

da modalità di rilevazione dell'esposizione, sede, periodo di incidenza.

Nei dati nazionali, fra i casi con esposizione "familiare", il parente esposto che ha causato la malattia più frequentemente è il genitore, seguito dal coniuge/convivente. Piemonte, Veneto e Liguria coprono circa due terzi della casistica con questa modalità eziologica e i settori di attività sono quelli con un'esposizione massiva (cantieri navali e industria del cemento-amianto) ma anche quello "emergente" dell'edilizia.

L'industria del cemento-amianto è responsabile di gran parte dei casi con esposizione di tipo ambientale. Le situazioni di contaminazione ambientale tristemente note di Casale Monferrato, Bari e Broni sono confermate come le più rilevanti. Più del 70% dei casi "ambientali" era residente al momento della diagnosi in Piemonte, Puglia o Lombardia.

I lavori di muratura in casa, l'uso di attrezzi domestici o di manufatti contenenti amianto nella propria abitazione e l'abitudine a trattarli nel tempo libero è responsabile di circa la metà dei casi con esposizione attribuita ad attività di svago o hobby.

I mesoteliomi per cause non lavorative si caratterizzano per età di insorgenza più precoce, età alla prima esposizione anticipata, latenza più elevata.

Nelle donne rispetto agli uomini è marcatamente più elevata la percentuale di mesoteliomi determinata da esposizioni familiari.

In Veneto non si sono verificate situazioni di inquinamento ambientale con le caratteristiche di gravità sopra citate determinate da aziende del cemento-amianto o da depositi per la loro commercializzazione: queste sono state poche e di relativa importanza produttiva, pur essendo all'origine di diversi casi di mesotelioma per esposizioni ambientali e familiari.

Da parte del COR sono state svolte, quando possibile, grazie alla collaborazione con l'ARPA di Milano, determinazioni del carico di fibre di amianto in Microscopia Elettronica a Scansione nel tessuto polmonare di soggetti con mesotelioma operati o deceduti.

In soggetti che avevano abitato vicino ad aziende di cemento-amianto a Casale Monferrato (Eternit) o Bari (Fibronit), di seguito divenuti residenti del Veneto e qui ammalatisi per mesotelioma, si è rilevato un carico polmonare di fibre anfiboliche rilevante, addirittura maggiore di quanto rilevato in pazienti che avevano lavorato in alcuni settori produttivi che espongono ad amianto [3].

In Veneto il 95% dei casi di mesotelioma in familiari di soggetti esposti sul lavoro è di genere femminile, la durata media di esposizione è intorno ai 25 anni, il carico polmonare di fibre è sovrapponibile a quello dei casi lavorativi conviventi [4].

In conclusione l'ampio uso di amianto e prodotti in amianto ha esteso il rischio di mesotelioma a settori della popolazione generale.

In Veneto, pur in assenza di gravi situazioni puntiformi di inquinamento ambientale da amianto la percentuale e il peso complessivo dei mesoteliomi da esposizioni non lavorative ha una dimensione non trascurabile, maggiore della media nazionale e con una più consistente frazione dovuta alle esposizioni determinate dalla coabitazione con soggetti esposti sul lavoro.

Bibliografia

1) Mirabelli D et al. Non-occupational exposure to asbestos and malignant mesothelioma in the Italian Registry of Mesothelioma. *Occup Environ Med* 67: 792-794, 2010

2) Marinaccio A et al. Malignant mesothelioma due to non-occupational asbestos exposure from the Italian National surveillance system (ReNaM): epidemiology and public health issues. *Occup Environ Med*, 2015 on line (doi: 10.1136/oemed-2014-102297).

3) Barbieri PG et al. Asbestos fibre burden in the lungs of patients with mesothelioma who lived near asbestos-cement factories. *Ann Occup Hygiene* 56: 660-670, 2012

4) Merler E et al. Mesoteliomi in conviventi di esposti ad amianto per lavoro. XXXVIII Congresso annuale Associazione Italiana di Epidemiologia (AIE), Napoli, 5-7 Novembre 2014 (www.epidemiologia.it)

Per informazioni:

Enzo Merler, Vittoria Bressan, Paolo Girardi;
Registro regionale Veneto dei casi di Mesotelioma
enzo.merler@sanita.padova.it
vittoria.bressan@sanita.padova.it
paolo.girardi@sanita.padova.it

LA SOPRAVVIVENZA DEI PAZIENTI DIALIZZATI INCIDENTI NELLA REGIONE DEL VENETO: ANALISI DELLA COORTE 2007-2010 DEL REGISTRO VENETO DIALISI E TRAPIANTO (RVDT)

Introduzione

La mortalità dei pazienti in trattamento emodialitico è di varie volte più elevata rispetto a quella della popolazione generale (1). In confronto con i pazienti prevalenti, i nuovi pazienti (incidenti) hanno una mortalità ancora più elevata nei primi mesi dall'inizio del trattamento (1,2,3). Le patologie cardiovascolari rappresentano la più frequente causa di morte dopo l'inizio del trattamento dialitico (4). Gli obiettivi del nostro studio, condotto in una coorte di pazienti incidenti all'interno del database del RVDT, sono stati:

- 1) valutare la sopravvivenza precoce a 12 mesi e quella tardiva a 36 mesi;
- 2) valutare il ruolo dei parametri registrati all'inizio del trattamento sulla sopravvivenza;
- 3) valutare la distribuzione delle cause di mortalità, in particolare di quelle cardiovascolari.

Materiali e metodi

L'analisi è stata condotta sui pazienti residenti veneti che hanno iniziato il trattamento dialitico presso un centro della Regione del Veneto a partire dal 01/01/2007 sino al 31/12/2010.

L'accertamento dello stato in vita e, nel caso di decesso, l'identificazione della causa di morte è stato possibile attraverso la procedura di record linkage tra RVDT e l'anagrafe unica regionale - aggiornata al mese di giugno 2014 e completa di tutte le posizioni anagrafiche compresi i decessi ed i trasferimenti fuori regione - e il Registro di Mortalità Regionale.

L'analisi della sopravvivenza dalla data di primo trattamento è stata effettuata secondo il metodo di Kaplan Meier; per il confronto tra gruppi, in termini di probabilità di sopravvivenza, è stato utilizzato il log-rank test. Si è inoltre condotta un'analisi multivariata utilizzando il modello di regressione di Cox.

Lo stato di salute generale dei pazienti ad inizio trattamento è stato valutato con l'indice di comorbidità di Charlson classificato in tre categorie di punteggio ricavato dai dati clinici raccolti dai nefrologi in fase di inserimento nel RVDT: assenza di comorbidità (punteggio zero), bassa

comorbidità (punteggio 1-2) e alta comorbidità (punteggio superiore a due).

Risultati

I casi incidenti residenti e notificati in Veneto, nel periodo 2007-2010, sono 2.221: circa 550 pazienti l'anno. Si tratta prevalentemente di pazienti di sesso maschile (64%) con età media al primo trattamento di 64,7 anni (il 57% presenta un'età superiore ai 65 anni). Il 6% dei pazienti è straniero: 0,8% romeno, 0,7% marocchino, 0,5% nigeriano e 0,4% albanese.

Per quanto riguarda la tipologia di trattamento il 77% è stato trattato con dialisi extracorporea, il 22% con dialisi peritoneale e solo l'1% ha subito un trapianto di rene preemptive (cioè prima dell'istituzione della terapia dialitica). Al momento dell'inserimento nel RVDT i pazienti vengono classificati per tipo di nefropatia di base: il 25% dei pazienti era affetto da glomerulonefrite secondaria, il 24% da malattia vascolare, il 12% da glomerulonefrite primitiva, l'8% da nefropatia familiare, il 4% da pielonefrite, il 3% da nefrite interstiziale, il 2% da miscelanea, l'1% da malattia congenita. Nel 20% dei pazienti la diagnosi non era nota.

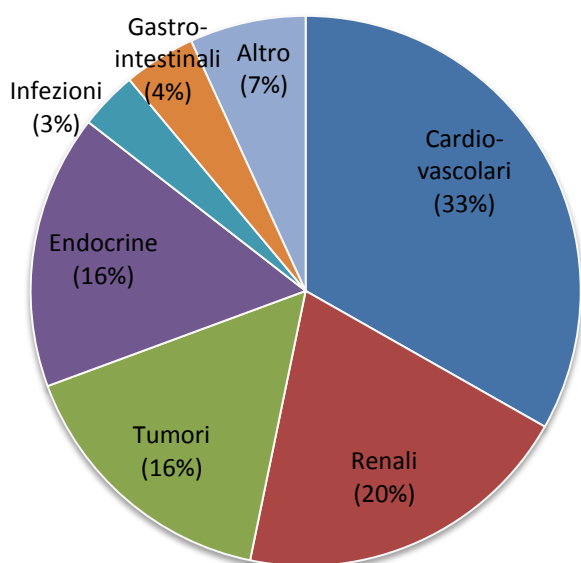
Il trattamento dialitico viene effettuato o con catetere peritoneale o con accesso vascolare. Gli accessi vascolari comunemente utilizzati possono essere interni (FAV) o esterni, rappresentati dai cateteri venosi centrali (CVC) che, a loro volta, possono essere o temporanei o permanenti. Il 37% dei pazienti incidenti era portatore di FAV, il 34% di CVC temporanei, il 19% era in trattamento peritoneale e il 10% portatore di CVC permanenti.

Al momento dell'inizio del trattamento sostitutivo erano presenti: ipertensione in più della metà dei pazienti (53%), cardiopatia (28%), diabete (24%), neoplasie (15%), infezione (7%), epatopatia cronica (6%).

Cause di morte

A tre anni dalla data di primo trattamento 851 pazienti risultano deceduti (38%). Le principali cause di decesso (Figura 1) sono le patologie cardiovascolari (33%), la malattia renale (20%), i tumori (16%), le patologie endocrine (16%, principalmente diabete).

Figura 1: Distribuzione dei pazienti deceduti a tre anni dalla data di primo trattamento, per causa di morte. Registro Veneto Dialisi e Trapianto - Periodo 2007-2010



Analisi della sopravvivenza

Nell'intera coorte la probabilità di sopravvivenza ad un anno dalla data di primo trattamento è dell'84%, a due anni del 72% e a tre anni del 62%.

Le variabili sesso e anno d'incidenza non si associano a differenze significative di sopravvivenza. L'età invece è un fattore discriminante: la sopravvivenza dei pazienti di età inferiore ai 65 anni è nettamente più elevata di quella dei pazienti con età superiore a 65 anni.

Considerando le nefropatie di base classificate in sette gruppi (glomerulonefrite primitiva, pielonefrite, nefropatia familiare/ereditaria, malattia vascolare, glomerulonefrite secondaria, nefropatia sconosciuta e altre nefropatie) si osservano probabilità di sopravvivenza differenti a seconda della nefropatia. Una probabilità di sopravvivenza significativamente più bassa si registra per le glomerulonefriti secondarie, le malattie vascolari e le nefropatie sconosciute rispetto alle glomerulonefriti primitive e nefropatie familiari (Figura 2).

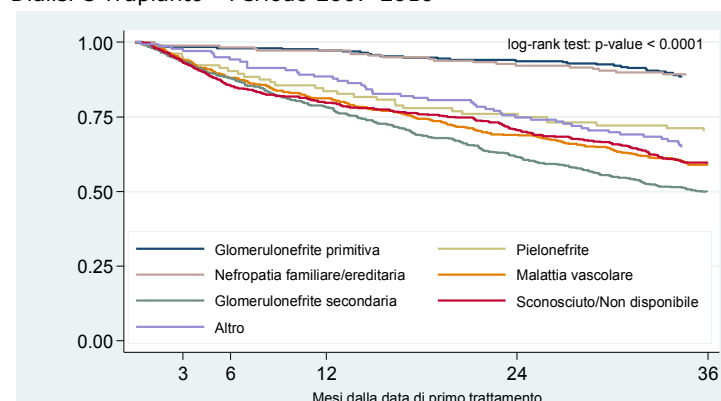
Il trattamento dialitico può essere distinto in dialisi extracorporea e dialisi peritoneale: il confronto tra le curve di sopravvivenza (log-rank test: p-value<0,0001) mostra una sopravvivenza significativamente maggiore per i pazienti che sono stati trattati con dialisi peritoneale (91% ad un anno dalla data di primo trattamento, 86% a due anni e 77% a tre anni) rispetto a quelli trattati con dialisi extracorporea (81% ad un anno dalla data di primo trattamento, 68% a due anni e 58% a tre anni).

Anche la tipologia di accesso vascolare si associa a differenze di sopravvivenza: i pazienti portatori di FAV presentano una sopravvivenza significativamente maggiore rispetto ai pazienti portatori di CVC (Figura 3).

Per quanto riguarda lo stato di salute espresso come carico di comorbidità al momento dell'inizio del trattamento sostitutivo, ad un indice di Charlson elevato corrisponde una sopravvivenza minore (log-rank test: p-value<0,0001).

Il modello di regressione di Cox conferma i risultati dell'analisi univariata (Tabella 1): le variabili età, tipo di nefropatia, tipo di accesso vascolare e indice di comorbidità hanno un'influenza significativa sulla sopravvivenza con un peso prevalente dell'età e della nefropatia di base (rispetto alle Glomerulonefriti primarie, le Glomerulonefriti secondarie tra le quali è compresa la diabetica presentano un rischio quasi tre volte superiore).

Figura 2: Kaplan Meier per nefropatia di base. Registro Veneto Dialisi e Trapianto - Periodo 2007-2010



Discussione

Il rischio di mortalità nei primi 3-12 mesi di trattamento dialitico rappresenta una sfida importante per i nefrologi. Il fenomeno è stato riscontrato in tutti i paesi aderenti allo studio osservazionale DOPPS (1), sia pure con marcate differenze tra gli stessi, determinate dalla differente presenza di vari fattori quali le caratteristiche dei pazienti,

il care nefrologico predialitico e le modalità del trattamento dialitico. Il rischio di mortalità a un anno nella coorte di incidenti veneta si situa tra i valori più bassi registrati in letteratura (1,2).

Figura 3: Kaplan Meier per tipologia di accesso dialitico. Registro Veneto Dialisi e Trapianto- Periodo 2007-2010

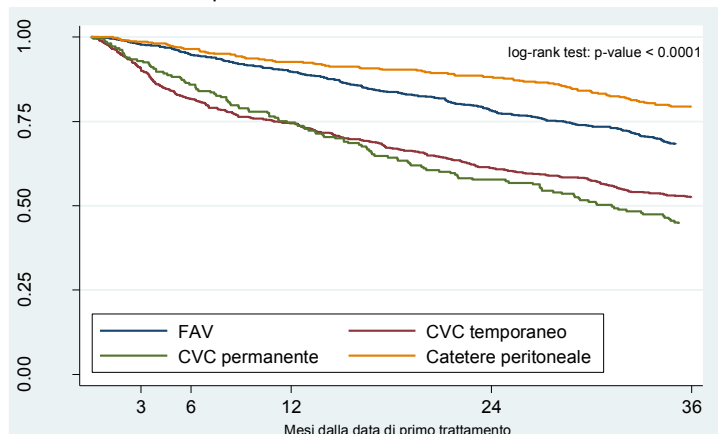


Tabella 1: Fattori di rischio di mortalità a tre anni dalla data di primo trattamento. Modello di regressione multivariato di Cox.

		N.	% decessi	HR*	(IC 95%)	P value
Sesso	Maschio	818	38.1	1,00‡		0.9466
	Femmina	1461	37.4	1.01	(0,86-1,16)	
Età in classi (anni)	<=30	88	8	0.33	(0,14-0,77)	<0,0001
	31-55	464	10.1	0.39	(0,27-0,57)	
	56-65	423	28.1	1,00‡		
	66-75	634	44.6	1.6	(1,27-2,01)	
	76-85	582	57.7	2.32	(1,85-2,91)	
	>85	88	67	2.9	(2,07-4,07)	
Nefropatia di base	Glomerulonefrite primit.	254	11.8	1,00‡		<0,0001
	Pielonefrite	104	29.8	1.66	(1,00-2,75)	
	Nefropatia familiare/ereditaria	178	11.2	1.1	(0,62-1,96)	
	Malattia vascolare	522	41.2	2.02	(1,37-2,98)	
	Glomerulonefrite second.	548	50.2	2.99	(2,03-4,39)	
	Sconosciuto/Non disponib	440	40.7	2.47	(1,67-3,66)	
	Altro	139	35.2	2.39	(1,50-3,79)	
Tipologia di accesso dialitico	FAV	796	31.8	1,00‡		<0,0001
	CVC temporaneo	743	47.6	1.75	(1,47-2,07)	
	CVC permanente	213	55.4	1.96	(1,56-2,46)	
	Catetere peritoneale	423	20.8	0.84	(0,65-1,09)	
Indice di comorbidi-tà di Charlson	Assenza di comorbidi-tà	969	24.9	1,00‡		<0,0001
	Bassa comorbidi-tà	1008	43	1.29	(1,07-1,54)	
	Alta comorbidi-tà	302	58.6	1.66	(1,33-2,07)	

‡ Categoria di riferimento

* HR e intervalli di confidenza aggiustati per tutte le variabili presenti nel modello

L'analisi univariata sull'intera coorte ha confermato il ruolo dei fattori predittivi di mortalità legati alle caratteristiche del paziente (età, nefropatia di base) già individuati nella popolazione dei prevalenti (5). Analogamente a quanto è emerso nello studio prospettico osservazionale Answer (6) anche il carico complessivo di comorbidi-tà gioca un ruolo nella sopravvivenza dei pazienti incidenti. Fra i fattori legati al trattamento sono risultati significativi la metodica dialitica e il tipo di accesso vascolare. In uno studio precedente (5) applicando il metodo del propensity score si è evidenziato come la differenza di sopravvivenza tra emodialisi e dialisi peritoneale è dovuta ad un bias di selezione dei pazienti che hanno uno stato di salute migliore quando avviati alla dialisi peritoneale. L'aumento del rischio di mortalità associato all'uso dei cateteri come accesso vascolare è in accordo con varie segnalazioni recenti della letteratura (6,7) ma andrà ricontrollato col metodo del propensity score in una casistica più numerosa. I risultati dell'analisi univariata sono stati confermati dalla regressione multivariata di Cox che ha mostrato come i fattori di rischio di mortalità di maggior peso siano quelli legati alle caratteristiche del paziente, l'età e il tipo di nefropatia di base. La letteratura è concorde che la principale causa di mortalità in emodialisi sia la patologia cardiovascolare: nel nostro studio essa è in percentuale il 33%, più bassa di quella segnalata dallo studio Answer, il 45% (6). In una indagine successiva verrà approfondita l'analisi delle patologie causa di mortalità e verrà indagato il ruolo del care nefrologico predialitico.

Bibliografia

- 1) Bruce M. Robinson et al: Worldwide, mortality risk is high soon after initiation of hemodialysis. *Kidney International advance online publication*, 26 June 2013; doi:10.1038/ki.2013.252
- 2) US Renal Data System, USRDS 2011 Annual Data Report: Atlas of Chronic Kidney Disease and End-Stage Renal Disease in the United States. National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases: Bethesda, MD, 2011
- 3) 2010 Report Nephron Clinical Practice Vol. 119, Suppl. 2, 2011, UK Renal Registry 2010, 13th Annual Report of the Renal Association, Caskey F, Dawnay A, Farrington K, Feest T, Fogarty D, Inward C, Tomson CRV, UK. Renal Registry, Bristol, UK.
- 4) Go AS, Chertow GM, Fan D, et al: Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization. *N Engl J Med* 2004; 351: 1296-1305.
- 5) Nordio M, Tessitore N, Feriani M et al: Scientific Committee of the Veneto Dialysis and Transplantation Registry: Mortality in the Veneto population on renal replacement therapy. *J Nephrology* 2013; 26(Suppl 20) : S23-S33
- 6) Risk Factors Associated with Cardiovascular Morbidity and Mortality in Spanish Incident Hemodialysis Patients: Two-Year Results from the ANSWER Study Xavier Cuevas et al.on behalf of all investigators from the ANSWER study *Blood Purif* 2012;33:21-29
- 7) Charmaine E. Lok and Robert Foley: Vascular Access Morbidity and Mortality: Trends of the Last Decade , *Clin J Am Soc Nephrol* 8: 1213-1219, 2013.

Per informazioni:

Veronica Casotto; Sistema Epidemiologico Regionale
veronica.casotto@regione.veneto.it
 Francesco Antonucci, Giorgio Donà; Registro Veneto Dialisi e Trapianto
francesco.antonucci@regione.veneto.it
giorgio.dona@regione.veneto.it