470	8,18	20	1	21	7,44	
Anomalie cromosomiche	963	1.324	2.287	39,80	20	109	129	45,72	
Trisomia 21	591	729	1.320	22,97	15	67	82	29,06	
Sindromi genetiche + microdelezione	191	52	243	4,23	4	2	6	2,13	

[^] su 574.635 nati sorvegliati; p = probabilità secondo Poisson; * <0,05; **<0,01; *** <0,001

Nota: EUROCAT dati 2012; RTDC dati 2013

Commenti

Dal confronto sono emerse numerose differenze statisticamente significative. In particolare, le prevalenze toscane risultano significativamente inferiori per i seguenti gruppi/sottogruppi: *sistema nervoso*, *cardiopatie severe*, *respiratorio*, *digerente*, *parete addominale*, *urinario*, *displasia renale* e *arti*.



Risultano invece in eccesso, rispetto a quanto osservato in Europa, i *difetti del setto interventricolare*. L'eccesso segnalato per questi ultimi potrebbe essere la conseguenza di una maggiore inclusione di difetti lievi, soggetti a chiusura spontanea.

DATI SULLA DIAGNOSI PRENATALE

Le Tabelle 9.1-9.18 sono basate sui dati forniti dai registri europei relativamente al periodo 2008-2012 e disponibili sul sito web di EUROCAT nella sezione “PRENATAL SCREENING & DIAGNOSIS” Prenatal Detection Rates. I 25 registri riportati nelle tabulazioni sono stati selezionati sulla base della disponibilità di almeno l'80% dell'informazione sulla diagnosi prenatale.

I dati del RTDC, aggiornati al periodo 2009-2013, sono riportati separatamente rispetto al complesso dei dati europei 2008-2012 e commentati in ciascuna tabella.

I difetti che sono stati selezionati da EUROCAT, escludendo le morti fetali inferiori a 20 settimane e i casi cromosomici (ad eccezione del gruppo complessivo delle anomalie cromosomiche e delle trisomie specifiche), sono i seguenti: *anencefalia, spina bifida, idrocefalia, labio+-palatoschisi, trasposizione dei grossi vasi, cuore sinistro ipoplasico, agenesia renale bilaterale, ernia diaframmatica, gastroschisi, onfalocele, valvola uretrale posteriore e/o Prune Belly, difetti di riduzione degli arti, piede torto-talipe equinovaro, cromosomiche, trisomia 21, sindrome di Patau/trisomia 13, sindrome di Edward/trisomia 18.*

Quando il numero dei casi segnalati da un registro risultava inferiore a 5, i relativi dati riportati in tabella sono stati soppressi, nel rispetto della privacy individuale.

Tabella 9.1 Diagnosi prenatale nei registri EUROCAT

Casi totali	Popolazione	Casi	Prevalenza	Diagnosi
REGISTRI		totali	x 10.000 nati	Prenatale (%)
French West Indies (France)	42.221	653	154,66	454 (69,5)
Wessex (UK)	154.250	2.349	152,29	1.527 (65,0)
Paris (France)	133.390	3.379	253,32	1.906 (56,4)
East Midlands & South Yorkshire (UK)	376.591	6.217	165,09	3.079 (49,5)
Northern England (UK)	169.647	3.066	180,73	1.469 (47,9)
Isle de la Reunion (France)	72.526	1.804	248,74	864 (47,9)
Thames Valley (UK)	154.978	2.632	169,83	1.220 (46,4)
Vaud (Switzerland)	40.037	1.167	291,48	507 (43,4)
Hainaut (Belgium)	64.724	1.255	193,90	522 (41,6)
Wales (UK)	178.258	5.245	294,24	2.004 (38,2)
Basque Country (Spain)	84.927	1.855	218,42	703 (37,9)
Tuscany (Italy)	152.792	2.655	173,77	961 (36,2)
Odense (Denmark)	25.109	616	245,33	219 (35,6)
S Portugal	76.791	627	81,65	216 (34,4)
N Netherlands (NL)	87.415	1.985	227,08	654 (32,9)
Ukraine	125.326	2.997	239,14	929 (31,0)
Emilia Romagna (Italy)	207.225	4.043	195,10	1.040 (25,7)
SE Ireland	39.013	444	113,81	111 (25,0)
Malta	16.755	359	214,26	84 (23,4)
Saxony-Anhalt (Germany)	86.196	2.422	280,99	558 (23,0)
Valencia Region (Spain)	212.353	4.179	196,79	903 (21,6)
Zagreb (Croatia)	39.341	678	172,34	144 (21,2)
Norway	310.634	7.246	233,26	1.498 (20,7)
Mainz (Germany)	12.770	511	400,16	95 (18,6)
Cork and Kerry (Ireland)	51.923	1.020	196,44	180 (17,6)
Hungary	375.769	13.064	347,66	1.475 (11,3)
Totale	3.288.056	72.468	220,20	23.322 (32,2)

Fonte: EUROCAT Website Database: <http://www.eurocat-network.eu/PRENATALSREENINGAndDIAGNOSIS>; * <5 casi

Tuscany (Italy) – periodo 2009-2013	149.887	2.554	170,40	939 (36,8)
--	----------------	--------------	---------------	-------------------

Commenti

Sui 2.554 casi complessivi (escluse le anomalie cromosomiche) trasmessi al Registro Centrale EUROCAT, si osserva una percentuale di casi diagnosticati in epoca prenatale pari al 36,8%, superiore al valore medio europeo del 32,2% (range: valore minimo 11,3% nel registro Hungary, valore massimo 69,5% nel registro French West Indies (France)).

Tabella 9.2 Diagnosi prenatale nei registri EUROCAT

Anencefalia	Popolazione	Casi	Prevalenza	Diagnosi
REGISTRI				
Basque Country (Spain)	84.927	40	4,71	40 (100,0)
Cork and Kerry (Ireland)	51.923	22	4,24	22 (100,0)
French West Indies (France)	42.221	14	3,32	14 (100,0)
Mainz (Germany)	12.770	5	3,92	5 (100,0)
Malta	16.755	6	3,58	6 (100,0)
N Netherlands (NL)	87.415	31	3,55	31 (100,0)
Northern England (UK)	169.647	101	5,95	101 (100,0)
Odense (Denmark)	25.109	9	3,58	9 (100,0)
Paris (France)	133.390	64	4,80	64 (100,0)
S Portugal	76.791	12	1,56	12 (100,0)
Saxony-Anhalt (Germany)	86.196	14	1,62	14 (100,0)
Thames Valley (UK)	154.978	84	5,42	84 (100,0)
Tuscany (Italy)	152.792	32	2,09	32 (100,0)
Ukraine	125.326	78	6,22	78 (100,0)
Vaud (Switzerland)	40.037	13	3,25	13 (100,0)
East Midlands & South Yorkshire (UK)	376.591	178	4,73	177 (99,4)
Wales (UK)	178.258	91	5,10	90 (98,9)
Wessex (UK)	154.250	89	5,77	88 (98,9)
Isle de la Reunion (France)	72.526	65	8,96	64 (98,5)
Hainaut (Belgium)	64.724	28	4,33	27 (96,4)
Norway	310.634	97	3,12	91 (93,8)
Valencia Region (Spain)	212.353	50	2,35	46 (92,0)
Emilia Romagna (Italy)	207.225	42	2,03	38 (90,5)
Zagreb (Croatia)	39.341	9	2,29	8 (88,9)
Hungary	375.769	68	1,81	59 (86,8)
SE Ireland	39.013	11	2,82	9 (81,8)
Totale	3.290.961	1.253	3,81	1.222 (97,5)

Fonte: EUROCAT Website Database: <http://www.eurocat-network.eu/PRENATALSCREENINGAndDIAGNOSIS>; * <5 casi

Tuscany (Italy) – periodo 2009-2013	149.887	34	2,27	34 (100,0)
--	----------------	-----------	-------------	-------------------

Commenti

Tutti i 34 casi con *anencefalia* registrati in Toscana sono stati diagnosticati in epoca prenatale. La corrispondente percentuale per il complesso dei registri europei è pari a 97,5% (il valore minimo dell'81,8% è stato rilevato nel registro SE (Ireland)).

Tabella 9.3 Diagnosi prenatale nei registri EUROCAT

Spina bifida	Popolazione	Casi	Prevalenza	Diagnosi
REGISTRI				
Odense (Denmark)	25.109	20	8,0	20 (100,0)
Paris (France)	133.390	61	4,6	58 (95,1)
N Netherlands (NL)	87.415	39	4,5	37 (94,9)
Wessex (UK)	154.250	76	4,9	72 (94,7)
Wales (UK)	178.258	114	6,4	107 (93,9)
Northern England (UK)	169.647	107	6,3	100 (93,5)
Isle de la Reunion (France)	72.526	71	9,8	65 (91,5)
Tuscany (Italy)	152.792	50	3,3	45 (90,0)
Hainaut (Belgium)	64.724	19	2,9	17 (89,5)
Thames Valley (UK)	154.978	82	5,3	73 (89,0)
East Midlands & South Yorkshire (UK)	376.591	207	5,5	180 (87,0)
Vaud (Switzerland)	40.037	19	4,7	16 (84,2)
Ukraine	125.326	120	9,6	99 (82,5)
Saxony-Anhalt (Germany)	86.196	50	5,8	41 (82,0)
French West Indies (France)	42.221	17	4,0	100 (81,6)
Norway	310.634	139	4,5	109 (78,4)
Mainz (Germany)	12.770	9	7,0	7 (77,8)
Basque Country (Spain)	84.927	39	4,6	30 (76,9)
SE Ireland	39.013	21	5,4	16 (76,2)
Emilia Romagna (Italy)	207.225	50	2,4	37 (74,0)
Valencia Region (Spain)	212.353	47	2,2	33 (70,2)
Hungary	375.769	147	3,9	96 (65,3)
S Portugal	76.791	15	2,0	9 (60,0)
Cork and Kerry (Ireland)	51.923	22	4,2	11 (50,0)
Malta	16.755	9	5,4	*
Zagreb (Croatia)	39.341	6	1,5	*
Totale	3.290.961	1.556	4,7	1.301 (83,6)

Fonte: EUROCAT Website Database: <http://www.eurocat-network.eu/PRENATALSCREENINGAndDIAGNOSIS>; * <5 casi

Tuscany (Italy) – periodo 2009-2013	149.887	50	3,3	45 (96,0)
--	----------------	-----------	------------	------------------

Commenti

In Toscana 45 casi su 50 totali (90,0%) con *spina bifida* registrati nel periodo in esame sono stati diagnosticati in periodo prenatale. Il dato percentuale è superiore al valore medio europeo (83,6%) (range: valore minimo 50,0% nel Registro Cork and Kerry (Ireland), valore massimo 100,0% nel registro French West Indies (France)) e Odense (Denmark)).

Tabella 9.4 Diagnosi prenatale nei registri EUROCAT

Idrocefalia	Popolazione	Casi	Prevalenza	Diagnosi
		totali	x 10.000 nati	Prenatale (%)
REGISTRI				
Malta	16.755	*	*	*
Vaud (Switzerland)	40.037	13	3,2	13 (100,0)
Paris (France)	133.390	161	12,1	160 (99,4)
French West Indies (France)	42.221	26	6,2	24 (92,3)
Northern England (UK)	169.647	88	5,2	80 (90,9)
Hainaut (Belgium)	64.724	30	4,6	27 (90,0)
Isle de la Reunion (France)	72.526	67	9,2	60 (89,6)
Tuscany (Italy)	152.792	51	3,3	45 (88,2)
Wessex (UK)	154.250	76	4,9	67 (88,2)
N Netherlands (NL)	87.415	33	3,8	29 (87,9)
Odense (Denmark)	25.109	8	3,2	7 (87,5)
Thames Valley (UK)	154.978	84	5,4	73 (86,9)
S Portugal	76.791	7	0,9	6 (85,7)
East Midlands & South Yorkshire (UK)	376.591	194	5,2	163 (84,0)
Wales (UK)	178.258	124	7,0	102 (82,3)
Mainz (Germany)	12.770	9	7,0	7 (77,8)
Cork and Kerry (Ireland)	51.923	13	2,5	10 (76,9)
Basque Country (Spain)	84.927	42	4,9	32 (76,2)
Ukraine	125.326	114	9,1	86 (75,4)
SE Ireland	39.013	7	1,8	5 (71,4)
Zagreb (Croatia)	39.341	6	1,5	*
Norway	310.634	137	4,4	89 (65,0)
Saxony-Anhalt (Germany)	86.196	31	3,6	18 (58,1)
Emilia Romagna (Italy)	207.225	78	3,8	40 (51,3)
Hungary	375.769	228	6,1	114 (50,0)
Valencia Region (Spain)	212.353	106	5,0	52 (49,1)
Totale	3.290.961	*		1.315 (75,8)

Fonte: EUROCAT Website Database: <http://www.eurocat-network.eu/PRENATALSREENINGAndDIAGNOSIS>; * <5 casi

Tuscany (Italy) – periodo 2009-2013	149.887	50	3,3	45 (90,0)
--	----------------	-----------	------------	------------------

Commenti

Nel 90,0% dei casi con *idrocefalia* la diagnosi è stata effettuata in epoca prenatale. Il valore percentuale registrato in Toscana risulta superiore al dato medio europeo del 75,8% (range: valore minimo 49,1% nel registro Valencia Region (Spain), valore massimo 100% nel registro di Vaud (Switzerland)).

Tabella 9.5 Diagnosi prenatale nei registri EUROCAT

Labio-palatoschisi	Popolazione	Casi totali	Prevalenza x 10.000 nati	Diagnosi
				Prenatale (%)
REGISTRI				
Paris (France)	133.390	85	6,4	76 (89,4)
French West Indies (France)	42.221	13	3,1	11 (84,6)
East Midlands & South Yorkshire (UK)	376.591	286	7,6	216 (75,5)
Wales (UK)	178.258	174	9,8	131 (75,3)
S Portugal	76.791	29	3,8	21 (72,4)
Wessex (UK)	154.250	148	9,6	107 (72,3)
Vaud (Switzerland)	40.037	34	8,5	24 (70,6)
Thames Valley (UK)	154.978	111	7,2	78 (70,3)
N Netherlands (NL)	87.415	92	10,5	63 (68,5)
Isle de la Reunion (France)	72.526	69	9,5	47 (68,1)
Ukraine	125.326	115	9,2	78 (67,8)
Northern England (UK)	169.647	146	8,6	99 (67,8)
Basque Country (Spain)	84.927	32	3,8	21 (65,6)
Hainaut (Belgium)	64.724	65	10,0	40 (61,5)
Odense (Denmark)	25.109	35	13,9	20 (57,1)
Tuscany (Italy)	152.792	78	5,1	40 (51,3)
Saxony-Anhalt (Germany)	86.196	92	10,7	46 (50,0)
Norway	310.634	328	10,6	120 (36,6)
Emilia Romagna (Italy)	207.225	146	7,0	52 (35,6)
Cork and Kerry (Ireland)	51.923	31	6,0	11 (35,5)
SE Ireland	39.013	31	7,9	9 (29,0)
Mainz (Germany)	12.770	9	7,0	*
Hungary	375.769	312	8,3	67 (21,5)
Valencia Region (Spain)	212.353	104	4,9	18 (17,3)
Malta	16.755	17	10,1	*
Zagreb (Croatia)	39.341	33	8,4	*
Totale	3.290.961	2.615	7,9	1.401 (53,6)

Fonte: EUROCAT Website Database: <http://www.eurocat-network.eu/PRENATALSCREENINGAndDIAGNOSIS>; * <5 casi

Tuscany (Italy) – periodo 2009-2013	149.887	76	5,1	42 (55,3)
--	----------------	-----------	------------	------------------

Commenti

Tra i 76 casi totali rilevati in Toscana con *labio+/-palatoschisi*, 42, pari al 55,3%, sono stati diagnosticati in età prenatale. La percentuale toscana risulta superiore al valore medio osservato sul totale dei registri europei (53,6%) (range: valore minimo riportato in tabella 17,3% per il registro Valencia Region (Spain), valore massimo 89,4% per il registro di Paris (France)).

Tabella 9.6 Diagnosi prenatale nei registri EUROCAT

Trasposizione grossi vasi	Popolazione	Casi totali	Prevalenza x 10.000 nati	Diagnosi
				Prenatale (%)
REGISTRI				
Vaud (Switzerland)	40.037	16	4,0	13 (81,3)
Paris (France)	133.390	42	3,1	34 (81,0)
Basque Country (Spain)	84.927	47	5,5	34 (72,3)
Hainaut (Belgium)	64.724	21	3,2	15 (71,4)
Wessex (UK)	154.250	71	4,6	50 (70,4)
Emilia Romagna (Italy)	207.225	59	2,8	40 (67,8)
French West Indies (France)	42.221	15	3,6	10 (66,7)
Wales (UK)	178.258	62	3,5	40 (64,5)
Isle de la Reunion (France)	72.526	21	2,9	12 (57,1)
East Midlands & South Yorkshire (UK)	376.591	155	4,1	82 (52,9)
Tuscany (Italy)	152.792	47	3,1	24 (51,1)
N Netherlands (NL)	87.415	38	4,3	18 (47,4)
Thames Valley (UK)	154.978	61	3,9	28 (45,9)
Northern England (UK)	169.647	67	3,9	29 (43,3)
Norway	310.634	127	4,1	47 (37,0)
Ukraine	125.326	38	3,0	14 (36,8)
S Portugal	76.791	16	2,1	5 (31,3)
Valencia Region (Spain)	212.353	43	2,0	11 (25,6)
Mainz (Germany)	12.770	*	*	*
Odense (Denmark)	25.109	9	3,6	*
Saxony-Anhalt (Germany)	86.196	26	3,0	5 (19,2)
Malta	16.755	6	3,6	*
Cork and Kerry (Ireland)	51.923	15	2,9	*
Hungary	375.769	124	3,3	9 (7,3)
Zagreb (Croatia)	39.341	*	*	*
SE Ireland	39.013	7	1,8	*
Totale	3.290.961	1.140	3,5	526 (46,1)

Fonte: EUROCAT Website Database: <http://www.eurocat-network.eu/PRENATALSREENINGAndDIAGNOSIS>; * <5 casi

Tuscany (Italy) – periodo 2009-2013	149.997	40	2,7	22 (55,0)
--	----------------	-----------	------------	------------------

Commenti

La quota di casi con *trasposizione dei grossi vasi* diagnosticata in epoca prenatale risulta superiore alla percentuale media europea (55,0% vs 46,1%). Le percentuali europee sono comprese nell'intervallo il cui valore minimo pubblicato in tabella è stato osservato nel registro Hungary (7,3%), mentre il valore massimo è relativo al registro di Vaud (Switzerland) (81,3%).

Tabella 9.7 Diagnosi prenatale nei registri EUROCAT

Cuore sinistro ipoplasic	Popolazione	Casi	Prevalenza	Diagnosi
		totali	x 10.000 nati	Prenatale (%)
REGISTRI				
Odense (Denmark)	25.109	*	*	*
Wales (UK)	178.258	41	2,3	40 (97,6)
N Netherlands (NL)	87.415	32	3,7	31 (96,9)
Paris (France)	133.390	31	2,3	30 (96,8)
Thames Valley (UK)	154.978	35	2,3	33 (94,3)
Tuscany (Italy)	152.792	34	2,2	32 (94,1)
Hainaut (Belgium)	64.724	15	2,3	14 (93,3)
French West Indies (France)	42.221	13	3,1	12 (92,3)
Wessex (UK)	154.250	58	3,8	53 (91,4)
Basque Country (Spain)	84.927	19	2,2	17 (89,5)
Isle de la Reunion (France)	72.526	17	2,3	15 (88,2)
Northern England (UK)	169.647	42	2,5	36 (85,7)
Ukraine	125.326	42	3,4	35 (83,3)
East Midlands & South Yorkshire (UK)	376.591	114	3,0	91 (79,8)
Emilia Romagna (Italy)	207.225	32	1,5	24 (75,0)
Vaud (Switzerland)	40.037	12	3,0	9 (75,0)
Norway	310.634	104	3,3	77 (74,0)
S Portugal	76.791	*	*	*
Valencia Region (Spain)	212.353	16	0,8	10 (62,5)
Saxony-Anhalt (Germany)	86.196	22	2,6	13 (59,1)
Mainz (Germany)	12.770	*	*	*
Malta	16.755	10	6,0	*
Hungary	375.769	98	2,6	35 (35,7)
SE Ireland	39.013	11	2,8	*
Cork and Kerry (Ireland)	51.923	20	3,9	5 (25,0)
Zagreb (Croatia)	39.341	14	3,6	*
Totale	3.290.961	843	2,6	628 (74,5)

Fonte: EUROCAT Website Database: <http://www.eurocat-network.eu/PRENATASCREENINGAndDIAGNOSIS>; * <5 casi

Tuscany (Italy) – periodo 2009-2013	149.887	35	2,3	33 (94,3)
--	----------------	-----------	------------	------------------

Commenti

Per il cuore sinistro ipoplasic in Toscana si registra una percentuale di casi diagnosticati in epoca prenatale pari al 94,3%. Il dato medio europeo del 74,5% risente delle percentuali piuttosto basse osservate in alcuni registri europei. Le percentuali più basse riportate in tabella sono 25,0% e 35,7%, rispettivamente per i registri di Cork and Kerry (Ireland) e Hungary. Il valore massimo tabulato (97,6%) è quello relativo al registro di Wales (UK).

Tabella 9.8 Diagnosi prenatale nei registri EUROCAT

Agenesia renale bilaterale	Popolazione	Casi	Prevalenza	Diagnosi
REGISTRI	totali	x 10.000 nati	Prenatale (%)	
Mainz (Germany)	12.770	6	4,7	6 (100,0)
Basque Country (Spain)	84.927	7	0,8	7 (100,0)
Malta	16.755	*	*	*
Zagreb (Croatia)	39.341	*	*	*
Vaud (Switzerland)	40.037	*	*	*
Emilia Romagna (Italy)	207.225	5	0,2	5 (100,0)
Ukraine	125.326	13	1,0	13 (100,0)
N Netherlands (NL)	87.415	10	1,1	10 (100,0)
Wessex (UK)	154.250	22	1,4	22 (100,0)
Paris (France)	133.390	10	0,7	10 (100,0)
French West Indies (France)	42.221	6	1,4	6 (100,0)
S Portugal	76.791	*	*	*
Northern England (UK)	169.647	41	2,4	40 (97,6)
East Midlands & South Yorkshire (UK)	376.591	44	1,2	42 (95,5)
Wales (UK)	178.258	22	1,2	21 (95,5)
Thames Valley (UK)	154.978	16	1,0	15 (93,8)
Tuscany (Italy)	152.792	13	0,9	12 (92,3)
Hainaut (Belgium)	64.724	10	1,5	9 (90,0)
Cork and Kerry (Ireland)	51.923	9	1,7	8 (88,9)
Isle de la Reunion (France)	72.526	8	1,1	7 (87,5)
Norway	310.634	39	1,3	34 (87,2)
Odense (Denmark)	25.109	6	2,4	5 (83,3)
Saxony-Anhalt (Germany)	86.196	17	2,0	14 (82,4)
Valencia Region (Spain)	212.353	11	0,5	9 (81,8)
Hungary	375.769	31	0,8	20 (64,5)
SE Ireland	39.013	*	*	*
Totale	3.290.961	356	1,1	324 (91,0)

Fonte: EUROCAT Website Database: <http://www.eurocat-network.eu/PRENATALSCREENINGAndDIAGNOSIS>; * <5 casi

Tuscany (Italy) – periodo 2009-2013	149.887	9	0,6	8 (88,9)
--	----------------	----------	------------	-----------------

Commenti

Otto casi con *agenesia renale bilaterale* su 9 totali (88,9%) sono stati diagnosticati in epoca prenatale. Il dato toscano risulta inferiore al dato medio europeo (91,0%) (range: valore minimo 64,5% nel registro Hungary, valore massimo del 100% osservato nei registri di Mainz (Germany), Basque Country (Spain), Emilia Romagna, Paris (France), Ukraine, Wessex (UK), N Netherlands (NL), French West Indies (France)).

Tabella 9.9 Diagnosi prenatale nei registri EUROCAT

Ernia diaframmatica	Popolazione	Casi	Prevalenza	Diagnosi
REGISTRI				
French West Indies (France)	42.221	8	1,9	7 (87,5)
Wessex (UK)	154.250	42	2,7	36 (85,7)
Paris (France)	133.390	26	1,9	22 (84,6)
Ukraine	125.326	42	3,4	31 (73,8)
East Midlands & South Yorkshire (UK)	376.591	109	2,9	80 (73,4)
N Netherlands (NL)	87.415	22	2,5	16 (72,7)
Hainaut (Belgium)	64.724	18	2,8	13 (72,2)
Thames Valley (UK)	154.978	39	2,5	28 (71,8)
Vaud (Switzerland)	40.037	7	1,7	5 (71,4)
Isle de la Reunion (France)	72.526	26	3,6	18 (69,2)
Wales (UK)	178.258	58	3,3	39 (67,2)
Odense (Denmark)	25.109	*		*
Tuscany (Italy)	152.792	37	2,4	24 (64,9)
Basque Country (Spain)	84.927	17	2,0	11 (64,7)
Cork and Kerry (Ireland)	51.923	8	1,5	5 (62,5)
Northern England (UK)	169.647	53	3,1	33 (62,3)
Emilia Romagna (Italy)	207.225	64	3,1	37 (57,8)
Norway	310.634	75	2,4	41 (54,7)
S Portugal	76.791	11	1,4	6 (54,5)
Valencia Region (Spain)	212.353	34	1,6	17 (50,0)
Saxony-Anhalt (Germany)	86.196	19	2,2	9 (47,4)
Zagreb (Croatia)	39.341	7	1,8	*
Hungary	375.769	95	2,5	25 (26,3)
SE Ireland	39.013	5	1,3	*
Malta	16.755	11	6,6	*
Mainz (Germany)	12.770	*	*	*
Totale	3.290.961	838	2,5	509 (60,7)

Fonte: EUROCAT Website Database: <http://www.eurocat-network.eu/PRENATALSCREENINGAndDIAGNOSIS>; * <5 casi

Tuscany (Italy) – periodo 2009-2013	149.887	35	2,3	24 (68,6)
--	----------------	-----------	------------	------------------

Commenti

Il valore percentuale di casi con *ernia diaframmatica* diagnosticati in epoca prenatale risulta superiore al dato medio europeo (68,6% vs 60,7%) (range: valore minimo riportato in tabella 26,3% nel registro di Hungary, valore massimo 87,5% nel registro di French West Indies (France)).

Tabella 9.10 Diagnosi prenatale nei registri EUROCAT

Gastroschisi REGISTRI	Popolazione	Casi	Prevalenza	Diagnosi
		totali	x 10.000 nati	Prenatale (%)
Basque Country (Spain)	84.927	18	2,1	18 (100,0)
Malta	16.755	*	*	*
Vaud (Switzerland)	40.037	*	*	*
N Netherlands (NL)	87.415	15	1,7	15 (100,0)
Thames Valley (UK)	154.978	48	3,1	48 (100,0)
Tuscany (Italy)	152.792	14	0,9	14 (100,0)
Paris (France)	133.390	23	1,7	23 (100,0)
Odense (Denmark)	25.109	11	4,4	11 (100,0)
Wales (UK)	178.258	88	4,9	87 (98,9)
Wessex (UK)	154.250	68	4,4	67 (98,5)
Northern England (UK)	169.647	96	5,7	94 (97,9)
East Midlands & South Yorkshire (UK)	376.591	190	5,0	178 (93,7)
Valencia Region (Spain)	212.353	25	1,2	23 (92,0)
Isle de la Reunion (France)	72.526	22	3,0	20 (90,9)
Hainaut (Belgium)	64.724	10	1,5	9 (90,0)
Cork and Kerry (Ireland)	51.923	10	1,9	9 (90,0)
S Portugal	76.791	9	1,2	8 (88,9)
Saxony-Anhalt (Germany)	86.196	30	3,5	26 (86,7)
Ukraine	125.326	36	2,9	31 (86,1)
French West Indies (France)	42.221	12	2,8	10 (83,3)
SE Ireland	39.013	6	1,5	5 (83,3)
Emilia Romagna (Italy)	207.225	18	0,9	15 (83,3)
Hungary	375.769	45	1,2	37 (82,2)
Zagreb (Croatia)	39.341	11	2,8	9 (81,8)
Norway	310.634	101	3,3	75 (74,3)
Mainz (Germany)	12.770	8	6,3	*
Totale	3.290.961	918	2,8	840 (91,5)

Fonte: EUROCAT Website Database: <http://www.eurocat-network.eu/PRENATALSREENINGAndDIAGNOSIS>; * <5 casi

Tuscany (Italy) – periodo 2009-2013	149.887	14	0,9	14 (100,0)
--	----------------	-----------	------------	-------------------

Commenti

Tutti i casi con *gastroschisi* rilevati in Toscana sono stati diagnosticati in epoca prenatale. Il dato medio europeo è pari a 91,5%, mentre il valore minimo di 11,1% è stato osservato nel registro di Zagreb (Croatia).

Tabella 9.11 Diagnosi prenatale nei registri EUROCAT

Onfalocele	Popolazione	Casi	Prevalenza	Diagnosi
REGISTRI				
Mainz (Germany)	12.770	*	*	*
French West Indies (France)	42.221	13	3,1	13 (100,0)
SE Ireland	39.013	*	*	*
Vaud (Switzerland)	40.037	16	4,0	16 (100,0)
S Portugal	76.791	*	*	*
Isle de la Reunion (France)	72.526	16	2,2	16 (100,0)
Thames Valley (UK)	154.978	47	3,0	46 (97,9)
Hainaut (Belgium)	64.724	14	2,2	13 (92,9)
Paris (France)	133.390	39	2,9	36 (92,3)
Wessex (UK)	154.250	41	2,7	37 (90,2)
East Midlands & South Yorkshire (UK)	376.591	92	2,4	83 (90,2)
Basque Country (Spain)	84.927	29	3,4	26 (89,7)
N Netherlands (NL)	87.415	19	2,2	17 (89,5)
Ukraine	125.326	47	3,8	42 (89,4)
Odense (Denmark)	25.109	9	3,6	8 (88,9)
Northern England (UK)	169.647	43	2,5	38 (88,4)
Emilia Romagna (Italy)	207.225	31	1,5	27 (87,1)
Saxony-Anhalt (Germany)	86.196	14	1,6	12 (85,7)
Wales (UK)	178.258	48	2,7	41 (85,4)
Zagreb (Croatia)	39.341	6	1,5	5 (83,3)
Tuscany (Italy)	152.792	23	1,5	19 (82,6)
Valencia Region (Spain)	212.353	15	0,7	12 (80,0)
Norway	310.634	68	2,2	50 (73,5)
Hungary	375.769	67	1,8	36 (53,7)
Cork and Kerry (Ireland)	51.923	8	1,5	*
Malta	16.755	*	*	*
Totale	3.290.961	714	2,2	605 (84,7)

 Fonte: EUROCAT Website Database: <http://www.eurocat-network.eu/PRENATALSCREENINGAndDIAGNOSIS>; * <5 casi

Tuscany (Italy) – periodo 2009-2013	149.887	20	1,3	18 (90,0)
--	----------------	-----------	------------	------------------

Commenti

La percentuale osservata in Toscana dei casi con *onfalocele* diagnosticati prima della nascita (90,0%) è superiore al dato medio europeo (84,7%) (range: valore minimo pubblicato in tabella 53,7% nel registro di Cork and Kerry (Ireland), valore massimo 100% nei registri di French West Indies (France), Vaud Switzerland e Isle de la Reunion (France)).

Tabella 9.12 Diagnosi prenatale nei registri EUROCAT

Valvola uretrale posteriore REGISTRI	Popolazione	Casi	Prevalenza	Diagnosi
		totali	x 10.000 nati	Prenatale (%)
French West Indies (France)	42.221	*	*	*
S Portugal	76.791	*	*	*
Malta	16.755	*	*	*
Mainz (Germany)	12.770	*	*	*
Norway	310.634	6	0,2	6 (100,0)
Ukraine	125.326	*		*
Wessex (UK)	154.250	19	1,2	19 (100,0)
Hainaut (Belgium)	64.724	6	0,9	6 (100,0)
Odense (Denmark)	25.109	*		*
Paris (France)	133.390	18	1,3	17 (94,4)
Isle de la Reunion (France)	72.526	17	2,3	16 (94,1)
East Midlands & South Yorkshire (UK)	376.591	25	0,7	21 (84,0)
Saxony-Anhalt (Germany)	86.196	17	2,0	14 (82,4)
Northern England (UK)	169.647	11	0,6	9 (81,8)
Basque Country (Spain)	84.927	11	1,3	9 (81,8)
N Netherlands (NL)	87.415	*	*	*
Valencia Region (Spain)	212.353	20	0,9	15 (75,0)
Tuscany (Italy)	152.792	12	0,8	9 (75,0)
Vaud (Switzerland)	40.037	12	3,0	9 (75,0)
Wales (UK)	178.258	34	1,9	25 (73,5)
Thames Valley (UK)	154.978	18	1,2	13 (72,2)
Cork and Kerry (Ireland)	51.923	*		*
SE Ireland	39.013	*		*
Emilia Romagna (Italy)	207.225	15	0,7	6 (40,0)
Hungary	375.769	6	0,2	*
Totale	3.251.620	268	0,8	214 (79,9)

Fonte: EUROCAT Website Database: <http://www.eurocat-network.eu/PRENATALSCREENINGAndDIAGNOSIS>; * <5 casi

Tuscany (Italy) – periodo 2009-2013	149.887	10	0,7	8 (80,0)
--	----------------	-----------	------------	-----------------

Commenti

Tra i 10 casi totali rilevati in Toscana con *valvola uretrale posteriore*, 8, pari all'80,0%, sono stati diagnosticati in epoca prenatale. La percentuale toscana risulta allineata al valore medio osservato sul totale dei registri europei (79,9%) (range: valore minimo tabulato 40,0 per il registro di Emilia Romagna, valore massimo 100,0 per i registri di Hainaut (Belgium), Norway e Wessex (UK)).

Tabella 9.13 Diagnosi prenatale nei registri EUROCAT

Riduzione arti	Popolazione	Casi	Prevalenza	Diagnosi
		totali	x 10.000 nati	Prenatale (%)
REGISTRI				
Wessex (UK)	154.250	67	4,3	52 (77,6)
French West Indies (France)	42.221	21	5,0	16 (76,2)
Vaud (Switzerland)	40.037	16	4,0	12 (75,0)
Northern England (UK)	169.647	68	4,0	48 (70,6)
Wales (UK)	178.258	116	6,5	77 (66,4)
Basque Country (Spain)	84.927	67	7,9	43 (64,2)
Malta	16.755	8	4,8	5 (62,5)
Paris (France)	133.390	101	7,6	63 (62,4)
Isle de la Reunion (France)	72.526	39	5,4	24 (61,5)
N Netherlands (NL)	87.415	57	6,5	33 (57,9)
East Midlands & South Yorkshire (UK)	376.591	159	4,2	90 (56,6)
Thames Valley (UK)	154.978	54	3,5	30 (55,6)
Cork and Kerry (Ireland)	51.923	18	3,5	10 (55,6)
Odense (Denmark)	25.109	19	7,6	10 (52,6)
S Portugal	76.791	18	2,3	9 (50,0)
Saxony-Anhalt (Germany)	86.196	60	7,0	28 (46,7)
Norway	310.634	126	4,1	58 (46,0)
Tuscany (Italy)	152.792	75	4,9	33 (44,0)
Emilia Romagna (Italy)	207.225	71	3,4	30 (42,3)
Hainaut (Belgium)	64.724	30	4,6	12 (40,0)
Ukraine	125.326	81	6,5	29 (35,8)
Valencia Region (Spain)	212.353	33	1,6	10 (30,3)
Zagreb (Croatia)	39.341	16	4,1	*
Mainz (Germany)	12.770	8	6,3	*
Hungary	375.769	139	3,7	33 (23,7)
SE Ireland	39.013	8	2,1	*
Totale	3.290.961	1.475	4,5	762 (51,7)

Fonte: EUROCAT Website Database: <http://www.eurocat-network.eu/PRENATALSREENINGAndDIAGNOSIS>; * <5 casi

Tuscany (Italy) – periodo 2009-2013	149.887	74	4,9	32 (43,2)
--	----------------	-----------	------------	------------------

Commenti

Nel 43,2% dei casi toscani con *riduzione degli arti*, la diagnosi è stata effettuata in epoca prenatale. Il valore percentuale registrato in Toscana risulta inferiore al dato medio europeo del 51,7% (range: valore minimo tabulato 23,7 nel registro Hungary, valore massimo 77,6% nel registro di Wessex (UK)).

Tabella 9.14 Diagnosi prenatale nei registri EUROCAT

Piede torto-talipe equino varo	Popolazione	Casi	Prevalenza	Diagnosi
REGISTRI				
Northern England (UK)	169.647	6	0,4	5 (83,3)
Wessex (UK)	154.250	230	14,9	185 (80,4)
Vaud (Switzerland)	40.037	40	10,0	31 (77,5)
Thames Valley (UK)	154.978	123	7,9	92 (74,8)
Odense (Denmark)	25.109	34	13,5	25 (73,5)
French West Indies (France)	42.221	19	4,5	13 (68,4)
Wales (UK)	178.258	302	16,9	206 (68,2)
N Netherlands (NL)	87.415	101	11,6	63 (62,4)
East Midlands & South Yorkshire (UK)	376.591	525	13,9	315 (60,0)
Basque Country (Spain)	84.927	72	8,5	42 (58,3)
Paris (France)	133.390	157	11,8	91 (58,0)
Hainaut (Belgium)	64.724	87	13,4	50 (57,5)
Isle de la Reunion (France)	72.526	131	18,1	57 (43,5)
S Portugal	76.791	49	6,4	21 (42,9)
Saxony-Anhalt (Germany)	86.196	135	15,7	53 (39,3)
Tuscany (Italy)	152.792	47	3,1	17 (36,2)
Ukraine	125.326	76	6,1	24 (31,6)
Norway	310.634	406	13,1	107 (26,4)
Malta	16.755	11	6,6	*
Cork and Kerry (Ireland)	51.923	73	14,1	13 (17,8)
Emilia Romagna (Italy)	207.225	253	12,2	41 (16,2)
SE Ireland	39.013	31	7,9	*
Hungary	375.769	526	14,0	65 (12,4)
Valencia Region (Spain)	212.353	130	6,1	13 (10,0)
Mainz (Germany)	12.770	19	14,9	*
Zagreb (Croatia)	39.341	16	4,1	*
Totale	3.290.961	3.599	10,9	1.536 (42,7)

Fonte: EUROCAT Website Database: <http://www.eurocat-network.eu/PRENATALSCREENINGAndDIAGNOSIS>; * <5 casi

Tuscany (Italy) – periodo 2009-2013	149.887	41	2,7	14 (34,1)
--	----------------	-----------	------------	------------------

Commenti

Tra i 41 casi totali rilevati in Toscana con *piede torto-talipe equino varo*, 14, pari al 34,1%, sono stati diagnosticati in età prenatale. La percentuale toscana risulta inferiore al valore medio osservato sul totale dei registri europei (42,7%) (range: valore minimo riportato in tabella 10,0% per il registro di Valencia Region (Spain), valore massimo 83,3% per il registro di Northern England (UK)).

Tabella 9.15 Diagnosi prenatale nei registri EUROCAT

Cromosomiche	Popolazione	Casi	Prevalenza	Diagnosi
REGISTRI				
Paris (France)	133.390	1006	75,4	895 (89,0)
Basque Country (Spain)	84.927	490	57,7	435 (88,8)
Isle de la Reunion (France)	72.526	295	40,7	260 (88,1)
Hainaut (Belgium)	64.724	262	40,5	223 (85,1)
French West Indies (France)	42.221	235	55,7	200 (85,1)
Tuscany (Italy)	152.792	611	40,0	518 (84,8)
Vaud (Switzerland)	40.037	282	70,4	231 (81,9)
Emilia Romagna (Italy)	207.225	665	32,1	515 (77,4)
Valencia Region (Spain)	212.353	717	33,8	555 (77,4)
Thames Valley (UK)	154.978	766	49,4	592 (77,3)
Odense (Denmark)	25.109	127	50,6	98 (77,2)
Saxony-Anhalt (Germany)	86.196	247	28,7	188 (76,1)
Mainz (Germany)	12.770	81	63,4	60 (74,1)
Wessex (UK)	154.250	917	59,4	673 (73,4)
East Midlands & South Yorkshire (UK)	376.591	1.406	37,3	997 (70,9)
Northern England (UK)	169.647	742	43,7	510 (68,7)
N Netherlands (NL)	87.415	354	40,5	241 (68,1)
Hungary	375.769	1.106	29,4	714 (64,6)
Wales (UK)	178.258	761	42,7	491 (64,5)
S Portugal	76.791	78	10,2	50 (64,1)
Norway	310.634	979	31,5	577 (58,9)
Zagreb (Croatia)	39.341	73	18,6	37 (50,7)
Cork and Kerry (Ireland)	51.923	252	48,5	83 (32,9)
Ukraine	125.326	221	17,6	71 (32,1)
SE Ireland	39.013	164	42,0	41 (25,0)
Malta	16.755	47	28,1	6 (12,8)
Totale	3.290.961	12.884	39,1	9.261 (71,9)

Fonte: EUROCAT Website Database: <http://www.eurocat-network.eu/PRENATALSREENINGAndDIAGNOSIS>; * <5 casi

Tuscany (Italy) – periodo 2009-2013	149.887	639	42,6	553 (86,5)
--	----------------	------------	-------------	-------------------

Commenti

La quota di casi con *anomalie cromosomiche* diagnosticata in epoca prenatale risulta superiore alla percentuale media europea (86,5% vs 71,9%). Le percentuali europee sono comprese nell'intervallo il cui valore minimo è stato osservato nel registro di Malta (12,8%), mentre il valore massimo (89,0%) è relativo al registro di Paris (France).

Tabella 9.16 Diagnosi prenatale nei registri EUROCAT

Sindrome di Down/Trisomia 21 REGISTRI	Popolazione	Casi	Prevalenza	Diagnosi
		totali	x 10.000 nati	Prenatale (%)
Basque Country (Spain)	84.927	304	35,8	260 (85,5)
Paris (France)	133.390	574	43,0	478 (83,3)
Hainaut (Belgium)	64.724	149	23,0	124 (83,2)
Isle de la Reunion (France)	72.526	159	21,9	131 (82,4)
Odense (Denmark)	25.109	56	22,3	46 (82,1)
Vaud (Switzerland)	40.037	150	37,5	119 (79,3)
Tuscany (Italy)	152.792	374	24,5	296 (79,1)
French West Indies (France)	42.221	127	30,1	98 (77,2)
Valencia Region (Spain)	212.353	481	22,7	362 (75,3)
Emilia Romagna (Italy)	207.225	407	19,6	289 (71,0)
Saxony-Anhalt (Germany)	86.196	145	16,8	100 (69,0)
Mainz (Germany)	12.770	46	36,0	31 (67,4)
Hungary	375.769	775	20,6	460 (59,4)
S Portugal	76.791	46	6,0	26 (56,5)
N Netherlands (NL)	87.415	164	18,8	90 (54,9)
Norway	310.634	607	19,5	280 (46,1)
Zagreb (Croatia)	39.341	51	13,0	19 (37,3)
Ukraine	125.326	175	14,0	41 (23,4)
Cork and Kerry (Ireland)	51.923	177	34,1	41 (23,2)
SE Ireland	39.013	101	25,9	10 (9,9)
Malta	16.755	35	20,9	*
Totale	3.290.961	7.549	22,9	4.915 (65,1)

Fonte: EUROCAT Website Database: <http://www.eurocat-network.eu/PRENATALSCREENINGAndDIAGNOSIS>; * <5 casi

Tuscany (Italy) – periodo 2009-2013	149.887	399	26.6	325 (81,5)
--	----------------	------------	-------------	-------------------

Commenti

La percentuale osservata in Toscana dei casi con *trisomia 21* diagnosticati prima della nascita (81,5%) è superiore al dato medio europeo (65,1%) (range: valore minimo riportato in tabella 9,9% nel registro di SE Ireland, valore massimo 85,5% nel registro di Basque Country (Spain)).

Tabella 9.17 Diagnosi prenatale nei registri EUROCAT

Sindrome di Patau/Trisomia 13	Popolazione	Casi	Prevalenza	Diagnosi
REGISTRI				
Mainz (Germany)	12.770	5	3,9	5 (100,0)
Basque Country (Spain)	84.927	21	2,5	21 (100,0)
Saxony-Anhalt (Germany)	86.196	8	0,9	8 (100,0)
Vaud (Switzerland)	40.037	17	4,2	17 (100,0)
Emilia Romagna (Italy)	207.225	19	0,9	19 (100,0)
N Netherlands (NL)	87.415	18	2,1	18 (100,0)
Tuscany (Italy)	152.792	24	1,6	24 (100,0)
Zagreb (Croatia)	39.341	5	1,3	5 (100,0)
Odense (Denmark)	25.109	6	2,4	6 (100,0)
Hainaut (Belgium)	64.724	14	2,2	14 (100,0)
Paris (France)	133.390	50	3,7	49 (98,0)
French West Indies (France)	42.221	16	3,8	15 (93,8)
Isle de la Reunion (France)	72.526	14	1,9	13 (92,9)
Valencia Region (Spain)	212.353	32	1,5	29 (90,6)
Ukraine	125.326	9	0,7	8 (88,9)
Norway	310.634	71	2,3	63 (88,7)
Hungary	375.769	50	1,3	40 (80,0)
S Portugal	76.791	*	*	*
SE Ireland	39.013	9	2,3	6 (66,7)
Malta	16.755	*	*	*
Cork and Kerry (Ireland)	51.923	11	2,1	7 (63,6)
Totale	2.257.237	1.317	5,8	1.183 (89,8)

Fonte: EUROCAT Website Database: <http://www.eurocat-network.eu/PRENATALSCREENINGAndDIAGNOSIS>; * <5 casi

Tuscany (Italy) – periodo 2009-2013	149.887	23	1,5	22 (95,7)
--	----------------	-----------	------------	------------------

Commenti

Ventidue casi su 23 totali (95,7%) con *trisomia 13* rilevati in Toscana sono stati diagnosticati in epoca prenatale. Il dato medio europeo è pari a 89,8%, mentre il valore minimo di 33,3% è stato osservato nel registro di Cork and Kerry (Ireland).

Tabella 9.18 Diagnosi prenatale nei registri EUROCAT

Sindrome di Edward/Trisomia 18 REGISTRI	Popolazione	Casi	Prevalenza	Diagnosi
		totali	x 10.000 nati	Prenatale (%)
Hainaut (Belgium)	64.724	34	5,3	34 (100,0)
Basque Country (Spain)	84.927	62	7,3	61 (98,4)
Isle de la Reunion (France)	72.526	56	7,7	55 (98,2)
French West Indies (France)	42.221	43	10,2	42 (97,7)
Paris (France)	133.390	180	13,5	175 (97,2)
Tuscany (Italy)	152.792	91	6,0	88 (96,7)
Saxony-Anhalt (Germany)	86.196	37	4,3	35 (94,6)
Vaud (Switzerland)	40.037	30	7,5	28 (93,3)
Mainz (Germany)	12.770	13	10,2	12 (92,3)
Emilia Romagna (Italy)	207.225	69	3,3	63 (91,3)
N Netherlands (NL)	87.415	66	7,6	60 (90,9)
Valencia Region (Spain)	212.353	86	4,0	75 (87,2)
Ukraine	125.326	21	1,7	18 (85,7)
Hungary	375.769	128	3,4	109 (85,2)
Zagreb (Croatia)	39.341	6	1,5	5 (83,3)
Odense (Denmark)	25.109	16	6,4	13 (81,3)
Cork and Kerry (Ireland)	51.923	23	4,4	18 (78,3)
Norway	310.634	148	4,8	110 (74,3)
SE Ireland	39.013	22	5,6	14 (63,6)
S Portugal	76.791	7	0,9	*
Malta	16.755	5	3,0	*
Totale	2.257.237	3.514	15,6	3.163 (90,0)

Fonte: EUROCAT Website Database: <http://www.eurocat-network.eu/PRENATALSREENINGAndDIAGNOSIS>; * <5 casi

Tuscany (Italy) – periodo 2009-2013	149.887	95	6,3	93 (97,9)
--	----------------	-----------	------------	------------------

Commenti

La percentuale osservata in Toscana dei casi con *trisomia 18* diagnosticati prima della nascita (97,9%) è superiore al dato medio europeo (90,0%) (range: valore minimo riportato in tabella 63,6% nel registro di SE Ireland, valore massimo 100% nel registro di Hainaut (Belgium)).

Riassumendo: i dati osservati per il registro toscano risultano superiori ai valori medi europei per *anencefalia* (100% vs 97,5%), *spina bifida* (96,0% vs 83,6%), *idrocefalia* (90,0% vs 75,8%), *labiopalatoschisi* (55,3% vs 53,6%), *trasposizione grossi vasi* (55,0% vs 46,1%), *cuore sinistro ipoplasico* (94,3% vs 74,5%), *ernia diaframmatica* (68,6% vs 60,7%), *gastroschisi* (100% vs 91,5%), *onfalocele* (90,0% vs 84,7%), *anomalie cromosomiche nel loro complesso* (86,5% vs 71,9%), *trisomia 21* (81,5% vs 63,1%), *trisomia 13* (95,7% vs 89,8%) e *trisomia 18* (97,9% vs 90,0%). Valori di diagnosi prenatale inferiori rispetto ai valori medi europei si riscontrano per



agenesia renale bilaterale (88,9% vs 91,0%), riduzione arti (43,2% vs 51,7%), piede torto-talipe equinovaro (34,1% vs 42,7%).

Per la *valvola uretrale posteriore e/o Prune Belly (80,0% vs 79,9%)* il dato toscano è sovrapponibile a quello europeo.

Confrontando i dati toscani relativi ai due diversi quinquenni (2009-2013 vs 2008-2012), per il quinquennio più recente emergono percentuali maggiori di diagnosi prenatale per tutte le anomalie specifiche ad eccezione dell'*agenesia renale bilaterale (88,9% vs 92,3%), piede torto-talipe equino varo (34,1% vs 36,2%)* e *trisomia 13 (95,7% vs 100,0%)*.

Le percentuali nei due quinquenni sono uguali o sovrapponibili per *anencefalia, cuore sinistro ipoplastico, gastroschisi e riduzione arti*.

ALTRI DATI DESCRITTIVI DELLA CASISTICA RILEVATA

Le tabelle successive riportano a titolo descrittivo i dati di tutta la casistica secondo: struttura ospedaliera di evento (Tabella 10) (per problemi legati alla privacy dei soggetti non vengono riportati nella tabella i casi la cui frequenza risulta inferiore a tre), sesso (Tabella 11), numero di neonati partoriti/feti presenti (Tabella 12), peso alla nascita (Tabella 13), durata della gestazione (Tabella 14), periodo di diagnosi (Tabella 15) e condizione alla diagnosi (Tabella 16) tra i nati, cariotipo (Tabella 17), età della madre (Tabella 18), nazionalità della madre (Tabella 19), numero gravidanze precedenti (Tabella 20), concepimento assistito (Tabella 21), assunzione di farmaci nel primo trimestre o nel periodo periconcezionale (Tabella 22).

Tabella 10 Casi con DC: struttura ospedaliera di evento – Anno 2013

Struttura ospedaliera	Nati + AS		IVG		Totale	
	N°	% (°)	N°	% (°)	N°	% (*)
Arezzo	16	100,0	-	-	16	2,2
Bagno a Ripoli (FI)	13	76,5	4	23,5	17	2,3
Barga (LU)	15	100,0	-	-	15	2,0
Bibbiena (AR)	12	100,0	-	-	12	1,6
Borgo S. Lorenzo (FI)	*	*	-	-	*	*
Carrara	*	*	-	-	*	*
Cecina (LI)	*	*	9	81,8	11	1,5
Empoli (FI)	4	44,4	5	55,6	9	1,2
Firenze Careggi	30	27,0	20	40,0	50	6,8
Firenze Meyer	4	100,0	-	-	4	0,5
Firenze P. Palagi	*	*	30	93,8	32	4,3
Firenze Torregalli	44	100,0	-	-	44	5,9
Grosseto	13	56,5	10	43,5	23	3,1
Livorno	19	86,4	3	13,6	22	3,0
Lucca	46	86,8	7	13,2	53	7,2
Massa	45	90,0	5	10,0	50	6,8
Montepulciano (SI)	16	69,6	7	30,4	23	3,1
Montevarchi (AR)	10	100,0	-	-	10	1,4
Pescia (LU)	7	58,3	5	41,7	12	1,6
Piombino (LI)	7	70,0	3	30,0	10	1,4
Pisa	79	78,2	22	21,8	101	13,6
Pistoia	11	73,3	4	26,7	15	2,0
Poggibonsi (SI)	19	95,0	*	*	20	2,7
Pontedera (PI)	21	60,0	14	40,0	35	4,7
Portoferraio (LI)	*	*	*	*	4	0,5
Prato	74	85,1	13	14,9	87	11,8
San Giovanni Valdarno (AR)	-	-	-	-	-	-
Siena	10	43,5	13	56,5	23	3,1
Versilia (LU)	34	85,0	6	15,0	40	5,4
Eestero	-	-	-	-	-	-
Totale	557	75,3	183	24,7	740	100,0

* < 3 casi ; (°) % percentuale di riga; (*) % percentuale di colonna

Tabella II Casi con DC: sesso – Anno 2013

Nati + AS	Maschi		Femmine		Indeterminato		Non rilevato		
	N°	%*	N°	%*	N°	%*	N°	%*	
Isolati	465	227	59,6	187	40,2	-	-	1	0,2
Multipli	36	25	69,4	9	25,0	1	2,8	1	2,8
Sindromi	11	6	54,5	5	45,5	-	-	-	-
Cromosomici	45	15	33,3	22	48,9	6	13,3	2	4,4
Totale	557	323	58,0	223	40,0	7	1,3	4	0,7

* % sul totale di riga

IVG	Maschi		Femmine		Indeterminato		Non rilevato		
	N°	%*	N°	%*	N°	%*	N°	%*	
Isolati	56	21	38,6	11	19,6	5	8,9	19	33,9
Multipli	11	5	66,7	1	9,1	-	-	5	45,5
Sindromi	7	3	36,4	3	42,9	-	-	1	14,3
Cromosomici	109	39	30,6	40	63,7	11	10,1	19	17,4
Totale	183	68	35,6	55	30,1	16	8,7	44	24,0

* % sul totale di riga

Totale	Maschi		Femmine		Indeterminato		Non rilevato		
	N°	%*	N°	%*	N°	%*	N°	%*	
Isolati	521	298	57,2	198	38,0	5	1,0	20	3,8
Multipli	47	30	63,8	10	21,3	1	2,1	6	12,8
Sindromi	18	9	50,0	8	44,4	-	-	1	5,6
Cromosomici	154	54	35,1	62	40,3	17	11,0	21	13,6
Totale	740	391	52,8	278	37,6	23	3,1	48	6,5

* % sul totale di riga

Totale Nati°	Maschi		Femmine		Indeterminato		Non rilevato		
	N°	%*	N°	%*	N°	%*	N°	%*	
Totale	28.214	14.603	51,8	13.609	48,2	-	-	2	0,01

° Dati CAP 2013

* % sul totale di riga

Tabella 12 Casi con DC: numero neonati partoriti/feti presenti – Anno 2013

NATI + AS: partoriti	uno		due		tre		> tre		
	N°	%*	N°	%*	N°	%*	N°	%*	
Isolati	465	442	95,1	22	4,7	1	0,2	-	-
Multipli	36	33	91,7	3	8,3	-	-	-	-
Sindromi	11	11	100,0	-	-	-	-	-	-
Cromosomici	45	44	97,8	1	2,2	-	-	-	-
Totale	557	530	95,2	26	4,7	1	0,2	-	-

* % sul totale di riga

IVG: feti presenti	uno		due		tre		> tre		
	N°	%*	N°	%*	N°	%*	N°	%*	
Isolati	56	53	94,6	2	3,6	1	1,8	-	-
Multipli	11	11	100,0	-	-	-	-	-	-
Sindromi	7	7	100,0	-	-	-	-	-	-
Cromosomici	109	107	98,2	2	1,8	-	-	-	-
Totale	183	178	97,3	4	2,2	1	0,5	-	-

* % sul totale di riga

Totale	uno		due		tre		> tre		
	N°	%*	N°	%*	N°	%*	N°	%*	
Isolati	521	495	95,0	24	4,6	2	0,4	-	-
Multipli	47	44	93,6	3	6,4	-	-	-	-
Sindromi	18	18	100,0	-	-	-	-	-	-
Cromosomici	151	98,1	3	1,9	-	-	-	-	-
Totale	740	708	95,7	30	4,1	2	0,3	-	-

* % sul totale di riga

Tabella 13 Nati vivi con DC: peso alla nascita – Anno 2013

Peso (g)	isolati		multipli		sindromi		cromosomici		Totale		Totale nati°	
	N°	%*	N°	%*	N°	%*	N°	%*	N°	%**	N°	%**
< 500	4	100,0	-	-	-	-	-	-	4	0,7	10	0,04
500-999	3	100,0	-	-	-	-	-	-	3	0,5	89	0,3
1000-1499	6	54,5	2	18,2	1	9,1	2	18,2	11	2,0	182	0,6
1500-1999	12	85,7	2	14,3	-	-	-	-	14	2,5	407	1,4
2000-2499	44	83,0	4	7,5	1	1,9	4	7,5	53	9,5	1.264	4,5
2500-2999	94	81,7	8	7,0	6	5,2	7	6,1	115	20,6	5.510	19,5
3000-3499	163	91,1	11	6,1	1	0,6	4	2,2	179	32,1	11.786	41,8
3500-3999	108	92,3	6	5,1	1	0,9	2	1,7	117	21,0	7.287	25,8
4000-4499	25	96,2	1	3,8	-	-	-	-	26	4,7	1.494	5,3
≥ 4500	3	100,0	-	-	-	-	-	-	3	0,5	143	0,5
n.r.	3	9,4	2	6,3	1	3,1	26	81,3	32	5,7	33	0,1
Totale*	465	83,5	36	6,5	11	2,0	45	8,1	557	100,0	28.214	100,0

° Dati CAP 2013

*% sul totale di riga

**% sul totale colonna

Tabella 14 Casi con DC: durata della gestazione – Anno 2013

Nati+AS	< 29 sett		29 - 34		35 - 37		> 37 sett		n.r.°		Totale
	N°	%*	N°	%*	N°	%*	N°	%*	N°	%*	
Isolati	10	2,2	23	4,9	53	11,4	379	81,5	-	-	465
Multipli	2	5,6	3	8,3	9	25,0	22	61,1	-	-	36
Sindromi	1	9,1	4	36,4	3	27,3	3	27,3	-	-	11
Cromosomici	26	57,8	2	4,4	3	6,7	14	31,1	-	-	45
Totale	39	7,0	32	5,7	68	12,2	418	75,0	-	-	557

IVG	< 13 sett		13 - 20		21 - 22		> 22 sett		n.r.°		Totale
	N°	%*	N°	%*	N°	%*	N°	%*	N°	%*	
Isolati	12	21,4	29	51,8	15	26,8	-	-	-	-	56
Multipli	2	18,2	4	36,4	5	45,5	-	-	-	-	11
Sindromi	1	14,3	3	42,9	3	42,9	-	-	-	-	7
Cromosomici	43	39,4	61	56,0	4	3,7	1	0,9	-	-	109
Totale	58	31,7	97	53,0	27	14,8	1	0,5	-	-	183

° non rilevato

*% sul totale di riga

Tabella 15 Nati con DC: periodo di diagnosi – Anno 2013

	isolati		multipli		sindromi		cromosomici		Totale	
	N°	%*	N°	%*	N°	%*	N°	%*	N°	%**
Nascita	183	85,6	16	7,5	4	1,9	11	5,1	214	38,4
Entro 7 gg	138	93,2	4	2,7	3	2,0	3	2,0	148	26,6
1-4 sett.	11	78,6	2	14,3	1	7,1	-	-	14	2,5
1-12 mesi	8	80,0	-	-	1	10,0	1	10,0	10	1,8
oltre 1 anno	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
prenatale	124	78,5	14	8,9	2	1,3	18	11,4	158	28,4
aborto spont	1	-	-	-	-	-	12	-	13	2,3
autopsia	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
n.r.	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Totale	455	80,8	30	5,3	50	8,9	28	5,0	563	100,0

* % sul totale di riga

** % sul totale colonna

Tabella 16 Nati con DC: condizione alla diagnosi – Anno 2013

	isolati		multipli		sindromi		cromosomici		Totale	
	N°	%*	N°	%*	N°	%*	N°	%*	N°	%**
Vivo	464	85,6	36	6,6	11	2,0	31	5,7	542	97,3
Morto	1	7,1	-	-	-	-	13	92,9	14	2,5
n.r.	-	-	-	-	-	-	1	100,0	1	0,2
Totale	465	83,5	36	6,5	11	2,0	45	8,1	557	100,0

* % sul totale di riga

** % sul totale colonna

Tabella 17 Casi con DC: cariotipo del bambino/feto – Anno 2013

Risultato	Conosciuto		Non conosciuto		Non effettuato		Fallito		Non rilevato		Totale
	N°	%*	N°	%*	N°	%*	N°	%*	N°	%*	N°
Isolati	67	12,9	9	1,7	230	44,1	1	0,2	214	41,1	521
Multipli	11	23,4	5	10,6	19	40,4	1	2,1	11	23,4	47
Sindromi	6	33,3	1	5,6	2	11,1	1	5,6	8	44,4	18
Cromosomici	108	70,1	5	3,2	6	3,9	-	-	35	22,7	154
	192	25,9	20	2,7	257	34,7	3	0,4	268	36,2	740

* % sul totale di riga



Tabella 18 Casi con DC: età della madre – Anno 2013

Classi di Età	< 20		20-24		25-29		30-34		35-39		40-44		> 44		n.r.§	Totale	
	N°	%*	N°	%*	N°	%*	N°	%*	N°	%*	N°	%*	N°	%*			N°
Nati con DC																	
Isolati	3	0,6	42	9,0	89	19,1	160	34,4	128	27,5	31	6,7	2	0,4	10	2,2	465
Multipli	1	2,8	3	8,3	7	19,4	13	36,1	8	22,2	3	8,3	-	-	1	2,8	36
Sindromi	1	9,1	3	27,3	2	18,2	-	-	5	45,5	-	-	-	-	-	-	11
Cromosomici	-	-	5	11,1	7	15,6	9	20,0	14	31,1	10	22,2	-	-	-	-	45
IVG																	
Isolati	-	-	1	1,8	14	25,0	24	42,9	12	21,4	4	7,1	1	1,8	-	-	56
Multipli	-	-	1	9,1	4	36,4	1	9,1	4	36,4	-	-	1	9,1	-	-	11
Sindromi	-	-	-	-	1	14,3	1	14,3	4	57,1	1	14,3	-	-	-	-	7
Cromosomici	-	-	2	1,8	9	8,3	23	21,1	39	35,8	34	31,2	2	1,8	-	-	109

* % sul totale di riga

Totali

Classi di Età	< 20		20-24		25-29		30-34		35-39		40-44		> 44		n.r.§	Totale	
	N°	%*	N°	%*	N°	%*	N°	%*	N°	%*	N°	%*	N°	%*			N°
Nati con DC	5	0,9	53	9,5	105	18,9	182	32,7	155	27,8	44	7,9	2	0,4	11	2,0	557
IVG	-	-	4	2,2	28	15,3	49	26,8	59	32,2	39	21,3	4	2,2	-	-	183
Totale	5	0,7	57	7,7	133	18,0	231	31,2	214	28,9	83	11,2	6	0,8	11	1,5	740

* % sul totale di riga

Dato regionale

Classi di Età	< 20		20-24		25-29		30-34		35-39		40-44		> 44		n.r.§	Totale	
	N°	%*	N°	%*	N°	%*	N°	%*	N°	%*	N°	%*	N°	%*			N°
Totale nati°	359	1,3	2.459	8,7	5.894	20,9	9.228	32,7	7.760	27,5	2.300	8,2	185	0,7	29	0,1	28.214

° Dati CAP 2013

* % sul totale di riga

§ non rilevato

Tabella 19 Casi con DC: nazionalità della madre – Anno 2013

Nazionalità	Italiana		Straniera		Non rilevata		Totale
	N°	%*	N°	%*	N°	%*	
Nati + AS con DC							
Isolati	291	62,6	121	26,0	53	11,4	465
Multipli	27	75,0	7	19,4	2	5,6	36
Sindromi	4	36,4	3	27,3	4	36,4	11
Cromosomici	32	71,1	10	22,2	3	6,7	45
Totale	354	63,6	141	25,3	62	11,1	557
IVG							
Isolati	40	71,4	11	19,6	5	8,9	56
Multipli	7	63,6	4	36,4	-	-	11
Sindromi	5	71,4	2	28,6	-	-	7
Cromosomici	80	73,4	13	11,9	16	14,7	109
Totale	132	72,1	30	16,4	21	11,5	183
Totale							
Isolati	331	63,5	132	25,3	58	11,1	521
Multipli	34	72,3	11	23,4	2	4,3	47
Sindromi	9	50,0	5	27,8	4	22,2	18
Cromosomici	112	72,7	23	14,9	19	12,3	154
Totale	486	65,7	171	23,1	83	11,2	740

Dato regionale

Nazionalità	Italiana		Straniera		Non rilevata		Totale
	N°	%*	N°	%*	N°	%*	
Nati°	20.792	73,7	7.368	26,1	54	0,2	28.214

° Dati CAP 2013

* % sul totale di riga

Tabella 20 Casi con DC: numero di gravidanze precedenti – Anno 2013

N° gravidanze precedenti	Nessuna		Una		Due		Tre		Quattro		≥Cinque		n.c.		Totale
	N°	%*	N°	%*	N°	%*	N°	%*	N°	%*	N°	%*	N°	%*	
Nati vivi	261	50,2	152	29,2	75	14,4	21	4,0	6	1,2	5	1,0	-	-	520
Nati morti	8	44,4	6	33,3	3	16,7	-	-	-	-	1	5,6	-	-	18
Aborti spontanei	7	36,8	5	26,3	3	15,8	3	15,8	1	5,3	-	-	-	-	19
IVG	73	39,9	66	36,1	29	15,8	8	4,4	5	2,7	2	1,1	-	-	183
Totale	349	47,2	229	30,9	110	14,9	32	4,3	12	1,6	8	1,1	-	-	740

* % sul totale di riga

Tabella 21 Casi con DC: concepimento assistito – Anno 2013

Tecnica utilizzata	Isolati		Multipli		Sindromi		Cromosomici		Totale	
	N°	%*	N°	%*	N°	%*	N°	%*	N°	%**
Ovulazione indotta	-	-	1	100,0	-	-	-	-	1	3,2
Inseminazione artif.	1	50,0	-	-	-	-	1	50,0	2	6,5
GIFT	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
ICSI	2	50,0	1	25,0	-	-	1	25,0	4	12,9
IVF	7	70,0	1	10,0	-	-	2	20,0	10	32,3
Ovodonazione	1	50,0	-	-	-	-	1	50,0	2	6,5
Altro	-	-	1	100,0	-	-	-	-	1	3,2
Non rilevato	5	45,5	1	1,91	-	-	5	45,5	11	35,5
Totale	16	51,6	5	16,1	-	-	10	32,3	31	100,0

* % sul totale di riga

** % sul totale colonna

Tabella 22 Casi con DC: assunzione farmaci nel periodo periconcezionale o nel primo trimestre – Anno 2013

Assunzione farmaci	SI		NO		Non rilevato		Totale
	N°	%*	N°	%*	N°	%*	
Isolati	127	24,4	199	38,2	195	37,4	521
Multipli	11	23,4	18	38,3	18	38,3	47
Sindromi	3	16,7	12	66,7	3	18	2,4
Cromosomici	39	25,3	59	38,3	56	36,4	154
Totale	180	24,3	288	38,9	50	6,8	740

* % sul totale di riga

** % sul totale colonna

COLLEGAMENTO CON IL REGISTRO TOSCANO MALATTIE RARE (RTMR)

A seguito del DM 279/2001 che istituiva il Registro Nazionale Malattie Rare (RNMR), in Toscana sono state perseguite tre linee di intervento per la creazione del Sistema Toscano Malattie Rare: a) collaborazione con il Forum delle Associazioni dei pazienti (DGR 796/2001); b) individuazione della Rete dei Presidi regionali dedicati alla diagnosi/cura delle malattie rare e delle strutture di Coordinamento per gruppi di malattie (DGR 570/2004, DGR 1017/2004, DD 1689/2009, DD 1088/2013); c) affidamento della gestione del Registro Toscano Malattie Rare (RTMR) all'Istituto di Fisiologia Clinica del CNR di Pisa (DGR 573/2005) e successivamente alla Fondazione Toscana “Gabriele Monasterio” di Pisa (DD 5009/2008).

Nel 2008 il RTMR è stato istituito ufficialmente quale registro di rilevante interesse sanitario, insieme ad altri tre registri tra cui il Registro Toscano Difetti Congeniti, con Legge Regionale 10 novembre 2008, n. 60 (Modifiche alla LR 24 febbraio 2005, n. 40 “Disciplina del Servizio sanitario regionale” art. 20 ter).

Il RTMR, attivo dal 2005 ed entrato a regime nel luglio 2006, è coordinato dalla Regione Toscana e da un gruppo di medici professionisti ed è gestito dalla Fondazione Toscana “Gabriele Monasterio”.

La fase di avvio, iniziata nel luglio 2005, con il supporto fondamentale del Forum delle Associazioni Toscane delle Malattie Rare, ha coinvolto il solo gruppo dei Coordinatori, ai quali è stata fornita la login di accesso al sito per l’inserimento dei primi dati di propria competenza. A partire dall’anno successivo la raccolta dei dati è stata estesa a tutta la regione con il potenziale coinvolgimento di tutti i Presidi sanitari pubblici della Toscana.

Ad oggi le 661 patologie inseribili nel Sistema sono, oltre a tutte quelle comprese nel DM, 107 nuove patologie esenti solo per residenti toscani (DGR 90/2009) e 25 patologie extra DM presenti a soli fini epidemiologici.

L’ampliamento dei livelli di assistenza e l’aggiornamento della Rete dei Presidi, così come l’introduzione delle nuove patologie, è stato effettuato sulla base dei dati inseriti nel Registro al 25/11/2013.

Su 37.556 casi registrati alla data del 5 ottobre 2015, le malformazioni congenite (gruppo nosologico RN) rappresentano il terzo gruppo in ordine di frequenza con 6.130 casi totali registrati (residenti in Toscana ed extra regione) ed una percentuale pari a 16,3%, preceduto dal gruppo delle malattie del sistema nervoso e degli organi di senso (12.608 casi=33,6%) e dal gruppo delle malattie del sistema endocrino, nutrizione, metabolismo e disturbi immunitari (7.032 casi=18,7%).



Sui soli casi residenti in Toscana il gruppo delle malformazioni congenite si conferma terzo gruppo in ordine di frequenza, con 3.033 casi registrati su 23.773 casi totali, pari al 12,8%.

Nel periodo 2005-ottobre 2015 sono stati diagnosticati tra i residenti toscani 2.728 casi con malformazione congenita rara.

Per un confronto con i casi rilevati nel 2013 dal Registro Toscano Difetti Congeniti, nella tabella 23 sono riportate le malformazioni più rappresentate nel Registro Toscano Malattie Rare, con prima diagnosi effettuata nel 2013.

Tabella 23 Malattie Rare appartenenti al gruppo “Malformazioni Congenite” più frequenti tra soggetti residenti in Toscana (anno diagnosi: 2013)

Codice esenzione	Malattia Rara	N.	%
RNG100	Altre anomalie congenite multiple con ritardo mentale	25	14,0
RNG090	Sindromi da duplicazione/deficienza cromosomica	18	10,1
RN0660	Sindrome di Down	13	7,3
RN0690	Sindrome di Klinefelter	12	6,7
RNI320	Sindrome di Marfan	12	6,7
RN0550	Malattia di Darier	8	4,5
RNI330	Sindrome da x fragile	8	4,5
RNI360	Sindrome di Alport	5	2,8
RNI650	Sindrome del nevo displastico	5	2,8
RNG070	Ittiosi congenita	4	2,2
RNG060	Osteogenesi imperfetta	4	2,2
RNI720	Sindrome di Vogt-Koyanagi-Harada	4	2,2
RN0210	Atresia biliare	3	1,7
RN0630	Pseudoxantoma elastico	3	1,7
RN0750	Sclerosi tuberosa	2	1,1
RNG040	Anomalie congenite del cranio e/o delle ossa della faccia	2	1,1
RNI850	Sindrome di Mainzer-Saldino	2	1,1
RNI510	Sindrome di Klippel-Trenaunay	2	1,1
RNI480	Ipmelanosi di Ito	2	1,1
RN0780	Sindrome di Von Hippel-Lindau	2	1,1
RNG050	Acondroplasia	2	1,1
RN0010	Sindrome di Arnold -Chiari	2	1,1
RN0820	Sindrome di Beckwith-Wiedemann	2	1,1
RNG080	Sindromi da aneuploidia cromosomica	2	1,1
RN0940	Kabuki sindrome della maschera	2	1,1
RNI410	Sindrome di Cornelia de Lange	1	0,6
RNI080	Sindrome di Russell-Silver	1	0,6
RN0770	Sindrome di Sturge-Weber	1	0,6
RNG060	Malattia di Fairbank	1	0,6
RN0241	Disgenesia gonadica xx	1	0,6
RNG040	Sindrome di Pierre Robin	1	0,6
RN0880	Sindrome EEC	1	0,6
RNG060	Displasia fibrosa	1	0,6
RNG060	Discondrosteosi	1	0,6
RNI300	Sindrome di angelman	1	0,6
RNI150	Sindrome cardio-facio-cutanea	1	0,6
RNI270	Sindrome di Williams	1	0,6
RN0970	Sindrome di Marshall	1	0,6
RN0330	Sindrome di Ehlers-Danlos	1	0,6
RN0120	Coloboma congenito del disco ottico	1	0,6
RN0650	Sindrome di Parry-Romberg	1	0,6
RN0800	Sindrome di Antley-Bixler	1	0,6
RN0710	Sindrome Melas	1	0,6
RN0160	Atresia esofagea e/o fistola tracheoesofagea	1	0,6
RNG010	Pseudoermafroditismi	1	0,6
RNI310	Sindrome di Prader-Willi	1	0,6
RNI130	Sindrome branchio-oculo-facciale	1	0,6
RNI370	Sindrome di Alstrom	1	0,6
RNG110	Discinesie ciliari primarie (escluso: s. kartagener cod. tn0950)	1	0,6
RN0190	Ano imperforato	1	0,6
RN0720	Sindrome MERRF	1	0,6
RNI290	Sindrome di Wolfram	1	0,6
Totali		179	100,0

Commenti

Come si evince dalla tabella 23, il contributo del RTDC al RTMR è rilevante sia dal punto di vista quantitativo sia qualitativo, soprattutto in termini di inclusione di sindromi e condizioni diagnosticate grazie alla rete collaborativa dei professionisti impegnati sui due registri.

EUROCAT stima che, in Europa, circa il 12-15% dei malati rari sia affetto da malformazioni congenite rare. Alcune di queste sono difficilmente diagnosticabili alla nascita e quindi spesso non vengono rilevate dai Registri delle malformazioni congenite. L'uso integrato di diversi sistemi informativi sanitari può contribuire a ridurre la sottotifica delle malformazioni congenite rare.

Al fine di fornire stime di prevalenza, nel primo anno di vita, di malformazioni congenite rare, attraverso l'uso integrato del Registro Toscano Difetti Congeniti (RTDC) e del Registro Toscano Malattie Rare (RTMR), sono stati estratti dal RTMR tutti i casi afferenti al gruppo delle malformazioni congenite (RN) osservati dal 2007 al 2013. Per lo stesso periodo, sono stati estratti dal RTDC i casi identificati attraverso una mappatura tra codici di esenzione RN (riportati nel RTMR) e codici ICD10 (nel RTDC). Una procedura di *record linkage* tra i dati estratti dal RTMR e dal RTDC ha permesso di identificare i casi del RTMR, diagnosticati entro un anno dalla nascita, non inclusi nel RTDC. Tali casi sono stati aggiunti a quelli già inclusi nel RTDC, andando così a costituire un *dataset* integrato delle malformazioni congenite rare. Per ciascuna malformazione sono state calcolate stime di prevalenza per 100.000 nati con un intervallo di confidenza del 95% (IC95%).

Per le 48 malformazioni congenite rare identificate sono stati osservati complessivamente 448 casi (199,9 casi per 100.000 nati, IC95%: 181,8-219,3) di cui 126 (28%) identificati tramite il RTMR. Le stime di prevalenza (per 100.000) di alcune delle malformazioni congenite rare selezionate sono: *atresia esofagea con/senza fistola tracheo-esofagea*, 23,6 (IC95%: 17,7-30,9); *sindrome di Turner*, 29,0 (IC95%: 22,4-37,0); *sindrome di Klinefelter*, 14,3 (IC95%: 9,8-20,2); *atresia biliare*, 6,7 (IC95%: 3,7-11,0); *sindrome di Poland*, 2,7 (IC95%: 1,0-5,8); *sindrome di Williams*, 1,8 (IC95%: 0,5-4,6).

La definizione di una mappatura RN-ICD10 e la procedura di *linkage* tra i dati estratti dal RTMR e dal RTDC ha permesso di validare le informazioni dei due registri.

L'uso di differenti fonti informative ha permesso, in alcuni casi, di specificare meglio la diagnosi alla nascita e di fornire informazioni mancanti. I risultati mostrano che casi di malformazioni congenite molto rare per le quali risulta difficile effettuare una diagnosi alla nascita sono talvolta inclusi nel RTMR ma non nel RTDC.

La procedura di integrazione di dati provenienti dai due Registri ha contribuito a ridurre la sottotifica di casi di malformazioni congenite rare.

(Fonte: Coi A, Santoro M, Pierini A, Pieroni F, Bianchi F. Prevalence estimates of rare and very rare congenital defects integrating the Registry of Congenital Defects and the Rare Diseases Registry. Oral presentation at the 42nd ICBDSR Annual Meeting, Spoleto, September 10-13, 2015.)

BIBLIOGRAFIA RTDC 2014-2015

ARTICOLI SU RIVISTE INTERNAZIONALI

- Luteijn JM, Addor M-C, Arriola L, Bianchi F, Garne E, Khoshnood B, Nelen V, Neville A, Queisser-Luft A, Rankin J, Rounding C, Verellen-Dumoulin C, de Walle H, Wellesley D, Wreyford B, Yevtushok L, de Jong-van den Berg L, Morris J and Dolk H (2015). **The effect of H1N1 pandemic influenza on congenital anomaly prevalence in Europe: an ecological time series study.** *Epidemiology*. 2015 Nov;26(6):853-61.
- Springett A, Wellesley D, Dolk H, Greenlees R, Loane M, Marie- Addor C, Arriola La, Bergman J, Caverro-Carbonell C, Csaky-Szunyogh M, Draper E, Garne E, Gatt M, Haeusler M, Khoshnood B, Klungsoyr K, Lynch C, Dias MC, McDonnell R, Nelen V, O'Mahony M, Pierini A, Queisser-Luft A, Rankin J, Rissmann A, Rounding C, Stoianova S, Tucker D, Zymak-Zakutnia N, Morris JK. Congenital Anomalies Associated with Trisomy 18 or Trisomy 13: a Registry-Based Study in 16 European Countries, 2000-2011. *American Journal of Medical Genetics Part A* Article first published online: 8 SEP 2015. DOI: 10.1002/ajmg.a.37355.
- Wemakor A, Casson K, Garne E, Bakker M, Addor M-C, Arriola L, Gatt M, Khoshnood B, Klungsoyr K, Nelen V, O'Mahoney M, Pierini A, Rissmann A, Tucker D, Boyle B, de Jong-van den Berg L, Dolk H. **Selective serotonin reuptake inhibitor antidepressant use in first trimester pregnancy and risk of specific congenital anomalies: a European register-based study.** *Eur J Epidemiol*. July 2015. DOI 10.1007/s10654-015-0065-y.
- Dolk H, Loane M, Teljeur C, Densem J, Greenlees R, McCullough N, Morris J, Nelen V, Bianchi F, Kelly A. **Detection and investigation of temporal clusters of congenital anomaly in Europe: seven years of experience of the EUROCAT surveillance system.** *Eur J Epidemiol*. 2015 Apr 4. [Epub ahead of print].
- Bergman JEH, Loane M, Vrijheid M, Pierini A, Nijman JM, Addor M-C, J Beres J, Braz P, Budd J, Delany V, Gatt M, Khoshnood B, Klungsoyr K, Neville AJ, Odak L, O'Mahony M, Martos C, Mullaney C, Queisser-Luft A, Randrianaivo H, Rissmann A, Rounding C, Thys G, Tucker D, Wellesley D, Zymak-Zakutnia N, Bakker MK, de Walle HEK. **Epidemiology of hypospadias in Europe: a registry-based study.** *World J Urol* 2015. DOI 10.1007/s00345-015-1507-6.
- Baldacci S, Pierini A, Santoro M, Spadoni I, Bianchi F. **Prevalence, mortality and lethality of congenital heart defects from the Tuscan Registry (Tuscany Region, Central Italy), 1992-2009.** *Epidemiol Prev* 2015. anno 39 (1) gennaio-febbraio 2015. Italian.

- Taruscio D, Mantovani A, Carbone P, Barisic I, [Bianchi F](#), Garne E, Nelen V, Neville AJ, Wellesley D, Dolk H. **Primary Prevention of Congenital Anomalies: Recommendable, Feasible and Achievable.** *Public Health Genomics*. 2015;18(3):184-91. doi: 10.1159/000379739. Epub 2015 Mar 12.
- Santoro M, Coi A, Lipucci Di Paola M, Bianucci AM, Gainotti S, Mollo E, Taruscio D, Vittozzi L, [Bianchi F](#). **Rare Disease Registries Classification and Characterization: A Data Mining Approach.** *Public Health Genomics*, vol. 18 pp. 113 - 122. Karger, [Online First 07 February 2015].
- Morris JK, Garne E, Wellesley D, Addor MC, Arriola L, Barisic I, Beres J, [Bianchi F](#), Budd J, Dias CM, Gatt M, Klungsoir K, Khoshnood B, Latos-Bielenska A, Mullaney C, Nelen V, Neville AJ, O' Mahony M, Queisser-Luft A, Randrianaivo H, Rankin J, Rissman A, Rounding C, Sipek A, Stoianova S, Tucker D, De Walle H., Yevtushok L, Loane M, Dolk E. **Major Congenital anomalies in babies with Down Syndrome: A EUROCAT Population-Based Registry Study.** *Am J Med Genet A*. 2014 Dec; 164(12):2979-2986 doi: 10.1002/ajmg.a.36780 Epub 2014 Sep 24.
- Mc Givern M, Best KE, Rankin J, Wellesley D, Greenless R, Addor MC, Arriola L, De Walle H., Barisic I, Beres J, [Bianchi F](#), Calzolari E, Doray B, Draper E, Garne E, Gatt M, Haeusler M, Khoshnood B, Klugsoyr K, Latos-Bielenska A, O'Mahony M, Braz P, McDonnell B, Mullaney C, Nelen V, Queisser-Luft A, Randrianaivo H, Rissman A, Rounding C, Sipek A, Thompson R, Tucker D, Wertenleki W, Martos C. **Epidemiology of congenital diaphragmatic hernia in Europe: a register-based study.** *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2014 Nov 19. Epub.
- Winding L, Loane M, Wellesley D, Addor MC, Arriola L, Bakker MK, [Bianchi F](#), Calzolari E, Gatt M, Haeusler M, Lelong N, Mullaney C, Scarano G, Tucker D, Wiesel A, Garne E. **Prenatal diagnosis and epidemiology of Multicystic Kidney Dysplasia in Europe.** *Prenat Diagn*. 2014 Nov; 34(11):1093-1098. doi: 10.1002/pd.4433. Epub 2014 Jul 2.
- Seravalli V, [Pierini A](#), [Bianchi F](#), Giglio S, Vellucci F, Cariati E. **Prevalence and prenatal ultrasound detection of clubfoot in a non-selected population: an analysis of 549,931 births in Tuscany.** *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2014 Oct 27:1-20. doi:10.3109/14767058.2014.977861.
- Best KE, Addor MC, Arriola L, Balku E, Barisic I, [Bianchi F](#), Calzolari E, Curran R, Doray B, Draper E, Garne E, Gatt M, Haeusler M, van Kammen-Bergman J, Khoshnood B, Klungsoyr K, Martos C, Materna-Kiryluk A, Matias Dias C, McDonnell B, Mullaney C, Nelen V, O'Mahony M, Queisser-Luft A, Randrianaivo H, Rissmann A, Rounding C, Sipek A, Thompson R, Tucker D, Wellesley D, Zymak-Zakutnia N, Rankin J. **Hirschsprung's disease prevalence in Europe: A register based study.** *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol*. Sep; 100(9):695-702. doi: 10.1002/bdra.23269. Epub 2014 Jul 26.

- Barisic I, Boban L, Loane M, Garne E, Wellesley D, Calzolari E, Dolk H, Addor MC, Bergman J, Braz P, Draper E, Haeusler M, Khoshnood B, Klungsoyr K, Pierini A, Queisser-Luft A, Rankin J, Rissmann A and Verellen-Dumoulin C. **Meckel-Gruber syndrome: a population-based study on prevalence, prenatal diagnosis, clinical features and survival in Europe.** *Eur J Hum Genet.* advance online publication 3 September 2014; doi: 10.1038/ejhg.2014.174.
- Taruscio D, Arriola L, Baldi F, Barisic I, Bermejo-Sánchez E, Bianchi F, Calzolari E, Carbone P, Curran R, Garne E, Gatt M, Latos-Bieleńska A, Khoshnood B, Irgens L, Mantovani A, Martínez-Frías ML, Neville AJ, Rißmann A, Ruggeri S, Wellesley D, Dolk H. **European Recommendations for Primary Prevention of Congenital Anomalies: A Joint Effort of EUROCAT and EUROPLAN Projects to Facilitate Inclusion of This Topic in the National Rare Disease Plans.** *Public Health Genomics.* 2014; 17(2):115-123. doi: 10.1159/000360602. Epub 2014 Apr 3.
- Barisic I, Odak L, Loane M, Garne E, Wellesley D, Calzolari E, Dolk H, Addor MC, Arriola L, Bergman J, Bianca S, Boyd P, Draper E.S, Gatt M, Haeusler M, Khoshnood B, Latos-Bielenska A, McDonnell B, Pierini A, Rankin J, Rissmann A, Queisser-Luft A, Verellen-Dumoulin C, Doray D, Matias Dias C, Nelen V, O'Mahony M, Scarano G, Tucker D, Klungsoyr K. **Prevalence, prenatal diagnosis and clinical features of oculoauriculovertebral spectrum: a registry based study in Europe.** *Eur J Hum Genet.* advance 2014 Aug; 22(8):1026-1033. doi: 10.1038/ejhg.2013.287. Epub 2014 Jan 8.
- Barisic I, Boban L, Greenlees R, Garne E, Wellesley D, Calzolari E, Addor MC, Arriola L, Bergman JE, Braz P, Budd JL, Gatt M, Haeusler M, Khoshnood B, Klungsoyr K, McDonnell B, Nelen V, Pierini A, Queisser-Wahrendorf A, Rankin J, Rissmann A, Rounding C, Tucker D, Verellen-Dumoulin C, Dolk H. **Holt Oram Syndrome: A Registry-Based Study in Europe.** *Orphanet Journal of Rare Diseases* 2014, 9:156 doi:10.1186/s13023-014-0156-y
- Bianchi F, Bianca S, Barone C, Pierini A. **Aggiornamento della prevalenza di anomalie congenite tra i nati residenti nel Comune di Gela.** *Epidemiol Prev* 2014;38 (3-4):219-226.
- Luteijn JM, Dolk H, Addor MC, Arriola L, Barisic I, Bianchi F, Calzolari E, Draper E, Garne E, Gatt M, Haeusler M, Khoshnood B, McDonnell B, Nelen V, O' Mahony M, Mullaney C, Queisser-Luft A, Rankin J, Tucker D, Verellen-Dumoulin C, de Walle HEK, Yevtushok L. **Seasonality of Congenital Anomalies in Europe.** *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol.* 2014 Apr;100(4):260-269. doi: 10.1002/bdra.23231. Epub 2014 Mar.
- Taruscio D, Kodra Y, Ferrari G, Vittozzi L; National Rare Diseases Registry Collaborating Group (Annicchiarico G, Attolini E, Antonelli A, Barone R, Bembi B, Deroma L, Bianchi F, Monasterio G, Berni C, Borsellino L, Scodotto S, Benedicenti F, Zuech P, Casucci P, Patisso MC, Di Nunzio ML, Volta M, Vizioli

M, Facchin P, Mazzucato M, Gabrielli O, Della Casa Iris Scala R, Baraldo G, Daina E, Palka G, Roccatello D, Modena V, Rossi M, Tripaldi D, Angione A). **The Italian National Rare Diseases Registry**. *Blood Transfus.* 2014 Apr;12 Suppl 3:s606-13. doi: 10.2450/2014.0064-14s.

- Calzolari E, Barisic I, Loane M, Morris J, Wellesley D, Dolk H, Addor M.C, Arriola L, Bianchi F, Neville AJ, Budd JLS, Klungsoyr K , Khoshnood B, Mc Donnell B, Nelen V, Queisser-Luft A, Rankin J, Rissmann A, Rounding C, Tucker D, Verellen-Dumoulin C, de Walle HEK, Garne E. **Epidemiology of Multiple Congenital Anomalies in Europe: A EUROCAT Population-Based Registry Study**. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol.* 2014 Apr, 100:270-276. doi: 10.1002/bdra.23240. Epub 2014 Apr 11.
- Taruscio D, Giannotti S, Mollo E, Vittozzi L, Bianchi F, Ensini M, Posada M. **The current situation and needs of rare disease registries in Europe**. In: *Public Health Genomics*, vol. 16 (6) pp. 288 - 298. S. Karger, [Online First 03 February 2014].

PUBBLICAZIONI ON-LINE

Wang H, Loane M, Morris J, Garne E, de Jong-van den Berg LTW, Dolk H and the EUROCAT Antiepileptic (AED) Study Working Group (Nelen V, Barisic I, Garne E, Khoshnood B, Rißmann A and Wiesel A, Arriola L, O'Mahony M, Pierini A and Calzolari E, Bakker M, Addor MC, Tucker D, Klungsoyr K, Latos-Bielenska A and Mejnartowicz JP, Kallen K). **Fifth update report for the GSK Lamotrigine study**, 2014.

RAPPORTI REGIONALI

- Pierini A, Bianchi F, Minichilli F, Marrucci S. **Rilevazione dei difetti congeniti in periodo prenatale, alla nascita, nel primo anno di vita. Rapporto 2014: Dati 2012**. 1-106, 2014.
- Baldacci S, Pierini A, Pieroni F, Bianchi F. **I nati con Malformazioni Congenite**. In “La salute dei bambini e dei ragazzi in Toscana”. Collana dei Documenti Agenzia Regionale di Sanità. 55-64, 2014. ISSN stampa 1970-3244 ISSN on-line 1970-3252.
- Bianchi F, Pierini A, Pieroni F, Lipucci M: **Rare diseases**. In “Gender-related healthy in Tuscany”. Published by Agenzia regionale di sanità della Toscana. 53-56, June 2015. Isbn 978-88-909729-0-4.
- Pierini A, Pieroni F, Bianchi F: **Congenital malformations**. In “Gender-related healthy in Tuscany”. Published by Agenzia regionale di sanità della Toscana. 113-115, June 2015. Isbn 978-88-909729-0-4.

PARTECIPAZIONE A CONGRESSI NAZIONALI, INTERNAZIONALI, CORSI

- Santoro M, Minichilli F, Pierini A, Marrucci S, Astolfi G, Bisceglia L, Carbone P, Conti S, Contiero P, Dardanoni G, Iavarone I, Ricci P, Scarano G, Bianchi F e il Riscipro-Sentieri Working Group. **Sorveglianza delle Malformazioni Congenite nei Siti Contaminati: il Progetto RISCIPRO-SENTIERI**. XXXIX Congresso dell'Associazione Italiana di Epidemiologia. Milano, 28-30 ottobre 2015. (Comunicazione orale)
- Pierini A, Gini R, Neville AJ, Puccini A, Giusti A. **Uso di farmaci antidiabetici tra le donne, prima, durante e dopo la gravidanza: risultati del progetto EUROMediCAT**. XXXIX Congresso dell'Associazione Italiana di Epidemiologia. Milano, 28-30 ottobre 2015. (Poster)
- Coi A, Santoro M, Pieroni F, Pierini A, Bianchi F. **Stime di Prevalenza di Malformazioni Congenite Rare integrando Registro delle Malattie Rare e Registro dei Difetti Congeniti: l'esempio della Regione Toscana**. XXXIX Congresso dell'Associazione Italiana di Epidemiologia. Milano, 28-30 ottobre 2015. (Poster)
- Santoro M, Minichilli F, Pierini A, Marrucci S, Astolfi G, Bisceglia L, Carbone P, Conti S, Contiero P, Dardanoni G, Iavarone I, Ricci P, Scarano G, Bianchi F and Riscipro-Sentieri Working Group. **Surveillance of Congenital Anomalies in Italian contaminated sites: the RISCIPRO-SENTIERI project**. Oral presentation at the 42nd ICBDSR Annual Meeting, Spoleto, September 10-13, 2015.
- Coi A, Santoro M, Pierini A, Pieroni F, Bianchi F. **Prevalence estimates of rare and very rare congenital defects integrating the Registry of Congenital Defects and the Rare Diseases Registry**. Oral presentation at the 42nd ICBDSR Annual Meeting, Spoleto, September 10-13, 2015.
- Boyle B, Garne E, Loane M, Addor M-C, Arriola L, Caverro-Carbonell C, deWall HEK, Gatt M, Lelong N, Lynch C, Nelen V, Neville AJ, O'Mahony M, Pierini A, Rissmann A, Tucker D, Zymak-Zakutnia N and Dolk E. **The epidemiology of Ebstein's anomaly in Europe: a registry-based study with special emphasis on medication exposure**. International Society for Pharmacoepidemiology (ISPE) Annual Meeting. 8-11 November 2015.
- Faber HH, Bouman K, Walle HEK, Haeusler M, Garne E, Rissmann A, O'Mahony M, Lynch C, McDonnell M, Pierini A, Zurriaga O, Addor MC, Groen H. **Decrease of perinatal mortality associated with congenital anomalies after prenatal screening was introduced in the Netherlands**. ISPD (International Society for Prenatal Diagnosis and Therapy) Conference. Washington, July 12-15, 2015.

- Bianchi F, Bianca S, Barone C, Pierini A. **Anomalie congenite a Gela**. Abstract inviato al XXXVIII Congresso dell'Associazione Italiana di Epidemiologia. Napoli, 5-7 novembre 2014. (Poster)
- Pierini A, Pieroni F, Bianchi F. **Una visione di genere per le malattie rare in Toscana**. Abstract inviato al XXXVIII Congresso dell'Associazione Italiana di Epidemiologia. Napoli, 5-7 novembre 2014. (Poster)
- Baldacci S, Pierini A, Santoro M, Spadoni I, Bianchi F. **Prevalenza, mortalità e letalità dei difetti cardiaci congeniti in Toscana, 1992-2009**. Abstract inviato al XXXVIII Congresso dell'Associazione Italiana di Epidemiologia. Napoli, 5-7 novembre 2014. (Poster)
- Charlton RA, Garne E, Wang H, Klungsøyr K, Jordan S, Neville AJ, Pierini A, Hansen AV, Engeland A, Gini R, Thayer D, Tingay K, Bos HJ, Puccini A, Nybo Andersen AM, Dolk H, de Jong-van den Berg LTW. **Antiepileptic drug use before, during and after pregnancy: a study in 7 European regions**. Oral presentation at the EuroDURG Meeting. Groningen, 27-29 August 2014.
- Charlton RA, Jordan S, Pierini A, Garne E, Neville AJ, Hansen A, Gini R, Thayer D, Tingay K, Puccini A, Bos HJ, Nybo Andersen AM, Sinclair M, Dolk H, de Jong-van den Berg LTW, de Vries CS. **SSRI use in pregnancy: a study in 6 European databases**. Poster at the EuroDURG Meeting. Groningen, 27-29 August 2014.
- de Jonge L, Jordan S, Tucker D, Thayer D, Pierini A, Gini R, Garne E, Hansen AV, Neville A, Puccini A, Bakker M. **Linkage of prescription data to congenital anomaly registers to improve information on maternal medication use, a EUROmediCAT study**. Abstract inviato all'International Conference of Pharmacoepidemiology (ICPE). Taipei, October 24-27 2014. *Birth Defects Research Part a-Clinical and Molecular Teratology*. Volume: 100 Issue: 5: 398-398. MAY 2014.
- de Jonge L, Jordan S, Tucker D, Thayer D, Pierini A, Gini R, Garne E, Hansen AV, Neville A, Puccini A, Bakker M. **Linkage of prescription data to congenital anomaly registers to improve information on maternal medication use, a EUROmediCAT study**. Oral presentation at the 54th Annual Meeting of the Teratology Society, June 28–July 2, 2014, Bellevue, Washington.
- Dalla Bernardina B, Brambilla I, Bianchi F, Paoli D, Pierini A, Lipucci M. **National Registry of Dravet's Syndrome and other syndromes correlated with genes Scn1a and Pcdh19**. Abstract inviato all'11th European Congress on Epileptology, Stockholm, SWEDEN, JUN 29-JUL 03, 2014. *Epilepsia* Volume: 55 Supplement: 2: 235 Meeting Abstract: p730. JUN 2014.
- Wemakor A, Casson K, Garne E, Bakker M, Tucker D, Khoshnood B, Nelen V, O'Mahoney M, Pierini A, Klungsøyr K, Gatt M, Addor CM, Rissmann A, Arriola



- L, de Jong-van den Berg L, Dolk H. **Selective Serotonin Reuptake Inhibitor Use in First Trimester Pregnancy and Risk of Congenital Anomalies: A Register-based Study in 12 European Countries.** Abstract inviato all'International Conference of Pharmacoepidemiology (ICPE). Taipei, October 24-27 2014.
- Wang H, Loane M, Morris J, Garne E, de Jong-van den Berg LTW, Dolk H and the EUROCAT Antiepileptic Drug Working Group. **Lamotrigine use in pregnancy and risk of orofacial cleft, an update of EUROCAT Lamotrigine Study.** Abstract inviato all'International Conference of Pharmacoepidemiology (ICPE). Taipei, October 24-27 2014.
 - Charlton RA, Garne E, Wang H, Klungsøyr K, Jordan S, Neville AJ, Pierini A, Hansen AV, Engeland A, Gini R, Thayer D, Tingay K, Bos HJ, Puccini A, Nybo-Andersen AM, Dolk H, de Jong-van den Berg LTW. **Antiepileptic drug use before and during pregnancy: a study in 7 European regions.** Abstract inviato all'International Conference of Pharmacoepidemiology (ICPE). Taipei, October 24-27 2014.
 - Wemakor A, Casson K, Garne E, Bakker M, Tucker D, Khoshnood B, Nelen V, O'Mahoney M, Pierini A, Klungsøyr K, Gatt M, Addor CM, Rissmann A, Arriola L, Boyle B, de Jong-van den Berg L, Dolk H. **Selective Serotonin Reuptake Inhibitor Antidepressant Use in First Trimester Pregnancy and Risk of Congenital Anomalies: A European Register-based Study in 12 European Countries.** Abstract presentato all'International Marcé Society Biennial Scientific Meeting. Swansea University, Wales, UK, 10-12 September 2014.

euromedicat

01/03/2011: Data di avvio del Progetto EUROMediCAT "Safety of Medication use in Pregnancy in Relation to Risk of Congenital Malformations" (coordinatore Prof.ssa Helen Dolk dell'Università dell'Ulster), finanziato nell'ambito del 7° Programma Quadro, in tema di "Adverse effects on drugs", con la partecipazione di 14 Paesi europei.

Il RTDC, presso l'Istituto di Fisiologia Clinica del CNR di Pisa, rappresenta uno dei nove partner coinvolti nel Progetto. Il RTDC è stato coinvolto direttamente nelle attività previste all'interno dei WP3 "Prescription data linkage", WP4 "Monitoring of safety recommendations: drug utilization studies", WP5 "SSRIs and Anti-asthmatics", WP6 "Monitoring of safety recommendations: drug utilization studies" e WP8 "Dissemination".

01/03/2015: Data di chiusura del Progetto.

08-09/03/2011: primo meeting EUROMediCAT Steering Group, Londra
27-28/02/2012: meeting EUROMediCAT Steering Group, Haarlem (NL)
15/10/2012: meeting EUROMediCAT Steering Group a Bath (UK)
25-26/02/2013: annual meeting EUROMediCAT, Berlino
28-29/10/2013: meeting EUROMediCAT Steering Group, Copenhagen
03-04/03/2014: annual meeting EUROMediCAT, Pisa
29-30/11/2014: meeting EUROMediCAT Steering Group, Londra
2-4/02/2015: European Conference "Safety of Medication Use in Pregnancy", Poznan (Poland)

euromedicat

EUROMediCAT

Safety of Medication Use in Pregnancy



Maggiori informazioni relative al progetto sono disponibili sul sito www.euromedicat.eu

BIBLIOGRAFIA euromedicat

- Dolk H, Lolkje de Jong-van den Berg L, Pierini A, Morris J, Bakker M, Jordan S, Garne E, Klungsoyr K, Loane M, Charlton RI, Luteijn M, Sinclair M, Latos Bielenska A. **EUROmedICAT Recommendations: European Pharmacovigilance concerning Safety of Medication Use in Pregnancy.** *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2015; 24:3–7. (testo completo in allegato)
- Charlton RA, Garne E, Wang H, Klungsoyr K, Jordan S, Neville AJ, Pierini A, Hansen AV, Engeland A, Gini R, Thayer D, Bos HJ, Puccini A, Nybo Andersen AM, Dolk H, de Jong-van den Berg LTW. **Antiepileptic drug use before, during and after pregnancy: a study in 7 European regions.** *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2015 Aug 13. doi: 10.1002/pds.3847. [Epub ahead of print]. (abstract in allegato)
- de Jonge L, Garne E, Gini R, Hansen AV, Jordan SE, Klungsoyr K, Loane M, Neville AJ, Pierini A, Puccini A, Thayer DS, FD Tucker, Bakker MK. **Improving information on maternal medication use by linking prescription data to congenital anomaly registers: A EUROmedICAT Study.** *Drug Safety.* 2015 Jul 8. DOI:10.1007/s40264. (abstract in allegato)
- Garne E, Vinkel Hansen A, Morris J, Zaupper L, Addor M-C, Barisic I, Gatt M, Lelong N, Klungsoyr K, O'Mahony M, Nelen V, Neville A, Pierini A, Tucker D, de Walle H, Wiesel A, Loane M and Dolk H (2015). **Use of asthma-medication during pregnancy and risk of specific congenital anomalies - A European case-malformed control study.** *J Allergy Clin Immunol.* 2015 Jul 25. pii: S0091-6749(15)00837-4. doi: 10.1016/j.jaci.2015.05.043. [Epub ahead of print]. (abstract in allegato)
- Boyle B, Garne E, Loane M, Addor M-C, Arriola L, Cavero-Carbonell C, de Walle HEK, Gatt M, Lelong N, Lynch C, Nelen V, Neville AJ, O'Mahony M, Pierini A, Rissmann A, Tucker D, Zymak-Zakutnia N and Dolk H (2015). **The epidemiology of Ebstein's anomaly in Europe: a registry-based study with special emphasis on medication exposure.** International Conference on Pharmacoepidemiology & Therapeutic Risk Management, 22-26 August 2015, Boston, USA. (Poster)
- Boyle B, Loane M, Bakker M, Addor M-C, Arriola L, Garne E, Gatt M, Jordan S, Khoshnood B, Klungsoyr K, Nelen V, Neville A, O'Mahony M, Pierini A, Rissmann A, Tucker D, Wiesel A and Dolk H (2015). **Selective Serotonin Reuptake Inhibitor Use in First Trimester of Pregnancy and risk of Congenital Anomalies: a EUROmedICAT case-malformed control study in 12 countries.** International Conference on Pharmacoepidemiology & Therapeutic Risk Management, 22-26 August 2015, Boston, USA. (Poster)
- Wang H, Loane M, Morris J, Garne E, Nelen V, Khoshnood B, Rissmann A, Wiesel A, O'Mahony M, Pierini A, Neville A, Gatt M, de Walle H, Addor M-C,

Tucker D, Klungsoyr K, Latos-Bielenska A, Mejnartowicz J, Verellen – Dumoulin C, Doray B, Arriola L, Barisic I, Calzolari E, Wellesley D, Dolk H and de Jong-van den Berg L. **Use of Topiramate in relation to the risk of orofacial clefts.** International Society for Pharmacoepidemiology (ISPE) Annual Meeting. 8-11 November 2015.

- Charlton R, Pierini A, Klungsoyr K, Neville AJ, Jordan S, de Jong-van den Berg LTW, Thayer D, Bos HJ, Puccini A, Hansen AV, Gini R, Engeland A, Nybo Andersen AM, Dolk H and Garne E (2015). **Asthma medication prescribing before, during and after pregnancy: a study in 7 European regions.** International Conference on Pharmacoepidemiology & Therapeutic Risk Management, 22-26 August 2015, Boston, USA. (Poster)
- Neville AJ, Pierini A, Klungsoyr K, Engeland A, Charlton RA, Jordan S, de Jong-van den Berg LTW, Thayer D, Bos HJ, Puccini A, Gini R, Bettoli V, Dolk H. **Pregnancy prevention programmes in Europe: A multi-disciplinary approach to isotretinoin use by women.** Teratology Society. Montreal, June 27-July 1 2015. *Birth Defects Research Part a-Clinical and Molecular Teratology* 103(5), 414-414. (Poster)
- Charlton R, Pierini A, Klungsoyr K, Neville A, Jordan S, de Jong-van den Berg LTW, Thayer D, Bos HJ, Puccini A, Hansen AV, Gini R, Engeland A, Dolk H, Garne E. (2015). **Asthma medication prescribing before, during and after pregnancy: a study in 7 European regions.** *BMJ Open* (in press).
- Jordan S, Charlton RA, Tingay K, Thayer DS, Davies GI, Morgan M, Tucker D, Watkins A, Gini R, Pierini A, Hansen A, Garne E, Nybo Andersen A, Puccini A, Neville AJ, Bos HJ, de Jong-van den Berg LTW, de Vries CS, Dolk H (2015). **SSRI use in pregnancy: a study in 6 European databases.** *Arch Womens Ment Health* 18 (2): 269–408(p368) DOI: 10.1007/S00737-014-0488-6. (Abstract)
- Jordan S, Charlton RA, Tingay K, Thayer DS, Davies GI, Morgan M, Tucker D, Watkins A, Gini R, Pierini A, Hansen A, Garne E, Nybo Andersen A, Puccini A, Neville AJ, Bos HJ, de Jong-van den Berg LTW, de Vries CS, Dolk H. **SSRI use in pregnancy: a study in 6 European databases.** The International Marcé Society For Perinatal Mental Health Biennial Scientific Conference, Swansea University, Swansea, Wales, Uk. Abstract Booklet The Marce Society. *Arch Womens Ment Health* (2015) 18:269–408 P.368 Doi 10.1007/S00737-014-0488-6
- Dolk H, de Jong-van den Berg LTW, Pierini A, Morris J, Bakker M, Jordan S, Garne E, Klungsoyr K, Loane M, Charlton R, Luteijn JM, Sinclair M, Latos-Bielenska A (2015). **Oral Presentation and Poster Abstracts of the EUROmediCAT Conference, February 2015, Poznan, Poland.** *Pharmacoepidemiology & Drug Safety*. DOI: 10.1002/pds.3865.

- Loane M, Addor MC, Arriola L, Barisic I, Densem J, de Walle H, Garne E, Gatt M, Greenlees R, Klungsøyr K, Khoshnood B, Latos-Bielenska A, Nelen V, Neville A, O'Mahony M, Rissmann A, Pierini A, Tucker D, Wiesel A, Zurriaga O and Dolk H. **The EUROmediCAT central database**. Oral presentation abstract. European Conference "Safety of Medication Use in Pregnancy". Poznan, 2-4 February 2015. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety* 2015; 24: 9. Published online in Wiley Online Library (wileyonlinelibrary.com) DOI: 10.1002/pds.3868.
- Charlton RA, Klungsøyr K, Neville AJ, Jordan S, Pierini A, de Jong-van den Berg LTW, Bos HJ, Puccini A, Engeland A, Gini R, Davies G, Thayer D, Hansen A, Wang H, Nybo Andersen AM, Dolk H, Garne E. **Diabetes medication prescribing before, during and after pregnancy: a study in 7 European regions**. Oral presentation abstract. European Conference "Safety of Medication Use in Pregnancy". Poznan, 2-4 February 2015. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety* 2015; 24: 10. Published online in Wiley Online Library (wileyonlinelibrary.com) DOI: 10.1002/pds.3868.
- Charlton RA, Garne E, Wang H, Klungsøyr K, Jordan S, Neville AJ, Pierini A, Hansen AV, Engeland A, Gini R, Thayer D, Bos HJ, Puccini A, Nybo Andersen AM, Dolk H, de Jong-van den Berg LTW. **Antiepileptic drug prescribing before, during and after pregnancy: a study in 7 European regions**. Oral presentation abstract. European Conference "Safety of Medication Use in Pregnancy". Poznan, 2-4 February 2015. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety* 2015; 24: 11. Published online in Wiley Online Library (wileyonlinelibrary.com) DOI: 10.1002/pds.3868.
- Wang H, Loane M, Dolk H, Morris J, Garne E, de Jong-van den Berg LTW, Verellen-Dumoulin C, Nelen V, Barisic I, Garne E, Khoshnood B, Doray B, Rissmann A, Wiesel A, O'Mahony M, Pierini A, Neville A, Gatt M, Bakker M, Klungsøyr K, Latos-Bielenska A, Mejnartowicz J, Arriola L, Addor M-C, Tucker D. **Use of Topiramate in relation to the risk of orofacial clefts**. Oral presentation abstract. European Conference "Safety of Medication Use in Pregnancy". Poznan, 2-4 February 2015. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety* 2015; 24: 11-12. Published online in Wiley Online Library (wileyonlinelibrary.com) DOI: 10.1002/pds.3868.
- Charlton RA, Jordan S, Pierini A, Garne E, Neville AJ, Hansen AV, Gini R, Thayer D, Tingay K, Puccini A, Bos HJ, Nybo Andersen AM, Sinclair M, Dolk H, de Jong-van den Berg LTW. **The use of SSRI's in pregnancy: EUROmediCAT results. Oral presentation abstract**. European Conference "Safety of Medication Use in Pregnancy". Poznan, 2-4 February 2015. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety* 2015; 24: 13. Published online in Wiley Online Library (wileyonlinelibrary.com) DOI: 10.1002/pds.3868.
- de Jonge L, Jordan S, Tucker D, Thayer D, Pierini A, Gini R, Garne E, Hansen AV, Neville AJ, Puccini A, Klungsøyr K, Engeland A, Loane MA and Bakker MK. **Linkage of prescription data to congenital anomaly registers to**

improve information on maternal medication use, a EUROmediCAT study. Oral presentation abstract. European Conference “Safety of Medication Use in Pregnancy”. Poznan, 2-4 February 2015. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety* 2015; 24: 13-14. Published online in Wiley Online Library (wileyonlinelibrary.com) DOI: 10.1002/pds.3868.

- Boyle B, Loane M, Bakker M, Addor MC, Arriola L, Garne E, Gatt M, Jordan S, Khoshnood B, Klungsoyr K, Nelen V, Neville AJ, O’Mahoney M, Pierini A, Rissmann A, Tucker D, Wiesel A, Dolk H. **Selective Serotonin Reuptake Inhibitor (SSRI) Use in First Trimester Pregnancy and Risk of Congenital Anomalies: a EUROmediCAT case-malformed control study in 12 countries.** Oral presentation abstract. European Conference “Safety of Medication Use in Pregnancy”. Poznan, 2-4 February 2015. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety* 2015; 24: 15. Published online in Wiley Online Library (wileyonlinelibrary.com) DOI: 10.1002/pds.3868.
- Charlton RA, Pierini A, Klungsoyr K, Neville AJ, Jordan S, de Jong-van den Berg LTW, Thayer D, Bos HJ, Puccini A, Hansen AV, Gini R, Engeland A, Davies G, Nybo Andersen AM, Dolk H, Garne E. **Antiasthmatic drug use in pregnancy: EUROmediCAT results.** Oral presentation abstract. European Conference “Safety of Medication Use in Pregnancy”. Poznan, 2-4 February 2015. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety* 2015; 24: 15-16. Published online in Wiley Online Library (wileyonlinelibrary.com) DOI: 10.1002/pds.3868.
- Garne E, Vinkel Hansen A, Morris J, Zaupper L, Addor MC, Barisic I, Gatt M, Lelong N, Klungsoyr K, O’Mahony M, Nelen V, Neville AJ, Pierini A, Tucker D, de Walle H, Wiesel A, Loane M, Dolk H. **Use of asthma-medication during pregnancy and risk of specific congenital anomalies – A European case-malformed control study.** Oral presentation abstract. European Conference “Safety of Medication Use in Pregnancy”. Poznan, 2-4 February 2015. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety* 2015; 24: 16-17. Published online in Wiley Online Library (wileyonlinelibrary.com) DOI: 10.1002/pds.3868.
- Given J, Loane M, Luteijn JM, Morris J, De Jong van den Berg LTW, Garne E, Addor M-C, Barisic I, De Walle HEK, Gatt M, Klungsoyr K, Khoshnood B, Latos-Bielenska A, Nelen V, Neville AJ, O’Mahony M, Pierini A, Tucker D, Wiesel A and Dolk H. **New signals from EUROmediCAT.** Oral presentation abstract. European Conference “Safety of Medication Use in Pregnancy”. Poznan, 2-4 February 2015. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety* 2015; 24: 19-20. Published online in Wiley Online Library (wileyonlinelibrary.com) DOI: 10.1002/pds.3868.
- Boyle B, Garne E, Loane M, Dolk H a EUROCAT Working Group. **The epidemiology of Ebstein's anomaly in Europe: a registry-based study with special emphasis on medication exposure.** Abstract inviato alla European Conference “Safety of Medication Use in Pregnancy”. Poznan, 2-4

February 2015. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety* 2015; 24: 23. Published online in Wiley Online Library (wileyonlinelibrary.com) DOI: 10.1002/pds.3868.

- Charlton RA, Neville AJ, Pierini A, Klungsøyr K, Engeland A, Jordan S, Garne E, de Jong-van den Berg LTW, Thayer D, Bos HJ, Puccini A, Gini R, Hansen A, Dolk H. **Electronic healthcare databases for evaluating pregnancy prevention programmes in Europe**. Abstract inviato alla European Conference “Safety of Medication Use in Pregnancy”. Poznan, 2-4 February 2015. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety* 2015; 24: 26. Published online in Wiley Online Library (wileyonlinelibrary.com) DOI: 10.1002/pds.3868.
- Charlton R, Neville A, Jordan S, Pierini A, Damase-Michel C, Klungsøyr K, Nybo Anderson A-M, Vinkel Hansen A, Gini R, Bos J, Puccini A, Hurault-Delarue C, Brooks C, de Jong-van den Berg L and de Vries C (2014). **Healthcare databases in Europe for studying medicine use and safety during pregnancy**. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety*, 23 (6): 586-594. DOI: 10.1002/pds.3613.
- Charlton R, Jordan S, Pierini A, Garne E, Neville A, Hansen A, Gini R, Thayer D, Tingay K, Puccini A, Bos H, Nybo Andersen A, Sinclair M, Dolk H, de Jong-van den Berg L (2014). **Selective serotonin reuptake inhibitor prescribing before, during and after pregnancy: a population-based study in six European regions**. *BJOG* 23 (6): 1010-1020. DOI: 10.1111/1471-0528.13143.
- Charlton RA, Garne E, Wang H, Klungsøyr K, Jordan S, Neville AJ, Pierini A, Hansen AV, Engeland A, Gini R, Thayer D, Tingay K, Bos HJ, Puccini A, Nybo Andersen AM, Dolk H, de Jong-van den Berg LTW. **Antiepileptic drug use before, during and after pregnancy: a study in 7 European regions**. Oral presentation at the EuroDURG Meeting. Groningen, 27-29 August 2014.
- Charlton RA, Jordan S, Pierini A, Garne E, Neville AJ, Hansen A, Gini R, Thayer D, Tingay K, Puccini A, Bos HJ, Nybo Andersen AM, Sinclair M, Dolk H, de Jong-van den Berg LTW, de Vries CS. **SSRI use in pregnancy: a study in 6 European databases**. Poster at the EuroDURG Meeting. Groningen, 27-29 August 2014.
- de Jonge L, Jordan S, Tucker D, Thayer D, Pierini A, Gini R, Garne E, Vinkel Hansen AV, Neville A, Puccini A, Bakker M. **Linkage of prescription data to congenital anomaly registers to improve information on maternal medication use, a EUROmediCAT study**. Oral presentation at the 54th Annual Meeting of the Teratology Society, June 28–July 2, 2014, Bellevue, Washington. *Birth Defects Research Part A-Clinical And Molecular Teratology* Volume: 100 Issue: 5: 398-398. MAY 2014.
- Wang H, Loane M, Garne E, Morris J, Nelen V, Khoshnood B, Rissmann A, Wiesel A, O'Mahony M, Pierini A, Calzolari E, Gatt M, Bakker M, Addor MC, Tucker D, Klungsøyr K, Latos-Bielenska AP, Mejnartowicz J, Kallen K, Barisic I,

Verellen-Dumoulin C, Doray B, Arriola L, Wellesley D, Neville A, de Jong-van den Berg LTW, Dolk H. **Lamotrigine use in pregnancy and risk of orofacial cleft, an update of EUROCAT Lamotrigine Study**. Abstract inviato all'International Conference of Pharmacoepidemiology (ICPE). Taipei, October 24-27 2014. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety* Volume: 23 Pages: 304 Published: OCT 2014.

- Charlton R, Garne E, Wang H, Klungsoyr K, Jordan S, Neville A, Pierini A, Vinkel Hansen A, Engeland A, Gini R, Thayer D, Tingay K, Bos HJ, Pucini A, Nybo Andersen A-M, Dolk H, de Jong-van den Berg LTW (2014). **Antiepileptic drug use before, during and after pregnancy: A study in 7 European regions**. Abstract inviato all'International Conference of Pharmacoepidemiology (ICPE). Taipei, October 24-27 2014. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety* 23 (S1): 22-23. DOI:10.1002/pds.3701.
- Charlton RA, Garne E, Wang H, Klungsoyr K, Jordan S, Neville AJ, Pierini A, Hansen AV, Engeland A, Gini R, Thayer D, Tingay K, Bos HJ, Puccini A, Nybo Andersen AM, Dolk H, de Jong-van den Berg LTW. **Antiepileptic drug use before, during and after pregnancy: a study in 7 European regions**. Oral presentation at the EuroDURG Meeting. Groningen, 27-29 August 2014.
- Charlton RA, Jordan S, Pierini A, Garne E, Neville AJ, Hansen A, Gini R, Thayer D, Tingay K, Puccini A, Bos HJ, Nybo Andersen AM, Sinclair M, Dolk H, de Jong-van den Berg LTW, de Vries CS. **SSRI use in pregnancy: a study in 6 European databases**. Poster at the EuroDURG Meeting. Groningen, 27-29 August 2014.



SUPPLEMENT ARTICLE

2. EUROmediCAT Recommendations: European Pharmacovigilance concerning Safety of Medication Use in Pregnancy

EUROmediCAT Steering Group: Helen Dolk (Ulster University, United Kingdom), Lolkje de Jong-van den Berg (Groningen University, The Netherlands), Anna Pierini (Institute of Clinical Physiology-National Research Council, Pisa, Italy), Joan Morris (Barts and the London School of Medicine and Dentistry, Queen Mary University of London, United Kingdom), Marian Bakker (University Medical Center Groning, The Netherlands), Sue Jordan (Swansea University, United Kingdom), Ester Garne (Hospital Lillebaelt, Denmark), Kari Klungsoyr (University of Bergen, Norway), Maria Loane (Ulster University, United Kingdom), Rachel Charlton (University of Bath, United Kingdom), Michiel Luteijn (Ulster University, United Kingdom), Marlene Sinclair (Ulster University, United Kingdom), Anna Latos Bielenska (Poznan University of Medical Sciences, Poland).

PURPOSE

This paper sets out the Recommendations from the EUROmediCAT project for European and national medicines regulatory agencies, public health authorities and professional clinical bodies

- To improve future pharmacovigilance
- To inform future drug safety measures

The recommendations are designed to help make better use of current data, networks and infrastructures in Europe, to achieve a more integrated system and better dissemination of knowledge and to raise the level of reproductive pharmacovigilance to meet women's reasonable expectations.

These recommendations concentrate particularly on safety in early pregnancy in relation to the risk of congenital anomalies. Wider perspectives should also be taken with respect to other adverse pregnancy outcomes (such as miscarriages, preterm birth or intrauterine growth retardation) and particularly neurobehavioural effects of medication exposure in pregnancy, with respect to the effects of the diseases/conditions themselves on pregnancy outcome, with

respect to herbal medications and with respect to the period of lactation, but these are not the specific focus of these recommendations.

GENERAL REGULATORY AND PUBLIC HEALTH CONSIDERATIONS

- (1) The scarcity of information on medication safety in pregnancy, in relation to risk of congenital anomaly but also neurobehavioural and other effects, is unacceptable and must be remedied by more investment in research and pharmacovigilance. A mechanism whereby pharmaceutical companies contribute to an independent pharmacovigilance and research funding pot with ring-fenced use for pregnancy and lactation is urgently needed. This would both monitor new medicines and remedy the deficit of information on medicines in common use.
- (2) All new medicines on the market should be accompanied by specific monitoring of their effects on the fetus, infants and women when prescribed during pregnancy and lactation. Regulatory powers should include revoking of licences should this information be of insufficient quantity, quality or timeliness, taking into account frequency and characteristics of prescribing or use.
- (3) When severe, the effect of the untreated disease on the fetus may confer greater harm than the teratogenic risk of the medicine. Provision of safety information must be prioritised for existing and new medicines for chronic or severe conditions, to inform the choice of the medication with optimal benefit-risk profile, specific to the indication and its severity.
- (4) As congenital anomalies are rare, and many medication exposures in pregnancy are rare, European collaboration in pharmacovigilance is essential in order to facilitate the collection of sufficient data for effective and timely pharmacovigilance. The EUROmediCAT partnership is committed to playing a key role in achieving this. Data protection regulations in Europe should allow the sharing of data across borders for pharmacovigilance. To gain

knowledge on safety of medication use in pregnancy, valuable data sources already exist. Combining these data sources between countries (pooled databases) is key to obtaining timely and continuous information on possible risks associated with medication use in pregnancy.

- (5) Medication safety targets ought to be developed and included in future strategies for public health and wellbeing, relating to implementation of the measures included in these recommendations.
- (6) Professional bodies (medical, nursing and midwifery, pharmaceutical) should work together to increase training and knowledge of pregnancy-related medication safety issues among their members. Multidisciplinary education is required to empower staff to competently and confidently deal with women's need for more accurate and evidence based information about medication usage in pregnancy.
- (7) Residents of all European countries should have access to a phone and internet supported Teratology Information Service with responsibility to give evidence-based advice on medication safety tailored to individual need. Social media should be used where appropriate to ensure maximum penetration of key messages to pregnant women.
- (8) Purchase of medication via internet presents growing risks. The relevant national authorities should work together to agree policies for monitoring and tackling online purchasing of prescribed medications, in particular those medications with a high teratogenic risk. Professional bodies need to make their members aware of the risks of internet purchase. Evidence that isotretinoin, a highly teratogenic and commonly used medication for acne, is currently available for internet purchase without prescription or safety precautions should be acted on urgently as a first step towards this goal.
- (9) Information on medication safety in pregnancy, including the need to consider medication use before pregnancy and in the very early stages of pregnancy, should be considered part of preconceptional care for all women, and should feature in the secondary school curriculum.

IMPROVING SAFETY OF ANTIEPILEPTICS, ANTIDIABETICS, ANTI-ASTHMATICS AND ANTIDEPRESSANTS IN PREGNANCY

- (10) A strategy to increase the availability and uptake of preconception care and planning of the pregnancy

for women with chronic diseases (including epilepsy, diabetes, depression and asthma) in European countries is needed. Preconception Care includes optimising control of the disease and the choice of medication. Prescription of preconceptional folic acid to reduce the risk of congenital anomalies is also important as usage remains low in many countries. Urgent consideration is needed concerning the staffing levels needed to provide preconception care with specialist input. Further research on how to increase uptake of preconceptional care, including the design of services, is needed.

- (11) Consideration should be given in clinical guidelines to whether women who are taking antiepileptics, antidiabetics, antiasthmatics or antidepressant medications should be offered enhanced prenatal diagnostic services including diagnostic ultrasound scans with particular attention to the types of congenital anomalies associated with these medications.
- (12) Valproic acid stands out as a highly teratogenic medication, with strong evidence relating to congenital anomalies and growing evidence relating to neurobehavioural effects. Intensive efforts are required to increase awareness of all relevant medical practitioners regarding minimisation of use of valproic acid by women of reproductive age, particularly in neurology, psychiatry, obstetrics and general practice, as well as specialist and practice nurses and midwives. Where women are encouraged to switch antiepileptic medication before pregnancy, proactive monitoring and support should be offered.
- (13) Diabetes is a major risk factor for congenital anomaly and is increasing in frequency among women of reproductive age. Clinicians should seek to optimise glycaemic control for women with diabetes before pregnancy as the prime consideration. There are no known safety concerns over the use of insulin analogues to outweigh their advantages, but pharmacovigilance relating to insulin analogues and to the growing use of oral antidiabetics should continue. Gestational diabetes generally emerges after the period of organogenesis, but screening for gestational age diabetes as recommended by WHO should be part of an integrated approach to diabetes management for pregnancy, starting prior to pregnancy. Effects on reproductive health reinforce the need for intensive efforts to prevent diabetes in the population.
- (14) Antidepressants have an important place in the treatment of depression when the severity of the condition leads to the benefits of treatment for both mother and fetus outweighing the risk for the fetus. According to EUROmedICAT data, SSRI use in pregnancy has been increasing in

Europe, there are large differences between countries in their use and there is evidence of a small congenital anomaly risk related to all commonly used SSRI. Attention is needed to depression prevention and treatment for women of childbearing age and pregnant women. Further research is needed to disentangle the effects of antidepressants, depression, and co-exposures, and their possibly cumulative impacts.

- (15) It is important that health services help women with asthma achieve good control prior to conception and during pregnancy. This is to prevent harmful effects of asthma exacerbations, to both fetus and mother, and to prevent teratogenic effects of high dose antiasthmatic medication. Use of prophylactic inhaled steroids seems to be the best solution for treatment of asthma in pregnancy to prevent exacerbations and to reduce the need for beta-2 agonists. Evidence from EUROmediCAT and other studies suggests that cleft palate and gastroschisis are associated with exposure to inhaled beta-2 agonists. Further research is particularly needed regarding safety for the fetus of combined treatment with long-acting beta-2-agonists and inhaled steroids.
- (16) Continuing pharmacovigilance is essential for antiepileptics, antidiabetics, antiasthmatics and antidepressants. This should include independent confirmation of the signals generated by the EUROmediCAT project for these and other medication types. Further research is needed on the effects of polytherapy within and between drug classes; the independent and interacting effect of indication and medication on outcomes; the genetic/physiological basis of teratogenic effects of medications which may guide personalised medicine approaches in future (i.e. approaches which may identify women at most risk of adverse effects to provide alternative treatments). The comprehensive approach used by EUROmediCAT to examine use and risk of medication for maternal chronic diseases should also be extended to other conditions affecting women of fertile age, including thyroid diseases, rheumatoid arthritis and other autoimmune diseases, and hypertensive conditions.

METHODOLOGY AND INFRASTRUCTURE FOR PHARMACOVIGILANCE

- (17) Population-based congenital anomaly registries are an essential tool in pharmacovigilance relating

to pregnancy and should be supported in all European countries. The key feature of such registries is the collection of validated high quality diagnostic information on congenital anomalies, including diagnoses after the neonatal period, and terminations of pregnancy following prenatal diagnosis. Unvalidated healthcare database information (e.g. from Hospital Episode data, or primary care data) on congenital anomalies should be avoided. European Member States should allocate funding to EUROCAT congenital anomaly registries to collect medication exposure information as part of registry activities, including linkage to prescription databases which improves information available from hospital medical files. Currently only half of EUROCAT registries are engaged in these activities and therefore Europe is not meeting the potential for reproductive pharmacovigilance.

- (18) Collaboration between networks addressing medication safety in pregnancy should be encouraged and supported. This should involve European networks such as EUROmediCAT, ENTIS and EURAP as well as other collaborations between countries such as the Nordic partnership and UK Epilepsy & Pregnancy register. It is important to conduct multiple observational studies with different study designs and data sources so that robust conclusions can be drawn. Similarity of findings between different study designs and populations strengthens the evidence base. Spontaneous adverse reaction reporting and industry pregnancy registries, the mainstay of previous approaches to reproductive pharmacovigilance, have been demonstrated to be extremely limited in their capacity to supply the information required.
- (19) We recommend the establishment of collaborative European pregnancy cohorts for women with chronic diseases receiving specialist care in EUROCAT registry areas, linked with congenital anomaly registries e.g. for diabetes, epilepsy and rheumatoid arthritis. These cohorts could continuously monitor new medications on the market. The presence of a EUROCAT registry would facilitate follow-up of the outcome of pregnancy, and provide a ready comparator population.

- (20) Information on prescription medications in electronic healthcare databases should be made available for research and pharmacovigilance in all European countries. Such databases can be linked to congenital anomaly registries to obtain

- a highly effective pharmacovigilance database as demonstrated by EUROMediCAT. Electronic prescription databases can also be used for drug utilisation studies of the period before, during and after pregnancy.
- (21) For maximum utility for reproductive pharmacovigilance, electronic healthcare databases should allow, whether by linkage or directly:
- Identification of all women giving birth, with information on date and gestational age at delivery
 - Inclusion of pregnancies resulting in spontaneous miscarriages and terminations of pregnancy following prenatal diagnosis of congenital anomaly
 - Information on sociodemographic variables (e.g. maternal education and socioeconomic status) and principal lifestyle confounders (smoking, obesity and alcohol) and periconceptional folic acid, increasingly available in maternity databases
- (22) Particular efforts are required to improve the quality of electronic prescription data in Europe in the following areas, found to be variable between countries:
- The recording of dose and use of Defined Daily Dose (DDD)
 - The recording of indication
 - The availability of hospital prescription data (inpatient and outpatient)
 - The availability of data on hospital prescribing to pregnant women, especially as pregnant women may access their care differently during pregnancy
 - The availability of data concerning prescriptions from private practitioners
 - The use of or translation to ATC (Anatomical Therapeutic Chemical classification system) codes as a common coding system across Europe.
- (23) Electronic prescription data may not cover over the counter purchase of medicines, or internet purchase of medicine, for which other measures to improve pregnancy exposure information for pharmacovigilance must be found.
- (24) There is a need to develop specific analytical methodology to improve signal detection in pharmacovigilance of pregnant women.
- (25) Adequate data sources need to be put in place, or existing ones enhanced, to allow evaluation of the effectiveness of all components of Pregnancy Prevention Programmes (such as for the acne treatment isotretinoin). This includes, but is not limited to, the availability of data on prescribing to all women of childbearing age, prescriptions dispensed in hospital pharmacies and those issued by specialists and in secondary care, contraception use and pregnancy tests.

Provinciaal Instituut voor Hygiene, Belgium;

¹⁸*Azienda Ospedaliero-Universitaria di Ferrara, Italy;*

¹⁹*Department of Public Health, Ireland;*

²⁰*Medical Faculty, Otto-von-Guericke University, Germany;*

²¹*Centre for Health Information, Research and Evaluation, Swansea University, Swansea, Wales, United Kingdom, participant in WP3, 5, 6.*

ENDORSEMENT

These recommendation were endorsed by the following members of the EUROMediCAT External Advisory Board, expert panel members of the EUROMediCAT Conference, EUROCAT Registry Leaders and other EUROMediCAT participants.

EUROMediCAT External Advisory Board and Expert Panel Members of the EUROMediCAT Conference:

Mr Geoff Adams-Spink¹, Prof Vibeke Backer², Dr Vincenzo Bettoli³, Mr Francois Houyez⁴, Dr Sara Mee⁵, Dr Margery Morgan⁶, Dr Jim Morrow⁷, Dr David Prieto⁸, Prof Barbara Rogala⁹, Prof Janusz Rybakowski¹⁰, Mrs Hildrun Sundseth¹¹, ¹*Chairman of European Dysmelia Reference Information Centre; Trustee of Disability Rights, United Kingdom;* ²*Department of Respiratory Medicine, Bispebjerg University Hospital, Copenhagen, Denmark; Member of EUROMediCAT Advisory Board;* ³*Department of Clinical and Experimental Medicine, Section of Dermatology, Azienda Ospedaliera Universitaria di Ferrara, Italy;* ⁴*Member of EUROMediCAT Advisory Board;* ⁵*EURORDIS—Rare Diseases Europe, France;* ⁶*Vigilance and Risk Management of Medicines Division, Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency, United Kingdom;* ⁷*Singleton Hospital, Swansea, United Kingdom, participant in WP4-Diabetes;* ⁸*Consultant Neurologist, UK Epilepsy and Pregnancy Registry, United Kingdom;* ⁹*Statistician, Faculty of Epidemiology and Population Health, Department of Population Health, London School of Hygiene and Tropical Medicine, United Kingdom;* ¹⁰*Department & Clinic of Internal Diseases Allergology & Clinical Immunology, Medical University of Silesia in Katowice, Poland;* ¹¹*Department of Adult Psychiatry, Poznan University of Medical Sciences, Poland;* ¹²*European Institute for Women's Health, Ireland;*

EUROCAT Registry Leaders and Other EUROMediCAT Participants:

Dr Marie Claude Addor¹², Prof Ingeborg Barisic¹³, Prof Anders Engeland¹⁴, Dr Miriam Gatt¹⁵, Dr Babak Khoshnood¹⁶, Dr Vera Nelen¹⁷, Dr Amanda Neville¹⁸, Dr Mary O'Mahoney¹⁹, Dr Anke Rissman²⁰, Dr Dan Thayer²¹, ¹²*Division Autonome de Genetique Medicale, Switzerland;* ¹³*Children's University Hospital Zagreb, Croatia;* ¹⁴*Medical Birth Registry of Norway, The Norwegian Institute of Public Health, participant in WP5, 6;* ¹⁵*Department of Health Information, Malta;* ¹⁶*Paris Registry of Congenital Malformations, INSERM U953, France;* ¹⁷

CONFLICT OF INTEREST

Authors received grant funding from GSK for a study of lamotrigine in pregnancy.



pharmacoepidemiology and drug safety (2015)

Published online in Wiley Online Library (wileyonlinelibrary.com) DOI: 10.1002/pds.3847

ORIGINAL REPORT

Antiepileptic drug prescribing before, during and after pregnancy: a study in seven European regions[†]Rachel Charlton^{1*}, Ester Garne², Hao Wang³, Kari Klungsøyr^{4,5}, Sue Jordan⁶, Amanda Neville⁷, Anna Pierini⁸, Anne Hansen^{2,9}, Anders Engeland^{5,10}, Rosa Gini¹¹, Daniel Thayer¹², Jens Bos³, Aurora Puccini¹³, Anne-Marie Nybo Andersen⁹, Helen Dolk¹⁴ and Lolkje de Jong-van den Berg³¹Department of Pharmacy and Pharmacology, University of Bath, Bath, UK²Paediatric department, Hospital Lillebaelt, Kolding, Denmark³Pharmacoepidemiology and Pharmacoeconomics unit, Department of Pharmacy, University of Groningen, Groningen, The Netherlands⁴Medical Birth Registry of Norway, The Norwegian Institute of Public Health, Bergen, Norway⁵Department of Global Public Health and Primary Care, University of Bergen, Bergen, Norway⁶Department of Nursing, College of Human and Health Sciences, Swansea University, Swansea, Wales, UK⁷IMER (Emilia Romagna Registry of Birth Defects), Azienda Ospedaliero-Universitaria di Ferrara, Ferrara, Italy⁸Institute of Clinical Physiology – National Research Council (IFC-CNR), Pisa, Italy⁹Section of Social Medicine, Department of Public Health, University of Copenhagen, Copenhagen, Denmark¹⁰Department of Pharmacoepidemiology, The Norwegian Institution of Public Health, Oslo, Norway¹¹The Regional Agency for Public Health of Tuscany, Tuscany, Italy¹²Centre for Health Information, Research and Evaluation, Swansea University, Swansea, Wales, UK¹³Drug Policy Service, Emilia Romagna Region Health Authority, Bologna, Italy¹⁴Institute of Nursing, University of Ulster, Ulster, Northern Ireland, United Kingdom

ABSTRACT

Purpose The aim of this study was to explore antiepileptic drug (AED) prescribing before, during and after pregnancy as recorded in seven population-based electronic healthcare databases.

Methods Databases in Denmark, Norway, the Netherlands, Italy (Emilia Romagna/Tuscany), Wales and the Clinical Practice Research Datalink, representing the rest of the UK, were accessed for the study. Women with a pregnancy starting and ending between 2004 and 2010, which ended in a delivery, were identified. AED prescriptions issued (UK) or dispensed (non-UK) at any time during pregnancy and the 6 months before and after pregnancy were identified in each of the databases. AED prescribing patterns were analysed, and the choice of AEDs and co-prescribing of folic acid were evaluated.

Results In total, 978 957 women with 1 248 713 deliveries were identified. In all regions, AED prescribing declined during pregnancy and was lowest during the third trimester, before returning to pre-pregnancy levels by 6 months following delivery. For all deliveries, the prevalence of AED prescribing during pregnancy was 51 per 10 000 pregnancies (CI₉₅49–52%) and was lowest in the Netherlands (43/10 000; CI₉₅33–54%) and highest in Wales (60/10 000; CI₉₅54–66%). In Denmark, Norway and the two UK databases lamotrigine was the most commonly prescribed AED; whereas in the Italian and Dutch databases, carbamazepine, valproate and phenobarbital were most frequently prescribed. Few women prescribed with AEDs in the 3 months before pregnancy were co-prescribed with high-dose folic acid: ranging from 1.0% (CI₉₅0.3–1.8%) in Emilia Romagna to 33.5% (CI₉₅28.7–38.4%) in Wales.

Conclusion The country's differences in prescribing patterns may suggest different use, knowledge or interpretation of the scientific evidence base. The low co-prescribing of folic acid indicates that more needs to be done to better inform clinicians and women of childbearing age taking AEDs about the need to offer and receive complete preconception care. Copyright © 2015 John Wiley & Sons, Ltd.

key words—anticonvulsants; pregnancy; drug utilisation; electronic health records; pharmacoepidemiology

Received 18 December 2014; Revised 26 June 2015; Accepted 8 July 2015

*Correspondence to: R. A. Charlton, Department of Pharmacy and Pharmacology, University of Bath, Bath, BA2 7AY, UK. E-mail: r.a.charlton@bath.ac.uk

[†]Prior postings and presentations: The results of this research have been presented as an oral presentation at the 30th International Conference of Pharmacoepidemiology and Drug Safety in Taipei in October 2014 and at the EURODRUG conference in the Netherlands in August 2014.

Copyright © 2015 John Wiley & Sons, Ltd.



Improving Information on Maternal Medication Use by Linking Prescription Data to Congenital Anomaly Registers: A EUROmediCAT Study

Linda de Jonge¹ · Ester Game² · Rosa Gini³ · Susan E. Jordan⁴ · Kari Klungsoyr^{5,6} · Maria Loane⁷ · Amanda J. Neville⁸ · Anna Pierini^{9,10} · Aurora Puccini¹¹ · Daniel S. Thayer¹² · David Tucker¹³ · Anne Vinkel Hansen¹⁴ · Marian K. Bakker^{1,15}

© The Author(s) 2015. This article is published with open access at Springerlink.com

Abstract

Introduction Research on associations between medication use during pregnancy and congenital anomalies is significant for assessing the safe use of a medicine in pregnancy. Congenital anomaly (CA) registries do not have optimal information on medicine exposure, in contrast to prescription databases. Linkage of prescription databases to the CA registries is a potentially effective method of obtaining accurate information on medicine use in pregnancies and the risk of congenital anomalies.

Methods We linked data from primary care and prescription databases to five European Surveillance of Congenital Anomalies (EUROCAT) CA registries. The linkage was evaluated by looking at linkage rate, characteristics of linked and non-linked cases, first trimester exposure rates for six groups of medicines according to the prescription data and information on medication use registered in the CA databases, and agreement of exposure.

Results Of the 52,619 cases registered in the CA databases, 26,552 could be linked. The linkage rate varied between registries over time and by type of birth. The first trimester exposure rates and the agreements between the databases varied for the different medicine groups. Information on anti-epileptic drugs and insulins and analogue medicine use recorded by CA registries was of good quality. For selective serotonin reuptake inhibitors, anti-asthmatics, antibacterials for systemic use, and gonadotropins and other ovulation stimulants, the recorded information was less complete.

A presentation was given at the 54th Annual Meeting of the Teratology Society in Washington, USA, 28 June–2 July 2014.

The abstract of the presentation has been published: De Jonge et al. [1].

& Linda de Jonge
l.de.jonge@umcg.nl

¹ Department of Genetics, University of Groningen, University Medical Center Groningen, Groningen, The Netherlands

² Paediatric Department, Hospital Lillebaelt, Kolding, Denmark

³ Agenzia regionale di sanità della Toscana, Florence, Italy

⁴ College of Human and Health Sciences, Swansea University, Swansea, UK

⁵ Department of Global Public Health and Primary Care, University of Bergen, Bergen, Norway

⁶ Medical Birth Registry of Norway, Norwegian Institute of Public Health, Oslo, Norway

⁷ Institute of Nursing and Health Research, Ulster University, Newtownabbey, County Antrim, Northern Ireland, UK

⁸ Registro IMER-IMER Registry (Emilia Romagna Registry of Birth Defects), Center for Clinical and Epidemiological Research, University of Ferrara, Ferrara, Italy

Conclusion Linkage of primary care or prescription databases to CA registries improved the quality of information on maternal use of medicines in pregnancy, especially for medicine groups that are less fully registered in CA registries.

Key Points

Linkage of primary care or prescription databases to congenital anomaly (CA) registries improved the quality of information on maternal use of medicines in pregnancy.

The quality of information improved particularly for medicine groups that are less fully registered in CA registries, such as selective serotonin reuptake inhibitors, anti-asthmatics, antibacterials for systemic use, and gonadotropins and other ovulation stimulants.



ARTICLE IN PRESS

Use of asthma medication during pregnancy and risk of specific congenital anomalies: A European case-malformed control study

Ester Garne, MD,^a Anne Vinkel Hansen, MSc,^a Joan Morris, PhD,^b Louise Zaupper, MD,^a Marie-Claude Addor, MD,^c Ingeborg Barisic, PhD,^d Miriam Gatt, MD, MSc,^e Nathalie Lelong, MSc,^f Kari Klungsøyr, MD, PhD,^g Mary O'Mahony, MFPHMI,^h Vera Nelen, MD,ⁱ Amanda J. Neville, BSc,^j Anna Pierini, BSc,^k David Tucker, MPH,^l Hermien de Walle, PhD,^m Awi Wiesel, MD, MSc,ⁿ Maria Loane, PhD,^o and Helen Dolk, PhD^o
Kolding, Denmark, London, Swansea, and Newtownabbey, United Kingdom, Lausanne, Switzerland, Zagreb, Croatia, Valletta, Malta, Paris, France, Bergen, Norway, Dublin, Ireland, Antwerp, Belgium, Ferrara and Pisa, Italy, Groningen, The Netherlands, and Mainz, Germany

Background: Pregnant women with asthma need to take medication during pregnancy.

Objective: We sought to identify whether there is an increased risk of specific congenital anomalies after exposure to antiasthma medication in the first trimester of pregnancy.

Methods: We performed a population-based case-malformed control study testing signals identified in a literature review. Odds ratios (ORs) of exposure to the main groups of asthma medication were calculated for each of the 10 signal anomalies compared with registrations with nonchromosomal, nonsignal anomalies as control registrations. In addition, exploratory

analyses were done for each nonsignal anomaly. The data set included 76,249 registrations of congenital anomalies from 13 EUROmediCAT registries.

Results: Cleft palate (OR, 1.63; 95% CI, 1.05-2.52) and gastroschisis (OR, 1.89; 95% CI, 1.12-3.20) had significantly increased odds of exposure to first-trimester use of inhaled β_2 -agonists compared with nonchromosomal control registrations. Odds of exposure to salbutamol were similar.

Nonsignificant ORs of exposure to inhaled β_2 -agonists were found for spina bifida, cleft lip, anal atresia, and hypospadias. Exploratory analyses found an association between renal dysplasia and exposure to the combination of long-acting β_2 -agonists and inhaled corticosteroids (OR, 3.95; 95% CI, 1.99-7.85).

Conclusions: The study confirmed increased odds of first-trimester exposure to inhaled β_2 -agonists for cleft palate and gastroschisis and found a potential new signal for renal dysplasia associated with combined long-acting β_2 -agonists and inhaled corticosteroids. Use of inhaled corticosteroids during the first trimester of pregnancy seems to be safe in relation to the risk for a range of specific major congenital anomalies. (J Allergy Clin Immunol 2015; *nnn:nnn-nnn*.)

Key words: Asthma medication, congenital anomalies, pregnancy, first trimester exposure, inhaled β_2 -agonists, inhaled corticosteroids

From ^athe Paediatric Department, Hospital Lillebaelt Kolding; ^bthe Department of Preventive Medicine, Wolfson Institute Preventive Medicine, Queen Mary University, London; ^cthe Service of Medical Genetics, Lausanne; ^dChildren's Hospital Zagreb, Medical School University of Zagreb; ^ethe Directorate for Health Information and Research, Valletta; ^fINSERM UMR 1153, Obstetrical, Perinatal and Pediatric Epidemiology Research Team (Epopé), Paris; ^gthe Department of Global Public Health and Primary Care, University of Bergen and the Norwegian Institute of Public Health, Bergen; ^hthe Department of Public Health, Health Service Executive South, Dublin; ⁱProvincial Institute for Hygiene, Antwerp; ^jIMER (Emilia Romagna Registry of Birth Defects), Azienda Ospedaliero - Universitaria di Ferrara; ^kthe CNR Institute of Clinical Physiology - National Research Council, Pisa; ^lCongenital Anomaly Register & Information Service for Wales, Health Intelligence Division, Public Health Wales, Swansea; ^mUniversity Medical Center Groningen, University of Groningen; ⁿthe Department of Paediatrics, University Medical Centre of the Johannes Gutenberg University Mainz; and ^othe Institute of Nursing and Health Research, Ulster University, Newtownabbey.

Supported by the European Union under the Seventh Framework Programme (grant agreement HEALTH-F5-2011-260598). The funding source had no involvement in the study.

Disclosure of potential conflict of interest: E. Garne, A. V. Hansen, L. Zaupper, I. Barisic, K. Klungsøyr, M. O' Mahony, V. Nelen, A. Pierini, and H. de Walle have received research support from the European Union Framework 7 Programme. M. Gatt has received research support from the Ministry for Health, Directorate for Health Information and Research. A. J. Neville has received travel support from EUROCAT, is a member of the DIFK Cooper expert panel on isotretinoin, and has received research support from Euromedicat (a partner is the FP7 project) and EURO-MEDISAFE. D. Tucker has received travel support from EuroMedicat. A. Wiesel has received consultancy fees from Geburtenregister Mainzer Modell and has received travel support from EuroMedicat. M. Loane has received research and travel support from the European Union Framework 7 Programme. H. Dolk has received research support from the European Commission Framework 7 and GlaxoSmithKline. The rest of the other authors declare they have no relevant conflicts of interest.

Received for publication December 15, 2014; revised May 6, 2015; accepted for publication May 20, 2015.

Corresponding author: Ester Garne, MD, Paediatric Department, Hospital Lillebaelt, Skovvangen 2-6, DK-6000 Kolding, Denmark. E-mail: Ester.garne@rsyd.dk. 0091-6749

© 2015 The Authors. Published by Elsevier Inc. on behalf of the American Academy of Allergy, Asthma & Immunology. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.jaci.2015.05.043>

POSTER



USO DI FARMACI ANTIDIABETICI TRA LE DONNE, PRIMA, DURANTE E DOPO LA GRAVIDANZA: risultati del progetto EUROMediCAT

Anna Pierini (1), Rosa Gini (2), Amanda Julie Neville (3), Aurora Puccini (4), Angela Giusti (5)

1 Istituto di Fisiologia Clinica, CNR, Unità di Epidemiologia Ambientale e Registri di Patologia, Pisa

2 Agenzia Regionale di Sanità della Toscana, Firenze

3 Azienda Ospedaliera di Ferrara - Centro di Epidemiologia, Università di Ferrara

4 Servizio Politica del Farmaco, Regione Emilia Romagna

5 Centro nazionale di epidemiologia, sorveglianza e promozione della salute, Istituto Superiore di Sanità

Introduzione

Nell'ambito del progetto europeo EUROMediCAT-Safety of medication use in pregnancy (www.euromedicat.eu) sono stati approfonditi l'uso e la sicurezza dei farmaci in gravidanza, nel loro complesso e per quattro classi specifiche: antiepilettici, antiasmatici, SSRI e farmaci antidiabetici.

L'interesse per questi ultimi farmaci è dovuto all'aumento della prevalenza del diabete tra le donne in età fertile, cui si aggiunge il diabete gestazionale che insorge nel 2-10% delle gravidanze in Europa, e al rischio di complicazioni ed esiti avversi della gravidanza, nel caso di diabete non diagnosticato o non controllato. a regime nel 2006, è gestito dalla Fondazione Toscana "Gabriele Monasterio" di Pisa.

Obiettivi

Stimare la prevalenza dell'uso di farmaci antidiabetici tra le donne, prima, durante e dopo la gravidanza.

Metodi

Sono stati analizzati sette database sanitari in Danimarca, Norvegia, Olanda, Italia (Emilia Romagna e Toscana), Galles e resto del Regno Unito. Sono stati identificati tutti i parti che si sono verificati nel periodo 2004-2010 e tutte le prescrizioni di

farmaci antidiabetici, dispensate o emesse (solo per UK), nel periodo compreso tra l'anno precedente ed il successivo alla gravidanza.

Risultati

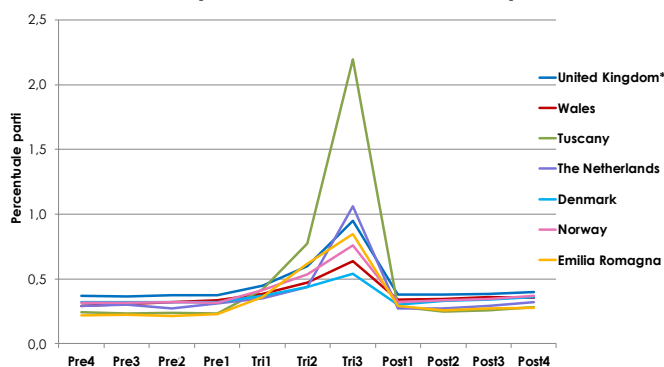
Nel periodo 2004-2010, su 1.082.673 nati (vivi o morti), è stata osservata una prevalenza di prescrizioni di antidiabetici nell'anno precedente alla gravidanza compresa tra 0,27% (IC95% 0,25-0,30) in Toscana e 0,45% (IC95% 0,43-0,47) in Norvegia. Tale prevalenza risulta in aumento nel periodo in studio per tutti i paesi.

Durante la gravidanza le prescrizioni raggiungono un picco durante il terzo trimestre, con il maggiore aumento riscontrato per la Toscana (+722%) ed una prevalenza di prescrizioni tripla rispetto alle altre regioni (2,2%). In Emilia Romagna l'incremento osservato è più ridotto (+232%) e la prevalenza pari a 1,0%.

In Toscana, nonostante l'elevata prevalenza di prescrizioni alla fine della gravidanza, dopo la nascita la prevalenza diminuisce fino a raggiungere valori simili a quelli osservati prima della gravidanza (Figura 1).

Figura 1

Percentuale delle prescrizioni di antidiabetici prima, durante e dopo la gravidanza



Conclusioni

Mentre alcune variazioni delle prescrizioni in gravidanza osservate tra i database potrebbero riflettere reali differenze nella prevalenza del diabete, le differenze osservate in Italia sono probabilmente dovute alle diverse politiche di *screening* adottate nelle due regioni nel periodo di studio: *screening* gratuito con curva da carico di glucosio offerto a tutte le donne toscane tra la 24a-28a settimana, *screening* offerto solo alle donne a rischio in Emilia Romagna.

La prevalenza di prescrizione dopo la gravidanza osservata in Toscana non è diversa da quella relativa al periodo prima della gravidanza, evidenziando che lo *screening* ha identificato pochi nuovi casi di diabete.

I risultati conseguiti rappresentano uno stimolo per intraprendere uno studio comparativo tra diverse regioni italiane sulle politiche di *screening* del diabete gestazionale, sull'impatto che queste hanno sull'uso di farmaci antidiabetici in gravidanza, e sulle conseguenze a breve e medio termine sulla salute delle madri e dei bambini.

ALLEGATI

Allegato A: Definizione delle condizioni/anomalie selezionate per la tabulazione

Allegato B: Questionario per rilevazione online della casistica

Allegato C: Anomalie minori escluse da EUROCAT

**Allegato A****Tabella I - Definizione delle condizioni/anomalie selezionate per la tabulazione**

Anomalie	Codice BPA-ICD9	Codice ICD10
Sistema Nervoso Include difetti del tubo neurale, idrocefalia, microcefalia e altre anomalie del cervello, midollo spinale e sistema nervoso	740-742	Q00-Q07
Anencefalia Assenza parziale o totale delle ossa della volta cranica, della cute sovrastante e del tessuto cerebrale	740	Q00
Encefalocele Espansione cistica delle meningi e/o del tessuto cerebrale attraverso la volta cranica	7420	Q01 escl assoc. con anencefalia
Spina bifida Emiazione o esposizione del tessuto midollare spinale e/o delle meningi attraverso una schisi degli archi posteriori vertebrali	741	Q05 escl assoc. con anencef. e encefal.
Idrocefalia Dilatazione di tutto o parte del sistema ventricolare, non dovuta ad atrofia primaria cerebrale	7423 escl. 74232	Q03 escl. assoc. DTN
Microcefalia Circonferenza occipito-frontale inferiore alla media, per età e per sesso, di 3 o più deviazioni standard, sproporzionata per la taglia corporea	7421	Q02 escl. assoc. DTN
Arinencefalia/Oloprosencefalia Malformazione del cervello caratterizzata da incompleta lobazione di vario grado degli emisferi cerebrali. Il primo tratto del nervo olfattivo può essere assente	74226	Q041,Q042
Occhio Include anoftalmia, microftalmia e cataratta congenita	743	Q10-Q15, escl. Q101-Q103, Q105,Q135
Anoftalmia Assenza uni o bilaterale dei bulbi oculari con presenza costante delle palpebre e dei muscoli motori	7430	Q110,Q111
Microftalmia Raggruppa malformazioni minime fino alla quasi completa anoftalmia	7431	Q112
Orecchio,faccia e collo Include anotia, padiglione accessorio, assenza o stenosi del canale uditivo	744	Q16-Q18 escl. Q170-Q175, Q179,Q180-Q182, Q184-Q187, Q1880,Q189
Anotia Completa assenza del padiglione auricolare, con o senza atresia del condotto uditivo	74401	Q160
Cardiopatie congenite Include malformazioni del cuore e dei grossi vasi	745,746,7470-7474	Q20-Q26 escl. DAP isolato con EG<37 sett e stenosi art. polm. perif. con EG<37 sett
Cardiopatie severe Include cuore sinistro ipoplastico, cuore destro ipoplastico, ventricolo unico, atresia tricuspide, anomalia di Ebstein	74500,74510,7452,7453,7456,7461,7462,74600,7463,7465,7466,7467,7471,74720,74742	Q200,Q201,Q203, Q204,Q212,Q213, Q220,Q224,Q225, Q226,Q230,Q232, Q233,Q234,Q251, Q252,Q262

Allegato A

Tabella I - Definizione delle condizioni/anomalie selezionate per la tabulazione

Anomalie	Codice BPA-ICD9	Codice ICD10
Trasposizione grossi vasi Difetto cardiaco in cui l'aorta origina dal ventricolo destro e l'arteria polmonare dal ventricolo sinistro, con o senza altri difetti cardiaci	74510	Q203
Tetralogia di Fallot Condizione caratterizzata da difetto del setto interventricolare, aorta a cavaliere, stenosi polmonare infundibolare e spesso ipertrofia ventricolare destra	7452	Q213
Cuore sinistro ipoplasico Grave insufficiente sviluppo del ventricolo sinistro conseguente ad una lesione ostruttiva valvolare del lato sinistro del cuore	7467	Q234
Coartazione aortica Presenza di ostruzione dell'aorta discendente, all'inserimento del dotto arterioso	7471	Q251
Respiratorio Include anomalie del naso, della laringe, della trachea, dei bronchi e dei polmoni	748	Q300,Q32-Q34 escl. Q314,Q315, Q320,Q331
Palato-Labbro	7490-7492	Q35-Q37 escl assoc con oloprosencefalia o anencefalia
Palatoschisi Schisi a carico del palato duro e/o molle senza schisi del labbro	7490	Q35 escl assoc con labioschisi escl assoc con oloprosencefalia o anencefalia
Labioschisi con o senza palatoschisi Schisi a carico del labbro superiore con o senza la schisi del processo alveolare mascellare e il palato duro o molle	7491-7492	Q36-Q37 escl assoc con oloprosencefalia o anencefalia
Digerente Include la fistola tracheo-esofagea, l'atresia e la stenosi esofagea, l'atresia e la stenosi del retto e del canale anale, l'atresia e la stenosi del tenue, il diverticolo di Meckel	750,751,7566	Q38-Q45,Q790 Escl Q381,Q382,Q3850, Q400,Q401,Q4021, Q430,Q4320,Q4381,Q4382
Atresia esofagea Interruzione dell'esofago con o senza fistola tracheo-esofagea	75030-75031	Q390-Q391
Atresia/stenosi duodenale	75110	Q410 escl assoc pancreas anulare
Atresia stenosi di altre parti dell' intestino tenue Ostruzione completa o parziale del lumen di un segmento dell'intestino tenue	75111-75112	Q411-Q418
Atresia/stenosi ano-rettale Assenza dell'ano o di comunicazione tra ano e retto, o stenosi serrata del canale anale, con o senza fistola con gli organi vicini	75121-75124	Q420-Q423
Ernia diaframmatica Difetto diaframmatico con protrusione del contenuto addominale nella cavità toracica	75661	Q790
Difetti parete addominale Include gastroschisi ed onfalocele	75670,75671,75679	Q792,Q793,Q795
Gastroschisi Emiazione del contenuto addominale attraverso un difetto della parete addominale, laterale ad un cordone ombelicale unico	75671	Q793

**Allegato A****Tabella I - Definizione delle condizioni/anomalie selezionate per la tabulazione**

Anomalie	Codice BPA-ICD9	Codice ICD10
Onfalocele Emiazione del contenuto addominale attraverso l'anello ombelicale il cui rivestimento può rimanere o presentarsi lacerato	75670	Q792
Urinario Include le anomalie delle ovaie, utero e sistema renale	753,75672,75261	Q60-Q64,Q794 escl. Q610,Q627,Q633
Agenesia renale bilaterale Assenza bilaterale dei reni e degli ureteri.Include la sindrome di Potter	75300	Q601,Q606 escl unilaterale
Estrofia vescica e/o epispadia Difetto nella chiusura della parete addominale inferiore e della vescica. E' spesso associata con epispadia	7535,75261	Q640,Q641
Genitali	7520-7524,75260, 75262,7527-7529	Q50-Q52,Q54-Q56 escl Q523,Q525,Q527, Q5520,Q5521
Ipospadi Apertura dell'uretra sul lato ventrale del pene in posizione distale rispetto al solco. Include Ipospadi glandulare o di I grado, peniena, scrotale e perineale.	75260	Q54
Sesso indeterminato Ambiguità genitale alla nascita	7527	Q56
Arti Include la riduzione degli arti, la polidattilia, la sindattilia, la dislocazione congenita dell'anca e del piede equinovaro	7543-7548,755	Q65-Q74 escl Q653-Q656- Q662-Q669,Q670- Q678,Q680,Q6810,Q6821,, Q683-Q685, Q7400 Q71-Q73
Riduzione arti Severa ipoplasia delle strutture scheletriche degli arti	7552-7554,	
Polidattilia Presenza di dita sovranumerarie, può colpire la mano, il piede o entrambi	7550	Q69
Cromosomi Include anomalie degli autosomi (tra cui Trisomia 21, 13 e 18) e anomalie dei cromosomi sessuali (tra cui sindrome di Turner e sindrome di Klinefelter)	7580-7583,7585-7589	Q90-Q93,Q96-Q99 escl. microdelezioni Q936
Trisomia 21/sindrome di Down La sindrome è caratterizzata da un pattern ben conosciuto di anomalie maggiori e minori associate con un eccesso di materiale del cromosoma 21	7580	Q90
Trisomia 13/sindrome di Patau Sindrome cromosomica associata con materiale extra del cromosoma 13	7581	Q914-Q917
Trisomia 18/sindrome di Edwards Sindrome cromosomica associata con materiale extra del cromosoma 18	7582	Q910-Q913
Altre Gruppo eterogeneo che comprende le anomalie escluse dagli altri gruppi (comprende per esempio criptorchidismo, arteria ombelicale unica, piede torto NOS, emangioma, igroma cistico, malformazioni minori dell'orecchio, reflusso vescico-ureterale, ecc.)		

Allegato B

Questionario per rilevazione online della casistica - Pagina 1

QUESTIONARIO REGISTRO TOSCANO DIFETTI CONGENITI

Rilevazione dei difetti congeniti alla nascita e in periodo post-natale e delle gravidanze interrotte per difetti congeniti

Scheda compilata il

 (oggi)

inserire la data nel formato gg/mm/aaaa

Cognome (io)

inserire il cognome di chi ha compilato la scheda

Telefono

inserire il telefono di chi ha compilato la scheda

Salva

* Data di evento

inserire la data nel formato gg/mm/aaaa

Nome

inserire il nome di chi ha compilato la scheda

E-mail

inserire l'indirizzo email di chi ha compilato la scheda

ANAGRAFICA

* Ospedale di evento (?)

digitare alcuni caratteri per attivare la ricerca da elenco

Num. Progressivo

progressivo per l'ospedale nell'anno

Cognome bambino

Codice Fiscale bambino

Cognome madre

Codice Fiscale madre

Residente in via/piazza

Comune residenza madre

digitare alcuni caratteri per attivare la ricerca da elenco

Prov.

Telefono

SDO

num. scheda dimissione ospedaliera

Nome bambino

Nome madre

Numero

C.A.P.

Az.USL di residenza della madre



NEONATO/FETO

*** 1. Data di evento**

10/10/2013

inserire la data nel formato gg/mm/aaaa

*** 2. Sesso**

--

3. Lunghezza

inserire la lunghezza in cm

4. Circonferenza Cranica

inserire la circonferenza cranica in cm

*** 5. N° neonati partoriti**

*** 6. N° malformati in parto plurimo**

*** 7. Tipo di evento**

--

data morte

se nato vivo e poi morto, specificare la data di morte

*** 8. Peso alla nascita**

peso in grammi (se non noto digitare 9999)

*** 9. Durata della gestazione**

in settimane compiute

Da utilizzare per i casi nati dal 2013

DIAGNOSI**10. Data di diagnosi alla scoperta di difetto congenito**

inserire la data nel formato gg/mm/aaaa

*** 11. Periodo di diagnosi di difetto congenito**

inserire il periodo di diagnosi

12. Se diagnosi prenatale

specificare gli esami effettuati e la settimana in cui sono stati eseguiti

amniocentesi

 sì no

alla settimana n°

effettuata dal centro (?)

digitare alcuni caratteri per attivare la ricerca da elenco:

ecografia

 sì no

alla settimana n°

effettuata dal centro (?)

digitare alcuni caratteri per attivare la ricerca da elenco:

villi coriali

 sì no

alla settimana n°

effettuata dal centro (?)

digitare alcuni caratteri per attivare la ricerca da elenco:

altro esame

 sì no

specificare esame

alla settimana n°

effettuata dal centro (?)

digitare alcuni caratteri per attivare la ricerca da elenco:

13. Stato in vita del soggetto alla diagnosi

**ANAMNESI****14. Numero di gravidanze precedenti**

0

se maggiore di 0, specificare:

 nati vivi nati morti aborti spontanei interruzioni volontarie di gravidanza**15. Concepimento assistito**

--

specificare

--

16. Eventi in gravidanza

--

malattie, traumi, esposizione agenti fisici...

descrizione primo evento in gravidanza

trimestre

--

Codice ICD10 primo evento

Q

codifica riservata alla Segreteria Scientifica

descrizione secondo evento in gravidanza

trimestre

--

Codice ICD10 secondo evento

Q

codifica riservata alla Segreteria Scientifica

17. Esposizioni abituali in gravidanza

- fumo

--

n° sigarette fumate al giorno

- droghe

--

specificare la principale

--

- alcool

--

n° di bicchieri al giorno

 vino birra superalcolici

- farmaci assunti

--

specificare i farmaci assunti ed indicare il periodo

1) farmaco o principio attivo

ACIDO FOLICO

 periconcezionale 1° trim.

Cod. ATC5

Q B03BB01

codifica riservata alla Segreteria Scientifica

2) farmaco o principio attivo

 periconcezionale 1° trim.

Cod. ATC5

Q

codifica riservata alla Segreteria Scientifica

3) farmaco o principio attivo

 periconcezionale 1° trim.


Allegato B

Questionario per rilevazione online della casistica - Pagina 2

QUESTIONARIO REGISTRO TOSCANO DIFETTI CONGENITI

Rilevazione dei difetti congeniti alla nascita e in periodo post-natale e delle gravidanze interrotte per difetti congeniti

«Prec. 1 2 Succ. »

 Scheda n° 20130300

* campi obbligatori

DIFETTI CONGENITI

CAP. XVII ICD10

Fornire una descrizione dettagliata dei difetti indicando nelle apposite caselle se la scoperta è avvenuta in periodo prenatale (Pre) o postnatale (Post)

18. Sindrome specifica

Pre

Post

Inserire sindrome specifica, se identificata. E' obbligatorio specificare la sindrome o almeno un difetto.

Codice ICD10 (?)

digitare alcuni caratteri per attivare la ricerca da elenco, oppure cliccare sulla lente di ingrandimento per la ricerca avanzata

Difetto 1)

Pre

Post

Codice ICD10 (?)

digitare alcuni caratteri per attivare la ricerca da elenco, oppure cliccare sulla lente di ingrandimento per la ricerca avanzata

Difetto 2)

Pre

Post

Codice ICD10 (?)

digitare alcuni caratteri per attivare la ricerca da elenco, oppure cliccare sulla lente di ingrandimento per la ricerca avanzata

Difetto 3)

Pre

Post



Codice ICD10 (?)

digitare alcuni caratteri per attivare la ricerca da elenco, oppure cliccare sulla lente di ingrandimento per la ricerca avanzata

Difetto 4)

Pre

Post

Codice ICD10 (?)

digitare alcuni caratteri per attivare la ricerca da elenco, oppure cliccare sulla lente di ingrandimento per la ricerca avanzata

Difetto 5)

Pre

Post

Codice ICD10 (?)

digitare alcuni caratteri per attivare la ricerca da elenco, oppure cliccare sulla lente di ingrandimento per la ricerca avanzata

Difetto 6)

Pre

Post

Codice ICD10 (?)

digitare alcuni caratteri per attivare la ricerca da elenco, oppure cliccare sulla lente di ingrandimento per la ricerca avanzata

Difetto 7)

Pre

Post

Codice ICD10 (?)

digitare alcuni caratteri per attivare la ricerca da elenco, oppure cliccare sulla lente di ingrandimento per la ricerca avanzata

Difetto 8)

Pre

Post

Codice ICD10 (?)

digitare alcuni caratteri per attivare la ricerca da elenco, oppure cliccare sulla lente di ingrandimento per la ricerca avanzata

19. Eziologia

codifica riservata al Referente Genetista Medico

20. Autopsia

specificare risultato autopsia

21. Intervento chirurgico

22. Cariotipo

specificare risultato cariotipo

23. Test Genetico

descrizione e risultato del test genetico

Da utilizzare per i casi nati dal 2013

NOTIZIE SULLA FAMIGLIA**24. Data di nascita**

madre (?)

inserire la data nel formato gg/mm/aaaa

BMI (?)

inserire BMI, o altezza e peso della madre alla prima visita antenatale (se non noto possono essere inseriti i valori prima della gravidanza)

altezza

inserire l'altezza della madre in cm

padre (?)

inserire la data nel formato gg/mm/aaaa

25. Comune di nascita

se stranieri indicare lo stato

madre

digitare alcuni caratteri per attivare la ricerca da elenco

26. Nazionalità

madre

se straniera, specificare stato estero

digitare alcuni caratteri per attivare la ricerca da elenco

27. Titolo di studio

madre

28. Condizione professionale

madre

occupazione madre

digitare alcuni caratteri per attivare la ricerca da elenco

occupazione madre (testo libero)

descrivere la professione se non è stata trovata in elenco

* età

età al momento dell'evento

peso (?)

inserire il peso della madre in kg

età

età al momento dell'evento

padre

digitare alcuni caratteri per attivare la ricerca da elenco

padre

se straniero, specificare stato estero

digitare alcuni caratteri per attivare la ricerca da elenco

padre

padre

occupazione padre

digitare alcuni caratteri per attivare la ricerca da elenco

occupazione padre (testo libero)

descrivere la professione se non è stata trovata in elenco



29. Malattie croniche

madre

no

specificare la prima malattia cronica (madre)

specificare la seconda malattia cronica (madre)

Diabete pregestazionale

Nessun diabete pregestazionale

padre

--

specificare la prima malattia cronica (padre)

specificare la seconda malattia cronica (padre)

Codice ICD10

codifica riservata alla Segreteria Scientifica

Codice ICD10

codifica riservata alla Segreteria Scientifica

HbA1c (Valore emoglobina glicata)

inserire valore a 3 cifre (mmol/mol)

Codice ICD10

codifica riservata alla Segreteria Scientifica

Codice ICD10

codifica riservata alla Segreteria Scientifica

Da utilizzare per i casi nati dal 2013

30. Consanguineità

--

grado di parentela (?)

31. Presenza di anomalie in famiglia

- fratelli

--

specificare altra anomalia

se esiste altra anomalia, specificare quale

Codice ICD10 (?)

digitare alcuni caratteri per attivare la ricerca da elenco, oppure cliccare sulla lente di ingrandimento per la ricerca avanzata

- madre

--

specificare altra anomalia

se esiste altra anomalia, specificare quale

Codice ICD10 (?)

digitare alcuni caratteri per attivare la ricerca da elenco, oppure cliccare sulla lente di ingrandimento per la ricerca avanzata

- padre

--

specificare altra anomalia

se esiste altra anomalia, specificare quale

Codice ICD10 (?)

digitare alcuni caratteri per attivare la ricerca da elenco, oppure cliccare sulla lente di ingrandimento per la ricerca avanzata

- famiglia madre

specificare altra anomalia

se esiste altra anomalia, specificare quale

- famiglia padre

specificare altra anomalia

se esiste altra anomalia, specificare quale

grado parentela famiglia madre ^(?)

specificare grado di parentela

Codice ICD10 ^(?)

digitare alcuni caratteri per attivare la ricerca da elenco, oppure cliccare sulla lente di ingrandimento per la ricerca avanzata

grado parentela famiglia padre ^(?)

specificare grado di parentela

Codice ICD10 ^(?)

digitare alcuni caratteri per attivare la ricerca da elenco, oppure cliccare sulla lente di ingrandimento per la ricerca avanzata



Allegato C

Tabella II - Anomalie minori escluse da EUROCAT aggiornate al 2014

Anomalia	Codice ICD10-BPA (se disponibile)
Capo	
Aberrante pattern della capigliatura	
Occipite piatto	
Dolicocefalia	Q67.2
Plagiocefalia – asimmetria della testa	Q67.3
Depressioni del cranio	Q67.40
Sperone osseo occipitale	
Faccia dismorfica	Q18.9
Terza fontanella	
Macrocefalia	Q75.3
Asimmetria facciale	Q67.0
Compressione facciale	Q67.1
Altre deformità congenite del cranio, faccia e mandibola	Q67.4
Regione oculare	
Pliche epicantiche	
Epicanto inverso	
Fessure palpebrali rivolte verso l'alto	
Fessure palpebrali rivolte verso il basso	
Fessure palpebrali corte	
Ectropion congenito	Q10.1
Entropion congenito	Q10.2
Altre malformazioni congenite della palpebra	Q10.3
Distopia dei canti	
Iptelorismo	Q75.2
Ipotelorismo	
Stenosi o restringimento del dotto lacrimale	Q10.5
Sinofri	Q18.80
Sclera blu	Q13.5
Lacrime di cocodrillo	Q07.82
Orecchio	
Forma primitiva	Q17.3
Assenza dell'elice	Q17.3
Orecchio asimmetrico	Q17.3
Orecchio retroposizionato	Q17.3
Microtia	Q17.2
Macrotia	Q17.1
Orecchio protuberante	Q17.3
Trago assente	
Lobulo doppio	Q17.0
Auricola accessoria, appendice preauricolare	Q17.0
Fossetta auricolare	
Seno o cisti preauricolare	Q18.1
Meato uditivo esterno ristretto	
Orecchio a basso impianto	Q17.4
Orecchio a "pipistrello", orecchio prominente	Q17.5
Malformazione minore e non specificata dell'orecchio	Q17.9

Allegato C

Tabella II - Anomalie minori escluse da EUROCAT aggiornate al 2014 (segue)

Anomalia	Codice ICD10-BPA (se disponibile)
Naso	
Narici piccole	
Ale indentate	
Deviazione del setto nasale	Q67.41
Naso dismorfico	Q18.9
Regione orale	
Micrognazia bordeline	
Frenuli aberranti	
Ipoplasia dello smalto	
Denti malformati	
Palato ogivale	Q38.50
Lingua « a cravatta »	Q38.1
Macroglossia	Q38.2
Macrostomia	Q18.4
Microstomia	Q18.5
Macrochelia	Q18.6
Microchelia	Q18.7
Ranula	
Retrognatia	Q67.4
Collo	
Collo lievemente palmato	
Seno, fistola o cisti di schisi branchiale	Q18.0
Seno o cisti preauricolare	Q18.1
Altre schisi branchiali	Q18.2
Malformazione congenita di faccia e collo, non specificata	Q18.9
Torcicollo	Q68.0
Mani	
Duplicazione dell'unghia del pollice	
Unghie ingrandite o ipertrofiche	Q84.5
Plica palmare unica/anomala	Q82.80
Dermatoglifi insoliti	
Clinodattilia (5° dito)	Q68.10
Dita corte (4°, 5° dito)	
Ossa carpali accessorie	Q74.00
Piedi, Arti	
Sindattilia (2°-3° dito dei piedi)	
Divario tra le dita del piede (1°-2°)	
Alluce ampio e tozzo	
Alluce varo	Q66.3
Dita dei piedi corte (4°, 5° dito)	
Unghie ingrandite o ipertrofiche	Q84.5
Calcagno prominente	
Anca scattante, sublussazione o anca instabile	Q65.3-Q65.6
Metatarso varo o metatarso addotto	Q66.2
Piede torto o piede calcaneovalgo	Q66.4
Piede piatto congenito	Q66.5
Metatarso varo – altra deformità valga del piede	Q66.6



Allegato C

Tabella II - Anomalie minori escluse da EUROCAT aggiornate al 2014 (segue)

Anomalia	Codice ICD10-BPA (se disponibile)
Piede cavo	Q66.7
Piede torto di origine posturale – altra deformità congenita del piede	Q66.8
Deformità congenita del piede non specificata	Q66.9
Cute	
Emangioma (diverso da faccia o collo)	
Nevo pigmentato – nevo congenito non neoplastico	Q82.5
Nevo flammeo	Q82.50
Nevo a fragola	Q82.51
Linfangioma	
Angioma	
Lanugine persistente	
Macchia mongolica	Q82.52
Macchia depigmentata	
Ectopia dei capezzoli	
Capezzoli accessori	Q83.3
Macchie caffè-latte	
Scheletro	
Cubito valgo	
Sterno prominente	Q67.7
Sterno incavato	Q67.6
Sterno bifido	Q76.71
Torace a scudo, altre deformità congenite del torace	Q67.8
Deformità congenite del rachide	Q67.5
Ginocchio valgo	
Ginocchio varo	
Genu recurvatum	Q68.21
Incurvamento congenito del femore	Q68.3
Incurvamento congenito di fibula e tibia	Q68.4
Incurvamento congenito delle ossa lunghe delle gambe, non specificato	Q68.5
Spina bifida occulta	Q76.0
Fossetta sacrale	
Costola cervicale	Q76.5
Assenza costola	Q76.60
Costola accessoria	Q76.62
Lordosi congenita, posturale	Q76.43
Cervello	
Cisti aracnoide	
Cisti cerebrale singola	Q04.61
Cisti plesso coroideo	
Anomalie del setto pellucido	
Cardiovascolare	
Assenza o ipoplasia arteria ombelicale, arteria ombelica unica	Q27.0
Soffio cardiaco funzionale o non specificato	
Dotto arterioso pervio se età gestazionale < 37 settimane	Q25.0 se EG < 37 sett
Stenosi dell'arteria polmonare periferica	Q25.6 se EG < 37 sett

Allegato C

Tabella II - Anomalie minori escluse da EUROCAT aggiornate al 2014

Anomalia	Codice ICD10-BPA (se disponibile)
Foramen ovale pervio e persistente	Q21.11
Vena cava sinistra superiore persistente	Q26.1
Persistenza arco aortico destro	Q25.41
Polmonare	
Lobo accessorio del polmone	Q33.1
Stridore laringeo congenito	Q31.4
Laringomalacia	Q31.4, Q31.5
Tracheomalacia	Q32.0
Lobo azygos polmonare	Q33.10
Gastro-intestinale	
Ernia iatale	Q40.1
Stenosi del piloro	Q40.0
Diastasi del retto	
Ernia ombelicale	
Ernia inguinale	
Diverticolo di Meckel	Q43.0
Disordini funzionali gastro-intestinali	Q40.21, Q43.20, Q43.81, Q43.82
Cisti del coledoco transitoria	
Ano anteriorizzato	
Renale	
Reflusso vescico-ureterale-renale	Q62.7
Idronefrosi con una dilatazione pelvica minore di 10 mm	
Rene gigante e iperplastico	Q63.3
Cisti renale singola	Q61.0
Genitali esterni	
Prepuzio mancante o a cappuccio	
Criptorchidismo, testicolo ritenuto	Q53
Testicolo ectopico non specificato	
Testicolo retrattile	Q55.20
Idrocele del testicolo	
Fimosi	
Scroto bifido	Q55.21
Curvatura laterale del pene	
Ipoplasia del pene	
Imene imperforato	Q52.3
Fusione delle labbra	Q52.5
Piccole labbra sporgenti	
Clitoride ingrandito	
Appendice cutanea vaginale	
Cisti della vulva	
Malformazione della vulva	Q52.7
Cisti ovarica transitoria	
Altre	
Malformazione congenita non specificata	Q89.9
Anomalie cromosomiche	
Traslocazioni o inversioni bilanciate in individui normali	Q95.0, Q95.1



Registro Toscano Difetti Congeniti

R.T.D.C.
