



## Arruolamento e follow-up di una coorte di neonati a Roma

## Enrolment and follow-up of a birth cohort in Rome

Daniela Porta,<sup>1</sup> Francesco Forastiere,<sup>1</sup> Domenico Di Lallo,<sup>2</sup> Carlo A Perucci<sup>1</sup> per il gruppo collaborativo GASPII (vedi p. 308)

<sup>1</sup> Dipartimento di epidemiologia, ASL Roma E, Roma

<sup>2</sup> Laziosanità, Agenzia di sanità pubblica della Regione Lazio, Roma

Corrispondenza: Daniela Porta, Dipartimento di epidemiologia ASL, RME, via di Santa Costanza 53, 00198 Roma; tel. 06 83060432; fax 06 83060374; e-mail: porta@asplazio.it

### Cosa si sapeva già

■ In molti paesi europei e del resto del mondo sono in corso o in fase di attuazione studi di coorte di nati arruolati alla nascita o in gravidanza per lo studio dei fattori di rischio delle principali patologie dell'infanzia e dell'età adulta. In Italia non esiste uno studio a livello nazionale.

### Cosa si aggiunge di nuovo

■ In uno studio condotto nella città di Roma è emersa una difficoltà nell'arruolamento delle donne meno istruite. I tassi di rispondenza al follow-up sono risultati elevati, un fattore importante per garantire un'adeguata validità interna.

### Riassunto

**Obiettivi:** in diversi paesi europei sono in corso studi longitudinali di coorti di bambini arruolati alla nascita. Sulla base delle esperienze disponibili è auspicabile anche in Italia l'avvio di uno studio di coorte di nati di carattere nazionale. A Roma è in corso uno studio di cui si riportano i dati di rispondenza nella fase di reclutamento e di follow-up e il confronto tra rispondenti e non rispondenti.

**Disegno:** studio di coorte prospettico.

**Setting:** la coorte è stata arruolata tra il giugno 2003 e l'ottobre 2004 in due ospedali della ASL RM E.

**Partecipanti:** sono stati arruolati bambini nati da donne maggiorenni, cittadine italiane e residenti nella ASL.

**Outcome principali:** confronto tra le caratteristiche delle donne arruolate e di quelle che hanno rifiutato, nonché tra le caratteristiche dei bambini con follow-up completo e di quelli con follow-up parziale o nullo. Sono stati calcolati i rapporti di prevalenza (PR) e i relativi intervalli di confidenza al 95%.

**Risultati:** 704 donne (il 54,6% di quelle contattate) e 719 bambini sono stati arruolati nella coorte. Sono risultati significativamente associati con il rifiuto all'arruolamento un basso livello di istruzione materno (PR 2,84; IC 95% 2,03-3,98) e aver subito un parto cesareo (PR 1,41; IC 95% 1,18-1,70). Dopo l'arruolamento 25 bambini non hanno proseguito lo studio, 117 hanno eseguito solo una parte del follow-up, e 577 avevano un follow-up completo fino alla visita del 15° mese. Le madri dei bambini persi al follow-up avevano un livello di istruzione più basso (PR 1,69; IC 95% 1,12-2,55) e avevano fumato in gravidanza (PR 1,57; IC 95% 1,10-2,25).

**Conclusione:** nell'arruolamento di una coorte di nati e nel successivo follow-up devono essere fatti maggiori sforzi per evitare processi di selezione per livello socioeconomico. Mantenere un elevato tasso di rispondenza al follow-up è l'unico modo per garantire la validità interna dello studio.

(*Epidemiol Prev* 2007; 31(6): 303-08)

**Parole chiave:** studio di coorte, neonati, stato socioeconomico

### Abstract

**Objective:** longitudinal studies on cohorts of babies enrolled at birth are ongoing in Europe. On the basis of these experiences, a birth cohort study should be implemented in Italy at a national level. A pilot study is ongoing in Rome, from which we report data on adherence at recruitment and follow-up.

**Design:** prospective cohort study.

**Setting:** the birth cohort was enrolled between June 2003 and October 2004, in two hospital of Rome in the district of the Local Health Unit RME.

**Participants:** we enrolled children of women older than 18 years, Italian citizens and residents in the Local Health Unit RME.

**Main outcome measures:** baseline characteristics of enrolled women were compared with those of refusals, and characteristics of children with a complete follow-up with those lost at follow-

up. Prevalence Rate ratio (PR) and the relative 95% confidence interval were calculated.

**Results:** the cohort consisted of 704 women (54% of the contacted) and 719 children. A low level of instruction (PR 2.84), and a caesarean delivery (OR 1.41) were significantly associated with the refusal. After the enrolment 25 children were lost, 117 were partially followed-up and 577 had a complete follow-up until the 15 month visit. Mothers of children lost at follow-up were less instructed (PR 1.69) and smoked during pregnancy (PR 1.57).

**Conclusions:** during the enrolment and the follow-up of a birth cohort greater efforts must be done to avoid selection for the socioeconomic level of the family. Keeping a high response rate to follow-up is the only way to ensure a good level of internal validity.

(*Epidemiol Prev* 2007; 31(6): 303-08)

**Key words:** cohort study, newborns, socioeconomic status

**Introduzione**

Negli ultimi anni si stanno moltiplicando le iniziative per l'avvio di studi longitudinali che, partendo dalla nascita o addirittura dal periodo della gravidanza, seguono per un lungo periodo la coorte nella ricerca dei fattori eziologici rilevanti per molte malattie.<sup>1-5</sup> Al contrario degli studi retrospettivi, questo tipo d'indagine permette di raccogliere, in maniera non distorta, molte informazioni sugli eventi del periodo prenatale e della prima infanzia che, sempre più spesso, sono indicati come responsabili dell'origine delle malattie dell'infanzia e della vita adulta.<sup>6</sup> Negli ultimi anni il disegno e la conduzione di questi studi hanno subito dei cambiamenti dovuti all'evoluzioni della ricerca scientifica, in particolare ai progressi nella ricerca biomolecolare. Di recente è stata sottolineata la necessità di avviare studi di coorte in grado di raccogliere dati accurati su un ampio spettro di determinanti delle patologie che si sviluppano nel corso della vita. Il disegno dello studio deve essere efficiente e comprendere una raccolta ripetuta delle informazioni tempo-dipendenti, un frequente follow-up per valutare l'incidenza delle patologie nelle finestre temporali rilevanti e adeguate strategie di analisi per mettere in luce associazioni anche molto complesse.<sup>7</sup>

In Europa e in altri Paesi del mondo, numerose coorti di nati e di donne in gravidanza sono state attivate, o sono in fase di attivazione. Nel 2003 in Italia è stato avviato uno studio di nati a Roma denominato «Genetica e Ambiente: Studio Prospettico sull'Infanzia in Italia» (GASPII). Gli obiettivi sono lo studio della relazione tra fattori ambientali e l'insorgenza di alcune patologie

della prima infanzia (asma, allergie, obesità, traumi) e l'interazione di questi con i fattori genetici.<sup>8</sup> Lo studio permette inoltre di valutare le modalità ottimali di arruolamento e di follow-up di una coorte di nati nella situazione italiana anche nella prospettiva di uno studio multicentrico a livello nazionale.

Nel presente lavoro s'intende riportare i risultati relativi alla rispondenza allo studio e valutare i fattori associati alla partecipazione nella fase di reclutamento e di follow-up. Le indicazioni provenienti da tale studio possono essere importanti per la implementazione d'iniziative future.

**Metodi**

*Arruolamento della coorte*

Nel periodo giugno 2003-ottobre 2004 una coorte di bambini è stata arruolata al momento della nascita, in due grandi centri ospedalieri della città di Roma. La popolazione eleggibile includeva neonati da donne con più di 18 anni, di cittadinanza italiana, residenti nel territorio della ASL RME.

Le madri dei bambini eleggibili venivano selezionate sulla base delle informazioni riportate sulla cartella clinica (data di nascita, indirizzo di residenza e cittadinanza). Dopo il parto venivano contattate da medici neonatologi che illustravano loro gli obiettivi e la metodologia dello studio.

I medici consegnavano quindi alla madre un foglio informativo che esplicitava gli obiettivi generali dello studio, i singoli aspetti relativi alla partecipazione del bambino e dei genitori (prelievi, interviste dirette e telefoniche, visite cliniche),

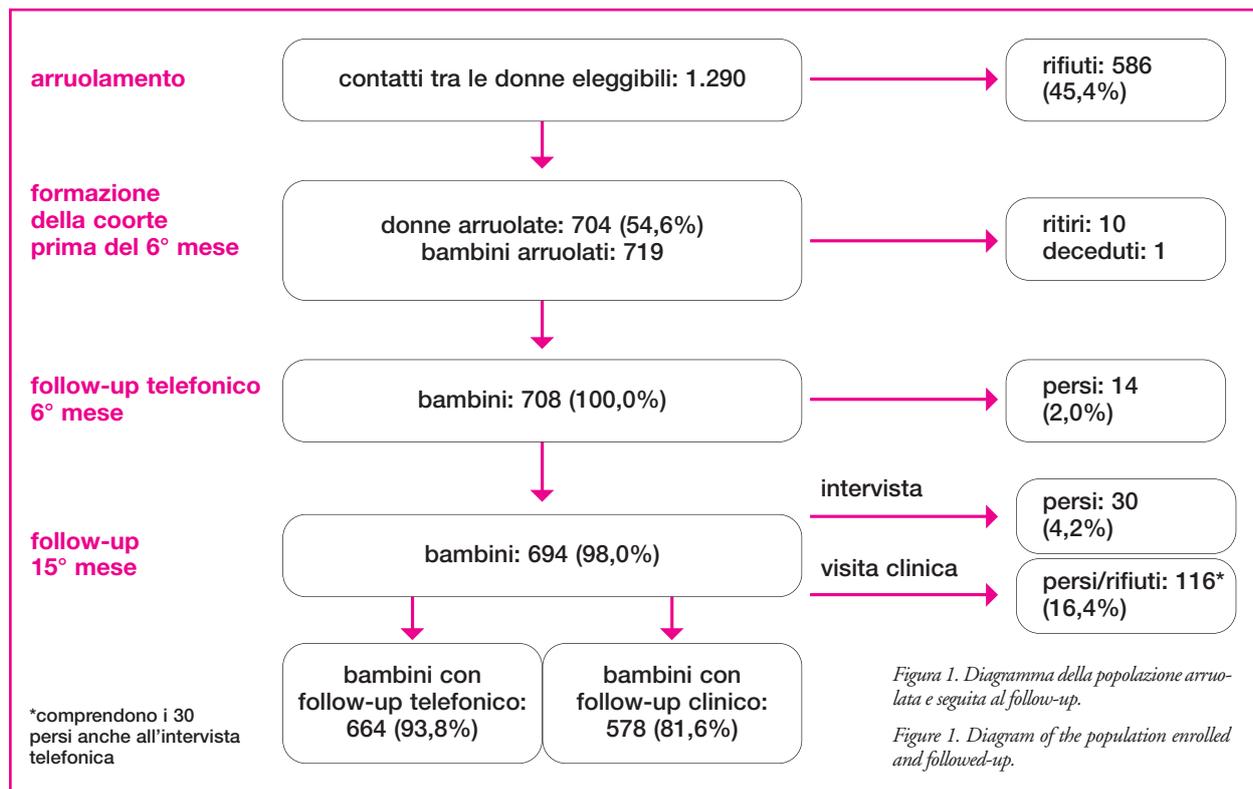


Figura 1. Diagramma della popolazione arruolata e seguita al follow-up.

Figure 1. Diagram of the population enrolled and followed-up.

informazioni sulla modalità di conservazione dei campioni biologici, sui rischi dello studio, sulla possibilità di non partecipare o di ritirarsi, sulle modalità di trattamento dei dati personali e sulle modalità di comunicazione dei risultati. Il consenso (da ritirarsi entro le 24 ore successive) prevedeva la firma di uno dei due genitori per l'adesione allo studio del bambino e firme separate, di entrambi i genitori, per il trattamento dei propri dati sensibili.

Al momento del ritiro del consenso, alle donne non consenzienti è stato richiesto il motivo della non partecipazione e sono state raccolte informazioni dalla cartella clinica da parte dei medici. Tali informazioni (età, livello d'istruzione, data e modalità del parto, età gestazionale e le eventuali complicanze alla nascita) venivano rese anonime perché l'unico scopo era quello di confrontare le caratteristiche delle donne non partecipanti con quelle delle donne partecipanti.

Al momento del parto è stato raccolto il sangue del cordone ombelicale da tutti i bambini eleggibili, mentre i campioni dei bambini le cui madri avevano rifiutato di partecipare sono stati distrutti. È stato inoltre raccolto un campione di sangue dalle madri che hanno accettato di partecipare dopo la firma del consenso. Subito dopo il parto le madri sono state intervistate da personale addestrato sulle caratteristiche demografiche, la storia medica, gli stili di vita e le esposizioni ambientali e occupazionali.

Informazioni di base sul padre sono state raccolte tramite un questionario autocompilato consegnato al momento della nascita e rispedito al centro di raccolta dati. I dati sul parto, sulla salute del bambino alla nascita e nei primi giorni di vita sono stati raccolti dalle rispettive cartelle cliniche dai medici coinvolti nel progetto (ginecologi e neonatologi).

#### Follow-up della coorte

Il follow-up è stato a oggi condotto in 3 periodi della vita dei bambini, con diversi strumenti di raccolta dati.

Entro il 15° giorno di vita è stata eseguita una visita pediatrica di controllo con la raccolta d'informazioni sull'allattamento al seno e le misure antropometriche.

Al 6° mese di vita è stata eseguita un'intervista telefonica per raccogliere informazioni su disturbi respiratori, allergie, traumi, dati antropometrici, sviluppo neuromotorio ed esposizioni post-natali.

Al 15° mese di vita la raccolta dati è stata eseguita in due momenti con diverse modalità: le informazioni sulle esposizioni e sulle patologie respiratorie e i traumi sono state raccolte tramite intervista telefonica; invece, attraverso una visita pediatrica, sono state rilevate le misure antropometriche, eventuali malformazioni minori ed è stato eseguito il Denver Test II per la valutazione dello sviluppo neuromotorio.<sup>9</sup>

È attualmente in svolgimento il follow-up a 3 anni che prevede una visita domiciliare con misurazione dei dati antropometrici, determinazione dell'ossido nitrico nell'esalato del bambino, questionario sulla salute e lo stile di vita del bambino, questionario sulla dieta del bambino.

Nel corso dei primi tre anni dello studio si è cercato di man-

Motivo	n.	%
<b>totale</b>	<b>586</b>	
mancanza di interesse	108	18,4
mancato consenso del padre	72	12,3
mancanza di tempo per pensarci	64	10,9
mancanza di tempo da dedicare allo studio	48	8,2
prossimo trasferimento fuori roma	43	7,3
problemi familiari	18	3,1
problemi madre o del bambino al parto	15	2,6
non vogliono fare prelievi/interviste	14	2,4
manca informazione	204	34,8

Tabella 1. Descrizione delle motivazioni per il rifiuto alla partecipazione allo studio.

Table 1. Description of the reasons for not participating to the study.

tenere vivo l'interesse delle famiglie per favorire la partecipazione a iniziative di follow-up. Nello specifico:

- ogni bambino ha ricevuto un cartoncino di auguri per il suo primo compleanno;
- ogni anno a Natale sono stati inviati gli auguri con un calendario colorato con il logo dello studio;
- in occasione del follow-up clinico a 15 mesi è stato donato al momento della visita un libro di fiabe;
- al compimento del 3° anno dall'inizio dello studio è stato inviata alle famiglie una newsletter con informazioni sullo stato della ricerca ed è stata organizzata un incontro-festa in un parco della città con i genitori e i bambini.

#### Analisi dei dati

È stato eseguito un confronto delle caratteristiche delle donne arruolate al momento del parto e di quelle che hanno rifiutato di partecipare allo studio. Sono state inoltre confrontate le distribuzioni di frequenza delle caratteristiche delle mamme e dei bambini che hanno eseguito tutti i follow-up previsti (follow-up completo), di coloro che ne hanno eseguito solo una parte (follow-up parziale) e di coloro che si sono persi subito dopo l'arruolamento (nessun follow-up). Sono stati stimati i rapporti tra le prevalenze (Prevalence Ratio, PR) e i rispettivi intervalli di confidenza al 95% (IC 95%), derivanti da un modello lineare generalizzato (GLM).

#### Risultati

##### Arruolamento della coorte

Nel periodo tra il 18 giugno 2003 e il 6 novembre 2004, alle madri di 1.290 bambini che rispondevano ai criteri di eleggibilità è stato richiesto di partecipare allo studio. Le donne che hanno rifiutato di partecipare sono state 586 (45,4%), per cui la coorte arruolata era costituita da 704 madri (54,6%) e 719 bambini, per l'arruolamento di 13 coppie di gemelli e una tripletta (figura 1). In totale sono stati raccolti 639 campioni di sangue dai bambini e 597 dalle madri.

La percentuale di donne che hanno rifiutato di partecipare allo studio è risultata piuttosto elevata. L'informazione sul motivo del rifiuto era disponibile solo per il 65,2% delle donne che hanno rifiutato. Le motivazioni più frequenti sono risultate la mancanza d'interesse per lo studio, la resistenza alla partecipazione da

parte del padre e la mancanza di tempo in ospedale (tabella 1). Il risultato dell'analisi multivariata sulle caratteristiche delle donne arruolate e di quelle che hanno rifiutato è riportato nella tabella 2. Tra i due gruppi si evidenziano differenze statisticamente significative per il livello d'istruzione delle madri, con una maggiore probabilità di rifiutare per le donne con basso livello d'istruzione (PR 2,82; IC 95% 2,11-3,76 per le donne con diploma superiore e PR 2,84; IC 95% 2,03-3,98 per quelle con licenza elementare/media) e per le donne che avevano subito un parto cesareo (PR 1,41; IC 95% 1,18-1,70). Inoltre, l'analisi multivariata ha evidenziato un rischio maggiore di rifiuto, non statisticamente significativo, per le donne che hanno partorito nel periodo estivo (luglio-settembre) e per le donne con bambini prematuri.

Le informazioni al *baseline* sono state raccolte per il 100% delle donne arruolate, l'88,7% dei padri e il 100% dei neonati. Dalla consultazione dell'anagrafe comunale è stato possibile integrare le informazioni sull'occupazione paterna su un ulteriore 3,9% (per un totale del 92,6%) e sulla data di nascita paterna per un ulteriore 9,1% (per un totale del 97,8%).

#### Follow-up della coorte

Dei 719 bambini arruolati, 10 si sono ritirati dopo l'arruolamento e un neonato è deceduto subito dopo la nascita, di conseguenza tutte le statistiche successive sono state calcolate sulla coorte di 708 neonati e 693 madri (figura 1). Nel dettaglio, il follow-up clinico a 15 giorni è stato portato a termine per 674 bambini (95,2%). Le interviste a 6 e 15 mesi sono state portate a termine rispettivamente per 694 e 664 bambini (98,0% e 93,8%). Infine, 578 bambini (81,6%) sono stati visitati dal pediatra tra i 15 e i 18 mesi di

vita (figura 1). Nel complesso, 577 bambini (80,3%) hanno eseguito tutti i follow-up previsti dal protocollo, 117 (16,3%) ne hanno eseguito solo una parte, e 25 (3,5%) sono usciti dallo studio subito dopo l'arruolamento per ritiro o per irreperibilità. Il confronto nella distribuzione delle caratteristiche dei tre gruppi di bambini rispetto all'esecuzione del follow-up (tabella 3) mostra delle differenze nell'età materna, nello stato civile, nel titolo di studio, nel periodo del parto, nell'età gestazionale e nell'abitudine al fumo in gravidanza, in particolare per il gruppo dei bambini con follow-up completo rispetto a quelli con nessun follow-up. Per un problema di numerosità dei bambini con follow-up nullo, l'analisi statistica è stata eseguita raggruppando i bambini con follow-up parziale con quelli con un follow-up nullo. L'analisi multivariata mostra una minore probabilità di uscire dallo studio per i bambini nati da madri con età tra 35 e 39 anni (PR 0,66; IC 95% 0,43-1,00), nati nel periodo estivo (PR 0,66; IC 95% 0,44-0,98), e prematuri (PR 0,31; IC 95% 0,10-0,93). La minore partecipazione risulta associata con l'istruzione elementare o media delle madri (PR 1,69; IC 95% 1,12-2,55 rispetto alle donne laureate) e con il fumo materno (PR 1,57; IC 95% 1,10-2,25).

Tabella 2. Confronto delle caratteristiche delle donne arruolate e di quelle che hanno rifiutato la partecipazione allo studio (rifiuti). Rapporti di Prevalenza (PR) e relativi limiti di confidenza al 95% (IC 95%) aggiustati per tutte le variabili nella tabella a indicare il rischio di rifiuto.

Table 2. Comparison between enrolled and refusing women, Prevalence rate (PR) and 95% Confidence Intervals (95% CI) of the risk of refusing to participate adjusted for all the variables in the table.

	Donne arruolate		Rifiuti		PR	IC 95%
	n.	%	n.	%		
<b>Totale</b>	<b>704</b>		<b>586*</b>			
<b>età al parto (anni)</b>						
25-29	155	22,0	151	25,8	1,00	
30-34	294	41,8	230	39,2	0,98	(0,78-1,22)
35-39	217	30,8	180	30,7	0,98	(0,77-1,25)
≥ 40	38	5,4	25	4,3	0,91	(0,55-1,48)
<b>nazionalità</b>						
italiana	675	95,9	566	96,6	1,00	
straniera	29	4,1	20	3,4	1,07	(0,66-1,72)
<b>stato civile</b>						
coniugata	585	83,1	503	85,8	1,00	
nubile	88	12,5	65	11,1	0,83	(0,62-1,11)
separata/divorziata	27	3,8	14	2,4	0,71	(0,42-1,22)
<b>titolo di studio</b>						
laurea	250	35,5	56	9,6	1,00	
diploma	356	50,6	369	63,0	2,82	(2,11-3,76)
medie/elementari	98	13,9	105	17,9	2,84	(2,03-3,98)
<b>periodo del parto</b>						
gen-mar	142	20,2	106	18,1	1,00	
apr-giu	144	20,5	120	20,5	1,09	(0,82-1,44)
lug-se	208	29,5	211	36,0	1,22	(0,95-1,57)
ott-dic	210	29,8	146	24,7	0,97	(0,75-1,27)
<b>parità</b>						
1 <sup>a</sup> gravidanza	327	46,4	275	46,9	1,00	
2 <sup>a</sup> gravidanza+	377	53,6	311	53,1	0,93	(0,78-1,11)
<b>modalità di assistenza al parto</b>						
vaginale	566	80,4	379	64,7	1,00	
cesareo	138	19,6	206	35,2	1,41	(1,18-1,70)
<b>età gestazionale</b>						
≥ 38 settimane	668	94,9	520	88,7	1,00	
< 38 settimane	36	5,1	63	10,8	1,27	(0,96-1,69)

\*i totali possono differire per valori mancanti

## Discussione

Lo studio GASPII è il primo esempio in Italia di una coorte di neonati con caratteristiche simili ai diversi studi attualmente in corso in Europa. Il progetto è stato replicato a Bologna<sup>8</sup> per testarne la fattibilità in una diversa realtà sociale e sanitaria. Nel corso dello studio sono stati riscontrati problemi metodologici relativi all'arruolamento e al follow-up della coorte, che sembra utile discutere nell'eventualità dell'implementazione di uno studio più numeroso a livello nazionale.

Il basso tasso di adesione allo studio registrato al momento dell'arruolamento (54,6%) sembra legato da una parte a una difficoltà nella presentazione e nella comunicazione degli obiettivi del progetto da parte dei medici (mancanza d'interesse, ostilità del padre) e dall'altra a problemi del disegno dello studio (mancanza di tempo per pensarci). Il primo aspetto potrebbe essere risolto con una formazione più accurata del personale o con l'utilizzo di personale specializzato in comunicazione, il secondo con una maggiore pub-

blicizzazione dello studio che raggiunga le future madri prima del parto, per esempio durante i corsi di preparazione al parto o negli ambulatori e nei consultori frequentati dalle donne in gravidanza, o, dove possibile, dall'arruolamento delle donne durante la gravidanza. Questo aspetto è forse più difficile da affrontare e il successo dipende dalle realtà locali. Nella realtà romana, è molto difficile arruolare le donne durante la gravidanza in quanto l'assistenza prenatale pubblica è poco utilizzata con una grande eterogeneità nel territorio dell'offerta sanitaria. Le altre motivazioni della non rispondenza sono tutte legate a problemi personali e familiari, sui quali è più difficile intervenire.

La forte relazione tra la mancata adesione allo studio e un basso livello d'istruzione supporta l'ipotesi di un difetto nella comunicazione del progetto, che ha raggiunto più facilmente la fetta di popolazione con livello d'istruzione più alto e quindi più in grado di comprendere gli scopi e l'utilità della partecipazione. Si è evidenziato anche un problema legato allo stato di

salute delle mamme e dei bambini, per cui le donne che hanno avuto un parto cesareo, e quindi presumibilmente un parto più complicato o che comunque erano più sofferenti, hanno avuto una probabilità maggiore di rifiutare, così come le madri di bambini prematuri.

Va tenuto in considerazione che la validità di questi confronti potrebbe essere limitata dal fatto che le informazioni sulle variabili personali sono state raccolte da fonti diverse, la cartella clinica nel caso delle donne che hanno rifiutato di partecipare allo studio e il questionario al *baseline* nel caso delle donne ar-

	Follow-up completo		Follow-up parziale		Nessun follow-up		PR*	IC 95%
	n.	%	n.	%	n.	%		
<b>Totale</b>	<b>577</b>		<b>117</b>		<b>25</b>			
<b>età al parto (anni)</b>								
25-29	117	20,3	30	25,6	10	40,0	1,00	
30-34	249	43,2	47	40,2	6	24,0	0,71	(0,49-1,03)
35-39	183	31,7	29	24,8	8	32,0	0,66	(0,43-1,00)
≥40	28	4,9	11	9,4	1	4,0	1,17	(0,66-2,07)
<b>nazionalità</b>								
italiana	554	96,0	109	93,2	25	100,0	1,00	
straniera	23	4,0	8	6,8	0	0,0	1,31	(0,70-2,45)
<b>stato civile</b>								
coniugata	484	84,5	94	80,3	19	76,0	1,00	
nubile	72	12,6	14	12,0	5	20,0	0,86	(0,55-1,34)
separata/divorziata	17	3,0	9	7,7	1	4,0	1,66	(0,94-2,93)
<b>titolo di studio</b>								
laurea	213	36,9	36	30,8	7	28,0	1,00	
diploma	293	50,8	58	49,6	12	48,0	1,08	(0,76-1,54)
medie/elementari	71	12,3	23	19,7	6	24,0	1,69	(1,12-2,25)
<b>parità</b>								
1 <sup>a</sup> gravidanza	268	46,5	55	47,0	13	52,0	1,00	
2 <sup>a</sup> gravidanza <sup>+</sup>	309	53,6	62	53,0	12	48,0	0,99	(0,73-1,34)
<b>modalità di assistenza al parto</b>								
vaginale	464	80,4	91	77,8	21	84,0	1,00	
cesareo	113	19,6	26	22,2	4	16,0	1,10	(0,77-1,56)
<b>età gestazionale</b>								
≥38 settimane	536	92,9	115	98,3	24	96,0	1,00	
<38 settimane	41	7,1	2	1,7	1	4,0	0,31	(0,10-0,93)
<b>fumo in gravidanza</b>								
no	511	88,6	93	79,5	21	84,0	1,00	
si	66	11,4	24	20,5	4	16,0	1,57	(1,10-2,25)
<b>assunzione di acido folico</b>								
no	104	18,0	21	18,0	6	24,0	1,00	
si	473	82,0	96	82,0	19	76,0	1,00	(0,69-1,46)

\* i bambini con nessun follow-up e con follow-up parziale sono stati analizzati insieme

Tabella 3. Caratteristiche delle madri dei bambini a seconda della partecipazione al follow-up. Rapporti di Prevalenza (PR) e relativi limiti di confidenza al 95% (IC 95%) aggiustati per tutte le variabili nella tabella ad indicare il rischio di avere perso almeno un passaggio di follow-up.

Table 3. Comparison between baseline characteristics of women with children with different response to follow-up, Prevalence rate (PR) and 95% Confidence Intervals (95% CI) of the risk of losing at least one step of follow-up adjusted for all the variables in the table.

ruolate. Non è stato eseguito un confronto tra le due fonti di dati, ma poiché normalmente le informazioni personali sulla cartella clinica vengono comunque riportate dalla donna, le differenze nella accuratezza dovrebbe essere minime.

Il confronto con altre coorti europee non mostra situazioni sostanzialmente molto diverse in quanto a rispondenza al reclutamento, come nei due più grandi studi europei, il Danish National Birth Cohort e il Norwegian Mother and Child Cohort Study, in cui i tassi di rispondenza erano rispettivamente del 30% e del 42.7%.<sup>5,10</sup> Proprio sulla coorte danese è stato condotto di recente uno studio sugli effetti di una bassa partecipazione<sup>10</sup> in cui è stato dimostrato che, sebbene la popolazione che aveva aderito allo studio fosse tendenzialmente diversa dalla popolazione generale per quanto riguarda le variabili di stato di salute, non è stata evidenziata alcuna distorsione nella stima dei rischi relativi stimati durante il corso del follow up. Questo risultato, di per sé rassicurante, non può però essere generalizzato a tutti i casi.

La partecipazione al follow-up è risultata invece molto elevata. Fin dal primo follow-up clinico a 15 giorni si è avuto un elevato tasso di partecipazione (circa 95%) nonostante i problemi organizzativi che prevedevano la visita del bambino in ospedale. Ancora più elevata è risultata l'adesione al follow-up telefonico dei 6 mesi (98%), che è poi diminuita in occasione dell'intervista telefonica a 15 mesi (93,8%) per lo più per problemi d'irreperibilità (trasferimenti fuori regione o cambio indirizzo e telefono non comunicati e non più rintracciabili con i mezzi a disposizione). Maggiori problemi si sono osservati nell'adesione al follow-up clinico a 15-18 mesi, che è stato eseguito sull'81,6% dei bambini. La quota aggiuntiva di persi rispetto all'intervista telefonica dei 15 mesi, è stata causata per lo più da problemi dei genitori (mancanza di tempo, diffidenza nei confronti della visita, trasferimento fuori provincia o regione), in piccola parte da problemi organizzativi dello studio soprattutto nel primo periodo (difficile coordinamento, insufficiente disponibilità di tempo dei centri visita), problemi di circolazione nel periodo di limitazione del traffico e, in minima parte, dal rifiuto della visita da parte dei genitori.

Come nel caso dell'adesione allo studio, anche l'adesione al follow-up sembra essere influenzata da un basso livello d'istruzione e quindi da una possibile minore comprensione degli obiettivi del progetto di ricerca. A conferma di questo, anche l'abitudine al fumo in gravidanza, indice di una minore attenzione alla salute, è risultata associata a una maggiore probabilità di non aderire al follow-up. Al contrario, la maggiore propensione a partecipare in caso di bambini prematuri potrebbe stare a indicare una maggiore attenzione da parte delle madri alla salute dei bambini. E' da sottolineare che la quota ridotta dei soggetti persi al follow-up dovrebbe garantire la validità interna dello studio.

Tra i problemi aperti nella valutazione della fattibilità di uno studio di coorte di neonati in Italia, resta il problema del con-

trollo di qualità e della validazione dei dati raccolti. Anche se sono stati utilizzati questionari precedentemente validati e standardizzati in altri contesti,<sup>2,11</sup> sarà importante affrontare il tema nelle singole valutazioni tra esposizioni studiate e le patologie d'interesse.

### Conclusioni

I risultati dello studio hanno evidenziato problemi di selezione che avvengono al momento dell'arruolamento, soprattutto per una difficoltà a coinvolgere persone di livello sociale più basso. Il tasso di rispondenza al follow-up è elevato e dovrebbe garantire una buona validità interna nelle valutazioni analitiche d'incidenza. Se si vuole mantenere un tasso di rispondenza elevato al follow-up negli anni futuri, occorrerà aumentare gli sforzi organizzativi utilizzando modalità di comunicazione innovative per rafforzare le capacità di dialogo e di coinvolgimento delle famiglie.

### Gruppo collaborativo del progetto GASPII (Genetica e Ambiente. Studio Prospettico sull'Infanzia in Italia):

D. Porta, F. Forastiere, C. A. Perucci, L. Ancona, P. Calabrese, M. Ferri, B. Lazzeri, P. Lorusso, S. Protasi, (Dipartimento di epidemiologia ASL RME); D. Di Lallo, A. Di Napoli (Laziosanità, Agenzia di sanità pubblica); A. A. Zuppa, V. Currò, F. Cota, G. Margani, R. Onesimo, (Istituto di clinica pediatrica, Università cattolica del Sacro Cuore); M. De Santis (Istituto di ostetricia e ginecologia, Università cattolica del Sacro Cuore); C. Brahe, F. D. Tiziano (Istituto di genetica medica, Università cattolica del Sacro Cuore); P. Mastroiaco (International Centre on Birth Defects, Roma); D. Parenti, M. Badaloni, V. Lauriola, F. Visintini (Divisione di pediatria, Ospedale Cristo Re), C. Piscicelli, A. Trimboli (Divisione di ostetricia e ginecologia, Ospedale Cristo Re).

### Bibliografia

- Olsen J, Melbye M, Olsen SF et al. The Danish National Birth Cohort—its background, structure and aim. *Scand J Public Health* 2001; 29(4): 300-07.
- Golding J, Pembrey M, Jones R; ALSPAC Study Team. ALSPAC—the Avon Longitudinal Study of Parents and Children. I. Study methodology. *Paediatr Perinat Epidemiol* 2001; 15(1): 74-87.
- The National Children' Study Interagency coordinating Committee. The National Children' Study of environmental effects on child health and development. *Environ Health Perspect* 2003; 111(4): 642-46.
- Ribas-Fito N, Ramon R, Ballester F et al. Child health and the environment: the INMA Spanish Study. *Paediatr Perinat Epidemiol* 2006; 20(5): 403-10.
- Magnus P, Irgens LM, Haug K et al. Cohort profile: the Norwegian Mother and Child Cohort Study (MoBa). *Int J Epidemiol* 2006; 35(5): 1146-50.
- Porta D, Forastiere F, Di Lallo D, Perucci CA. Ambiente e salute per i bambini. *Epidemiol Prev* 2004; 28(6): 301-02.
- Frank J, Di Ruggiero E, McInnes RR, Kramer M, Gagnon F. Large life-course for characterizing genetic and environmental contributions: the need for more thoughtful designs. *Epidemiology* 2006; 17(6): 595-98.
- Porta D, Fantini MP. Prospective cohort studies of newborns in Italy to evaluate the role of environmental and genetic characteristics on common childhood disorders. *The Italian J of Pediatrics*. 2007 (in press).
- Frankenburg WK, Dodds J, Archer P, Shapiro H, Bresnick B. The Denver II: a major revision and restandardization of the Denver Developmental Screening Test. *Pediatrics* 1992; 89(1): 91-97.
- Nohr EA, Frydenberg M, Henriksen TB, Olsen JO. Does low participation in cohort studies induce bias? *Epidemiology* 2006; 17(4): 413-18.
- Pala V, Sieri S, Palli D et al. Diet in the Italian EPIC cohort s: presentation of data and methodological issues. *Tumori* 2003; 89(6): 594-607.