MANUALE

Registro IMER

Flusso Informativo Regionale

sulle Malformazioni Congenite

1. Introduzione

1.1 Premessa

1.2 Breve storia del registro

1.3 Missione

1.4 Obiettivi

1.5 Le strutture che concorrono al funzionamento del registro

2. Definizioni e criteri di inclusione nello studio

2.1 Definizioni

2.2 Criteri di inclusione nello studio

2.3 Anomalie non incluse nella registrazione

2.4 Malformazioni non incluse nel capitolo dei codici Q –ICD10

3. Classificazione e codifica

3.1 Classificazione delle malformazioni

3.2 Codifica della malformazioni

3.3 Codifica variabili della scheda di rilevamento

3.4 Validazione clinica

4. Metodologia di rilevamento

4. 1 Fonti di rilevamento e fonti di integrazione con i flussi informativi regionali

4.2 Costituzione dei casi IMER dalle schede online

4.3 Metodologia di rilevamento delle malformazioni nelle interruzioni terapeutiche di gravidanza

4.4 Costituzione dei casi IMER dalle Schede di Dimissione Ospedaliera (SDO)

4.5 Costituzione dei casi IMER dai Certificati di Dimissione al Parto (CedAP)

4.6Costituzione dei casi IMER dal Registro Malattie Rare

4.1 Registrazione delle schede raccolta on line

4.7 Archiviazione schede

4.8 Denominatori CeDAP

5. Validazione dei dati

5.1 Validazione clinica e valutazione della qualità dell'informazione

5.2 Validazione codifica variabili

4.2 Validazione codifica delle malformazioni ICD9 e ICD 10

6. Valutazione della qualità del registro e utilizzo di indicatori

6.1 Indicatori di qualità

6.2 Interpretazione degli indicatori di qualità dei dati

7. Elaborazioni

7.1 Produzione tabulati trimestrali

7.2 Elaborazioni utilizzando il sito IMER

7.3 Elaborazioni statistiche utilizzando EDMP

8. Sorveglianza e valutazione allarmi

9. Aggiornamento dell'archivio storico nel sito IMER

10. Trasmissione dati ai Registri internazionali

10.1 Trasmissione dati al Registro EUROCAT

10.2 Trasmissione dati al Registro ICBDMS

11. Divulgazione dei risultati

12. Attività di ricerca

13. Sicurezza e uso dei dati IMER

17.1 Accesso e uso dei dati IMER

17.2 Sicurezza

14. Produzione e gestione del software

15. Allegati al manuale del Registro IMER

Scheda on line IMER per nati
Scheda on line IMER per IVG

1. Introduzione

1.1 Premessa

Le anomalie congenite sono la conseguenza di errori della morfogenesi riconducibili a fattori genetici o ambientali o alla loro interazione che alterano i processi dello sviluppo embriofetale. Se considerate singolarmente, rappresentano per lo più condizioni rare, tuttavia la prevalenza alla nascita di malformazioni congenite, evidenti entro la prima settimana di vita, è circa il 2% (1:50). La loro frequenza varia da un caso su circa 150-200 nati per le cardiopatie congenite nel loro complesso, ad un caso ogni circa 11000-12000 nati per la gastroschisi; nel loro insieme risultano numericamente importanti interessando circa il 4-5% dei bambini entro l'anno di età.

L'impatto delle malformazioni sulla morbilità e sulla mortalità è rilevante: si stima che un quinto dei ricoveri pediatrici e il 39% dei ricoveri in reparti di terapia intensiva pediatrica sia dovuto ad anomalie congenite e che esse siano responsabili del 30% della natimortalità e del 48% della mortalità nei bambini nati a termine.

L'identificazione delle malformazioni congenite riveste un significato clinico assistenziale rilevante per i numerosi interventi multidisciplinari che si rendono spesso necessari. La presenza da molti anni del Registro IMER in Emilia Romagna ha sviluppato competenze mediche e chirurgiche, che hanno reso possibile identificare percorsi assistenziali per anomalie specifiche (cardiopatie, schisi facciali) e la offerta di consulenza genetica per i rischi riproduttivi. L'integrazione delle competenze che coinvolgono neonatologi, pediatri, ostetrici, genetisti e altri operatori della sanità è quindi sempre più necessaria per un'adeguata gestione delle complesse problematiche assistenziali dei pazienti con anomalie congenite.

I registri delle anomalie congenite rivestono un ruolo rilevante per l'attività di sorveglianza epidemiologica, di pianificazione e valutazione degli interventi sanitari e di educazione sanitaria in quanto possono realizzare la raccolta, conservazione ed elaborazione di dati relativi a soggetti con anomalie congenite in una identificata area geografica ed in un periodo di tempo definito. L'analisi dei dati raccolti dai registri permette di effettuare stime di prevalenza e incidenza delle anomalie congenite e di valutarne la distribuzione spazio-temporale consentendo l'identificazione di eventuali sottopopolazioni a rischio.

I registri sono stati utilizzati anche per verificare allarmi ecologici da sostanze chimiche disperse nell'ambiente come il Benomyl, un antifungino usato in agricoltura (esperienza dei registri italiani coordinati dall'Istituto Superiore di Sanità) o da contaminazione da radiazioni, come dopo il disastro di Chernobyl (esperienza europea coordinata dal registro europeo EUROCAT). Esistono numerose successive esperienze di uso dei Registri per la valutazione di impatto ambientale.

La necessità di creare dei "network" sia a livello nazionale (Coordinamento Italiano dei Registri con il contributo dell'Istituto Superiore di Sanità www.iss.it/publ/rapp/2002/) che a livello internazionale (EUROCAT *www.**eurocat**-network.eu* e ICBD **www.**icbd**.org/)** ha lo scopo di mettere in comune l'esperienza acquisita da ciascun Registro, garantisce la possibilità di confronto e l'analisi condivisa dei risultati ottenuti e indirizza la ricerca e la valutazione di fattori eziologici. L'attività di questi network prevede incontri periodici con la discussione dei risultati ottenuti e la proposta di nuove linee di ricerca comuni.

La gestione del Registro IMER è responsabilità del Gruppo di coordinamento organizzativo che, in sintonia con il coordinamento scientifico garantisce le attività del Registro, valuta i dati raccolti e assicura il ritorno dell'informazione. Questo ultimo punto è vitale per i partecipanti e per la Regione Emilia Romagna che riconosce e finanzia il Registro fin dal 1978, anno di inizio. Rilevanti sono le riunioni annuali e il sito web (http://www.registroimer.it/ nel quale è possibile prendere visione di dati aggregati e, per i partecipanti con password, produrre statistiche dei propri dati.

Il manuale è un documento informativo finalizzato alla descrizione del sistema di gestione per la qualità, utilizzabile sia come riferimento interno che come strumento di visibilità e trasparenza verso organizzazioni o soggetti che si rapportano con il registro IMER: sono regole organizzative a cui tutto il personale si attiene nell'espletare le attività quotidiane; rappresenta il documento di riferimento per le attività gestionali e scientifico-professionali svolte all'interno del registro.

Lo scopo del manuale è descrivere la struttura organizzativa, le responsabilità, i processi, le procedure e le risorse messe in atto per mantenere sotto controllo le attività svolte, ed, assieme alle procedure gestionali ed altri documenti di pianificazione della qualità, costituisce il riferimento per la verifica delle attività del Registro e per l'identificazione delle azioni di miglioramento.

Il manuale descrive la politica e gli obiettivi del Registro e vuole essere una "guida conoscitiva" alle modalità con cui i processi e le attività del Registro vengono gestiti per garantire la qualità delle prestazioni erogate e definisce le relative responsabilità.

1.2 Breve storia del registro Storia del Registro

Il Registro ha iniziato l'attività nel 1978 con l'adesione volontaria di pochi centri collaboranti, interessando negli anni tutti i punti nascita della Regione. Il registro è costituito dai referenti, da un coordinamento scientifico ed un coordinamento organizzativo. Dal 1978 il Registro è riconosciuto e finanziato dalla Regione Emilia Romagna con la finalità di produrre dati sulla prevalenza delle malformazioni congenite, di contribuire alla sorveglianza spaziale e temporale, di condurre studi di valutazione su interventi sanitari (es. screening prenatali, e vaccinazioni), di costituire un centro di riferimento epidemiologico e clinico per i difetti congeniti. Dal 1980 fa parte del Network Europeo dei Registri delle Malformazioni Congenite (EUROCAT e dal 1995 dell' International Clearinghouse for Birth Defects Monitoring System (ICBD).

Grazie a queste collaborazioni è stato possibile partecipare a studi internazionali di epidemiologia analitica e descrittiva. In collaborazione con EUROCAT sono state stabilite linee guida per la sorveglianza e per la gestione degli allarmi. Il Registro partecipa inoltre al coordinamento dei Registri italiani delle malformazioni congenite costituitosi presso l'Istituto Superiore di Sanità allo scopo di condividere le esperienze di vari registri, proporre linee di ricerca comuni, produrre dati epidemiologici sulle malformazioni congenite a livello nazionale (Rapporti ISTISAN (http://www.iss.it/publ/rapp/).

Dal 2000 il Registro si è dotato di un sito WEB (http://www.registroimer.it/) che, in maniera interattiva, consente ai partecipanti non solo la visione dei dati epidemiologici globali, ma fornisce anche la possibilità di produrre statistiche ad hoc.

Dal 2003 è iniziata una stretta collaborazione con il Servizio Sistema Informativo Sanità e Politiche Sociali della Regione Emilia Romagna. Oltre al già collaudato collegamento con il flusso CedAP, con quello delle interruzioni di gravidanza e con quello della farmaceutica, è stato istituito un rapporto con il registro regionale delle malattie rare e con il flusso delle SDO nel primo anno di vita. Il flusso regionale SDO è stato utilizzato per l'individuazione dei casi con malformazioni congenite alla nascita o in ricoveri entro il primo anno di vita. Le SDO del neonato sono state in seguito linkate e integrate con gli altri flussi informativi: le SDO della madre, il Certificato di Dimissione al Parto (CedAP) e il registro IMER. Per questi collegamenti si è reso necessario costruire un algoritmo che, analizzando le singole SDO, esegue un'operazione di ricerca e identificazione dei casi malformati. Il software realizzato appositamente per la gestione delle SDO è stato scritto in Access Basic ,

L'analisi condivisa con il Servizio Sistema Informativo Sanità e Politiche Sociali Regionale e il Servizio Statistica Sanitaria dell'Azienda Ospedaliero – Universitaria di Ferrara ha portato alla proposta di una nuova organizzazione del Registro che diventerà operativa dal 2014 per la valorizzazione dei diversi flussi regionali con un'ottimizzazione delle risorse impiegate.

Il confronto con il registro delle malattie rare è molto rilevante perchè le malformazioni congenite rappresentano uno dei gruppi più frequenti di patologie per le quali viene richiesta l'esenzione con rilevanti implicazioni di sanità pubblica. La collaborazione che si è instaurata si è concretizzata con un contributo IMER al rapporto annuale sulle malattie rare.

Il collegamento con il servizio della farmaceutica regionale rappresenta un'importante occasione di confronto e una possibilità di studio più approfondito sull'esposizione a farmaci in gravidanza. La collaborazione con questo servizio ha reso possibile anche la partecipazione a studi collaborativi nazionali e internazionali su farmaci specifici come gli antiepilettici.

Dal 2004 è stato stabilito un collegamento con la rete regionale dei Servizi di Genetica Medica (http://www.geneter.it) allo scopo di completare la raccolta di informazioni sulla patologia malformativa genetica/sindromica e/o cromosomica diagnosticata all'interno della rete.

1.3 Missione del registro

Il Registro ha definito come propria missione il miglioramento continuo dell'indagine delle malformazioni congenite e della qualità delle informazioni raccolte. Nell'ambito di tale missione ed all'interno dell'organizzazione il Registro si colloca come strumento per realizzare un'integrazione multiprofessionale ed un miglioramento continuo delle competenze professionali, culturali e delle capacità, al fine di garantire efficacia, efficienza ed affidabilità, nel rispetto ed a salvaguardia dei principi etici e deontologici di coloro che sono direttamente coinvolti nel sistema.

1.4 Obiettivi

L'obiettivo primario del Registro IMER è la registrazione e la sorveglianza delle malformazioni congenite nella regione Emilia Romagna.

Obiettivi particolari dell'indagine sono:

- Valutare periodicamente la prevalenza alla nascita delle malformazioni e le loro variazioni di frequenza nel tempo e nello spazio rispetto al "base-line", attraverso la raccolta e la registrazione dei dati delle malformazioni congenite
- Effettuare la sorveglianza di malformazioni congenite selezionate
- Creare un database per la ricerca di fattori eziologici delle malformazioni congenite
- Valutare l'efficacia di interventi di Sanità pubblica come ad esempio la valutazione dell'impatto dell'introduzione di nuovi screening prenatali
- Costituire un network di collaborazioni cliniche e di strutture di diagnostica e di ricerca, in grado di rispondere alle necessità assistenziali e diagnostiche dei bambini con anomalie congenite
- Rappresentare un centro di riferimento per l'informazione sulla patologia malformativa rivolta al personale sanitario e alla popolazione sulla, la diagnosi e il trattamento delle malformazioni congenite e consulenza genetica per i rischi di occorrenza e ricorrenza
- Sviluppare collaborazioni con altri flussi informativi regionali e con altri registri di patologia, nazionali e internazionali.

1.5 Le strutture che concorrono al funzionamento del Registro

Il **Registro** è costituito dall'insieme dei Referenti e delle strutture assistenziali - universitarie e del Sistema Sanitario Nazionale (SSN) - coinvolte nelle attività del Registro che ne costituiscono la Rete informativa. Dal 2009 è iniziata la collaborazione con il Servizio Sistema Informativo Sanità e Politiche Sociali Regionale e il Servizio Statistica Sanitaria dell'Azienda Ospedaliero – Universitaria di Ferrara per la valorizzazione dei diversi flussi regionali con un'ottimizzazione delle risorse impiegate. Oltre al già collaudato collegamento con il flusso CedAP, con quello delle interruzioni di gravidanza e con quello della farmaceutica, è stato istituito un rapporto con il registro regionale delle malattie rare e con il flusso delle SDO nel primo anno di vita. Per questi collegamenti si è reso necessario costruire un algoritmo che, analizzando le singole SDO, esegue un'operazione di ricerca e identificazione dei casi malformati.

Il Gruppo di Coordinamento regionale scientifico ed organizzativo per la rilevazione delle malformazioni congenite in Emilia Romagna istituito con determina n. 3262 /21014 ha le seguenti funzioni:

- Garantire la rilevazione e la sorveglianza delle malformazioni congenite in Emilia Romagna in collaborazione con i flussi informativi regionali attraverso un database gestito dal Registro IMER
- Mantenere il sito dedicato come strumento di comunicazione, di divulgazione e di formazione (Forum) sulla tematica delle malformazioni congenite
- Monitorare la prevalenza di condizioni malformative per identificare aggregazioni spaziali e temporali
- Collaborare all'identificazione e alla valutazione di fattori di rischio ambientale
- Definire clinicamente gruppi di difetti e singole condizioni malformative per specificare, sulla base del dato di letteratura, i principali fattori di rischi collegati e di definirne l'epidemiologia e i principali interventi assistenziali
- Collaborare con le istituzioni preposte ad identificare gli interventi sanitari per la prevenzione primaria e secondaria dei difetti congeniti
- Individuare criteri valutativi per una più razionale utilizzazione delle risorse e una migliore offerta assistenziale
- Contribuire all'aggiornamento tecnico-assistenziale e scientifico di tutti i professionisti coinvolti nel settore delle malformazioni congenite

Organizzazione

Il Registro ha **sede** presso l'Azienda Ospedaliero-Universitaria di Ferrara ed è attualmente collocata presso l'ex Direzione Assistenziale Infermieristica Tecnica Sanitaria e delle Riabilitazioni, Corso Giovecca 203 a Ferrara.

Il **Coordinamento organizzativo** del Registro è costituito dal Coordinatore, da un Responsabile della gestione informatica dei flussi e della gestione del data-base (Tecnico Informatico-Universitario convenzionato), da un Responsabile della gestione organizzativa e dei rapporti con l'estero (Borsista). Parte integrante del coordinamento organizzativo sono le collaborazioni con Ufficio Statistica Sanitaria AOU Ferrara, il Servizio Sistema Informativo Sanità e Politiche Sociali e il Servizio Politica del Farmaco della Regione Emilia Romagna.

Il 9 marzo 2015 è stato istituito all'Università di Ferrara il **Centro di Epidemiologia Clinica della Scuola di Medicina**. La finalità principale del Centro è la promozione, lo sviluppo e il coordinamento di attività di ricerca epidemiologica e traslazionale con ricadute clinico-assistenziali in diversi ambiti scientifici sia di carattere preventivo che diagnostico-terapeutico e di programmazione assistenziale. Il Centro si configura come Centro interdipartimentale ad esso afferendo competenze e personale interni al Dipartimento di Scienze biomediche e chirurgico specialistiche, al Dipartimento di Scienze mediche e al Dipartimento di Morfologia, chirurgia e medicina sperimentale. Esso rappresenta un autonoma articolazione con scopi scientifici e didattici, sotto l'egida della Scuola di Medicina..

Il Registro IMER è parte del centro e il Direttore del Centro di Epidemiologia Clinica è il Coordinatore organizzativo del Registro.

Il **Coordinamento scientifico** è costituito dai Responsabili delle U.O. di Terapia Intensiva Neonatale della AUO di Bologna, della AO di Bologna, della AUO di Ferrara, della AUO di Parma e della U.O. di Chirurgia pediatrica della AUO di Ferrara e dal responsabile del Servizio di Genetica Clinica dell'U.O di Reggio Emilia.

Finanziamento

Il Registro è riconosciuto e finanziato dalla Regione Emilia Romagna con finanziamento dedicato che dal 2014 è collegato al finanziamento delle malattie rare. L'amministrazione dei finanziamenti regionali è gestita dall'azienda ospedaliero universitaria di Ferrara attraverso un centro di costo dipartimentale (CE2-Dipartimento Riproduzione e Accrescimento).

2. Definizioni e criteri di inclusione nello studio

Per ottenere uniformità nella valutazione e nella descrizione delle malformazioni e per stabilire i criteri di inclusione ed esclusione di una determinata anomalia nello studio IMER sono utilizzate le seguenti definizioni:

2.1 Definizione

Malformazione: difetto morfologico di un organo o di una sua parte o di una larga regione del corpo che risulta da un anormale processo di sviluppo intrinseco. Può essere ricondotta a un'eziologia monogenica, cromosomica o multifattoriale.

Esempio: Labiopalatoschisi.

"Disruption" o Lacerazione: sono provocate dalla distruzione di un tessuto di per sé normale e conseguono all'azione di agenti fisici, chimici, meccanici ed infettivi, come pure di tipo ischemico. A secondo dell'epoca nella quale avviene l'evento possono portare ad anomalie isolate o complesse.

Esempio: bande amniotiche.

Deformazione: alterazione morfologica conseguente all'azione di forze di tipo meccanico, per lo più estrinseche, le quali comprimono il feto e determinano un'alterazione della postura e/o dei movimenti cui consegue la modificazione della forma e della posizione di uno o più organi di per sé strutturalmente normali.

Esempio: anomalie degli arti in paziente con agenesia renale bilaterale e oligoidramnios

Displasie: sono dovute ad un'alterazione dell'organizzazione cellulare di un determinato tessuto. Nella maggior parte dei casi dovute a mutazioni geniche e in alcuni casi sono caratterizzate da specifiche alterazioni della biochimica cellulare. Possono essere localizzate (nevi, angiomi) o sistemiche (displasie scheletriche) o colpire tessuti diversi fra loro (displasie neuroectodermiche).

Esempio: Osteogenesi imperfetta

Sequenza: le varie anomalie conseguono tutte ad un 'unica anomalia iniziale.

Esempio: Mielomeningocele, paralisi arti inferiori, piede torto

Sindrome: insieme di anomalie che fanno parte in maniera costante o quasi costante di un determinato quadro clinico e derivano da un unico fattore eziologico che ha agito contemporaneamente sui vari tessuti interessati.

Esempio: sindrome di Down .

Associazione: insieme di anomalie multiple, non sono riconducibili ad alcuno dei meccanismi precedenti, ma fanno parte del quadro clinico con una frequenza tale da non poter essere attribuita al solo caso.

Esempio: associazione di Vater.

Nato vivo: il prodotto del concepimento di qualsiasi età gestazionale, completamente espulso o estratto dalla madre che, dopo la separazione da essa, respiri o mostri una qualunque evidenza di vitalità come: pulsazioni cardiache, del cordone ombelicale o qualsiasi movimento della muscolatura volontaria sia che il cordone ombelicale sia stato reciso oppure no. (Definizione OMS).

Nato morto: il prodotto del concepimento di 28 settimane di gestazione (196 gg) o più, completamente espulso o estratto dalla madre che non mostri una qualunque presenza di vitalità come:

respiro spontaneo o dopo stimolazioni, pulsazioni cardiache o del cordone ombelicale (Definizione OMS) la natimortalità è quindi identificabile con la mortalità fetale tardiva. Per nato morto si intende il prodotto del concepimento di 28 sett. o più,
Per la legislazione italiana il limite tra nato ed aborto è posto a 180 gg di amenorrea (25 sett. + 5 gg).

Interruzione terapeutica di gravidanza: L'aborto terapeutico è l'interruzione volontaria della gravidanza (ITG) provocata da determinati trattamenti medici al fine di preservare la salute della madre o di evitare lo sviluppo di un feto segnato da malformazioni o gravi patologie.

Deve avvenire prima dei tre mesi dal presunto concepimento ma, superato il primo trimestre di gravidanza, la legge consente ancora 180 giorni per l'interruzione su indicazione medica per grave pericolo per la vita della gestante o per grave pericolo per la sua salute fisica o psichica.
In questi casi l'aborto dovrà sottostare ad accertamenti sanitari e alle eventuali consulenze specialistiche di cui si vorrà avvalere il ginecologo che si assume la responsabilità dell'intervento

Età gestazionale: viene calcolata dal giorno dell'inizio dell'ultima mestruazione. L'età gestazionale si esprime in giorni compiuti o in settimane compiute. (Definizione OMS)

Peso alla nascita: E' il primo peso di un feto o neonato ottenuto dopo la nascita; tale determinazione dovrebbe essere ottenuta preferibilmente entro la 1° ora di vita, prima che significative perdite di peso possano avvenire. (Definizione OMS)

2.2 Criteri di inclusione nello studio

Malformazioni che devono essere riportate solo se multiple o di dimensioni superiori a 4 cmq:

- Nevi
- Angiomi
- Emangiomi
- Linfangiomi
- Nevi linfatici

Malformazioni che vanno specificate

- Soffio cardiaco e/o cardiopatia congenita non specifica
- Ipospadia: va specificato il grado di ipospadia
- Idronefrosi deve essere >10mm
- Polidattilie : va specificato se pre o postassiale, se arto superiore o inferiore o entrambi
- Sindattilia: va descritto in dettaglio quali dita sono coinvolte nella fusione e se la fusione è cutanea o ossea
- Difetti interventricolari (DIV): vanno specificate la sede e la dimensione

La precisazione nella descrizione clinica consente di codificare meglio queste condizioni utilizzando nel codice ICD9 PDA la 5° cifra per identificare la sede e la 6° cifra per la dimensione. Il codice ICD10 codifica difetti interventricolari come Q21.0, senza alcuna altra specificazione.

Tabella 1: Definizione e dettaglio del tipo di difetto: Difetti interventricolari (DIV)

Sede (5° cifra)	**ICD 9 4 cifre**	**ICD 9 5° cifra**		**Dimensione (6° cifra)**	**ICD 9 6° cifra**
Subaortico	7454	3		Piccolo (<3 mm)	1
Perimembranoso	7454	4		Medio (3-5 mm)	2
Muscolare	7454	5		Grande (>5 mm)	3
Multiplo/Trabecolare	7454	8		Sconosciuta	9
Sconosciuta	7454	9			

- Difetti in riduzione degli arti. Va specificato in dettaglio l'arto coinvolto e il tipo di difetto. Con la codifica studiata dal Registro IMER è possibile distinguere i difetti in riduzione in monolaterali o bilaterali, longitudinali preassiali e postassiali, traversi, intercalari split e multipli.

Tabella 2: definizione e dettaglio del tipo di difetto: riduzione degli arti

→	**ARTI INFERIORI**	**TRASVERSO**		**LONGITUDINALE PREASSIALE**		**LONGITUDINALE POSTASSIALE**		**INTERCALARE**		**SPLIT**		**MULTIPLO**
ARTI SUPERIORI		MONO	BIL	MONO	BIL	MONO	BIL	MONO	BIL	MONO	BIL	
↓		110011	110012	110021	110022	110031	110032	110041	110042	110051	110052	110060
TRASVERSO												
MONOLATERALE	101100	121111	121112	121121	121122	121131	121132	121141	121142	121151	121152	121160
BILATERALE	101200	121211	121212	121221	121222	121231	121232	121241	121242	121251	121252	121260
LONGITUDINALE PREASSIALE												
MONOLATERALE	102100	122111	122112	122121	122122	122131	122132	122141	122142	122151	122152	122160
BILATERALE	102200	122211	122212	122221	122222	122231	122232	122241	122242	122251	122252	122260
LONGITUDINALE POSTASSIALE												
MONOLATERALE	103100	123111	123112	123121	123122	123131	123132	123141	123142	123151	123152	123160
BILATERALE	103200	123211	123212	123221	123222	123231	123232	123241	123242	123251	123252	123260
INTERCALARE												
MONOLATERALE	104100	124111	124112	124121	124122	124131	124132	124141	124142	124151	124152	124160
BILATERALE	104200	124211	124212	124221	124222	124231	124232	124241	124242	124251	124252	124260
SPLIT												
MONOLATERALE	105100	125111	125112	125121	125122	125131	125132	125141	125142	125151	125152	125160
BILATERALE	105200	125211	125212	125221	125222	125231	125232	125241	125242	125251	125252	125260
MULTIPLO	106000	126011	126012	126021	126022	126031	126032	126041	126042	126051	126052	126060

2.3 Anomalie non incluse nella registrazione

Alcune anomalie che non comportano rilevanti ripercussioni funzionali, mediche o chirurgiche (anomalie minori), non sono considerate quando si presentano come condizione isolata. Vengono invece registrate quando fanno parte di quadri malformativi complessi.

A livello Europeo la lista delle anomalie minori, se presenti in condizione isolata, da non rilevare è maggiore e risponde alla necessità di ridurre per queste condizioni, più difficilmente definibili, la variabilità intra-registri. Negli anni i criteri di inclusione/esclusione sono variati (Guida EUROCAT 1.3 e 1.4 sezione 3.2; www.eurocat.eu.net).

Il Registro IMER include alcune malformazioni minori escluse da Eurocat (Angiomi e Linfangiomi > 4 cm.) ed esclude l'Ostium Secundum quando presente in condizione isolata nelle SDO senza intervento chirurgico specifico

2.4 Malformazioni non incluse nel capitolo dei codici Q –ICD10

In aggiunta al capitolo delle malformazioni ICD9 e ICD10, le seguenti malformazioni sono incluse nel Registro IMER:

Tabella 3. Codifica delle malformazioni non incluse nel capitolo dei codici Q –ICD10

ICD9	ICD10	Descrizione	Commento
212700	D15.1	RABDIOMIOMI CARDIACI MULTIPLI	
228000	D18.0	ANGIOMI MULTIPLI*	>4cm
228000	D18.0	ANGIOMA*	>4cm
228000	D18.00	ANGIOMA CAPILLARE*	>4cm
228000	D18.01	ANGIOMA CAVERNOSO*	>4cm
228000	D18.02	ANGIOMA MISTO*	>4cm
228100	D18.1	LINFANGIOMA*	>4cm
228100	D18.1	LINFANGIOMA DEL PAVIMENTO*	>4cm
228100	D18.10	IGROMA CISTICO	
238000	D21.5	TERATOMA SACROCOCCIGEO	
270020	D61.00	ANEMIA DI FANCONI	
279100	D82.1	DIGEORGE VELOCARDIOFACIAL SYNDROME	
255200	E25.0	ADRENOGENITALE	
257800	E34.5	MORRIS SYNDROME	
270200	E70.3	ALBINISMO OCULOCUTANEO	
759804	E70.30	WAARDENBURG'S SYNDROME	
75688	GII6	SCHWARTZ-JAMPEL SYNDROME (CHONDRODYSTROPHIC MYOTONIA)	
759890	K00.2	SINDROME DELL'INCISIVO CENTRALE MASCELLARE MEDIANO SOLITARIO	
762300	P02.3	SINDROME DA TRASFUSIONE FETO FETALE	
771000	P35.0	SINDROME DA ROSOLIA CONGENITA	
771100	P35.1	SINDROME DA CITOMEGALOVIRUS	
771290	P37.9	SINDROME DA INFEZIONE INTRAUTERINA NOS	
77121	P37.1	SINDROME DA TOXOPLASMOSIS	
771890	P39.2	SINDROME DA INFEZIONE FETO PLACENTARE	
760750	P70.1	SINDROME DA DIABETE MATERNO	

* Solo per il Registro IMER

3. Classificazione e codifica

3.1 Classificazione delle malformazioni

Le malformazioni in un soggetto malformato possono presentarsi isolate o associate ad altre anomalie congenite.

La malformazione è classificata in **isolata** quando l'anomalia segnalata è unica oppure quando una anomalia maggiore (definita come anomalia che comporta ripercussioni funzionali, mediche e chirurgiche) è associata ad una anomalia minore (definita come anomalia che non comporta ripercussioni funzionali, mediche o chirurgiche ma solo estetiche) appartenente allo stesso apparato (es ipospadia e criptorchidismo) oppure di diverso apparato (es. labioschisi e arteria ombelicale unica).

Il Registro IMER classifica i difetti cardiaci congeniti non associati ad altre anomalie extracardiache come **cardiopatie isolate**. Questa "etichetta" permette di identificare i casi con cardiopatia isolata e mantenere nello stesso tempo la codifica dettagliata delle diverse malformazioni cardiache.

Le malformazioni sono classificate come **associate** quando sono presenti due o più malformazioni maggiori. I casi che presentano malformazioni associate sono suddivisi in:

- **cromosomici**, quando la condizione è riconducibile ad una anomalia cromosomica;
- **condizioni note** (sindromi, sequenze o associazioni);
- **anomalie congenite multiple non identificate (MCA)**, quando il quadro clinico presentato non è inquadrabile entro una specifica condizione nota.

3.2 Codifica delle malformazioni

L'utilizzo di un sistema comune di codifica a livello dei registri europei e internazionali ha lo scopo di riassumere il testo scritto della patologia malformativa del probando in un linguaggio omogeneo e standardizzato condiviso a livello nazionale e internazionale che permetta l'analisi dei dati sia per la sorveglianza che per la ricerca. Fin dall'inizio dell'attività del registro (1978) a tuttora, il codice internazionale ICD9 modificato in accordo alla British Pediatric Association (BPA) con l'estensione fino alla sesta cifra è stato usato e, dal 2002, è stato adottato anche il codice internazionale ICD10 con l'estensione a una cifra della BPA. La codifica in ICD9-BPA è utilizzata per le analisi di routine e di ricerca dell'intero database IMER e per il confronto con i flussi informativi nazionali mentre la codifica ICD 10 è usato al livello internazionale. Il dataset standard di ogni caso include la codifica fino a un massimo di 7 malformazioni e una condizione nota (sindrome, sequenza o associazione) corredata dal testo scritto

La codifica delle malformazioni e/o condizione nota viene attribuita dal coordinamento scientifico/organizzativo del registro IMER.

Le linee guida di codifica attualmente utilizzate dal Registro IMER sono:

- ICD9 BPA extensions
- ICD 10 with BPA extensions
- ICD9CM per il confronto con il flusso SDO
- EUROCAT Clinical Definitions of Subgroups
- EUROCAT List of Minor Anomalies
- EUROCAT Guide 3: For the description and classification of Congenital Limb Defects
- EUROCAT Guide 6: Definition and Coding of Syndromes
- EUROCAT Cardiac Defects Coding Clinic
- EUROCAT Guide 1.3 (da 2005 a 2012) e EUROCAT Guide 1.4 (da 2013 in poi)

Per evitare problemi della non completa sovrapposizione tra ICD9-BPA e ICD10-BPA è stata creata da Eurocat una tabella di confronto.

Per tutte le malformazioni e in particolare per le sindromi, il Registro IMER include la descrizione testuale insieme alla codifica.

Nei casi cromosomici, o di sospetta origine cromosomica, la formula del cariotipo è inserita nel Registro.

Nei casi in cui la descrizione del caso non è sufficiente chiara da permettere un accurata codifica, il Centro di Coordinamento richiede ulteriore informazione al referente e rimangono tra i casi in follow-up.

Tabella 4. Confronto delle codifiche ICD9-BPA e ICD10-BPA

Sottogruppi	ICD9-BPA	ICD10-BPA	Commenti
Sistema Nervoso	740000-740990, 741000-741990, 742000-742990	Q00, Q01, Q02, Q03, Q04, Q05, Q06, Q07	
Difetti del tubo neurale (DTN)	740000-740990, 741000-741990, 742000-742090	Q00, Q01, Q05	
Anencefalia	740000-740290	Q00	
Encefalocele	742000-742090	Q01	Esclude associazione con anencefalia
Spina Bifida	741000-741990	Q05	Esclude associazione con anencefalia o encefalocele
Idrocefalo	742300-742390,	Q03	Esclude 742320: Idranencefalia;
Microcefalia	742100	Q02	Esclude associazione con DTN
Arinencefalia / Oloprosencefalia	742260	Q041/ Q042	
Occhio	743000-743990	Q100, Q104, Q106-Q107, Q11-Q15	Esclude Q135
Anoftalmia / microftalmia	743000 – 743100	Q110, Q111, Q112	
Anoftalmia	743000	Q110, Q111	
Cataratta congenita	743320	Q120	
Glaucoma congenito	743200	Q150	
Orecchio, faccia e collo	744000-744990	Q16, Q178, Q183, Q187-Q189	
Anotia	744010	Q160	
Difetti cardiaci congeniti	745000-745990, 746000-746990, 747000-747400	Q20-Q26	Esclude PDA isolato con età gestazionale <37 settimane (ICD9: 7470; ICD10: Q250)
Tronco arterioso comune	745000-745010	Q200	
Trasposizione dei grandi vasi	745100-745190	Q203	
Ventricolo unico	745300	Q204	
Difetto interventricolare (DIV)	745400-745499	Q210	
Difetto interatriale (DIA)	745500-745590 745610	Q211 –Q21.18	
Difetto	745620-745680	Q212	

interatrioventricolare (AVSD)			
Tetralogia di Fallot	745200-745210	Q213	
Atresia e stenosi della triscuspide	746100-746110	Q224	
Anomalia di Ebstein	746200	Q225	
Stenosi valvola polmonare	746010	Q221	
Atresia valvola polmonare	746000	Q220	
Atresia/stenosi valvola aortica	746300	Q230	
Cuore sinistro ipoplasico	746700	Q234	
Cuore destro ipoplasico	*746790*	Q226	
Coartazione della aorta	747100-747190	Q251	
Totale ritorno venoso polmonare anomalo	747420	Q262	
Respiratorio	748000-748990	Q30 - Q34	Esclude Q314, Q320
Atresia coane	748000	Q300	
Malformazione adenomatoide cistica del polmone	*748480*	Q3380	
Schisi orofacciali	749000-749090, 749100-749190, 749200-749290	Q35 - Q37	
Labioschisi con o senza palatoschisi	749100-749190, 749200-749290	Q36, Q37	
Palatoschisi	749000-749090	Q35	Esclude associazione con labioschisi (Q36-Q37)749100-749290,
Sistema digestivo	750000-750990, 751000-751990, *7566* 750000-750290	Q38 – Q39, Q402-Q409, Q41-Q45	Esclude Q381, Q382, Q3850, Q4021, Q430, Q4320, Q4381 Q4382
Atresia esofagea con o senza fistola tracheoesofagea	750300-750310	Q390-Q391	
Atresia o stenosi duodenale	751100-751100	Q410	Esclude se pancreas anulare (Q451, 75172)
Atresia o stenosi di alter parti dell'intestino tenue	751110-751120	Q411-Q418	
Atresia e stenosi anorettale	751210-751240	Q420 - Q423	
Morbo di Hirschsprung	751300-751330	Q431	
Atresia dei dotti biliari	751650	Q442	
Pancreas anulare	751720	Q451	
Ernia diaframmatica	756610	Q790	

Difetti della parete addominale	756710, 756700, 756790	Q792, Q793, Q795	
Gastroschisi	756710	Q793	
Onfalocele	756700	Q792	
Urinario	753000-753990, 756720, 752610	Q60-Q64, Q794	Esclude Q627, Q633
Agenesia renale bilaterale inclusa sequenza di Potter	753000	Q601, Q606	Esclude unilaterale
Patologia cistica renale	753100-753190	Q61	
Idronefrosi congenita	753200-753290	Q620	
Estrofia vescica e/o epispadia	753500, 752610	Q641, Q640	
Valvole uretrali posteriori e/o prune belly	753600, 756720	Q6420, Q794	
Genitali	752000-752490, 752600-752609, 752620, 752700-752990	Q50-Q52 , Q54-56	Esclude Q523, Q525
Ipospadia	752600-752609	Q54	
Sesso indeterminato	752700-752790	Q56	
Arti	754300-754890, 755000-755990,	Q650-Q652, Q658-Q659, Q660, Q681-Q682, Q688, Q69 - Q74	Esclude Q6821
Riduzione degli arti	755200-755490, 755600-755690 Include 755610-	Q71-Q73 Include Q72.7	
Riduzione arto superiore	755200-755290	Q71	
Riduzione arto inferiore	755300-755390	Q72	
Completa assenza di un arto	755200, 755300, 755400	Q710, Q720, Q730	
Piede torto - equinovaro	754500	Q660	
Dislocazione e/o displasia dell'anca	754300	Q650-Q652, Q6580, Q6581	
Polidattilia	755000-755090	Q69	
Sindattilia	755100-755190	Q70	
Artrogriposi multipla congenita	755800	Q743	
Muscolo-scheletrico	754000-754290, 756000-756590, 756800-756990 Include 752800-	Q750-751, Q754-Q759, Q761-Q764, Q766-Q769,	

	Q79.80	Q77, Q78, Q796-Q799	
Nanismo tanatoforo	756443, 756445	Q771	
Sindrome di Jeunes	756400	Q772	
Acondroplasia	756430	Q774	
Craniosinostosi	756000-756009	Q750	
Bande amniotiche	762800	Q7980	
Altre malformazioni	747500-747990, 757000-757990, 759000-759790 Include 759699	Q27, Q28, Q80-Q85 Q89	Esclude Q270, Q825, Q8280, Q833, Q845, Q899 Esclude 759700 (MCA)
Asplenia	759000	Q8900	
Situs inversus	759300-759390	Q893	
Gemelli congiunti	759400-759490	Q894	
Disordini della pelle	757100-757190, 757300-757390	Q80-Q82	
Embriopatie da teratogeni	Include 760700-760740 760760-760888 760800-760890	Q86, P350, P351, P371	
Embriopatia feto-alcolica	760760	Q860	
Embriopatia da valproato	760700	Q8680	
Embriopatia da Warfarin	760711	Q862	
Embriopatia da infezioni materne	771000 771100, 771210	P350, P351, P371	
Sindromi genetiche e microdelezioni	759800-759890, 2791000,756030, 756040, 756060	Q87, Q936, D821	
Anomalie cromosomiche	758000-758390, 758500-758990	Q90-Q92, Q93 , Q96- Q99	Esclude microdelezioni Q936 Esclude Traslocazioni Bilanc. Q95 758400
Trisomia 21/sindrome di Down	758000-758090	Q90	
Trisomia 13/sindrome di Patau	758100-758190	Q914-Q917	
Trisomia 18/ sindrome di Edward	758200-758290	Q910-Q913	
45,X/ sindrome di Turner	758600, 758610, 758620, 758690	Q96	
47,XXY/ sindrome di Klinefelter	758700-758790	Q980-Q984	
Sindrome di Cri-du-chat	758310	Q934	
Sindrome di Wolff-Hirschorn	758320	Q933	

Tutte le anomalie *	740000-749990,	D215, D821,	Esclude tutte le anomalie

	750000-759990, 279100, 228100, 771000, 771100, 771210	D1810, P350, P351, P371	minori

* Tutte le anomalie = Tutti i casi con anomalia congenita, escludendo i casi con anomalie minori isolate. I casi con una o più di una anomalia sono contati una sola volta.

3.3 Codifica delle variabili della scheda di rilevamento

Fino al 2012, la codifica delle variabili della scheda di rilevamento usa la **Guida alla compilazione** e **codifica della scheda** (Allegato 1). Dal 2013 è utilizzata una scheda online ridotta.

Le fonti utilizzate sono:

- il codice internazionale ISCO-88 per l'attività occupazionale dei genitori e ISCO 08 dal 2013 in poi. www.ilo.org/public/english/bureau/stat/class/isco.htm da 2005-12
- il codice ISTAT per la residenza e la cittadinanza
- il codice internazionale ATC per i farmaci (www.who.it)
- Guida 1.3 (2005-12) e Guida 1.4 (2013-) di EUROCAT

3.4 Validazione clinica

Il coordinamento organizzativo è responsabile della validazione clinica e della valutazione della qualità dell'informazione relativa alle malformazioni/condizioni note riportate nelle schede di rilevamento online e dei casi rilevati nei diversi flussi informativi.

La validazione clinica comprende la valutazione della descrizione del tipo di malformazione identificata, in particolare la sede anatomica della malformazione, la sua lateralità (monolaterale/ bilaterale) e la presenza di altre malformazioni associate. Nei casi sindromici e cromosomici , dove possibile, si ricerca la conferma diagnostica con il test genetico appropriato.

E' inoltre valutata la presenza di patologie nei familiari, in particolare di patologia malformativa, per individuare eventuali situazioni ad elevato rischio riproduttivo.

In caso di mancanza di informazioni dettagliate relative alla descrizione delle malformazioni segnalate, alle patologie familiari e ad eventuali esposizione a teratogeni (patologie croniche materne, esposizione a farmaci) che potrebbero modificare l'inquadramento diagnostico del caso in esame, si attiva una richiesta di supplemento di indagine per il completamento della scheda.

4. Metodologia di rilevamento

4. 1 Fonti di rilevamento e fonti di integrazione con i flussi informativi regionali

Le ***fonti di rilevamento*** dei casi malformati sono le seguenti:

- Scheda IMER online per nati e interrotti
- Flusso regionale delle Schede di Dimissione Ospedaliera (flusso regionale SDO)
- Flusso regionale dei Certificati di Dimissione al Parto (flusso regionale CedAP)
- Registro delle Malattie Rare (flusso regionale)

Le ***fonti di integrazione*** delle informazioni sono le seguenti:

- Flusso regionale dei Certificati di Dimissione al Parto (flusso regionale CedAP)
- Registro delle Malattie Rare (flusso regionale)
- Farmaceutica territoriale (flusso regionale)
- Rete regionale dei servizi di Genetica Medica (http://www.geneter.it/)

Alcuni flussi (CedAP e Registro Malattie Rare) possono essere utilizzati sia come fonte di rilevamento sia come fonte di integrazione delle informazioni.

4.2 Costituzione dei casi IMER dalle schede online

I Centri partecipanti all'indagine IMER sono costituiti dalle Unità operativo (U.O). di ostetricia e di neonatologia/terapia intensiva neonatale o di pediatria della Regione Emilia Romagna. La segnalazione delle malformazioni congenite viene effettuata da neonatologi e pediatri, i quali esaminano di "routine" i neonati alla nascita o nei giorni di permanenza al nido e identificano, o sospettano, la malformazione. I referenti raccolgono su apposita scheda di rilevazione online, la descrizione dettagliata delle malformazioni e informazioni sulla anamnesi personale e familiare paterna e materna, sulla gravidanza (esposizione a farmaci e/o sostanze tossiche) ed eventuali accertamenti eseguiti (diagnosi prenatale, cariotipo, malattie materne). La scheda online è ridotta rispetto alla precedente scheda cartacea ed è mirata a raccogliere le informazioni non altrimenti rilevabili da altri flussi.

Per la gestione informatica delle schede di rilevamento online per nati e interrotti è stato predisposto un software web. Le schede online sono raggiungibili dal sito IMER (http://www.registroimer.it/) accedendo tramite username e password all'area riservata.

Le informazioni richieste nelle schede online permettono:

- di definire una diagnosi dettagliata delle malformazioni
- di registrare le informazioni non reperibili negli altri flussi informativi regionali (Cedap, SDO, Farmaceutica territoriale, Registro Malattie Rare).
- di registrare i campi chiave (Numero SDO alla nascita del probando, date di nascita, centro di nascita) che permettono la ricerca di altre informazioni nei flussi informativi regionali e il completamento della scheda IMER per i nati.
- di registrare i campi chiave (Numero cartella, date di nascita, centro di nascita) che permettono la ricerca di altre informazioni nei flussi informativi regionali e il completamento della scheda IMER per gli interrotti.

Le schede vengono registrate in uno spazio web residente in un server remoto (CED Università di Ferrara); prima della memorizzazione, le informazioni sensibili vengono criptate ed in seguito protette con il firewall del server.

A scadenze regolari (4 mesi), l'amministratore informatico accede al server remoto ed esegue il download delle schede online registrate e le trasferisce su un computer locale presso il Centro di Coordinamento ubicato presso l'Ospedale S. Anna di Ferrara.

Un software locale gestionale (Registro locale) esegue l'upload dei casi che vengono registrati, codificati, validati e successivamente trasferiti nel database generale. Il Registro locale è l'unico che riporta in forma decriptata il riferimento nominale dei casi.

Nel Registro locale vengono trasferite e memorizzate le seguenti informazioni:

- Dati identificativi del caso
- Numero IMER del caso: numero progressivo attribuito automaticamente dal sistema
- Dati identificativi del centro di nascita
- Data di nascita del nato o data dell'IVG
- Data di registrazione del caso

Il responsabile della codifica effettua la codifica delle informazioni riportate nella scheda online (malformazioni, professione materna e paterna, farmaci).

La codifiche utilizzate per le diverse informazioni sono:

- per le malformazioni ICD9-BMP e ICD10
- per le professioni ISCO-88
- per i farmaci ATC
- per la cittadinanza e la residenza i codici ISTAT.

Ad ogni scheda online così codificata e registrata, tramite campi chiave, viene associato il corrispondente CedAP. Dal CedAP vengono ricavate tutte le informazioni necessarie per l'integrazione della scheda online, generando il caso IMER finale in cui viene memorizzato anche il codice paziente della madre, utile per linkare il flusso della Farmaceutica territoriale.

Tutti i casi IMER completati, dopo il controllo di qualità del dato da parte dell'Amministratore informatico e dell'esperto clinico, sono trasferiti nel database storico.

4.3 Metodologia di rilevamento delle malformazioni nelle interruzioni terapeutiche di gravidanza

Dal 1996 l'IMER raccoglie dati relativi alle interruzioni terapeutiche di gravidanza (ITG) a seguito della diagnosi prenatale di malformazioni congenite. Il tabulato annuale delle interruzioni terapeutiche di gravidanza (ITG) del II° trimestre, effettuate nei Presidi ospedalieri e nelle Case di cura private della regione, è fornito al registro IMER dallo specifico flusso informativo regionale (entro la fine del III° trimestre dell'anno successivo all'interruzione).

Il tabulato comprende informazioni relative alla presenza di malformazione e al numero della cartella clinica, allo stabilimento del ricovero, alla data di nascita della madre, alla cittadinanza e residenza materna, alla settimana di gestazione e data di interruzione di gravidanza.

Per completare il rilevamento con informazioni disponibili nelle cartelle cliniche, il coordinamento organizzativo del registro invia ai rispettivi centri partecipanti il listato dei casi. I referenti collaboranti all'Indagine compilano online le schede di rilevazione con le informazioni disponibili nelle cartelle cliniche.

4.4 Costituzione dei casi IMER dalle Schede di Dimissione Ospedaliera (SDO)

Il flusso regionale SDO è un flusso sanitario amministrativo che rileva tutte le patologie, gli interventi e le procedure effettuate durante il ricovero ospedaliero. La codifica utilizzata nelle SDO per le patologie è l'ICD9-CM

Nelle SDO del nato, nei campi dedicati alle patologie, vengono registrati i codici delle possibili malformazioni congenite riscontrate alla nascita o in ricoveri successivi.

Questo flusso è stato utilizzato dal registro IMER a partire dal 2009 per l'individuazione dei casi con malformazioni congenita segnalati alla nascita o in ricoveri entro il primo anno di vita ed è un'importante fonte integrativa di rilevamento di casi con malformazione alla scheda IMER online.

L'esperienza maturata dal Registro IMER ha portato alla creazione di un software specifico (AlgoritmoMC) per la ricerca dei potenziali casi nati con malformazione congenita (Astolfi et al., Epedimiol Prev, 2013; 37/4-5). Il software, escludendo i casi negativi e i falsi positivi (malformazioni minori e condizioni non malformative), divide i rimanenti in casi malformati "*Accertati*" o "*Da valutare*". Vengono automaticamente scartate le SDO dei casi già registrati dai referenti IMER come scheda online.

Le SDO relative ai casi "*Da valutare*" vengono trasferite nel server remoto e segnalate ai rispettivi referenti IMER che, con l'ausilio di un software web dedicato, possono, dopo consultazione della cartella clinica, confermare o smentire la presenza della malformazione. Solo quando il referente conferma la malformazione, il caso passa dai casi "*da valutare*" ai malformati "*Accertati*"

Per i casi "*Accertati*", un software specifico, tramite i campi chiave, esegue l'integrazione con il CedAP. Dal CedAP vengono prese tutte le informazioni utili per l'integrazione della SDO, generando il caso IMER finale in cui viene memorizzato anche il codice paziente della madre, necessario per linkare il flusso della Farmaceutica territoriale.

I casi "*Accertati*" sono in seguito visti dal genetista clinico per l'individuazione di eventuali condizioni note (sindromi, sequenze o altre associazioni) e per la trasformazione dei codici delle malformazioni da ICD9-CM in ICD9-BMP e ICD10.

Tutti i casi IMER completati, dopo il controllo di qualità del dato da parte dell'Amministratore informatico e del genetista clinico, sono trasferiti nel database storico.

4.5 Costituzione dei casi IMER dai Certificati di Dimissione al Parto (CedAP)

Il CedAP è un flusso regionale nato nel 2002 e fornisce informazioni di carattere sanitario, epidemiologico e sociodemografico attraverso la rilevazione degli eventi di nascita, del rapporto nati-mortalità e di nati affetti da malformazioni.

Il certificato viene redatto non oltre il decimo giorno dalla nascita a cura dell'ostetrica o del medico che ha assistito il parto oppure del medico responsabile dell'unità operativa in cui è avvenuta la nascita.

Il flusso è stato utilizzato dal registro IMER a partire dal 2003 sia come integrazione delle informazioni di casi già rilevati dai referenti sia come fonte di rilevamento di nuovi casi. Nel CedAP infatti è stata costituita una sezione dedicata alle malformazioni diagnosticate alla nascita. La codifica utilizzata per le malformazioni è l'ICD9-CM.

Un software dedicato seleziona solo i casi CedAP con malformazione che **non siano già stati registrati tramite la scheda online o tramite le SDO** e, utilizzando esclusivamente le informazioni di questo flusso, genera i casi IMER finali in cui viene memorizzato anche il codice paziente della madre per linkare il flusso della Farmaceutica territoriale.

I casi malformati sono in seguito visti dal genetista clinico per l'individuazione di eventuali condizioni note (sindromi, sequenze o altre associazioni) e per la trasformazione dei codici delle malformazioni da ICD9-CM in ICD9-BMP.

Tutti i casi IMER completati, dopo il controllo di qualità del dato da parte dell'Amministratore informatico e del genetista clinico, sono trasferiti nel database storico.

4.6 Integrazione con il Registro Malattie Rare

Allo stato attuale, l'integrazione tra i due registri è manuale.

La ricerca dei casi all'interno delle malattie rare avviene selezionando la data di nascita, il sesso, la residenza e il codice della malattia rara malformativa.

I casi identificati nel registro rare vengono ricercati nel registro IMER per confermare i casi con relativa diagnosi oppure per aggiungere un nuovo caso integrando le informazioni con il flusso CedAP.

Quando il registrio delle Malattie Rare si doterà del codice paziente, sarà possibile l'integrazione dei flussi in forma informatizzata che renderà più semplice, completa e veloce la ricerca dei casi.

4,7 Archiviazione delle schede

Dopo la codifica e la validazione dei dati, i casi vengono stampati per l'archiviazione del dato cartaceo. Le schede cartacee sono archiviate in appositi contenitori seguendo l'ordine numerico di registrazione dell'anno in corso. I contenitori sono depositati all'interno di armadi chiusi a chiave in accordo con la normativa sulla privacy dei dati sensibili presenti nelle schede cliniche. La consultazione delle schede si rende necessaria quando si deve attingere alle informazioni non codificate e informatizzate. L'accesso all'archivio cartaceo è riservato esclusivamente al personale IMER o a persone autorizzate. Le schede sono mantenute a tempo indeterminato; l'archivio del Registro IMER contiene le schede dal 1978 (anno della fondazione) fino all'anno in corso.

5 Validazione dei dati

5.1 Validazione codifica variabili

Per effettuare la validazione dei dati inseriti, all'interno dello stesso programma utilizzato per l'immissione dei dati è possibile eseguire una procedura per la ricerca di eventuali errori di codifica o di registrazione. Con l'uso di questa procedura, si esegue il **primo livello di validazione** dei dati:

- Errori di duplicazione
- Errori di Out of Range
- Errori logici tra due o più informazioni

I dati validati con il primo livello di controllo sono trasformati, con un apposito software, nel formato record EDMP (Eurocat Data Management Programme) compatibile e successivamente importato dal software stesso nel database. Il **secondo livello di validazione** viene eseguito utilizzando il programma EDMP fornito da EUROCAT che fornisce ulteriori elementi di controllo.

Tutti i records registrati nel database IMER devono essere validati controllando la presenza/assenza dell'informazione nelle 12 variabili fondamentali IMER (core variables di EUROCAT). L'assenza di informazione nelle variabili fondamentali scatta un supplemento di indagine per il reperimento dei dati mancanti.

- 12 **variabili fondamentali** o core variables (centro di nascita, numero scheda, data di nascita del probando, sindrome/malformazioni, data della diagnosi, sesso, singolo/gemello, tipo di nascita, peso, lunghezza alla nascita, settimane di gestazione, sopravvivenza, età materna).
- 16 **variabili necessarie** (data di morte, condizione alla diagnosi, primo test prenatale positivo, cariotipo, autopsia, data di nascita materna, residenza materna, professione materna, scolarità materna, cittadinanza materna, malattie materne, genitura, fecondazione assistita, assunzione farmaci in gravidanza, consanguineità, familiarità per patologia malformativa)

Per maggiori informazioni sul tipo di errori ricercati da EDMP si rimanda a "Eurocat Guide 1.3" scaricabile all'indirizzo: http://www.eurocat.ulster.ac.uk/pubdata/Guide%201.3.html.

5.2 Validazione codifica delle malformazioni ICD9-BPA e ICD10-BPA

La validazione delle codifiche delle malformazioni immesse nel database è eseguita attraverso due tipi di controlli:

- Produzione di un listato dei casi con le seguenti informazioni: numero scheda, classificazione del caso (isolato, cromosomico, condizione nota e MCA), codifica ICD9 BPA, codifica ICD10 BPA e la descrizione della malformazione. Il medico genetista, responsabile della validazione, effettua un controllo manuale della congruenza delle due codifiche attribuite alle malformazioni
- Produzione di un report da un software specifico che permette di comparare, in specifici sottogruppi di malformazione, i codici ICD9 BPA utilizzati nel database IMER con i codici ICD10 BPA utilizzati da EUROCAT.

5. Valutazione della qualità del registro e utilizzo di indicatori

Complessi fattori influenzano la qualità dei dati raccolti da un registro di anomalie congenite: la popolazione considerata, l'accertamento delle malformazioni, l'accuratezza della diagnosi, le definizioni diagnostiche, le metodiche di rilevamento, la gestione dei dati del registro e le risorse disponibili.

Gli elementi considerati nella valutazione della qualità sono la capacità di descrivere in maniera dettagliata ed esaustiva le attività di raccolta, registrazione, analisi delle anomalie congenite e l'utilizzo di indicatori di qualità.

6.1 Indicatori di qualità

In accordo con EUROCAT gli **indicatori di qualità** utilizzati sono:

- **Completezza dell'accertamento dei casi**
  - Calcolo delle prevalenze inteso come il rapporto tra il numero dei casi e il numero della popolazione considerata in un determinato istante o in un determinato periodo.
  - La prevalenza totale delle malformazioni congenite è effettuata considerando tutti i casi malformati (codificati secondo ICD10 -capitolo Q- o ICD9 -intervallo 740-759-, includendo i codici D821 - 27910 (S. Di George); D1810 – 2281 (igroma cistico); P350 – 7710 (rosolia congenita); P351 – 7711 (infezione congenita da citomegalovirus), D215 – 77121 (infezione congenita da toxoplasmosi). Le anomalie minori, definite da EUROCAT, sono escluse.
  - Rapporto spina bifida : anencefalia.
  - Prevalenza DTN = Difetti del tubo neurale.
  - Prevalenza di cardiopatie congenite selezionate: cuore sinistro ipoplasico, trasposizione dei grandi vasi, tetralogia di Fallot, coartazione dell'aorta e tronco arterioso comune.
  - Prevalenza di malformazioni selezionate diagnosticate in epoca postnatale: anomalie del corpo calloso, cataratta, coartazione dell'aorta, malattia di Hirschprung, agenesia renale unilaterale e craniosinostosi.
  - Prevalenza delle condizioni ad inquadramento nosologico noto non riconducibili ad eziologia cromosomica.
  - Prevalenza dei nati morti malformati calcolati sul totale dei nati.

- **Accuratezza della diagnosi**
  - % delle condizioni riconosciute selezionate con specifico codice.
  - % delle malformazioni multiple escludendo i casi con condizioni riconosciute (cromosomiche e non cromosomiche).
  - % morti fetali e interruzioni terapeutiche di gravidanza con autopsia eseguita.
  - % dei casi cromosomici con cariotipo eseguito.
  - % dei casi con condizioni non cromosomiche riconosciute e/o dei casi con malformazioni multiple (con esclusione delle condizioni riconosciute) con cariotipo noto.
  - Prevalenza dei codici con estensione Q-BPA selezionati e dei codici selezionati non specifici.
    - ⇒ Codici Q-BPA selezionati: Q00.00 (anencefalia), Q00.20 (iniencefalia), Q04.00 (agenesia del corpo calloso), Q04.35 (idranencefalia), Q21.10 (difetto interatriale tipo ostium secundum), Q21.21 (canale atrioventricolare comune), Q25.10 (coartazione aortica preduttale), Q25.11 (coartazione aortica postduttale), Q26.20 (ritorno venoso polmonare anomalo totale-sottodiaframmatico), Q33.80 (m. adenomatoide cistica polmonare), Q37.10 (labiopalatoschisi monolaterale), Q39.11 (atresia esofagea con fistola tracheoesofagea e tasca esofagea inferiore), Q44.20 (atresia biliare intraepatica), Q61.41 (reni multicistici bilaterali), Q64.20 (valvole uretrali posteriori congenite), Q71.31 (assenza o ipoplasia del pollice), Q89.80 (regressione caudale).
    - ⇒ Codici non specifici selezionati: Q04.9 (malformazione cerebrale non specificate), Q05.9 (spina bifida non specificata), Q24.9 (cardiopatia congenita non specificata), Q33.9 (malformazione polmonare non specificata), Q43.9 (malformazione intestinale non specificata), Q54.9 (ipospadia non specificata), Q63.9 (malformazione renale non specificata), Q74.9 (malformazione degli arti non specificata), Q79.9 (malformazione dell'apparato muscoloscheletrico non specificata), Q89.9 (malformazione congenita non specificata), Q99.9 (anomalia cromosomica non specificata).

- **Completezza dell'informazione delle variabili**
  - 12 **variabili fondamentali** o core variables (centro di nascita, numero scheda, data di nascita del probando, sindrome/malformazioni, data della diagnosi, sesso, singolo/gemello, tipo di nascita, peso, lunghezza alla nascita, settimane di gestazione, sopravvivenza, età materna).
  - 16 **variabili necessarie** (data di morte, condizione alla diagnosi, primo test prenatale positivo, cariotipo, autopsia, data di nascita materna, residenza materna, professione materna, scolarità materna, cittadinanza materna, malattie materne, genitura, fecondazione assistita, assunzione farmaci in gravidanza, consanguineità, familiarità per patologia malformativa)
  - Le rimanenti variabili utili al completamento dell'indagine
  - Testo scritto per sindromi e malformazioni.

- **Tempestività della trasmissione dei dati**
  - Rispetto delle scadenze di invio dei dati al Registro EUROCAT e ICBDMS

- **Disponibilità dei dati riguardanti i denominatori**

6.2 Interpretazione degli indicatori di qualità dei dati EUROCAT

- **Prevalenza totale delle malformazioni congenite**: è attesa una prevalenza totale di almeno 200 per 10.000. Se la prevalenza totale è inferiore, occorre valutare le fonti di informazione e migliorare la registrazione dei dati.
- **Rapporto spina bifida/anencefalia**: il rapporto atteso è circa 1. Rapporti elevati possono indicare una sottonotificazione delle interruzioni di gravidanza, specialmente se accompagnati da una bassa prevalenza dei difetti del tubo neurale.
- **Prevalenza DTN = Difetti del tubo neurale**: è attesa una prevalenza minima di 10 per 10.000.
- **Prevalenza di cardiopatie congenite selezionate**: fornisce informazioni sulle fonti dei dati di cardiopatie congenite nel primo mese di vita. E' attesa una prevalenza minima di 10 per 10.000.
- **Prevalenza di malformazioni selezionate diagnosticate in epoca postnatale**: fornisce informazioni sulle fonti dei dati dopo il periodo neonatale.
- **Prevalenza delle condizioni non cromosomiche riconosciute**: fornisce informazioni sulla capacità di diagnosticare sindromi e dell'accesso del registro a questi dati.
- **Prevalenza dei nati morti malformati calcolati sul totale dei nati**: fornisce informazioni sulle fonti dei dati delle morti fetali dopo la 20^ settimana. La percentuale di autopsie delle morti fetali ha un impatto sulla sua prevalenza. La prevalenza attesa per tutte le morti fetali è di almeno 4 per 10.000 nati. Regioni con un elevato livello di diagnosi prenatale e di interruzioni di gravidanza possono avere una prevalenza inferiore rispetto ai registri senza interruzioni terapeutiche di gravidanza.
- **% delle malformazioni multiple escludendo i casi con condizioni ad eziologia nota (cromosomiche e non cromosomiche)**: una bassa percentuale può essere dovuta ad un incompleto follow-up dei casi diagnosticati con una malformazione.
- **% morti fetali e interruzioni terapeutiche di gravidanza con autopsia eseguita**: fornisce accuratezza della diagnosi includendo le malformazioni non visibili.
- **% dei casi cromosomici con cariotipo eseguito**: fornisce la proporzione dei casi cromosomici verificati sulla base del risultato del cariotipo. Il numero dei casi con diagnosi cromosomica basata sul fenotipo clinico deve essere il più ridotto possibile.

- **% dei casi con condizioni non cromosomiche riconosciute / casi con malformazioni multiple (con esclusione delle condizioni ad eziologia nota) con cariotipo noto**: fornisce una stima della qualità dei metodi diagnostici per i casi con anomalie multiple.
- **Prevalenza dei codici con estensione Q-BPA selezionati**: mostra se il registro utilizza i codici dettagliati dell'ICD10/BPA.
- **Prevalenza dei codici selezionati non specifici**: l'utilizzo di codici non specifici dovrebbe essere evitato. I casi codificati con codici non specifici possono non essere inclusi nelle statistiche di sorveglianza.
- **Variabili obbligatorie**: la completezza delle variabili obbligatorie è attesa vicino al 100% e almeno del 90%.
- **Variabili facoltative**: queste variabili non sono registrate da tutti i registri.
- **Testo scritto per sindromi e malformazioni**: EUROCAT incoraggia i registri a fornire il testo scritto per tutte le sindromi e le malformazioni in aggiunta ai codici delle malformazioni.

7. Elaborazioni e analisi periodica dei dati

7.1 Produzione di tabulati (quadrimestrali)

Alla scadenza di ogni trimestre vengono eseguite elaborazioni con produzione di tabulati per la valutazione e validazione dei dati del Registro negli anni in esame.

I tabulati prodotti sono:

- Tabella dei casi registrati nel periodo in esame per centro di nascita
- Listato dei casi per punto nascita con le informazioni utili all'identificazione del caso (numero scheda, tipo di nascita, tipo di gravidanza, data di nascita) e le malformazioni codificate secondo il sistema ICD 9 e relativa etichetta descrittiva
- Frequenza delle seguenti variabili fondamentali: sesso, tipo di nascita.
- Rapporto osservato/atteso su malformazioni selezionate.
- Tabella di confronto tra i dati del registro IMER e il registro EUROCAT.

7.2 Elaborazioni utilizzando il sito IMER

Il sito IMER è raggiungibile all'indirizzo http://www.unife.it/imer/ e offre un servizio informativo sugli obiettivi del Registro, sulla sua organizzazione e un servizio di divulgazione medico-scientifico inerente le malformazioni congenite.

Una sezione molto importante del sito è riservata agli utenti con password abilitati ad accedere al database storico.

L'abilitazione consente l'uso delle procedure statistiche che interessano il database IMER .

Le elaborazioni disponibili sono elencate nel paragrafo 15.1.

Per l'uso dei dati ricavati dalle elaborazioni è necessaria l'autorizzazione da parte del Registro IMER.

Il sito IMER oltre a presentare informazioni sul registro, offre la possibilità di effettuare, in maniera interattiva, analisi e statistiche producendo informazioni aggregate in tabelle o listati (tabelle personalizzate). I responsabili possono accedere, tramite username e password personali, ai singoli dati del proprio centro e fare ulteriori analisi e statistiche e personalizzate sull'intero database.

Prima di ogni elaborazione, è necessario digitare, in un'apposita maschera, i parametri che servono come filtro per il software di ricerca e di elaborazione; tali informazioni riguardano il periodo in esame, la codifica ICD9 per l'individuazione del gruppo specifico di malformazione, il tipo di malformato (isolato o associato), il tipo di nascita (nato o interrotto) e le variabili da considerare nell'analisi.

Le elaborazioni attualmente disponibili sono:

- Listato; è limitato solo ai casi relativi al punto nascita del referente in quanto non produce dati aggregati ma informazioni relative ai singoli malformati. La procedura genera una serie di listati per tipo di informazione (dati sulle malformazioni, dati materni, paterni, dati del probando, anamnesi familiare, farmaci in gravidanza) .
- Frequenza di una variabile; genera una tabella di dati aggregati ad una via relativa alla variabile selezionata e relative percentuali.
- Frequenza di due variabili; genera una tabella di dati aggregati a due vie relativa a due variabili selezionate e relative percentuali.
- Gruppi di malformazione; genera una tabella per anno e per gruppo di malformazione selezionata con conteggio e prevalenza dei casi totali, isolati e associati (Cromosomici, Condizioni note e MCA).
- Patologie in famiglia (anamnesi familiare); elaborazione che crea una tabella e conta i casi per patologia familiare e grado di parentela materno e paterno.

Per l'uso dei dati ricavati dalle elaborazioni è necessaria l'autorizzazione da parte del Registro IMER.

7.3 Elaborazioni statistiche utilizzando EDMP

Dopo la conversione dei dati IMER nel tracciato record EUROCAT e la successiva fase di import nel programma EDMP, è possibile utilizzare la sezione riservata alle elaborazioni statistiche che permette di generare diversi tipi di reports (listati, frequenze e tabelle).

I reports prodotti da EDMP sono equivalenti a quelli prodotti utilizzando il sito nella sezione riservata solo ai membri EUROCAT.

I tabulati prodotti sono i seguenti:

- Numero totale di casi, numero dei casi per tipo di nascita (nati vivi, nati morti, aborti spontanei e interruzioni volontarie di gravidanza) e prevalenza totale (per 10.000 nati) nei 96 sottogruppi di anomalie congenite (Tabella 4)
- Totale dei casi, distribuzione per tipo di nascita e prevalenza totale (per 10.000 nati) nei singoli sottogruppi di anomalie congenite
- Tabella dei valori mancanti: per ogni variabile della scheda EUROCAT sono contati i valori omessi e non validi

Un software specifico crea un report che permette di comparare, nei 96 sottogruppi di anomalie congenite, i codici ICD9 utilizzati nel database IMER con i codici ICD10 utilizzati da EUROCAT.

8. Sorveglianza e valutazione allarmi

I dati raccolti nel corso dell'attività del registro hanno creato un data-base di riferimento che ha consentito:

- la descrizione delle caratteristiche della casistica in studio;
- la valutazione della prevalenza alla nascita (rapporto tra il numero dei casi malformati, nati e interrotti, e il totale dei nati) e il confronto statistico tra il numero di malformazioni atteso (in base alle osservazioni precedenti) e quello osservato;
- la distribuzione regionale dei soggetti malformati e i confronti fra i vari anni di studio;
- il confronto con altre casistiche nazionali e internazionali;
- il monitoraggio di malformazioni selezionate in accordo con quanto indicato anche da ricerche internazionali;
- l'attività di ricerca in genetica, embriologia e clinica delle malformazioni congenite;
- la collaborazione con altri registri europei a numerosi progetti di ricerca su temi specifici;
- la produzione di studi epidemiologici e genetici su malformazioni selezionate.

Dal 2000, in accordo con gli altri registri italiani delle malformazioni congenite, il baseline di riferimento per analizzare eventuali variazioni di frequenza nel tempo e nello spazio delle malformazioni è riferito agli anni 1996 - 1999 (http://www.iss.it/publ/rapp/).

Alcune malformazioni sono state scelte come malformazioni indice da utilizzare per la sorveglianza.

In collaborazione con EUROCAT (http://www.eurocat.ulst.ac.uk/) sono state stabilite linee guida per la sorveglianza e per la gestione degli allarmi (cluster). Viene definito allarme l'aggregazione spaziale/temporale di casi con malformazione congenita. Questa aggregazione può avere molte cause alcune delle quali collegate a esposizione localizzate quali inquinanti industriali. E' tuttavia da sottolineare che allarmi possono essere ricondotti ad eventi casuali o essere ricondotti ad artefatti tecnici (come ad esempio modifica delle procedure diagnostiche).

Per la gestione degli allarmi sono previsti 4 momenti:

1. conferma della diagnosi della condizione che ha generato l'allarme e verifica che non vi siano state modifiche nelle procedure diagnostiche.
2. Verifica dell'aggregazione temporale. Devono essere incluse le interruzioni di gravidanza e deve essere considerata l'età gestazionale dei casi.
3. Verifica dell'aggregazione spaziale. Deve essere considerata la presenza di nuovi centri di attrazione clinica di pazienti che giustifichino la concentrazione di casi (anche trasporto in utero). Importante è la determinazione del luogo di residenza .
4. Raccolta dei dati di esposizione. E' certamente la parte più difficile che richiede conoscenze della embriologia della malformazione in studio e della letteratura sui possibili fattori eziologici ambientali collegati. E' necessario raccogliere attente e dettagliate informazioni sulle diverse esposizioni lavorative e voluttuarie; questo lavoro richiede collaborazioni con medici del lavoro, tossicologi ed epidemiologi esperti per una corretta interpretazione dei risultati.

9 Aggiornamento dell’archivio storico nel sito IMER e backup dei dati

L’originale di ciascun documento è conservato in modo tale da essere protetto da uso improprio, furto o distruzione accidentale. Nel caso di supporto informatico i documenti ed i dati sono salvati con modalità di back-up e sistemi di protezione di hardware e software al fine di assicurare il mantenimento dei documenti e dei dati essenziali e prevenire eventuali danneggiamenti dovuti a modifiche non autorizzate che possano compromettere l’integrità delle informazioni.

Dopo l’informatizzazione, l’integrazione con le CedAP e la validazione dei dati, viene effettuata la chiusura dell’archivio dell’anno in esame e l’aggiornamento del database storico del Registro. L’adeguamento dell’archivio storico comporta la messa in rete dei dati, dell’anno in corso, nel sito IMER riservata ai referenti. La chiusura di un dataset annuale attiva la fase di backup dei dati con doppia registrazione di una copia dell’archivio storico su un secondo computer e una su una chiave USB.

10.Trasmissione dati ai Registri internazionali

Il Registro IMER trasmette i dati del proprio database ai registri internazionali EUROCAT e ICBDMS in accordo con le direttive dei rispettivi registri e rispettando le scadenze da essi indicate.

10.1 Trasmissione dati al Registro EUROCAT

Per ogni anno di raccolta dati del database IMER viene trasmesso al EUROCAT. Tutte le variabili fondamentali (core variables) di EUROCAT trasmesse devono essere complete e validate. La trasmissione delle informazioni riguardanti i denominatori deve essere in accordo con le direttive EUROCAT. Prima della trasmissione tutti i dati devono essere validati dalle procedure interne di EDMP. In caso di modifica del database in sede locale, la trasmissione del file aggiornato a EUROCAT deve coinvolgere l'intero dataset annuale e non solo la parte modificata.

In caso di assenza d'informazione per le variabili fondamentali (core variables) di EUROCAT, una procedura EDMP indicherà quale variabile è mancante in modo da poterla completare. Prima della trasmissione è necessario convertire le informazioni registrate nel database annuale IMER nel formato record di EUROCAT. Uno specifico software elabora tutte le schede IMER registrate eseguendo tre tipi di operazioni:

- Esclusione dal database degli aborti spontanei con età gestazionale minore di 20 settimane e dei casi isolati con malformazioni non considerate da EUROCAT (Tabella 3).
- Ricodifica delle variabili IMER nei valori corrispondenti alla stessa variabile nella scheda EUROCAT
- Calcolo delle variabili EUROCAT usando la procedura di conversione variabile IMER in variabili EUROCAT che non hanno corrispondenza nella scheda IMER ma che possono essere quantificate o generate da processi logici/matematici che coinvolgono più informazioni della scheda IMER.

Alla fine della procedura, è generato un file Excel in formato CVS che contiene tutti i casi che hanno superato il filtro di esclusione e le informazioni convertite o elaborate. Il file può quindi essere inviato a EUROCAT utilizzando la posta elettronica.

I dati devono essere inviati rispettando due scadenze: il 15 Febbraio di ogni anno, per il ricevimento dei dati relativi ai casi dei due anni precedenti; il 15 Ottobre per il ricevimento di aggiornamenti.

10.2 Trasmissione dati al Registro ICBDMS

Annualmente sono trasmessi al Registro internazionale ICBDMS dati aggregati del database IMER per gruppi di malformazioni selezionate e i denominatori suddivisi per tipo di nascita (nati vivi o morti) e classe di età della madre.

11. Divulgazione dei risultati

Il sito IMER è raggiungibile all'indirizzo http://www.registroimer.it / offre un servizio informativo sugli obiettivi del Registro, sulla sua organizzazione e un servizio di divulgazione medico-scientifico inerente le malformazioni congenite.

I risultati epidemiologici e di ricerca del registro sono regolarmente pubblicati e inviati all'Assessorato della Regione Emilia Romagna nella annuale relazione scientifica dell'attività del Registro. IMER produce:

- rapporti annuali
- relazioni su specifiche condizioni
- riunioni scientifiche e organizzative
- corsi
- pubblicazione scientifiche (riviste nazionale e internazionale)
- tabelle di risultati personalizzati e elaborazioni statistiche utilizzando il sito IMER

12. Attività di ricerca

I dati raccolti hanno creato un data-base che ha consentito attività di ricerca in genetica, embriologia e clinica delle malformazioni congenite. In collaborazione con altri registri europei sono stati portati a termine numerosi progetti di ricerca su temi specifici.

I progetti internazionali nei quali è coinvolto il Registro IMER insieme a Eurocat sono disponibili sul website: http://www.eurocat-network.eu/

Il Registro ha partecipato a progetti nazionali di valutazione ambientale (MONITER e RISCRIPRO) e di esposizione a farmaci (EPSEA).

Il Registro è disponibile a fornire dati a enti esterni per attività di ricerca. La richiesta per la collaborazione deve essere definita utilizzando l'apposita modulistica (Allegato 2) scaricabile sul sito.

13. Sicurezza e uso dei dati IMER

Il Registro IMER promuove l'uso dei dati raccolti per la sorveglianza epidemiologica e la ricerca controllando che i casi rimangano anonimi e i diritti alla privacy degli individui siano rispettati. Attraverso un attento e continuo aggiornamento della conoscenze sul campo, il gruppo IMER svolge un ruolo importante nella corretta interpretazione dei dati raccolti.

13.1 Accesso e uso dei dati IMER

- Informazioni sulle prevalenze di anomalie congenite da dati aggregati sono disponibili nel website http://www.unife.it/imer. L'utente deve specificare il periodo in esame (anno) e i codici delle anomalie di interesse, e il software elabora tabelle ad hoc.
- Il website fornisce un elenco dei titoli delle pubblicazioni scientifiche IMER
- Per i Responsabili dei centri partecipanti è consentito l'accesso al database IMER per il proprio centro mediante password fornito dal webmaster .
- I progetti che richiedono l'accesso/ analisi ai dati IMER devono essere proposti mediante richiesta scritta al Registro via e-mail (asg@unife.it) per l'approvazione utilizzando l'apposito modulo (Allegato 19.8). Qualsiasi cambiamento dei dati forniti nel modulo (indirizzo, personale coinvolto ecc.) deve essere comunicato tempestivamente al Responsabile del Registro.
- Il coordinamento organizzativo del Registro approva il progetto fornendo al richiedente le regole per la sicurezza, l'accesso e l'uso dei dati IMER in vigore.
- Il coordinamento organizzativo del Registro, consultato quello scientifico, coinvolge nel progetto le risorse necessarie (genetista medico, statistico, ecc) per consigliare e interpretare i risultati.
- Il coordinamento organizzativo del Registro decide authorship e riconoscimenti per i lavori scientifici.
- I dati forniti devono essere utilizzati solo ed esclusivamente per la ricerca proposta. I cambiamenti degli obiettivi o dello scopo della ricerca vanno concordati con il Responsabile del Registro.
- Le regole per la sicurezza, l'accesso e l'uso dei dati IMER soprascritti si applicano ai ricercatori non appartenenti al gruppo IMER che chiedono accesso ai dati.
- I ricercatori non devono cercare di scoprire l'identità dei casi o loro familiari o contattarli. Qualsiasi tipo di rapporto dei risultati della ricerca non deve fare riferimento ad individui o fornire informazioni che permettono l'identificazione di individui .
- I dati rilasciati dal Registro IMER non devono essere divulgati ai terzi.
- Al completamento della ricerca i dati forniti dal Registro IMER devono essere restituiti o cancellati.
- Qualsiasi pubblicazione o documento ufficiale che include i dati IMER deve definire il livello di coinvolgimento del Registro nell'interpretazione dei risultati . Vi sono 3 situazioni:-
    1. Il Registro IMER ha fornito i dati ma l'interpretazione dei dati forniti è degli autori del lavoro. Il website IMER va incluso nella bibliografia. Un ringraziamento al Registro IMER per i dati forniti e incluso nel rapporto.
    2. Quando i membri del gruppo IMER collaborano attivamente al progetto vanno inclusi come autori. Un ringraziamento al Registro IMER per i dati forniti e incluso nel rapporto insieme al website IMER.
    3. Quando un gruppo molto ampio di membri del gruppo IMER collaborano attivamente al progetto sono nominati come 'Gruppo di Lavoro' e inclusi come autori. Un ringraziamento al Registro IMER per i dati forniti e incluso nel rapporto insieme al website IMER.
- Pubblicazioni scientifiche o documenti ufficiali che includono i dati IMER sono richiesti in bozza per permettere un controllo dei dati e la loro corretta interpretazione.

- Il Registro richiede notifica quando un lavoro scientifico è stato accettato e una copia del lavoro finale.
- La partecipazione a uno studio EUROCAT con dati IMER implica l'osservanza delle regole EUROCAT in merito

13.2 Sicurezza

- Per proteggere la privacy dei pazienti, non vanno pubblicati i dati inerenti a meno di 5 casi in un area geografica definita.
- Le cartelle cliniche/schede IMER non devono essere lasciate sul tavolo a vista.
- L'archivio di cartelle cliniche/schede IMER e gli uffici IMER rimangono chiusi al di fuori dell'orario di lavoro.
- Prima di inviare all'esterno dati/analisi, i metodi usati e i risultati ottenuti devono essere validati/approvati dal Gruppo IMER.

14. Produzione e gestione del software

Il tecnico informatico ha il compito e la responsabilità di gestire la parte informatizzata di tutti i processi utilizzati per la gestione del Registro; è compito del tecnico l'analisi e la costruzione di nuovo software e la modifica del software esistente.

I software prodotti e utilizzati nei vari processi sono:

- Programmi di inserimento dati
- Programmi di validazione dati
- Programmi di trasferimento e conversione dati
  - dalla scheda CedAP alla scheda IMER
  - dalla scheda IMER alla scheda EUROCAT
- Programmi di integrazione del Registro IMER con i flussi informativi regionali
  - integrazione dei casi CedAP
  - integrazione delle informazioni dal flusso CedAP, dal flusso SDO e dal flusso delle interruzioni di gravidanza
- Programmi per la produzione di reports
- Amministratore del sito del Registro IMER (http://www.unife.it/imer/), sia per la parte descrittiva e informativa, sia per quella riservata agli utenti con password e relativa alla parte dinamica con la gestione della scheda online, le elaborazioni statistiche sul database IMER e la produzione di reports.

I linguaggi di programmazione utilizzati per la produzione del software sono:

- Microsoft Access Basic, per i programmi di interrogazione, di gestione e di integrazione del database IMER con i flussi informativi regionali (CedAP, SDO e interruzioni di gravidanza)
- HTML, per la costruzione delle pagine statiche del sito IMER.
- Perl, per la costruzione dei programmi per la gestione dinamica del sito IMER

Il presente manuale verrà aggiornato nel gennaio 2017

Allegato 1: Guida alla compilazione della scheda online di rilevamento integrata con il flusso CedAP

INFORMAZIONI RIGUARDANTI IL PROBANDO				
Variabile	Nome	Codifica IMER	Istruzioni	Caselle
1-2	Anno di nascita e numero di registrazione	Es: 02 00123	Le prime due caselle sono l'anno di nascita del bambino. Le altre cinque numero di registrazione del registro IMER	IMER
3	Centro di nascita	Es : Ferrara	Specificare in chiaro la denominazione del centro	IMER
4	Nato	1 nato vivo 2 nato morto 3 aborto spontaneo 4 aborto indotto		IMER
5	Parto	1 singolo 2 gemello 3 trigemino 9 non noto	Nel caso di gemelli malfomati viene compilata una scheda per bambino	CEDAP
6	Dimissione	1 trasferito 2 dimesso 3 deceduto 9 non noto	Indicare il luogo di trasferimento	IMER
7	Sesso	1 maschio 2 femmina 3 indifferenziato 9 non noto		IMER
8	Data di nascita o IVG	gg/mm/aaa	Data nascita o IVG	IMER
9	Data di rilevazione	gg/mm/aaa	Va indicata la data nella quale è stata posta la diagnosi o il sospetto di malformazione anche prenatale	IMER
10	Sindrome	Sindrome ICD9 e ICD10	Va indicata la sindrome chiaramente riconosciuta a livello clinico e confermata da eventuali esami di laboratorio o indagini specifiche	IMER
11-16	Malformazioni presenti da 1 a 7 codici	Malformazioni ICD9 e ICD10	Vanno segnalate tutte le malformazioni rilevate (es: S. di Down con cardiopatia (DIV). Nelle sindromi non vanno specificate le anomalie minori peculiari della condizione (es: plica palmare unica)	IMER

INFORMAZIONI RIGUARDANTI IL PADRE				
Variabile	Nome	Codifica IMER	Istruzioni	Caselle
17	Data nascita	gg/mm/aaa		IMER
18	Lavoro	1 sì 2 no 9 non noto		CEDAP
19	Ramo di Attività economica	1 agricoltura/caccia/pesca 2 industria		CEDAP

		3 commercio 4 trasporto 5 banche, assicurazione 6 servizi 7 pubblica amministrazione 9 non noto		
20	Posizione nella professione	1 imprenditore/libero professionista 2 dirigente/impiegato 3 lavoratore in proprio 4 lavoratore dipendente 8 non lavora		CEDAP
21	Effettiva mansione svolta	Codice ILO ISCO-88	Indicare l'occupazione principale al momento del concepimento, con il maggior dettaglio possibile	IMER
22	Scolarità	0 non rilevata 1 nessun titolo 2 elementari 3 medie inferiori 4 medie superiori 5 laurea/diploma univ.	Per gli stranieri indicare fino a quale età hanno frequentato la scuola	CEDAP
23	Consanguineità	0 nessuna 1 cugini 1° grado 2 cugini 2° grado 8 altra parentela 9 non noto		IMER

INFORMAZIONI RIGUARDANTI LA MADRE				
Variabile	Nome	Codifica IMER	Istruzioni	Caselle
24	Data nascita	gg/mm/aaa	Indispensabile conoscere data completa	IMER
25	Cittadinanza		Codice ISTAT	CEDAP
26	Luogo di residenza al concepimento	0 non noto	Codice ISTAT	CEDAP
27	Stato civile	1 coniugata 2 nubile 3 separ/divorziata 4 vedova 5 convivente 9 non noto		CEDAP
28	Lavoro	1 sì 2 no		CEDAP
29	Ramo di Attività economica	vedi : Ramo di Attività economica padre		CEDAP
30	Posizione nella professione	vedi : Posizione nella professione padre		CEDAP

31	Effettiva mansione svolta	codifica ILO 88		IMER
32	Scolarità	ved. Scolarità padre		CEDAP

ANAMNESI MATERNA REMOTA				
Variabile	Nome	Codifica IMER	Istruzioni	Caselle
33	Alcool prima della gravidanza	0 non rilevato 1 astemio 2 bevitrice a pasto 3 bevitrice fuori pasto 4 bevitrice a pasto e fuori 5 con consumo > 1lt./die		IMER
34	Fumo prima della gravidanza	numero sigarette al giorno		CEDAP
35	Alcool in gravidanza	0 non rilevato 1 astemio 2 bevitrice a pasto 3 bevitrice fuori pasto 4 bevitrice a pasto e fuori 5 con consumo > 1lt./die		IMER
36	Fumo in gravidanza	numero sigarette al giorno		CEDAP
37	Radiazioni in gravidanza	0 No 1 Diagnostico 2 Terapeutico 4 Professionale	Indicare l'esposizione a radiazioni compresi i radioisotopi per motivi professionali o altro, specificando la sede di irradiazione	IMER
38	Vaccinazioni	0 no 1 sì	Indicare se sono state eseguite vaccinazioni prima della gravidanza ed il tipo	IMER
39	Patologie infettive e virosi	0 no 1 sì	Indicare se ha sofferto negli ultimi 12 mesi di una patologia infettiva, specificando soprattutto le virosi	IMER
40	Altra patologia	0 no 1 sì	Specificare la patologia	IMER

ANAMNESI RIPRODUTTIVA MATERNA				
Variabile	Nome	Codifica IMER	Istruzioni	*Caselle*
41	Gravidanza Assistita	1 GIFT 2 FIVET 3 ICSI 4 ALTRO		CEDAP
42	Mese 1° controllo	Es: 2° mese	Indicare il mese nel quale è avvenuto il 1° controllo della gravidanza	CEDAP

43	Genitura	n°gravidanze 9 non noto	Il numero totale di tutte le gravidanze e non il numero di nati. La gravidanza del probando deve essere inclusa. Gravidanze multiple vanno considerate 1	CEDAP
44	Totale precedenti nati vivi			CEDAP
45	Totale precedenti nati morti			CEDAP
46	Totale precedenti aborti spontanei			CEDAP
47	Totale precedenti IVG			CEDAP
48	Totale precedenti malformati			IMER

FARMACI IN GRAVIDANZA				
Variabile	Nome	Codifica IMER	Istruzioni	Caselle
49-52	Farmaci in gravidanza (max. 4 farmaci)		Indicare i farmaci assunti nel corso della gravidanza (prescritti sia dal medico che assunti spontaneamente). L'esposizione ad anestetici o la assunzione di pillola anticoncezionale in gravidanza devono essere indicati	IMER
53	Acido Folico	1 preconcezionale 2 durante il periodo di gravidanza 8 mai assunto 9 non noto	Specificare il periodo di assunzione (in trimestri)	IMER

GRAVIDANZA DEL PROBANDO				
Variabile	Nome	Codifica IMER	Istruzioni	Caselle
54	Altezza madre	999 non noto	Indicare l'altezza in cm	CEDAP
55	Peso madre	999 non noto	indicare il peso in kg prima della gravidanza	CEDAP
56	Ultima mestruazione	gg/mm/aaa		CEDAP
57	Terapia antiabortiva	0 no 1 sì 9 non noto	I farmaci assunti vanno segnalati in : farmaci in gravidanza	IMER
58	Diagnosi prenatale della/e malformazione/i	1 sì 2 no 9 non noto		IMER
59	Amniocentesi	1 eseguita : risultato patologico 2 eseguita : risultato non noto 3 non eseguita 4 eseguita : risultato		IMER

		normale 5 eseguito test incompleto 8 fallita		
60	Villocentesi	1 eseguita : risultato patologico 2 eseguita : risultato non noto 3 non eseguita 4 eseguita : risultato normale 5 eseguito test incompleto 8 fallita		IMER
61	Altra metodica di diagnosi prenatale	1 eseguita : risultato patologico 2 eseguita : risultato non noto 3 non eseguita 4 eseguita : risultato normale 5 eseguito test incompleto 8 fallita 9 non noto	Specificare metodica eseguita	IMER
62	Diagnosi prenatale ecografica	1 eseguita : risultato patologico 2 eseguita : risultato non noto 3 non eseguita 4 eseguita : risultato normale 5 eseguito test incompleto 8 fallita 9 non noto		IMER
63	Numero di ecografie durante la gravidanza			CEDAP

ANAMNESI FAMILIARE

Variabile	Nome	Codifica IMER	Istruzioni	Caselle
64	Patologie in famiglia (Max 4 patologie)	1 genitore 2 zii 4 nonni 8 cugini	La parentela si riferisce al probando. Nelle prime due caselle va indicata la patologia, nelle 3 e 4 il ramo paterno, nelle 5 e 6 quello materno.	IMER
65	Gemellarità in famiglia	0 no 1 sì 9 non noto		IMER
66	Malattie ereditarie	0 no 1 sì 9 non noto		IMER
67	Malformazioni in famiglia: madre	0 no 1 sì stessa patologia 2 sì diversa		IMER

		3 sì uguale+ diversa 9 non noto		
68	Malformazioni in famiglia: padre	0 no 1 sì stessa patologia 2 sì diversa 3 sì uguale+ diversa 9 non noto		IMER

PARTO				
Variabile	Nome	Codifica IMER	Istruzioni	Caselle
69	Luogo del parto	1 ospedale 2 casa di cura 3 domicilio 4 altro 9 non noto		CEDAP
70	Settimane di gestazione	Numero settimane compiute 99 non noto		CEDAP
71	Tipo di parto	0 non rilevato 1 spontaneo 2 indotto 3 vaginale 4 cesareo		CEDAP
72	Presentazione parto	1 cefalica 2 podalica 3 altro		CEDAP

NEONATO				
Variabile	Nome	Codifica IMER	Istruzioni	Caselle
73	Peso neonato	in grammi	Alla nascita. Segnalare se l'epoca è diversa	CEDAP
74	Lunghezza neonato	in cm		CEDAP
75	Circonferenza cranica neonato	In cm		CEDAP
76	Età morte	0 nato morto 1 morto poco dopo	Specificare numero di giorni dopo la nascita	IMER
77	Autopsia	0 no 1 sì 9 non noto	Descrivere l'esito della diagnosi autoptica	IMER
78	Cromosomi probando	0 Non eseguito 1 eseguito: risultato normale 2 eseguito: risultato patologico 9 non noto	Indicare la tecnica eseguita	IMER
79	Cromosomi padre	Vedi probando		IMER
80	Cromosomi madre	Vedi probando		IMER

81	Cromosomi fratelli	Vedi probando		IMER
82	Test genetici		Specificare test effettuato	IMER

Allegato 2: accesso e uso dei dati IMER

- La prevalenze di anomalie congenite e la produzione di tabelle su dati aggregati sono disponibili liberamente sul website http://www.registroimer.it . L'utente deve specificare il periodo in esame (anno) e i codici delle anomalie di interesse, e il software elabora tabelle ad hoc.
- I Responsabili dei centri partecipanti hanno accesso, mediante password, al database per i dati del proprio centro che possono autonomamente.
- I progetti che richiedono l'accesso/analisi ai dati IMER devono essere proposti mediante richiesta scritta al Coordinamento Scientifico via e-mail (asg@unife.it) per l'approvazione utilizzando l'apposito modulo (Allegato 19.8). Il Richiedente diventa il responsabile dei dati, del loro utilizzo e della corretta conservazione
- Il Responsabile del Data Base coinvolge nel progetto le risorse necessarie (genetista medico, statistico, …)
- Il Comitato Scientifico approva il progetto e si assicura il rispetto delle regole per la sicurezza, e l'uso dei dati IMER. In particolare:

    - I dati forniti devono essere utilizzati solo ed esclusivamente per la ricerca proposta. I cambiamenti degli obiettivi o dello scopo della ricerca vanno concordati con il Responsabile del Registro.
    - I dati forniti devono essere conservati rispettando le norme della privacy in computer con codici di sicurezza
    - I ricercatori si impegnano a non contattare in alcun modo i pazienti o i loro familiari. Qualsiasi tipo di rapporto dei risultati della ricerca non deve fare riferimento a singoli individui o fornire informazioni che ne permettano l'identificazione .
    - I dati rilasciati dal Registro IMER non devono essere trasferiti a terzi.
    - Al completamento della ricerca i dati forniti dal Registro IMER devono essere restituiti o cancellati.

- Il Comitato Scientifico discute con il richiedente l'authorship.

  Qualsiasi pubblicazione o documento ufficiale che include i dati IMER deve definire il livello di

  coinvolgimento del Registro nell'interpretazione dei risultati . Vi sono 2situazioni:-

  4. Il Registro IMER ha fornito i dati ma non riveste alcun ruolo della stesura del lavoro scientifico. Il website IMER va citato in bibliografia e va citato il Registro IMER per i dati forniti
  5. I membri del gruppo IMER che collaborano attivamente alla stesura de lavoro scientifico vanno inclusi come autori. Il website IMER va citato in bibliografia e va citato il Registro IMER per i dati forniti.

- Sono richieste le bozza dei lavori prima dell'invio per la pubblicazione.
- Il Registro richiede notifica quando un lavoro scientifico è stato accettato e una copia del lavoro finale.

Modulo richiesta dati registro IMER

Richiedente: Nome Cognome Ente di appartenenza	
Scopo della ricerca:	
Bibliografia di riferimento	
Dati richiesti e periodo in esame	

Data: _____ Firma_____