



Registro dei Tumori del Veneto - Registro regionale di mortalità - Registro regionale dialisi e trapianto
 Registro Nord Est Italia delle malformazioni congenite - Registro regionale dei casi di mesotelioma asbesto correlati
 Registro Regionale per la Patologia Cardio-Cerebro-Vascolare

EPI Epidemiologia Programmazione Informazione

N. 02
 gennaio 2014

Il bollettino del Sistema Epidemiologico Regionale e dei Registri di Patologia



Comitato Scientifico: Mario Saugo, Ugo Fedeli, Francesco Avossa, Angelo Paolo Dei Tos, Stefano Guzzinati, Francesco Antonucci, Enzo Merler, Maurizio Clementi, Gaetano Thiene
 c/o SER Sistema Epidemiologico Regionale - Passaggio Luigi Gaudenzio, 1 - 35131 Padova - Telefono: 049 8778252 - Fax: 049 8778235 E-mail: ser@regione.veneto.it

In questo numero

Registro Tumori del Veneto: un rinnovato impegno a servizio della sanità del Veneto

Riduzione della mortalità per K del colon-retto nelle ULSS in cui lo screening è stato avviato precocemente

Approccio terapeutico nei pazienti con K del colon-retto: confronto tra Veneto e Toscana e USA

Eziologia, fattori di rischio e prevenzione farmacologica nei casi di ictus ischemico ricoverati nelle Stroke Unit Venete

Ictus ischemico: accesso alla Stroke Unit, diagnosi e trombolisi endovenosa

Centro di Riferimento Regionale per la morte inaspettata del feto (SIUD): prime esperienze

REGISTRO TUMORI DEL VENETO: UN RINNOVATO IMPEGNO A SERVIZIO DELLA SANITÀ DEL VENETO

Negli ultimi anni, diversi nuovi elementi stanno caratterizzando la transizione del Registro Tumori del Veneto (RTV) verso una nuova fase.

Il RTV è stato attivato nel 1989, come strumento permanente di registrazione di tutti i nuovi casi di neoplasia maligna insorti nella popolazione di aree geograficamente definite. I dati principali prodotti consistono in:

1. numero di nuovi casi di neoplasia insorti ogni anno nella popolazione (incidenza);
2. variazione del rischio nel corso del tempo;
3. probabilità di guarire (sopravvivenza);
4. numero di persone affette da un tumore (prevalenza).

La base di popolazione coperta dal RTV, dalle iniziali 9 ULSS del 1987, è aumentata progressivamente negli anni, fino a coprire oggi più di 2.300.000 residenti, corrispondenti al 49% della Regione. Ciò fa del RTV il primo registro tumori italiano per dimensione.

Cosa c'è di nuovo? Si può affermare che le novità che riguardano il RTV siano tutte riconducibili alla particolare attenzione che la Regione Veneto ha dimostrato nei confronti del Registro, riconoscendo l'importanza del ruolo che esso riveste per la valutazione dello stato di salute dei

cittadini e per la programmazione e valutazione dei servizi. La Direzione Generale della Sanità e del Sociale ha assunto la decisione strategica di investire nel RTV per potenziarne l'attività e rendere più efficiente la produzione di dati. Vediamo come.

Il primo fatto nuovo, nell'ambito della ridefinizione operata dalla Regione sui Centri Regionali di Riferimento, è stato l'inquadramento del RTV, assieme ad altri Registri di patologia, all'interno di una casa comune rappresentata dal Sistema Epidemiologico Regionale (SER). Si tratta di una scelta strategica che ha lo scopo di rendere più organico il corpo delle evidenze epidemiologiche prodotte da diversi centri della Regione, favorendone al contempo l'integrazione attraverso la realizzazione di linee di analisi articolate, con il contributo di attori diversi. Un primo esempio di questa nuova prospettiva è riportato proprio in questo numero del bollettino, laddove vengono presentati i risultati dell'analisi sulla mortalità da tumore del colon retto nelle aree che avevano attivato per prime i programmi di screening del carcinoma coloretale. Si tratta di dati estremamente interessanti, frutto della collaborazione tra RTV e SER, che non a caso stanno generando grande attenzione sia in Italia che all'estero.

Un secondo elemento di grande rilevanza è l'approvazione da parte del Consiglio Regionale del Regolamento Regionale 12 agosto 2013, n. 3, "Norme per il funzionamento del Registro dei Tumori del Veneto". Si tratta di un documento fondamentale, poiché connota il RTV come il primo Registro Tumori in Italia dotato di un regolamento che, citando il testo normativo, "disciplina la specifica finalità, i tipi di dati sensibili trattati e le operazioni eseguibili, i soggetti che possono trattare i dati medesimi nonché le misure per la sicurezza". Un primo, importante risvolto di questo documento, è la definizione del debito informativo che le Aziende ULSS avranno nei confronti del Registro, principalmente per quanto concerne gli archivi di Anatomia Patologica. Questo passaggio, rispetto alla prassi precedente di recupero 'attivo' delle fonti di dati da parte del RTV, dovrebbe facilitare sia la disponibilità dei dati da elaborare presso il RTV che la loro qualità. Ci attendiamo un incremento di efficienza tesa ad accelerare la produzione dei dati, riducendo la latenza degli anni di registrazione disponibili.

Terzo, ma non ultimo per ordine di importanza: vi è l'intenzione che aree sempre maggiori del territorio regionale possano essere oggetto della rilevazione del RTV, pur nella consapevolezza delle difficoltà che una tale estensione comporta. Pertanto, nonostante il RTV sia già il Registro Tumori più esteso d'Italia, sono state attivate le procedure per un ulteriore allargamento delle aree coperte, con la re-inclusione dell'area di Padova e l'arruolamento dell'ULSS 7 di Pieve di Soligo.

Il 2014 sarà dunque un anno importante, certamente intenso e ricco e di sfide. Tuttavia la ridefinizione delle procedure operative interne al Registro, l'avvio di una collaborazione sempre più articolata con gli altri attori del SER, nonché la definizione dei nuovi flussi di dati dalle ULSS e dalla Regione costituiscono passaggi necessari ed ineludibili. L'auspicio è che questo grande sforzo faccia del RTV uno strumento di governo sempre più utile, al servizio del Sistema Sanitario della nostra Regione e dei cittadini.

Il Responsabile del Registro dei Tumori del Veneto
centro.registrotumoriveneto@unipd.it

RIDUZIONE DELLA MORTALITÀ PER K DEL COLON-RETTO NELLE ULSS IN CUI LO SCREENING È STATO AVVIATO PRECOCEMENTE

Tra il 2002 e il 2009 tutte le Aziende ULSS del Veneto hanno progressivamente attivato programmi di screening coloretale, che propongono ai residenti di età compresa tra i 50 ed i 69 anni l'esecuzione del test immunologico per la ricerca dal sangue occulto fecale (SOF), con cadenza biennale.

Le ULSS che hanno avviato lo screening coloretale nel periodo 2002-2004 sono state classificate come 'precoci' (ULSS 2, 4, 7, 13 e 22) e quelle dove è partito nel 2008-2009 come 'tardive' (ULSS 3, 10, 12, 16 e 19). A inizio 2006 (a metà del decennio di osservazione) i residenti 50-74enni nelle ULSS precoci erano 288.125 (il 20,9% del totale regionale) e quelli delle ULSS tardive 357.486 (25,9%). Questa analisi riguarda quindi poco meno di 650mila soggetti, il 47% dell'intera popolazione del Veneto in fascia d'età.

Dei due gruppi di ULSS sono stati analizzati i tassi di mortalità da cancro del colon-retto (CCR) nel periodo 2002-2011 nella popolazione di età compresa tra 50 e 74 anni. L'associazione tra i trend dei tassi di mortalità ed una serie di parametri (età, sesso, anno di calendario e attivazione dello screening - precoce o tardiva) è stata analizzata tramite un modello di regressione di Poisson. È stato incluso un termine di interazione tra anno e gruppo di ULSS, per valutare la modificazione di effetto associata all'attivazione dello screening sui trend di mortalità.

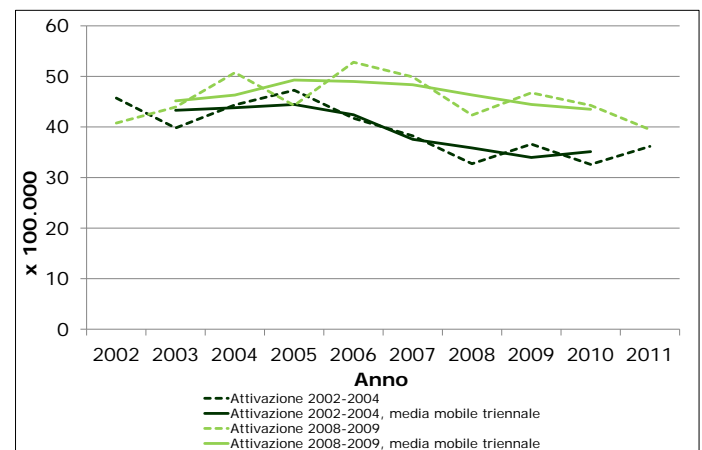
È stata inoltre analizzata l'incidenza di CCR nelle ULSS precoci e tardive coperte dal Registro Tumori del Veneto (rispettivamente ULSS 2, 13 e 3, 12, 19) dal 1995 al più recente anno disponibile (2006).

Risultati

Dal 2002 al 2011, nel gruppo di ULSS con avvio precoce degli screening si è registrata una riduzione dei tassi standardizzati di mortalità per CCR, che sono passati da 45,7 per 100.000 nel 2002 a 36,2 nel 2011. Nelle ULSS tardive la mortalità è invece sostanzialmente stabile e oscilla attorno al 45 per 100.000 (Figura 1).

Nelle ULSS precoci si osserva una riduzione media annuale del 3,5%, più accentuata a partire dal 2005 in poi (-4,7% annuo), mentre in quelle tardive si osserva un incremento del 4,7% annuo dal 2002 al 2006, seguito da una riduzione del 4,1% annuo dal 2006 al 2011.

Figura 1: Tassi di mortalità per tumore del colon retto, standardizzati sulla popolazione del Veneto 2007, per periodo di attivazione dello screening coloretale. Età 50-74 anni.

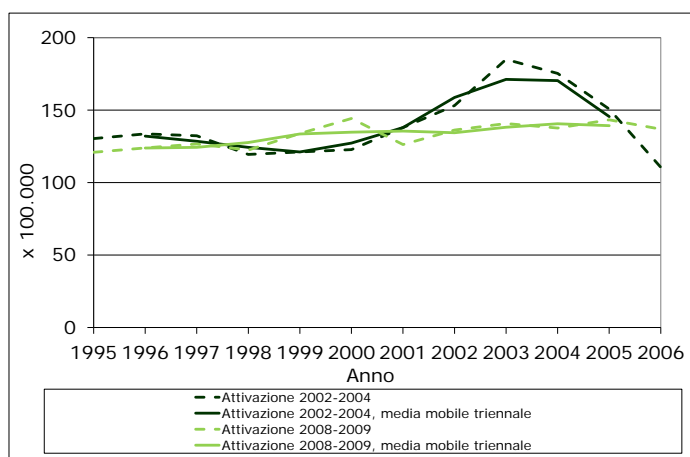


L'analisi di Poisson mostra un'interazione statisticamente significativa tra gruppo di ULSS e anno di calendario rispetto alla mortalità da CCR, con una riduzione della mortalità attribuibile all'attivazione dello screening del 2,8% annuo ($p=0,029$). Si può quindi stimare che nel gruppo di ULSS precoci l'entità della riduzione di mortalità attribuibile allo screening sia circa pari al 25% nell'intero periodo di osservazione.

L'effetto degli screening sulla mortalità, peraltro, è interamente a carico della popolazione femminile, dove la riduzione di mortalità è del 6,2% annuo ($p=0,004$), mentre non viene evidenziato nei maschi.

I tassi di incidenza di CCR mostrano una situazione sovrapponibile tra i due gruppi ULSS fino al 2001 (Figura 2). Dal 2002, mentre nelle ULSS tardive si osserva un lieve progressivo incremento, nelle ULSS che hanno attivato lo screening si osserva un iniziale brusco aumento dell'incidenza (con un incremento medio annuo del 9,9%), seguito dal 2004 in poi da una drastica riduzione, che si mantiene fino alla fine del periodo di osservazione. Il decremento medio annuale in quest'ultima fase è del 22,4%.

Figura 2: Tassi di incidenza di tumore del colon retto standardizzati sulla popolazione europea 2001, per periodo di attivazione dello screening coloretale. Età 50-74 anni.



Discussione e conclusioni

Nelle ULSS con screening precoce si è registrata, rispetto alle altre, una riduzione di un quarto della mortalità specifica, molto superiore a quella riscontrata in un analogo studio condotto in Toscana nel 2008 (1). Il nostro risultato era atteso, in relazione agli ottimi valori degli indicatori di processo e di esito che caratterizzano i nostri programmi di screening e all'utilizzo di test SOF immunologici, che hanno dimostrato in letteratura performance migliori rispetto al test al guaiaco.

L'andamento dell'incidenza conferma come lo screening determini un iniziale incremento delle nuove diagnosi di tumore, grazie all'anticipazione diagnostica di casi che altrimenti verrebbero diagnosticati successivamente e ad una quota (non quantificabile) di sovradiagnosi. Lo screening permette inoltre di identificare e bonificare elevati numeri di lesioni precancerose (adenomi avanzati), con una riduzione dell'incidenza già 2-4 anni dopo l'avvio dei programmi.

L'impatto dei programmi di screening sulla mortalità sembra quindi aver luogo attraverso due diversi meccanismi: 1) tramite la riduzione di incidenza, che in questo studio è evidente già a partire dal 2006, anche nelle età più anziane, grazie alla bonifica, in età di screening, delle lesioni precancerose 2) attraverso il miglioramento della prognosi dei casi di tumore, la cui

distribuzione per stadio alla diagnosi è nettamente migliore rispetto a quella in assenza di screening. Per esempio, più del 50% dei 281 casi di screening diagnosticati in Veneto nel 2006 erano in stadio I, rispetto al 12% di una casistica di popolazione rilevata nel biennio 2000-1. E' plausibile che questo spieghi la riduzione di mortalità registrata nelle ULSS precoci già prima del 2006.

Nel periodo di studio si è anche osservata, in tutto il territorio regionale, una riduzione della mortalità da CCR nei maschi, indipendente dall'attivazione dei programmi di screening, che potrebbe spiegare la mancata rilevazione di un effetto degli screening sulla mortalità nella popolazione maschile. Anche se l'effetto osservato è limitato al sesso femminile, questa prima valutazione di impatto conferma che i programmi del Veneto stanno sfruttando appieno le grandi potenzialità che vengono attribuite allo screening coloretale.

Bibliografia

Costantini AS, Martini A, Puliti D, Ciatto S, Castiglione G, Grazzini G, Zappa M (2008), Colorectal cancer mortality in two areas of Tuscany with different screening exposures, *J Natl Cancer Inst*, vol.100, no. 24, pp. 1818-21.

Zorzi M, Fedato C, Cogo C, Vettorazzi M (2008), I programmi di screening oncologici del Veneto. Rapporto 2006. CLEUP Padova, p. 86.

<http://www.registrotumoriveneto.it/screening/presentazione.php>

Per informazioni:

Registro Tumori del Veneto manuel.zorzi@ioveneto.it

APPROCCIO TERAPEUTICO NEI PAZIENTI CON K DEL COLON-RETTO: CONFRONTO TRA VENETO E TOSCANA E USA

I tumori sono una componente molto rilevante della spesa sanitaria nella maggior parte dei paesi ricchi e il loro costo è destinato a crescere a causa dell'invecchiamento della popolazione (e del conseguente aumento del numero assoluto di casi) e per l'alto costo delle più recenti terapie antitumorali (le cosiddette terapie mirate). I sistemi sanitari si trovano quindi a sostenere una duplice sfida: da un lato fornire le cure migliori ad una platea sempre maggiore di pazienti, e dall'altro predisporre un'assistenza che sia efficiente ma anche economicamente sostenibile. Una seria analisi sui costi non può prescindere da un'analisi epidemiologica sui percorsi terapeutici: confrontare gli approcci alla cura adottati in paesi con sistemi sanitari differenti può essere d'aiuto per identificare opportunità di miglioramento delle pratiche.

E' da queste premesse che ha preso il via un progetto di confronto Italia-USA sui percorsi terapeutici in due coorti di pazienti oncologici, che ha visto il coinvolgimento del Registro Tumori del Veneto, del Registro Tumori Toscano, del Centro Nazionale di Epidemiologia dell'ISS, dell'Istituto di Ricerche sulla Popolazione e le Politiche Sociali del CNR, e del National Cancer Institute statunitense.

In questo studio sono stati messi a confronto i trattamenti ospedalieri ricevuti da due coorti di pazienti di età superiore ai 65 anni, nell'anno successivo alla diagnosi di tumore del colon-retto: per il Veneto e la Toscana le informazioni sui casi provengono dai 2 Registri Tumori linkati con le Schede di Dimissione Ospedaliera, per gli USA sono state incrociate le informazioni provenienti dai Registri Tumori del SEER-11 e dalla banca dati Medicare

(che copre il 97% degli ultra 65-enni). Sono stati presi in considerazione i nuovi casi diagnosticati nel biennio 2000-2001, osservati lungo l'arco di un anno dopo la diagnosi.

La scelta della sede tumorale è caduta sul colon-retto per un insieme di fattori: è un tumore comune, che riguarda entrambi i sessi, è trattato con una molteplicità di interventi, è diagnosticabile precocemente tramite i programmi di screening. Gli eventi osservati sono stati gli interventi chirurgici (inclusa la colostomia nel tumore del retto), i trattamenti adiuvanti e quelli neoadiuvanti (chemioterapia e/o radioterapia). Si è inoltre confrontato il tempo trascorso dalla diagnosi al primo intervento chirurgico e quello dall'intervento al primo trattamento adiuvante. Infine sono stati confrontati il numero e la durata dei ricoveri ospedalieri.

Le due coorti si differenziano per varie caratteristiche: la coorte italiana è più giovane, di stadio della malattia più avanzato e di prevalenza maschile (tabella 1). Nel tumore del colon (figura 1) la maggior parte dei pazienti ha ricevuto un trattamento chirurgico entro un mese dalla diagnosi e chemioterapia entro tre mesi dall'intervento; nel tumore del retto (figura 2), dove sono più frequenti i trattamenti pre-operatori (chemio o radioterapia), i tempi intercorsi tra diagnosi e intervento chirurgico e tra questo/ultimo e trattamento adiuvante sono allungati. Le maggiori differenze tra le due coorti sono nell'uso della chemioterapia adiuvante per pazienti di stadio più avanzato, che è generalmente somministrata in più larga parte nel campione statunitense, mentre la terapia pre-operatoria (sia chemio che radio) è più usata nel campione italiano. Una grande differenza si riscontra nel trattamento dei pazienti di stadio più avanzato: il 57% dei pazienti con tumore del colon nel campione USA è stato trattato con chemioterapia, contro il 45% del corrispondente campione italiano. Infine, il numero medio di giorni trascorsi in ospedale nel campione italiano (30 giorni) è doppio di quello statunitense (15 giorni).

Tabella 1: Caratteristiche delle due coorti

		USA		ITALIA	
		n	%	n	%
Età alla diagnosi	66-69	2.736	15%	247	18%
	70-74	4.190	23%	367	26%
	75-79	4.673	25%	389	28%
	80-84	3.640	20%	210	15%
	85+	3.199	17%	183	13%
Sesso	Maschi	8.238	45%	753	54%
	Femmine	10.200	55%	643	46%
Stadio alla diagnosi	I	5.430	29%	213	15%
	II	5.905	32%	463	33%
	III	4.565	25%	412	30%
	IV	2.538	14%	308	22%

Figura 1: Regime di trattamento ospedaliero nel primo anno dopo la diagnosi tumore del colon

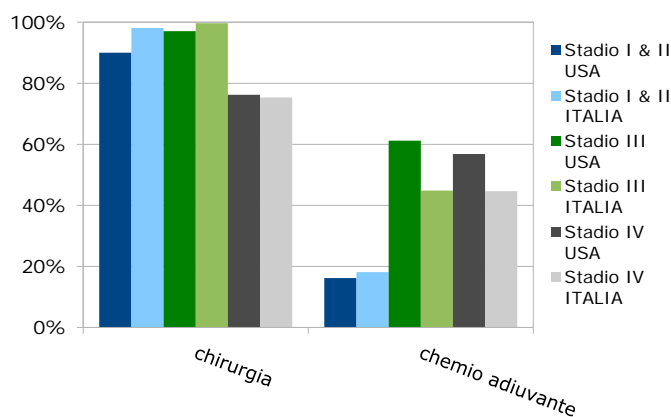
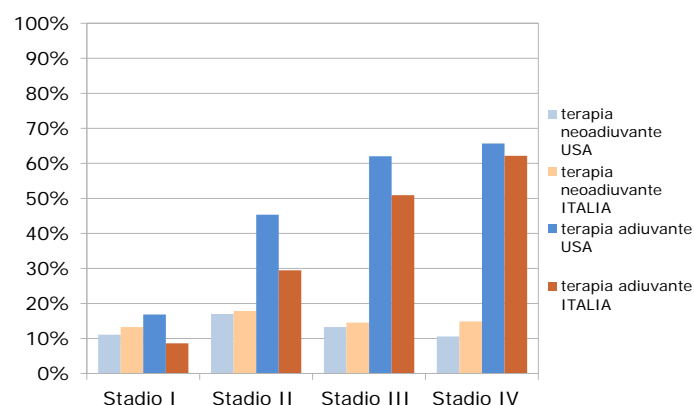


Figura 2: Regime di trattamento ospedaliero nel primo anno dopo la diagnosi tumore del retto



In conclusione, nonostante le differenze strutturali nell'organizzazione dei due sistemi sanitari e le diverse modalità di raccolta dati, si può dire che i percorsi terapeutici e la tempestività delle cure nel primo anno dopo la diagnosi sono generalmente simili tra pazienti dello stesso livello di gravità della malattia. Le differenze più rilevanti appaiono come conseguenze di diverse politiche adottate nei due paesi all'inizio degli anni 2000:

1. il maggior uso di chemioterapia nei pazienti di stadio più avanzato negli USA può dipendere dal fatto che i medici possono ricevere incentivi finanziari nella somministrazione di alcuni trattamenti, inducendo un sovra-trattamento nei malati più gravi;
 2. il maggior tasso di ospedalizzazione in Italia può essere spiegato da due fattori: (i) in Italia i pazienti venivano ospedalizzati anche per accertamenti diagnostici pre-operatori, mentre negli USA gli accertamenti avvenivano in ambulatorio, (ii) negli USA dal 1986 è previsto un programma di hospice che consente ai malati terminali di morire in casa, mentre in Italia la legge sulle cure palliative è stata introdotta soltanto nel 2010: prima di allora i pazienti in fase terminale venivano ospedalizzati;
 3. infine, i pazienti italiani partivano da una condizione iniziale sfavorevole in termini di distribuzione per stadio alla diagnosi; c'è da rilevare che, negli anni presi in considerazione, mentre negli USA i programmi di screening coprivano oltre il 50% della popolazione ultra 65-enne, essi riguardavano appena il 10% della popolazione ultra 50-enne in Toscana, mentre in Veneto non erano ancora stati attivati.
- Confronti tra percorsi terapeutici e sistemi di cura tra paesi, come questo studio, possono accrescere la

comprensione degli esiti di cura e delle conseguenze economiche di differenti politiche riguardanti la prevenzione, i trattamenti e la cura, e identificare quindi le pratiche suscettibili di revisione.

Bibliografia:

Gigli A, Warren JL, Yabroff KR, Francisci S, Stedman M, Guzzinati S, Giusti F, Miccinesi G, Crocetti E, Angiolini C, Mariotto A. Initial treatment for newly diagnosed elderly colorectal cancer patients: patterns of care in Italy and the United States. J Natl Cancer Inst Monogr.; 2013 (46)

Per informazioni:

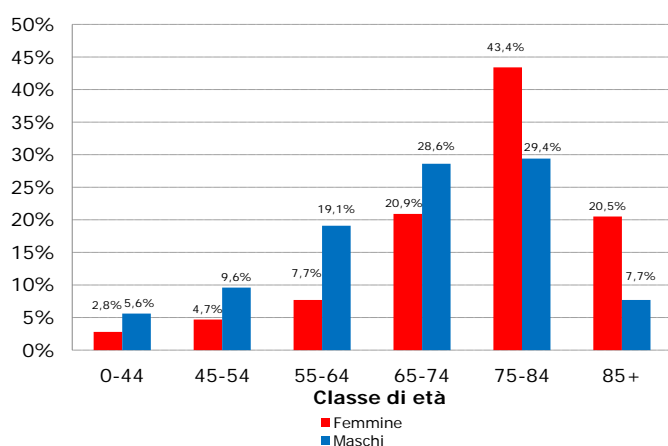
Registro Tumori del Veneto stefano.guzzinati@ioveneto.it

EZIOLOGIA, FATTORI DI RISCHIO E PREVENZIONE FARMACOLOGICA NEI CASI DI ICTUS ISCHEMICO RICOVERATI NELLE STROKE UNIT VENETE

La Ricerca Sanitaria Finalizzata sulla Rete Ictus recentemente conclusa ha consentito di delineare il percorso ospedaliero degli eventi di ictus ischemico transitati nelle Stroke Unit di 1° livello (Spoke) e 2° livello (Hub, con compressenza di neurochirurgia e neurologia interventistica) dal 1/09/2011 al 31/8/2012. Si può stimare che i casi di ictus ischemico dimessi da una Unità Operativa di neurologia siano circa la metà del totale, e non più di un terzo per i pazienti di 85 anni e oltre.

L'ictus ischemico rappresenta il 71,5% della casistica rilevata all'interno delle Stroke Unit. Si tratta di 2.415 casi, costituiti nel 55,3% da maschi e con un'età media di 68,3 (±13,1) anni nei maschi e 75,2 (±12,8) anni nelle femmine; il 41,3% è stato trattato presso centri Hub. La distribuzione per classe d'età nei due sessi è riportata in Figura 1: il 63,9% delle femmine ed il 37,1% dei maschi hanno 75 anni e più.

Figura 1: Eventi di ictus ischemico per classe di età e sesso

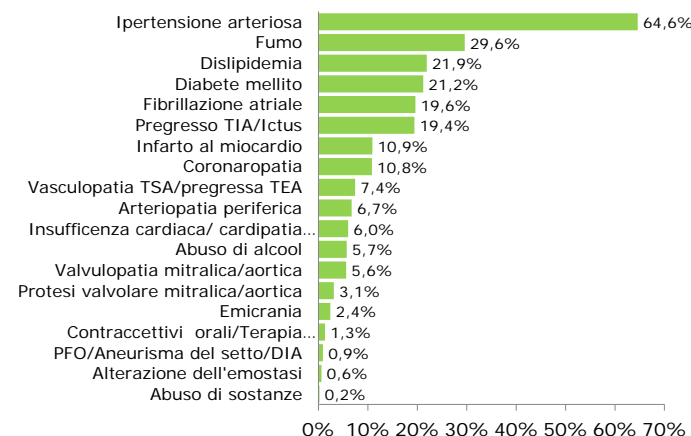


Circa il 90% dei pazienti con ictus ischemico transitati per le Stroke Unit presentava almeno un fattore di rischio (Figura 2). Il fattore di rischio più rappresentato è l'ipertensione arteriosa che viene indicata in anamnesi nel 64,6% dei pazienti, seguito da fumo (29,6%), dislipidemia (21,9%), diabete mellito (21,2%) e fibrillazione atriale nota (FA) (19,6%). Un rischio aterosclerotico elevato (diabete e/o coronaropatia e/o infarto del miocardio e/o arteriopatia periferica e/o vasculopatia TSA/pregressa e/o TEA e/o TIA/stroke pregresso) era documentabile all'anamnesi in 1.153 pazienti pari al 47,7%, mentre 653 pazienti (27,0% del

totale) presentavano un rischio cardioembolico elevato (fibrillazione atriale e/o valvulopatia/protesi valvolare e/o insufficienza cardiaca)

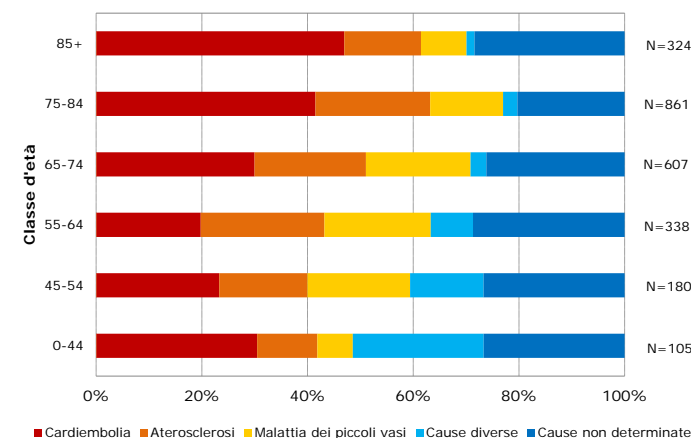
I pazienti con indicazione alla terapia antiaggregante per prevenzione primaria (pazienti con età uguale o superiore ai 30 anni, presenza di diabete mellito e uno dei fattori tra dislipidemia, ipertensione, alterazioni dell'emostasi, fumo, emicrania, terapia contraccettiva) erano 457, di cui soltanto 235 (51,4%) risultavano in terapia. I pazienti con indicazione alla terapia antiaggregante per prevenzione secondaria (pazienti con pregresso IMA, ICTUS, coronaropatia o arteriopatia periferica) erano 877 di cui 615 (70,1%) ricevevano un'adeguata terapia. Infine i pazienti con indicazione di terapia anticoagulante (fibrillazione atriale o protesi valvolari) erano complessivamente 517 di cui soltanto 167 (32,3%) risultavano effettivamente trattati.

Figura 2: Eventi di ictus ischemico. Fattori di rischio rilevati (%)



Al termine dell'iter diagnostico ben il 34,5% (832 eventi) degli ictus ischemici è stato attribuito alla cardioembolia (Figura 3), il 20,0% (483) all'aterosclerosi dei vasi extra o intracranici ed il 15,6% (377 eventi) alla malattia dei piccoli vasi. Il 75,2% (626 eventi) degli ictus cardioembolici hanno riconosciuto come causa la fibrillazione atriale; nelle classi di età più giovani prevalevano le forme di ictus ischemico da cause diverse, in quelle più avanzate le forme cardioemboliche, le forme di origine aterosclerotica e le indeterminate.

Figura 3: Eventi di ictus ischemico per eziologia e classi di età



Considerando più in dettaglio i casi con cardioembolismo da fibrillazione atriale, 372 (59,4%) erano già registrati in anamnesi e 254 sono risultati di nuova diagnosi. Tra i primi, il 76,3% era in terapia antitrombotica prima

dell'evento e in particolare il 29,8% era in terapia anticoagulante, il 44,6% in terapia antiaggregante e l'1,9% presentava entrambi i tipi di terapia. Considerando l'insieme dei 626 casi di ictus ischemico cardioembolico rilevati e comprensivi quindi anche dei casi di fibrillazione atriale non diagnosticata in precedenza, le percentuali di pazienti trattati sono ancora più basse: 64,2% del totale era in terapia antitrombotica prima di sviluppare l'evento ed in particolare 18,8% in terapia anticoagulante, il 43,9% in terapia antiaggregante, l'1,4% con entrambe le terapie.

La diagnosi e la messa in profilassi della fibrillazione atriale (comprese le forme parossistiche) rappresentano un'area suscettibile di un ampio margine di miglioramento. I pazienti in trattamento anticoagulante orale presentano peraltro importanti difficoltà nella gestione e nella compliance terapeutica, in considerazione dell'età avanzata dei pazienti. Quest'ultima criticità è condivisa anche dai nuovi farmaci anticoagulanti di recente introduzione, che per questo motivo vanno opportunamente sottoposti ad un monitoraggio epidemiologico post-marketing.

Bibliografia:

Piccinocchi G, Laringe M, Guillaro B et al. Diagnosis and management of atrial fibrillation by primary care physicians in Italy : a retrospective, observational analysis. Clin Drug Investig. 2012 Nov;32(11):771-7.
 SER Veneto. L'ictus in Veneto Risultati del progetto di ricerca sanitaria finalizzata: Sperimentazione di un sistema di sorveglianza per la raccolta dei dati clinici dei pazienti con ictus ricoverati nelle unità di 1° e 2° livello della Regione del Veneto. dicembre 2013.
<http://www.ser-veneto.it/index.php?area=2&menu=131>

Per informazioni:

UO Neurologia Ospedale di Treviso bgiometto@ulss.tv.it
 Sistema Epidemiologico Regionale ser@regione.veneto.it

ICTUS ISCHEMICO: ACCESSO ALLA STROKE UNIT, DIAGNOSI E TROMBOLISI ENDOVENOSA

Il trattamento in acuto dell'ictus ischemico impone una riorganizzazione dei percorsi di accoglienza extra ed intraospedalieri, che consentano di minimizzare i tempi diagnostici (neuroimaging per la diagnosi differenziale di ictus emorragico), di effettuare tempestivamente la trombolisi endovenosa nei casi eleggibili ed in ogni caso di definire, stabilizzare e monitorizzare strettamente il quadro clinico. La finestra di efficacia terapeutica per la trombolisi endovenosa è attualmente fissata a 4,5 ore; per questo motivo l'arrivo in ospedale e il completamento dell'iter diagnostico in fase di emergenza devono essere quanto più possibile sollecitati.

Sulla base dei dati rilevati in occasione della Ricerca Sanitaria Finalizzata sulla Rete Ictus condotta nelle Stroke Unit venete e recentemente conclusa, il numero annuo di casi di ictus ischemico ricoverati varia tra gli 86 e i 224 nei centri Hub (dotati di neuroradiologia e neurochirurgia) e tra i 35 e i 164 nei centri Spoke, per un totale di 2.415 casi nel periodo dal 1/09/2011 al 31/8/2012.

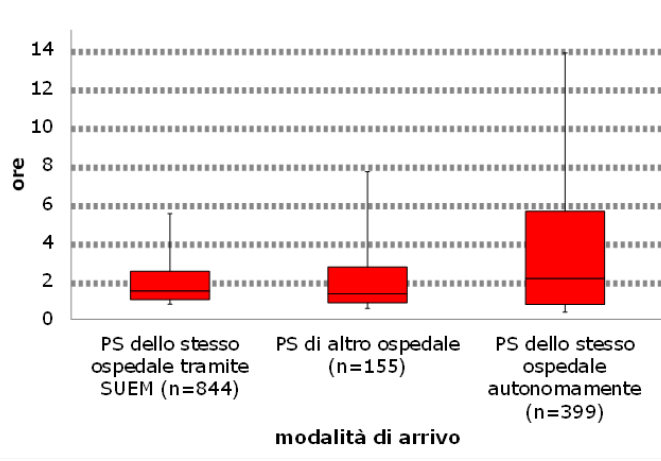
L'11% dei casi è esordito con una perdita di coscienza mentre i disturbi corticali (afasia e/o difetti omonimi del campo visivo e/o neglect) – molto importanti nell'orientare fin dall'esordio la diagnosi eziologica e topografica ed il trattamento dell'ictus ischemico - sono stati riscontrati nel 34,6%. Per la decisione sulla istituzione della trombolisi endovenosa è tuttavia ancora

più importante l'utilizzo di scale standardizzate per la rilevazione globale della gravità del quadro neurologico, come la scala NIHSS (National Institute of Health Stroke Scale), che è stata registrata nel 73,6% dei casi: il 5% ha un punteggio NIHSS pari a 0, il 55% tra 1 e 7, il 19% tra 8 e 14, il 20% di 15 punti e oltre. Il punteggio varia con l'età dei pazienti, con percentuali di punteggio NIHSS ≤ 7 pari a 71,1% nella classe <65 anni, 60,9% in quella 65-80 anni e 47,4% in quella superiore agli 80 anni. Il criterio di indicazione per la trombolisi è un punteggio NIHSS tra 5 e 15.

La percentuale di pazienti che arriva in Stroke Unit dopo un accesso autonomo al Pronto Soccorso è complessivamente del 31,4% con una forte variabilità tra i centri (tra il 58,4% e l'11,3%); il 51,7% arriva tramite SUEM ed l'11,3% dal PS di un altro ospedale (quota comprensiva di trasporti primari e secondari), il 3,9% da altro reparto dello stesso ospedale e l'1,7% da altro reparto di altro ospedale. Vi sono differenze rilevanti di organizzazione della rete ictus nelle province venete: nel veronese il trasporto con ambulanza riguarda quasi 2 pazienti su 3, nel polesine supera di poco un terzo dei pazienti. L'arrivo alla Stroke Unit tramite SUEM è positivamente associato alla gravità del quadro neurologico (punteggio NIHSS), all'età ed in misura più ridotta al riferimento primario ad un centro Hub.

Il tempo pre-ospedaliero intercorrente tra l'esordio dei sintomi e l'arrivo in ospedale è stato rilevato soltanto nel 60% dei casi: tra questi ultimi, la metà dei pazienti risultano arrivati all'ospedale entro 1 ora e 30' dall'esordio dei sintomi ed il 25% dopo più di tre ore. Il tempo di accesso all'ospedale varia a seconda delle modalità di arrivo: i pazienti più sfavoriti sono quelli che arrivano in ospedale autonomamente, sottovalutando o riconoscendo tardivamente i sintomi dell'ictus: in circa la metà di questi casi (Figura 1) il tempo di accesso all'ospedale è superiore alle 2 ore e lascia quindi un margine più ristretto per l'effettuazione dell'eventuale intervento trombolitico.

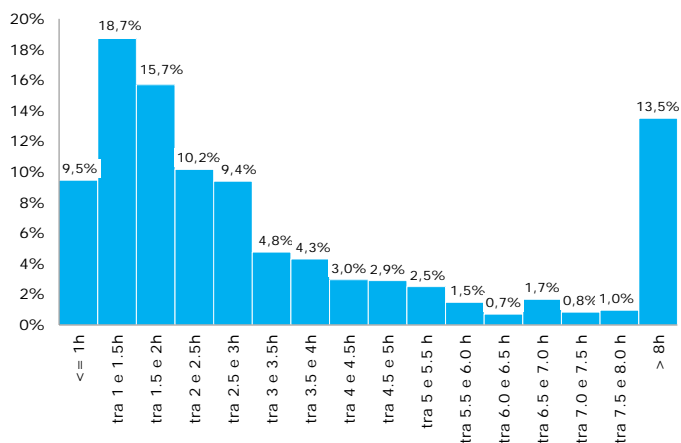
Figura 1: Eventi di ictus ischemico: boxplot del tempo intercorrente tra l'esordio dei sintomi e l'arrivo in ospedale, per modalità di arrivo



Il tempo sintomi-TAC è risultato calcolabile complessivamente soltanto nel 50% dei casi. Tra i pazienti per cui il dato è disponibile la metà viene sottoposta a TAC entro 2 ore dall'esordio dei sintomi (Figura 2) ed i due terzi entro 4 ore, che si può considerare il tempo limite per l'effettuazione dell'eventuale trattamento trombolitico. Nei pazienti che hanno effettuato la trombolisi la mediana del tempo sintomi-esecuzione della TAC (1,5 ore) è la metà rispetto ai pazienti che non sono stati sottoposti a trombolisi.

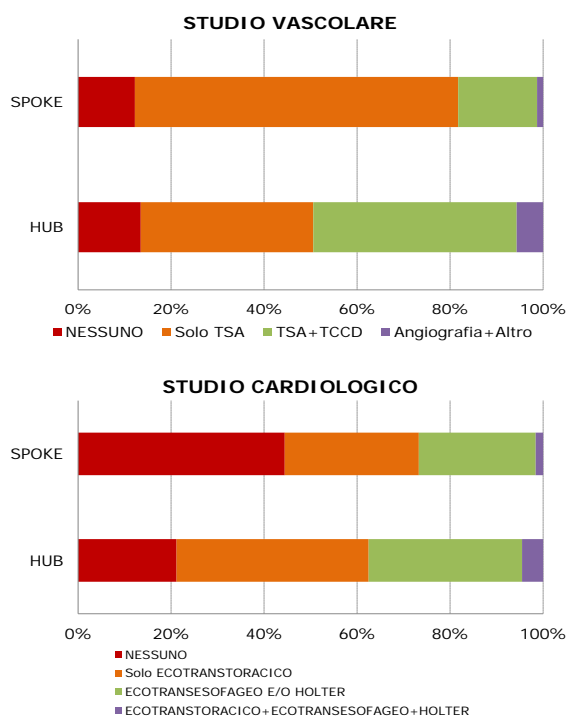
Il tempo sintomi-TAC risulta influenzato dall'età giovanile, dall'accesso tramite SUEM, dal trattamento presso un centro Hub, dall'effettuazione della trombolisi e dalla presenza di un quadro neurologico grave ma non compromesso, documentando così in maniera indiretta la presenza di un percorso preferenziale per i pazienti eleggibili per la trombolisi.

Figura 2: Eventi di ictus ischemico: tempo intercorso tra esordio sintomi e esecuzione TAC



La diagnostica neuroradiologica (effettuazione di RMN e/o angio-TAC) e l'iter diagnostico strumentale dell'ictus ischemico (Figura 3) risultano effettuati in maniera più approfondita e tempestiva nei centri Hub e nei pazienti più giovani. Tra i pazienti che non sono deceduti in ospedale, l'ecodoppler dei tronchi sovraortici viene eseguito nell'86,1% dei casi (71,7% negli ultra ottantacinquenni) e l'ecocardiogramma transtoracico nel 60,2% dei casi (32,0% negli ultra ottantacinquenni); sono meno utilizzati gli esami strumentali di approfondimento, disponibili e accessibili in genere presso i centri Hub. L'iter diagnostico presenta quindi ancora dei margini di miglioramento sia organizzativo sia documentativo (disponibilità dei referti diagnostici recenti all'interno del fascicolo sanitario elettronico).

Figura 3: Eventi di ictus ischemico (esclusi deceduti) per livello di approfondimento dello studio vascolare e dello studio cardiologico per tipo di centro ed età



I pazienti trombolisati sono stati 433 (17,9% dei pazienti ricoverati in Stroke Unit; 26,9% nei centri Hub vs. 11,6% nei centri Spoke). In mancanza di un dato di confronto sovrapponibile, si può stimare che nella Regione Veneto vengano trombolisati il doppio dei casi di ictus ischemici rispetto alla Lombardia, che rappresenta un'altra regione di punta per il trattamento neurologico in emergenza.

La disponibilità di una terapia di emergenza di documentata efficacia in una quota rilevante di pazienti con ictus ischemico – anche se le controindicazioni assolute e relative al trattamento non sono ancora state codificate in maniera definitiva – ha fatto da guida ad importanti miglioramenti organizzativi, diagnostici e terapeutici nell'ictus ischemico; in questo quadro, l'implementazione di un registro clinico rappresenta uno strumento di miglioramento immediato e di implementazione delle linee guida, mediante un meccanismo di emulazione delle "best practices". Per dare continuità a questa esperienza è importante prevedere l'implementazione nei sistemi informativi esistenti di alcune variabili (ad esempio: tempi, scala NIHSS, scala Rankin), che sono fondamentali per il monitoraggio dell'assistenza dell'ictus.

Bibliografia:

Ministero della Salute. Criteri di appropriatezza strutturale, tecnologica e clinica nella prevenzione, diagnosi e cura della patologia cerebrovascolare. Quaderni del ministero n° 14, (2012)
 SER Veneto. L'ictus in Veneto Risultati del progetto di ricerca sanitaria finalizzata: Sperimentazione di un sistema di sorveglianza per la raccolta dei dati clinici dei pazienti con ictus ricoverati nelle unità di 1° e 2° livello della Regione del Veneto. dicembre 2013.
<http://www.ser-veneto.it/index.php?area=2&menu=131>

Per informazioni:

UO Neurologia Ospedale di Treviso bgiometto@ulss.tv.it
 Sistema Epidemiologico Regionale ser@regione.veneto.it

CENTRO DI RIFERIMENTO REGIONALE PER LA MORTE INASPETTATA DEL FETO (SIUD): PRIME ESPERIENZE

Il tasso di natimortalità, secondo i dati dell'OMS (Neonatal and Perinatal Mortality, Ginevra 2006), è compreso nell'intervallo dei 4-6/1000 nati.

Secondo i dati ISTAT in Italia la natimortalità è del 2-3/1000 nati, nella regione Veneto raggiunge il 3/1000 nati. Tali statistiche includono tutti i nati morti (dopo i 180 giorni di gestazione) sia quelli da causa definita sia da quella "sine materia".

La frequenza di morte fetale "inaspettata" la cosiddetta SIUD (Sudden Intrauterine Unexplained Death), che cioè non risulta ascrivibile a fattori placentari, materni, ostetrici o fetali, varia dal 15% al 75% di tutte le morti fetali. Tale importante variabilità è da ricondurre principalmente alla mancanza di approfondite indagini anatomico-patologiche. In una serie consecutiva di autopsie eseguite su feti deceduti oltre la 22ma settimana di gestazione in Germania, le principali cause riscontrate erano le patologie di placenta e cordone ombelicale (62%), le malformazioni congenite (17%), le inspiegate (15%) e altre (6%).

La morte fetale "inaspettata" è quindi nel mondo occidentale una frequente causa di decesso nel periodo perinatale. La sua incidenza è molto più elevata di quella della sindrome della morte improvvisa del lattante (SIDS o "morte in culla"), le cosiddette morti bianche infantili, il

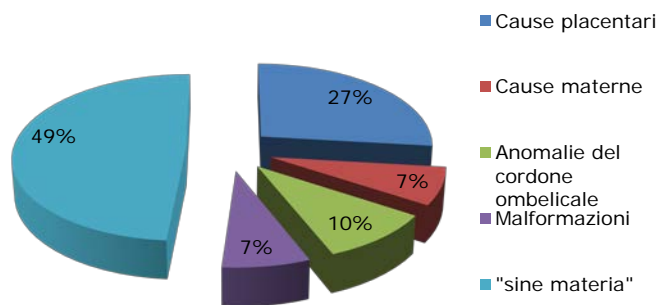
cui tasso corrisponde a circa 0.4-0.5/1000 nati vivi. A buona ragione si può dunque considerare questo come uno dei maggiori problemi sociosanitari e scientifici della medicina moderna, ancora irrisolto.

Nel 2006 il parlamento italiano si è sensibilizzato alla problematica delle morti in culla ed endouterine e in particolare di quelle inspiegate. Con la legge n. 31 2 Febbraio 2006 viene disciplinato il riscontro diagnostico sulle vittime della sindrome della morte improvvisa del lattante (SIDS) e della morte inaspettata del feto (SIUD), introducendo il concetto della necessità del riscontro diagnostico da effettuarsi in centri autorizzati che rispondano a requisiti di esperienza e di eccellenza e che quindi possano svolgere il ruolo di centri di riferimento regionali (decreto ministeriale 21 Dicembre 2007). Questa legge dunque riconosce nella qualità del riscontro diagnostico autoptico lo strumento operativo per contrastare e ridurre efficacemente la mortalità infantile e fetale. Con la deliberazione della Giunta Regionale n. 2218 del 20.12.2011, la regione Veneto ha affrontato il problema delle SIDS e SIUDS, individuando come centro di riferimento regionale l'Unità operativa complessa di Patologia cardiovascolare dell'Azienda ospedaliera di Padova, già sede del Registro Regionale per la Patologia cardio-cerebro-vascolare, ai sensi della DGR n. 4811 del 28 novembre 1999. In tale occasione veniva riconosciuta dalle autorità regionali che "la morte in culla (Sudden Infant Death Syndrome - SIDS) e la morte inaspettata del feto (Sudden Intrauterine Unexplained Death - SIUD) si configurano come problema multifattoriale e rappresentano due tra i più gravi ed ancora poco conosciuti problemi della medicina moderna, in quanto, nonostante le ricerche, i riscontri diagnostici ed autoptici, le cause delle stesse non sono ancora del tutto chiare".

La centralizzazione dello studio di tutte le SIUD in un unico centro di riferimento regionale consente di creare un unico data base di raccolta dei dati clinici e patologici e istituire un registro completo per una diagnosi anatomo-clinica corretta. I protocolli di autopsia, della raccolta dei campioni, dell'analisi della placenta e annessi, delle eventuali indagini genetiche, sono stati approvati dalla deliberazione della Giunta Regionale n. 340 del 19/3/2013. Viene così formalmente introdotto un modello organizzativo regionale coerente con il modello di rete delineato dal piano Socio-Sanitario Regionale 2012-2016. Tale modello organizzativo, approvando l'effettuazione dei riscontri diagnostici in centri riconosciuti idonei nella rete regionale, consente il raggiungimento di un maggior grado di adesione alla legge facilitando il consenso da parte dei genitori obbligatorio per legge, con l'esecuzione dei riscontri nei centri "spoke". Come lo studio delle morti improvvise giovanili ha permesso di individuare le cause dei decessi e di scoprire nuove malattie cardiache eredo-familiari sia strutturali che non-strutturali (con cuore apparentemente normale), anche lo studio delle SIDS e delle SIUD nel centro di riferimento dell'Università di Padova, permetterà di eseguire autopsie molecolari e di studiare approfonditamente le cause di tali decessi.

Il centro di Padova è diventato operativo da Giugno 2012. Fino a Dicembre 2013 sono stati raccolti 48 casi di SIUD, con mediana di 33 settimane di gestazione (range 26-40 settimane), di cui 44 sono autopsie eseguite presso il nostro centro e 4 riferite per approfondimenti, dopo che il riscontro autoptico era stato eseguito in sede periferica. I risultati dell'indagine anatomo patologica condotta sui 48 casi sono riportati nella figura 1. Nel 49% dei casi l'indagine morfologica macroscopica e microscopica non è stata sufficiente a definire la causa di morte.

Figura 1: Primi dati del centro di riferimento regionale dell'Azienda Ospedaliera di Padova: esito dell'autopsia eseguita su 48 casi di morte inaspettata del feto.



La possibilità di eseguire un'autopsia molecolare, di effettuare cioè anche uno studio genetico/molecolare, si rivela della massima importanza. Infatti è stato dimostrato come le morti improvvise "sine materia" nei giovani e nei neonati siano associate a sindromi del QT lungo-corto, Brugada e tachicardia catecolaminergica da anomalie dei canali ionici. L'ipotesi secondo cui le mutazioni geniche, che producono "morte cardiaca improvvisa" da fibrillazione ventricolare nel lattante e nel giovane, possano manifestarsi funzionalmente già in epoca prenatale, risulta essere concreta. Se si avranno evidenze scientificamente valide che queste mutazioni, la cui incidenza e tipologia è ancora da definire, possono produrre la morte cardiaca improvvisa intrauterina del feto, si troverà un punto di continuità tra la SIDS e SIUD. Nei casi di "mors sine materia" si apre la prospettiva di un "counseling" genetico in entrambi i genitori, nei fratelli e parenti di 1° grado per la ricerca di patologie cardiovascolari aritmiche misconosciute. Esso preferibilmente andrebbe eseguito presso gli ambulatori con già esperienza nella diagnostica di tali patologie e quindi nell'interpretazione dei dati clinici e strumentali, quali il Centro genetico-clinico delle Cardiomiopatie Aritmiche dell'Università di Padova.

Bibliografia:

- Horn LC, Langner A, Stiehl P et al. Identification of the causes of intrauterine death during 310 consecutive autopsies. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2003;113:134-8
- Carturan E, Basso C, Thiene G. Molecular investigation of sudden death. *G Ital Cardiol* 2007;8:752-759.
- Miller TE, Estrella E, Myerburg RJ, Garcia de Viera J, Moreno N, Rusconi P et al. Recurrent third trimester fetal loss and maternal mosaicism for long-QT syndrome. *Circulation* 2004;109:3029-3034.
- Crotti L, Tester DJ, White WM, Bartos DC, Insolia R, Besana A et al. Long QT syndrome-associated mutations in intrauterine fetal death. *JAMA* 2013;309:1473-1482.
- Arnestad MA, Crotti L, Rognum TO, Insolia R, Pedrazzini R, Ferrandi C et al. Prevalence of long-QT syndrome gene variants in Sudden Infant Death Syndrome. *Circulation* 2007;115:361-367.

Per informazioni:

M. Fedrigo, A. Angelini, M. Saia, G. Thiene
gaetano.thiene@sanita.padova.it