

# Insero BEN

## Bollettino Epidemiologico Nazionale

### TASSO DI REINTERVENTO A 30 GIORNI DOPO RESEZIONE PRIMARIA PER CANCRO COLORETTALE NELLE UNITÀ OPERATIVE COMPLESSE DI CHIRURGIA GENERALE DEL VENETO (2005-13)\*

Nicola Gennaro<sup>1</sup>, Salvatore Pucciarelli<sup>2</sup>, Angelo Chiappetta<sup>3</sup>, Mario Saugo<sup>1</sup>, Manuel Zorzi<sup>4</sup> e Domenico Mantoan<sup>5</sup>

<sup>1</sup>Sistema Epidemiologico Regionale, Regione del Veneto, Venezia; <sup>2</sup>Dipartimento di Scienze Chirurgiche, Gastroenterologiche e Oncologiche, Università degli Studi di Padova; <sup>3</sup>Unità Operativa Complessa di Chirurgia Generale, Azienda ULSS 4, Thiene (VI);

<sup>4</sup>Registro Tumori del Veneto, Regione del Veneto, Venezia; <sup>5</sup>Area Sanità e Sociale, Regione del Veneto, Venezia

**SUMMARY** (30-day reoperation rate following primary resection for colorectal cancer in Veneto Surgical Units (2005-13)) - Veneto patients who underwent a resection for colorectal cancer (CRC) in 2005-13 were selected from the regional hospital discharge dataset. During the study period 21,979 CRC were performed. The 30-day reoperation rate was 5.5% and it was not associated with the yearly Surgical Unit volume; a statistically significant association was found for rectal resection and for laparoscopic approach. Findings suggest that quality improvement programs or centralization of surgery may be required for subgroups of colorectal cancer patients. **Key words:** colorectal cancer; reoperation rate; surgical unit volume puc@unipd.it

#### Introduzione

Tra le attività ospedaliere per le quali la revisione sistematica della letteratura indica un'associazione tra volumi di attività e migliori esiti delle cure, il Decreto Ministeriale 70/2015 include la chirurgia oncologica del colon-retto (1). Un possibile indicatore di qualità, tracciabile con buona approssimazione attraverso i flussi di dati, è il tasso di reintervento a 30 giorni (1-3). Tuttavia, mancano esperienze di validazione dell'utilizzo di tali flussi per la costruzione di indicatori per il monitoraggio della qualità. Il volume operatorio è uno dei fattori di rischio di carattere organizzativo che possono influenzare l'*outcome*, così come l'esperienza del chirurgo e la specializzazione dell'unità operativa complessa (UOC) di chirurgia generale (2, 4, 5).

Questo studio ha valutato la relazione tra volume operatorio e reintervento a breve termine attraverso le schede di dimissione ospedaliera (SDO).

#### Materiali e metodi

Sono stati inclusi tutti i pazienti residenti in Veneto di età 18+ anni con diagnosi di cancro del colon (ICD9-CM 153.x, 230.3) e del retto (ICD9-CM 154.x, 230.4) che hanno effettuato una resezione (ICD9-CM: 45.7x, 45.8, 48.35, 48.49, 48.5, 48.6x, 4594, 4595) primaria elettiva nel 2005-13. Sono stati esclusi

i casi già resecati tra il 2000 e il 2004 e i casi urgenti. È stato considerato come reintervento qualsiasi procedura che ha richiesto un ritorno in sala operatoria o un intervento sotto guida radiologica, selezionando i corrispondenti codici ICD9-CM (5). Tra le procedure effettuate nel medesimo giorno dell'intervento sono stati considerati solo i controlli di emorragia intraddominale e le relaparotomie.

I reinterventi a 30 giorni sono stati raggruppati in due categorie, che sono state analizzate separatamente:

- reinterventi sul tratto gastrointestinale o stoma (nuova resezione coloretale, procedure chirurgiche sull'intestino tenue o il tratto gastrointestinale superiore, formazione e complicanza dello stoma)
- qualsiasi reintervento, inclusi quelli al punto precedente.

I fattori di rischio considerati sono stati l'età (18-49, 50-59, 60-69, 70-79, 80+ anni), il genere, il numero di ospedalizzazioni ordinarie effettuate nell'anno precedente, il pregresso ricovero per chirurgia addominale, la sede della resezione (colon destro, sinistro, retto), l'approccio (laparoscopico o aperto), l'anno solare e il numero di interventi (resezioni coloretali totali, resezioni rettali, interventi in laparoscopia) effettuati all'anno dall'UOC (distribuite in terzi: volume alto, medio e basso).

È stato utilizzato un modello logistico multilivello, in cui il secondo livello è costituito dall'UOC.

Per validare l'utilizzo delle SDO per il calcolo del tasso di reinterventi a 30 giorni, sono state esaminate le cartelle cliniche relative ai 182 ricoveri per resezione intestinale per cancro del colon-retto avvenuti presso due UOC venete nel 2013, pari all'8,3% di tutti gli interventi eseguiti in Veneto. Rispetto al *gold standard* rappresentato dai dati reperiti in cartella clinica, sono state calcolate la sensibilità e la specificità dell'indicatore.

#### Risultati

Delle 182 resezioni elettive primarie per cancro del colon-retto sottoposte a validazione, 16 (8,8%) hanno avuto un reintervento a 30 giorni confermato in cartella clinica. La sensibilità delle SDO è risultata pari al 75,0% (12/16; 95% IC 56,0-94,0%) e la specificità pari al 97,6% (162/166; 95% IC 94,4-99,6%).

Per quanto riguarda lo studio globale, durante il periodo considerato sono state effettuate 21.979 resezioni primarie elettive per cancro del colon-retto. Le principali caratteristiche del campione in studio erano: maschi 12.695 (57,8%), 70+ anni d'età 10.672 (48,5%), due o più ricoveri nell'anno precedente 6.135 (27,9%), precedente intervento addominale 1.503 (6,8%). ▶

(\*) Il presente contributo, benché elaborato con un'ottica di particolare attenzione per la metodologia dell'indagine, attinge largamente ai dati presentati nell'articolo: Pucciarelli S, Chiappetta A, Giacomazzo G, et al. Surgical Unit volume and 30-day reoperation rate following primary resection for colorectal cancer in the Veneto Region (Italy). *Tech Coloproctol* 2016;20(1):31-40.

Gli interventi erano così distribuiti per sede: colon destro 7.327 (33,3%), colon sinistro 5.519 (25,1%), retto 8.356 (38,1%), altro 777 (3,5%). L'approccio laparoscopico interessava 7.846 pazienti (35,7%), con un aumento graduale nel corso degli anni (dal 27,6% nel 2005 e al 46,5% nel 2013).

Il 5,5% dei pazienti ha avuto un qualsiasi reintervento a 30 giorni (n. 1.207): il 4,9% degli operati al colon destro, il 4,4% al colon sinistro e il 6,6% al retto; il 5,9% nei casi con approccio laparoscopico e il 5,3% di quelli operati in aperto.

Dall'analisi multilivello è emerso un rischio ridotto nelle donne e nei pazienti di 60-69 anni e un rischio aumentato nei pazienti con almeno due ricoveri ordinari nell'anno precedente, con pregresso intervento addominale, in quelli operati in laparoscopia (OR = 1,16, 95% IC 1,01-1,33) e in quelli con resezione rettale (OR = 1,42, 95% IC 1,24-1,64).

Si è evidenziata un'associazione inversa tra volume operatorio dell'UOC e reintervento (Tabella), che raggiungeva la significatività statistica per le resezioni del retto (gruppo a volume operatorio intermedio OR = 0,75, 95% IC 0,56-0,99) e dopo resezione laparoscopica (gruppo ad alto volume operatorio OR = 0,69, 95% IC 0,51-0,96).

Restringendo l'analisi ai soli reinterventi sul tratto gastrointestinale o lo stoma, il gruppo di UOC ad alto volume era associato a una riduzione del rischio di reintervento dopo intervento in laparoscopia (OR = 0,66, 95% IC 0,44-0,99).

**Discussione**

Analizzando circa 22.000 resezioni colonrettali elettive primarie, effettuate in Veneto dal 2005 al 2013, abbiamo riscontrato un'associazione inversa tra volume degli interventi delle UOC e tasso di reintervento a 30 giorni.

Tale associazione è significativa per le resezioni del retto e le resezioni laparoscopiche, anche se non si evidenziano chiari trend attraverso i terzili dei volumi di resezioni effettuati dalle UOC. Una possibile spiegazione è che valori soddisfacenti dell'indicatore siano associati a una soglia minima del numero di interventi eseguiti. A questo riguardo, va anche rilevato che l'analisi statistica effettuata presenta alcuni limiti, legati alla numerosità delle unità statistiche di secondo livello (51 UOC) e ai limiti di caratterizzazione della casistica insiti nell'utilizzo del flusso SDO; in altre parole, sia i *case-mix* sia gli *outcome* riferiti alle UOC dei diversi terzili di volume operatorio possono essere descritti in maniera non sufficientemente accurata.

Il tasso di reintervento rilevato è paragonabile con quello riportato in Gran Bretagna (5,9%) e negli USA (5,8%) (2, 3). Il genere femminile è associato a un rischio di reintervento inferiore, probabilmente per la minore quantità di grasso addominale, mentre, grazie a un'attenta selezione da parte dei chirurghi dei pazienti da riportare in sala operatoria, non è emersa un'associazione con l'età.

La resezione per cancro del retto si conferma un fattore di rischio importante per il reintervento e per la deiscenza dell'anastomosi (4). Per questa casistica, la relazione tra volume di interventi effettuati ed esiti, con performance peggiori per le chirurgie che effettuano mediamente meno di una resezione al mese, non è sorprendente, dato che questo intervento è tecnicamente complesso e richiede un approccio multidisciplinare (4, 5). Anche l'approccio laparoscopico si associa a un aumento del tasso di reintervento a un mese, così come descritto in altri studi osservazionali su casistiche di popolazione (4).

All'interno degli ospedali maggiori possono essere presenti più UOC e questo studio ne considera il volume operatorio in maniera distinta, in coerenza con le indicazioni del Decreto Ministeriale 70/2015 (1).

Rispetto al *gold standard*, costituito dalla revisione manuale delle cartelle cliniche, le SDO hanno mostrato una sensibilità accettabile e un'elevata specificità e quindi possono essere utilizzate nel monitoraggio di questo indicatore.

I risultati di questo studio non supportano una centralizzazione indiscriminata di tutte le procedure chirurgiche elettive per cancro coloretale e suggeriscono di considerare in maniera differenziata le diverse sedi anatomiche. Tuttavia, il tasso di reintervento a breve termine dopo resezione del retto o dopo resezione laparoscopica mostra una chiara associazione con il volume operatorio, suggerendo che in questi ambiti è necessario un piano di azione basato su una gamma di interventi: la supervisione, l'addestramento, l'accreditamento e la centralizzazione. ■

**Dichiarazione sui conflitti di interesse**

Gli autori dichiarano che non esiste alcun potenziale conflitto di interesse o alcuna relazione di natura finanziaria o personale con persone o con organizzazioni, che possano influenzare in modo inappropriato lo svolgimento e i risultati di questo lavoro.

**Tabella** - Relazione tra il volume operatorio delle unità operative complesse di chirurgia generale e il rischio di reintervento a 30 giorni in 21.979 resezioni elettive primarie per cancro del colon-retto (Regione del Veneto, 2005-13)

Resezioni/anno <sup>a</sup>	n.	Qualsiasi reintervento			Reintervento su tratto gastrointestinale o stoma		
		%	OR <sup>b</sup>	IC <sup>c</sup> 95%	%	OR <sup>b</sup>	IC <sup>c</sup> 95%
<b>Colon-retto</b>	21.979						
1° terzile (2-50)	7.568	5,7	1,00	3,8	1,0		
2° terzile (51-83)	7.209	5,6	0,95	(0,80-1,13)	3,3	0,90	(0,73-1,11)
3° terzile (+84)	7.202	5,1	0,88	(0,72-1,08)	2,8	0,82	(0,64-1,05)
<b>Colon</b>	17.083						
1° terzile (1-38)	5.804	5,0	1,00	3,1	1,0		
2° terzile (39-65)	5.722	5,3	1,02	(0,84-1,24)	3,1	1,01	(0,79-1,27)
3° terzile (+66)	5.557	4,1	0,86	(0,68-1,07)	2,3	0,82	(0,62-1,08)
<b>Retto</b>	4.899						
1° terzile (1-11)	1.815	9,1	1,00	6,2	1,0		
2° terzile (12-18)	1.472	6,9	0,75	(0,56-0,99)	4,8	0,81	(0,57-1,16)
3° terzile (+19)	1.609	7,6	0,81	(0,59-1,13)	3,9	0,72	(0,46-1,11)
<b>Intervento laparoscopico</b>	7.848						
1° terzile (1-28)	2.634	6,9	1,00	4,6	1,0		
2° terzile (29-44)	2.660	5,6	0,81	(0,62-1,05)	3,5	0,86	(0,62-1,19)
3° terzile (+45)	2.552	5,0	0,69	(0,51-0,96)	2,8	0,66	(0,44-0,99)

(a) Modelli logistici multilivello aggiustati per genere, classe d'età (5 livelli), ricovero ordinario nell'anno precedente (2 livelli), pregresso intervento addominale, sede della resezione coloretale, biennio di effettuazione della resezione indice (4 livelli) e approccio chirurgico (laparoscopico/aperto); primo livello: resezione coloretale; secondo livello: UOC di Chirurgia Generale; (b) OR: odds ratio; (c) IC: Intervallo di confidenza

### Riferimenti bibliografici

1. Italia. Decreto Ministeriale 2 aprile 2015, n. 70. Regolamento recante definizione degli standard qualitativi, strutturali, tecnologici e quantitativi relativi all'assistenza ospedaliera. *Gazzetta Ufficiale - Serie Generale* n. 127, 4 giugno 2015.
2. Burns EM, Bottle A, Aylin P, *et al.* Variation in reoperation after colorectal surgery in England as an indicator of surgical performance: retrospective analysis of Hospital Episode Statistics. *BMJ* 2011;343:d4836.
3. Morris AM, Baldwin LM, Matthews B, *et al.* Reoperation as a quality indicator in colorectal surgery: a population-based analysis. *Ann Surg* 2007;245:73-9.
4. Burns EM, Bottle A, Almoudaris AM, *et al.* Hierarchical multilevel analysis of increased caseload volume and postoperative outcome after elective colorectal surgery. *Br J Surg* 2013;100:1531-8.
5. Pucciarelli S, Chiappetta A, Giacomazzo G, *et al.* Surgical Unit volume and 30-day reoperation rate following primary resection for colorectal cancer in the Veneto Region (Italy). *Tech Coloproctol* 2016;20(1):31-40.

## PREVALENZA D'USO PERICONCEZIONALE DI ACIDO FOLICO E FATTORI ASSOCIATI IN 4 CENTRI NASCITA DEL LAZIO

Giulia Montebove e Michele Grandolfo

Facoltà di Medicina e Chirurgia, Corso di Laurea in Ostetricia, Università degli Studi di Roma "Tor Vergata"

**SUMMARY** (*Prevalence of periconceptual folic acid's use in four birth centers in the region of Latium and associated factors*) - The association between dietary folate deficiency and neural tube defects (NTD) has been shown observing that periconceptual supplements of folic acid (FA) can lower the risk of NTD. The wide diffusion in Italy of the information on NTD prevention has been started since 2005 and since then the FA supplementation in periconceptual period grew from 4% to 20-25% in 2010. The aim of this study is the estimation of this prevalence among delivering women residing in the region of Latium. More than 94% of them accepted the interview. The prevalence of periconceptual use resulted 30.7% among Italian women. A limited number of health professionals providing assistance during pregnancy gave correct information on FA, even less to less educated women.

**Key words:** folic acid; periconceptual period; prevention

michele.grandolfo@guest.iss.it

### Introduzione

Nelle zone a grande carenza di folati nella dieta, la supplementazione di acido folico (AF) riduce il rischio dei difetti del tubo neurale (DTN) (1). In questi Paesi si è proceduto alla fortificazione obbligatoria degli alimenti (2), con potenziali effetti avversi tuttora oggetto di studio (3). In Italia, nonostante l'alimentazione sia ricca di folati, si promuove un introito aumentato di frutta e verdura con integrazione di 0,4 mg al giorno di AF da un mese prima del concepimento fino al terzo mese di gravidanza, investendo sulla capacità delle donne di assumere la vitamina in previsione di una gravidanza. L'uso periconcezionale di AF è raccomandato dal 2005 (4).

Dal 2006 la vitamina, al dosaggio di 0,4 mg, è stata inserita tra i farmaci di classe A.

Il Centro Nazionale Malattie Rare dell'Istituto Superiore di Sanità (ISS) ha diffuso l'informazione sull'uso periconcezionale di AF attraverso la produzione di materiale sia informatico che cartaceo.

In un'indagine nazionale, condotta in 25 ASL negli anni 2009-10, la prevalenza media d'uso di AF in periodo periconcezionale tra le italiane è risultata del 21% nel 2009 e del 25% nel 2010 (5), a fronte di stime del 4% prima del 2006 (6).

È stata evidenziata la scarsa propensione a fornire informazioni corrette sul periodo raccomandato d'assunzione

(7), così che le donne pluripare in previsione della gravidanza successiva si affidano al messaggio implicito della prescrizione in gravidanza. Se informate, assumono AF in periodo periconcezionale più delle primipare, altrimenti in percentuale minore. Le meno istruite recepiscono meno l'informazione ma, se informate, ne fanno tesoro come le più istruite.

Il nostro studio, riguardante aspetti generali del percorso nascita, fornisce una stima della prevalenza d'uso periconcezionale di AF e dei fattori associati in quattro centri nascita del Lazio, le cui ASL non erano comprese nelle 25 dell'indagine nazionale del 2009-10.

### Materiali e metodi

Nello studio, di tipo trasversale, è stata proposta un'intervista a tutte le donne che hanno partorito in tre centri nascita di Roma (S. Giovanni Calabita Fatebenefratelli, Sandro Pertini e Policlinico Casilino) e uno di Viterbo (Belcolle) tra agosto 2012 e aprile 2013. Le interviste sono state effettuate, previo consenso, da studentesse ostetriche addestrate con questionario precodificato.

Criteri di inclusione erano l'assenza di serie condizioni patologiche materne e/o neonatali e la conoscenza della lingua italiana.

Le domande inerenti l'AF riguardavano il periodo di utilizzo, le informazioni ricevute in gravidanza, la conoscenza del periodo raccomandato per l'assunzione e la ricerca autonoma di informazioni prima della gravidanza.

Per l'analisi dei dati, che ha riguardato solo le intervistate di cittadinanza italiana e la stima della forza di associazioni, è stato utilizzato il *package* STATA 13.

### Risultati

È stato intervistato il 94% (577) delle donne eleggibili (il 2,5% delle donne non è stato trovato nelle ore in cui si poteva accedere al centro nascita e il 3,5% ha rifiutato l'intervista), fra le quali 485 (84,2%) erano cittadine italiane. Tra le italiane, il 70,9% aveva più di 30 anni; il 34,6% più di 15 anni di scolarità; il 75,0% occupata; il 95,7% coniugata o convivente, il 59,2% primipara; il 76,9% aveva programmato o non escluso la gravidanza.

Il 93,6% ha assunto AF in gravidanza; il 30,7% nel periodo raccomandato (almeno un mese prima del concepimento e per il primo trimestre di gravidanza), con un range per centro nascita dal 27,0% al 36,1%.

L'aver programmato o non escluso la gravidanza (35,9% vs 13,4%; OR<sub>agg</sub> = 3,19, p < 0,01), l'età di 30 anni o più (35,5% vs 19,2%; OR<sub>agg</sub> = 2,37, p < 0,01) e l'aver 15 anni o più anni di scolarità (39,9% vs ▶

25,9%; OR<sub>agg</sub> = 1,77, p = 0,01) sono associati a un maggior uso periconcezionale di AF. L'essere pluripara (23,7% vs 35,5%; OR<sub>agg</sub> = 0,49, p <0,01) è associato a un minor uso (Tabella).

Le donne con più di 30 anni (81,1% vs 66,7%; OR<sub>agg</sub> = 2,36, p <0,01) sono risultate più propense a pianificare la gravidanza, le pluripare (72,7% vs 79,8%; OR<sub>agg</sub> = 0,47, p <0,01) e le non conviventi (38,1% vs 78,7%; OR<sub>agg</sub> = 0,18, p <0,01) meno.

Delle donne che hanno pianificato la gravidanza, il 78,8% si è informato sull'AF prima della gravidanza, soprattutto tramite Internet e il proprio ginecologo.

Nel momento in cui è stata prescritta la vitamina, solo il 60,2% ha ricevuto un'informazione corretta circa il periodo di assunzione. Le donne con oltre 15 anni di scolarità (69,1% vs 55,5%; OR<sub>agg</sub> = 1,72, p <0,01) e quelle assistite dal consultorio familiare o dall'ostetrica hanno ricevuto più frequentemente l'informazione corretta (70,0% vs 58,6%; OR<sub>agg</sub> = 1,62, p = 0,09). In caso di assistenza del ginecologo l'informazione corretta è stata nettamente maggiore per le più istruite (67,4% vs 54,1%; OR<sub>gr</sub> = 1,76, p <0,01), la differenza non è significativa in caso di assistenza del consultorio o dell'ostetrica (74,1% vs 67,4%; OR<sub>gr</sub> = 1,38, p = 0,56).

**Discussione**

Il punto di forza dello studio è l'elevato tasso di rispondenza; il punto di debolezza è la non rappresentatività delle donne che partoriscono nel Lazio, anche se si può ipotizzare che a Rieti, Latina e Frosinone il quadro sia più simile alle ASL del Sud che hanno aderito all'indagine nazionale del 2009-10.

La prevalenza d'uso periconcezionale di AF (30,7% tra le italiane) è in linea con quanto risultato in precedenza (5); tra le straniere la frequenza di assunzione di AF nel periodo raccomandato è risultata

del 16,5% e l'analisi dei fattori associati all'uso è inconsistente, vista la scarsa numerosità. Per inciso, il motivo per cui si è scelto di restringere l'analisi dei dati alle sole cittadine italiane sta nella considerazione che non è attendibile generalizzare i dati ottenuti per le straniere residenti nel Lazio, avendo queste ultime caratteristiche sociodemografiche molto diverse da quelle residenti nelle altre regioni d'Italia.

Si confermano i fattori associati: la primiparità, l'istruzione elevata, l'età di 30 anni o più, l'aver programmato o non escluso la gravidanza. Si conferma anche la scarsa propensione di chi prescrive l'AF a fornire informazioni accurate sul periodo corretto di assunzione, in particolare alle donne meno istruite. È proprio tale mancanza a far ritenere alle donne con precedente esperienza di gravidanza che si debba procedere nella successiva come già sperimentato (7). Mentre, se informate nella precedente gravidanza, in quella successiva assumono la vitamina nel periodo corretto più delle primipare, senza differenza per livello di istruzione.

Che il livello di uso periconcezionale sia aumentato di oltre il 20% in meno di un decennio dimostra quanto le donne siano in grado di far tesoro delle informazioni (anche veicolate via internet) e fa sperare in ulteriori significativi incrementi, anche tenendo conto che il 75% delle gravidanze sono programmate.

Si conferma infine l'importanza che l'assistenza nel percorso nascita sia assicurata dai consultori familiari e dalle ostetriche e sia orientata alla prospettiva dell'empowerment.

**Dichiarazione sui conflitti di interesse**

*Gli autori dichiarano che non esiste alcun potenziale conflitto di interesse o alcuna relazione di natura finanziaria o personale con persone o con organizzazioni, che possano influenzare in modo inappropriato lo svolgimento e i risultati di questo lavoro.*

**Riferimenti bibliografici**

1. Shannon GD, Alberg C, Nacul L, et al. Preconception healthcare and congenital disorders: systematic review of the effectiveness of preconception care programs in the prevention of congenital disorders. *Matern Child Health J* 2014;18(6):1354-79.
2. Czernichow S, Noisette N, Blacher J, et al. Case for folic acid and vitamin B12 fortification in Europe. *Semi Vasc Med* 2005;5(2):156-62.
3. Ly A, Lee H, Chen J, et al. Effect of maternal and postweaning folic acid supplementation on mammary tumor risk in the offspring. *Cancer Res* 2011;71(3):988-97.
4. Network Italiano Promozione Acido Folico per la Prevenzione Primaria di Difetti Congeniti. Raccomandazione per la riduzione del rischio di difetti congeniti ([www.iss.it/binary/acid4/cont/raccomandazione.pdf](http://www.iss.it/binary/acid4/cont/raccomandazione.pdf)).
5. Lauria L, Lamberti A, Buoncristiano M, Bonciani M, Andreozzi S (Ed.). *Percorso nascita: promozione e valutazione della qualità di modelli operativi. Le indagini del 2008-2009 e del 2010-2011*. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2012 (Rapporti ISTISAN 12/39).
6. Cocchi G. Primary prevention of neural tube defects: lack of information about folic acid supplementation in Italy - Emilia Romagna region NTD & Primary prevention strategies: European Medical Research Concerted Action. 1st International Symposium on Prevention and Epidemiology of Congenital Malformations. Cardiff, September 15-16. *Frontiers in Fetal Health* 2000;2:9-11.
7. Lauria L, Adinolfi G, Bartolomeo F, et al. Women's knowledge and periconceptual use of folic acid: data from three birth centers in Italy. *Rare Dis Orphan Drugs* 2014;1(3):98-107.

**Tabella** - Fattori associati all'uso periconcezionale di acido folico

Variabile*	Modalità	% uso	n.	OR <sub>agg</sub>	IC (95%)	p
Età	< 30	19,2	141	2,37	1,40-4,02	< 0,01
	≥ 30	35,5	344			
Parità	Primipare	35,5	287	0,49	0,31-0,77	< 0,01
	Pluripare	23,7	198			
Scolarità (anni)	< 16	25,9	317	1,77	1,15-2,73	0,01
	≥ 16	39,9	168			
Pianificazione gravidanza	No	13,4	112	3,19	1,73-5,89	< 0,01
	Si	35,9	373			

(\*) Aggiustata anche per: occupazione, stato civile e centro nascita

**Comitato scientifico**  
 C. Donfrancesco, L. Galluzzo, I. Lega, M. Maggini, L. Palmieri, A. Perra, P. Luzi  
 Centro Nazionale di Epidemiologia, Sorveglianza e Promozione della Salute, ISS

**Comitato editoriale**  
 P. De Castro, C. Faralli, A. Perra, A. Spinelli

**Istruzioni per gli autori**  
[www.epicentro.iss.it/ben/come-preparare.asp](http://www.epicentro.iss.it/ben/come-preparare.asp)  
 e-mail: [ben@iss.it](mailto:ben@iss.it)