

Analisi dell'epidemiologia e della farmaco-utilizzazione dei pazienti affetti da trombocitopenia immune primaria in contesti italiani

Analysis of the epidemiology and pharmaco-utilization of patients affected by primary immune thrombocytopenia in Italian real-world settings

Valentina Perrone¹, Elisa Giacomini¹, Diego Sangiorgi¹, Margherita Andretta², Maria Laura Brunelli³, Rita Citraro⁴, Stefania Dell'Orco³, Gianluca Di Manno³, Maurizio Pastorello⁵, Sara Salzano⁶, Loredana Ubertazzo⁶, Luca Degli Esposti¹

Abstract

Introduzione. Attualmente sono poche le evidenze disponibili riguardanti l'epidemiologia e la gestione terapeutica dei pazienti con trombocitopenia immune primaria (ITP) in Italia. Gli obiettivi dello studio sono stati di stimare la prevalenza e l'incidenza della ITP e di valutare la farmaco-utilizzazione nei pazienti ITP trattati con corticosteroidi in contesti italiani di pratica clinica.

Metodi. L'analisi osservazionale e retrospettiva si è basata sui dati contenuti nei flussi amministrativi correnti per un totale di circa 9 milioni di assistibili. Durante il periodo di disponibilità dei dati (2009-2018), sono stati inclusi tutti i pazienti che dal 2010 presentavano: diagnosi per ITP identificata mediante esenzione o diagnosi di dimissione; oppure almeno una prescrizione per romiplostim/eltrombopag e

diagnosi di dimissione per trombocitopenie non specificate.

Risultati. Sono stati inclusi 2.869 pazienti con ITP. Il tasso di incidenza oscillava tra 30,1 (2016) e 42,3 (2011) nuovi casi/milione. Il tasso di prevalenza è aumentato da 11,5 (2010) a 170,4 (2017) casi/milione assistibili. La prevalenza al 1° gennaio 2019 era pari a 262 casi/milione di assistibili. Nei 1.883 pazienti trattati con corticosteroidi, il 67,7% dei cicli di trattamento aveva una durata >3 mesi. La durata mediana dei cicli con corticosteroidi era pari a 6,8 mesi.

Conclusioni. Lo studio ha fornito una stima del carico epidemiologico della patologia: i risultati hanno mostrato come l'incidenza, seppure con fluttuazioni, resti costante mentre la prevalenza aumenti negli anni. Sono stati osservati trattamenti con corticosteroidi protratti nel tempo; tali dati indicano una appropriatezza prescrittiva non ottimale, suggerendo la necessità di ottimizzare la gestione terapeutica della patologia nell'ottica anche di un efficientamento delle risorse sanitarie disponibili.

Keywords: appropriatezza prescrittiva, ITP, epidemiologia, real-world

English abstract

Introduction. Evidence on the epidemiology and management of patients with immune thrombocytopenia (ITP) in Italy are scarce. The study aims to estimate prevalence and incidence of ITP and to evaluate the pharmaco-utilization in ITP patients treated with corticosteroids in Italian settings of clinical practice.

Methods. A retrospective observational analysis was conducted based on data from administrative databases covering around 9 million health-assisted subjects. During the study period (2009-2018), all patients that, starting from 2010, had a diagnosis for ITP identified by: presence of active exemption code for ITP or discharge diagnosis for ITP

¹ CliCon S.r.l., Health, Economics & Outcomes Research, Bologna (IT)

² UOC Assistenza Farmaceutica Territoriale, Azienda ULSS 8 Berica, Vicenza

³ UOC Farmaceutica Territoriale, ASL Roma 6, Roma,

⁴ AZIENDA OSPEDALIERO-UNIVERSITARIA "Mater Domini", Catanzaro,

⁵ UOC Dipartimento Farmaceutico, Azienda Sanitaria Provinciale di Palermo

⁶ U.O.C. Farmacia Territoriale, ASL Roma 4, Civitavecchia (RM), Italy

Indirizzo per la corrispondenza:

Valentina Perrone

CliCon Srl, Health, Economics and Outcomes Research,

Via Murri, 9 - 40137 Bologna, Italy;

Phone +39(0)54438393 - Fax +39(0)544.212699

E-mail: valentina.perrone@clicon.it

or diagnosis for unspecified thrombocytopenia together with at least a prescription for romiplostim/eltrombopag were included.

Results. Overall, 2,869 ITP patients were included. Incidence rate fluctuated between 30,1 (2016) and 42,3 (2011) new cases/million health-assisted subjects per year. Prevalence rate increased from 11,5 (2010) to 170,4 (2017) cases/million health-assisted subjects. Prevalence at January 1st 2019 was estimated of 262 cases/million health-assisted subjects. Among the 1.883 patients prescribed with corticosteroids, 67,7% of the treatment cycles had a duration >3 months. Median duration of corticosteroid cycles was 6.8 months.

Conclusions. The study provided an estimate of the epidemiology of the disease: the results showed that the incidence, albeit with fluctuations, remains constant while the prevalence increases over the years. Long-time treatments with corticosteroids have been reported, indicating a non-optimal appropriate prescribing which suggests the need for strategies to optimize the therapeutic management of the disease and to improve the efficiency of health care resource utilization as well.

Introduzione

La trombocitopenia immune primaria (ITP) è una condizione ematologica rara caratterizzata da trombocitopenia isolata con una conta piastrinica inferiore a $100 \times 10^9/L$ in assenza di cause apparenti o patologie concomitanti che possano causare piastrinopenia (infettive, neoplastiche, infiammatorie) [1,2]. Come riportato nelle linee guida nazionali sia pediatriche (Associazione Italiana di Ematologia e Oncologia Pediatrica, AIEOP) [3] che riferite alla popolazione adulta [1], la diagnosi di ITP è principalmente una diagnosi di esclusione di altre cause, poiché non vi sono test diagnostici in grado di confermarla con accuratezza. La diagnosi viene eseguita mediante l'anamnesi del paziente, l'esame obiettivo, l'emocromo e la valutazione dell'esame dello striscio di sangue periferico. In particolare, l'analisi della storia clinica del paziente consente di valutare la diagnosi differenziale di trombocitopenia (ad esempio abuso di alcol, infezioni, farmaci, malattie del fegato e disturbi ematologici primari o altre comorbilità che possono aumentare il rischio di sanguinamenti), identificare ed escludere cause secondarie di ITP, valutare precedenti emorragie importanti, o una storia familiare di trombocitopenie o altri disordini ematologici [1,3]. Durante l'esame obiettivo, la presenza di una splenomegalia moderata o massiccia o sintomi quali febbre, perdita di peso, epatomegalia o linfadenopatia potrebbero indicare una patologia sottostante alternativa all'ITP [1]. Infine, l'emocromo e la valutazione dell'esame dello striscio di sangue periferico sono essenziali in fase di diagnosi di ITP per escludere altre condizioni ematologiche, tra cui trombocitopenia ereditaria o pseudotrombocitopenie [1,3].

L'incidenza dell'ITP ha un picco nella prima età pediatrica e nella fase adolescenziale, cui segue un costante incremen-

to nella popolazione adulta, in cui il tasso annuale di incidenza è stato stimato tra 1 e 6 casi per 100.000 abitanti, con un picco intorno ai 60 anni di età [2]. Mentre si assiste inizialmente ad una predominanza nel genere femminile, con l'avanzare dell'età l'incidenza risulta simile negli uomini e nelle donne [2,4].

Inizialmente nota come porpora trombocitopenica idiopatica, la terminologia è stata successivamente modificata al fine di riconoscere la natura immunitaria dell'ITP e l'eterogeneità della sintomatologia emorragica [5,6]. Sebbene le manifestazioni cliniche della patologia possono variare nei pazienti affetti, quella predominante è comunque rappresentata dal sanguinamento. Il paziente può essere asintomatico o arrivare, nelle forme più severe, ad avere emorragie gravi clinicamente rilevanti, come emorragie intracraniche che possono rivelarsi fatali [7]. I pazienti con ITP, soprattutto coloro che non riescono a mantenere una conta piastrinica $> 30 \times 10^9/L$ nonostante la terapia, incorrono in un rischio maggiore di morbilità e mortalità rispetto alla popolazione generale [5,8,9]. In base alla durata e alla persistenza dei sintomi, l'ITP è classificata in tre fasi [6]. L'ITP è definita di nuova insorgenza entro i 3 mesi dall'esordio; la fase "ITP persistente" si applica per definire il periodo compreso tra 3 e 12 mesi dalla diagnosi. Tale categoria include i pazienti che non raggiungono la remissione spontanea o che non mantengono la loro risposta dopo l'interruzione del trattamento tra 3 e 12 mesi dalla diagnosi. Le possibilità di remissioni spontanee sono ancora significative durante questo periodo, per cui è preferibile rinviare in questa fase la scelta di approcci terapeutici più aggressivi (come la splenectomia) [6]. Infine, l'ITP è definita "cronica" se la piastrinopenia persiste oltre un anno dalla diagnosi [6]. In questi pazienti la "remissione spontanea" è considerata un evento insolito o comunque di durata variabile ma non definitiva. In questa fase della malattia, in presenza di un elevato rischio emorragico o di un rilevante impatto della piastrinopenia sulla qualità di vita, sono pertanto riservati approcci farmacologici o chirurgici, come indicato di seguito [10]. La terapia viene generalmente riservata ai pazienti ITP sintomatici, allo scopo di prevenire gli eventi emorragici, e di raggiungere e mantenere una conta piastrinica compresa fra 20 e $30 \times 10^9/L$ [1,7]. In base alle linee guida internazionali recentemente aggiornate [1], i corticosteroidi rappresentano il trattamento di prima linea previsto per i pazienti adulti di nuova diagnosi, per una durata massima di 6-8 settimane. Nelle linee guida è riportato inoltre che trattamenti con corticosteroidi per lunghi periodi dovrebbero essere evitati poiché gli eventi avversi superano i benefici nel lungo termine, preferendo il passaggio ad una terapia successiva [1]. Nei pazienti non responsivi alla terapia o che non raggiungono la remissione completa, i trattamenti di seconda linea raccomandati riguardano gli agonisti orali dei recettori per la tromboietina (TPO-RA) [1,11] o i farmaci immunosoppressori [1], mentre la splenectomia rappresenta un'alternativa dopo almeno un anno dalla diagnosi [1]. Nonostante quanto rac-

comandato, è spesso osservato nella letteratura internazionale l'utilizzo prolungato dei corticosteroidi nei pazienti con ITP in pratica clinica [12,13], mentre in ambito italiano non risultano evidenze pubblicate.

Gli studi basati sui dati da database amministrativi rappresentano un supporto importante per generare evidenze riguardanti il reale percorso terapeutico dei pazienti. Tali studi "real world" consentono inoltre di comprendere al meglio la gestione assistenziale nella normale pratica clinica dei pazienti affetti da patologie rare. Per queste infatti la scarsa numerosità campionaria rappresenta spesso un ostacolo per gli studi clinici. I database amministrativi, contenenti i flussi informativi relativi alle prestazioni effettuate a carico del Servizio Sanitario Nazionale (SSN), rappresentano una fonte sempre più utilizzata ai fini della ricerca in ambito sanitario. Tali database si caratterizzano infatti per l'elevata disponibilità dei dati con aggiornamento periodico e consentono di delineare un profilo cronologico delle prestazioni erogate ad ogni singolo assistito, funzionale alla valutazione dei pattern di utilizzazione dei farmaci dispensati nella pratica clinica quotidiana [14,15]. In aggiunta, le informazioni riguardanti i percorsi terapeutici dei pazienti consentono di effettuare valutazioni di appropriatezza prescrittiva, ovvero di analizzare se l'utilizzo di un dato farmaco rientri all'interno delle indicazioni cliniche per le quali il farmaco è stato dimostrato essere efficace, e in generale all'interno delle indicazioni riportate nelle linee guida (anche in termini di dose e durata del trattamento).

L'obiettivo del presente studio è stato di valutare l'epidemiologia dei pazienti ITP in termini di prevalenza ed incidenza, e la farmaco-utilizzazione della terapia con corticosteroidi in scenari italiani di reale pratica clinica e comprendere se questa si discosti da quanto auspicato dalle linee guida.

Metodi

Fonte dei dati

I dati sono stati estratti dai flussi amministrativi correnti di 2 Regioni Italiane (Veneto e Calabria) e 3 Aziende Sanitarie Locali (ASL) (Roma 6, Roma 4 e Palermo), comprendendo un totale di circa 9 milioni di assistibili. Ad ogni soggetto è assegnato un codice univoco anonimo che consente di integrare le informazioni contenute nei vari database mediante *data-linkage*. In particolare, per l'elaborazione delle analisi del presente studio, sono stati utilizzati i seguenti database amministrativi: l'archivio anagrafe assistibili, per ottenere i dati riguardanti le caratteristiche demografiche (sesso, età) dei pazienti analizzati; i database dell'assistenza farmaceutica territoriale e farmaci ad erogazione diretta, da cui sono stati estratti i dati relativi ai trattamenti farmacologici erogati in regime di rimborsabilità da parte del SSN ai pazienti oggetto dello studio, tra cui il farmaco prescritto (individuato mediante codice Anatomical-Therapeutic-Chemical, ATC), il numero di confezioni prescritte e la data di prescrizione; il database "scheda di dimissione ospedaliera", all'interno del

quale è stata ricercata la presenza di diagnosi principale ed accessorie, codificate in accordo all'International Classification of Diseases, IX Revisione, Clinical Modification (ICD-9-CM), e la data di diagnosi; è stato interrogato inoltre l'archivio esenzioni per patologia, in cui sono riportate le codifiche relative alle esenzioni per patologia assegnate ai pazienti e la data di esenzione.

In ottemperanza alla normativa sulla *privacy* (GDPR 2016/679), ai soggetti incaricati del trattamento di tali dati ai fini dell'analisi non è stato fornito alcun dato dal quale fosse possibile risalire in modo diretto o indiretto all'identità del paziente. Tutti i risultati dell'analisi comprendono solo ed esclusivamente dati aggregati mai riconducibili al singolo assistibile. In ottemperanza alla normativa vigente in materia di conduzione di analisi osservazionali, il presente studio è stato notificato al Comitato Etico Locale delle Regioni (Veneto, Calabria) e delle ASL (Roma 6, Roma 4 e Palermo) partecipanti allo studio.

Disegno dello studio

È stata condotta un'analisi osservazionale retrospettiva di coorte. Il periodo di studio ha riguardato l'intero periodo di disponibilità dei dati per gli enti coinvolti (2009-2018). Al fine di garantire per tutti i pazienti almeno un anno di disponibilità del dato precedente l'inclusione nello studio, i pazienti sono stati arruolati a partire da gennaio 2010. I criteri di inclusione comprendono: diagnosi per ITP confermata dalla presenza del codice di esenzione RDG031 attivo o da diagnosi di dimissione con codice ICD-9-CM: 287.31; almeno una prescrizione per TPO-RA romiplostim (codice ATC: B02BX04) o eltrombopag (codice ATC: B02BX05) insieme ad una diagnosi di dimissione per trombocitopenia primaria non specificata (codice ICD-9-CM: 287.30), o altre trombocitopenie primarie (codice ICD-9-CM: 287.39) o trombocitopenia, non specificata (codice ICD-9-CM 287.5). non sono stati posti limiti di età per l'inclusione nello studio. Per l'elaborazione delle analisi epidemiologiche, la data di prima diagnosi o di esenzione nel periodo di studio è stata considerata come data indice. A causa della limitata disponibilità dei dati per l'anno 2009 e 2018, le analisi epidemiologiche stratificate per anno di studio sono state riportate per il periodo 2010-2017.

L'analisi di farmaco-utilizzazione ha riguardato i pazienti in trattamento con corticosteroidi (codice ATC: H02). Ogni ciclo è stato individuato in tutto il periodo di studio considerando una sospensione di almeno 3 mesi tra una prescrizione e la successiva. La durata del ciclo, espressa in numero di mesi, è stata definita come la differenza tra la data di ultima e prima prescrizione del ciclo aggiungendo i giorni coperti dal numero di unità posologiche dell'ultima prescrizione. La data di termine dell'ultimo ciclo di corticosteroide completato è stata identificata come la data indice. Il passaggio ad una terapia TPO-RA è stato valutato mediante la presenza di una prescrizione per TPO-RA durante il follow-up, in presenza o assenza di terapie corticosteroidi precedenti. Le caratteristiche demo-

grafiche quali sesso ed età sono state valutate alla data indice, mentre la presenza di ricoveri pregressi per ITP, e la presenza di comorbidità [*Charlson comorbidity index*, che assegna un punteggio per ogni patologia concomitante, e patologie quali asma/broncopneumopatia cronica ostruttiva (almeno una prescrizione per codici ATC R03), patologie reumatiche (almeno una prescrizione per codici ATC M01), diabete (almeno una prescrizione per codici ATC A10), tumori (diagnosi con codici ICD-9-CM: 140-239), ulcera peptica (almeno una prescrizione per codici ATC A02BC o diagnosi con codici ICD-9-CM:531-534) sono state analizzate nei 12 mesi precedenti alla data indice (periodo di caratterizzazione).

Analisi statistica

Le variabili continue vengono riportate come media \pm deviazione standard (ds) o mediana e range interquartile [IQR] ove necessario; le variabili categoriche vengono riportate come numero assoluto e percentuali.

Tutte le analisi sono state svolte utilizzando Stata 12.0 SE.

Risultati

Come mostrato in **Figura 1**, sono stati inclusi nello studio 2.869 pazienti con ITP, corrispondenti allo 0,03% del totale degli assistibili. L'analisi dell'incidenza (**Figura 2a, Tabella 1**) ha mostrato fluttuazioni negli anni, attestandosi in un range compreso tra 30,1 (2016) e 42,3 (2011) nuovi casi all'anno per milione di assistibili. Nella popolazione maschile, l'incidenza di ITP è risultata oscillare tra 30,5 nuovi casi nel 2016 e 39,1 nuovi casi nel 2011 per milione di assistibili, mentre in quella femminile è risultata variare nel range tra 29,8 (2016) e 45,3 (2011) nuovi pazienti per milione di assistibili. Il tasso di incidenza nel periodo di studio 2010-2017

è risultato pari a 34,8 nuovi casi all'anno per milione di assistibili. La prevalenza di ITP al 1° gennaio 2019 è stata stimata di 262 casi per milione di assistibili, con una prevalenza maggiore a carico del sesso femminile (283,9 vs 239,1 nella popolazione maschile). Riguardo al periodo 2010-2017, è stato osservato un andamento crescente del tasso di prevalenza nel corso degli anni, passando da 11,5 nel 2010 a 170,4 casi nel 2017 per milione di assistibili (**Figura 2b, Tabella 1**). Il medesimo incremento è stato osservato sia nella popolazione maschile, la cui prevalenza è aumentata da 12 casi (2010) a 152 casi (2019) per milione di assistibili, sia nella popolazione femminile (prevalenza in crescita da 11 casi nel 2010 a 188 nel 2017 per milione di assistibili).

Le analisi di farmaco-utilizzazione sono state condotte sui 1.883 pazienti (65,6% della popolazione inclusa) in trattamento con corticosteroidi (Figura 1). Come mostrato in **Tabella 2**, l'età media era pari a 49,9 anni, e il 45,8% dei pazienti era di sesso maschile. Circa il 41,5% dei pazienti presentava un ricovero correlato all'ITP nel periodo precedente all'inclusione. Il Charlson Index pari a 1,1 delineava un profilo lieve di comorbidità. Tra le patologie concomitanti, le più frequenti erano rappresentate da patologie asmatiche (28,9%) seguite da quelle reumatiche (24,1%), dalla presenza di diabete (12,7%), tumori (11,1%) e ulcera peptica (6,5%).

Come mostrato in **Figura 3**, la quota di pazienti trattata con corticosteroidi era pari al 62,2% nelle aree del nord, al 54,4% nelle aree di centro e al 70,6% nelle aree del sud. La quota di pazienti con almeno un ciclo della durata superiore di 3 mesi nel totale del campione in studio è risultata essere del 46,1% (range compreso tra 41-50,3% per area geografica), mentre circa il 67,7% dei cicli osservati ha mostrato una durata superiore ai 3 mesi.

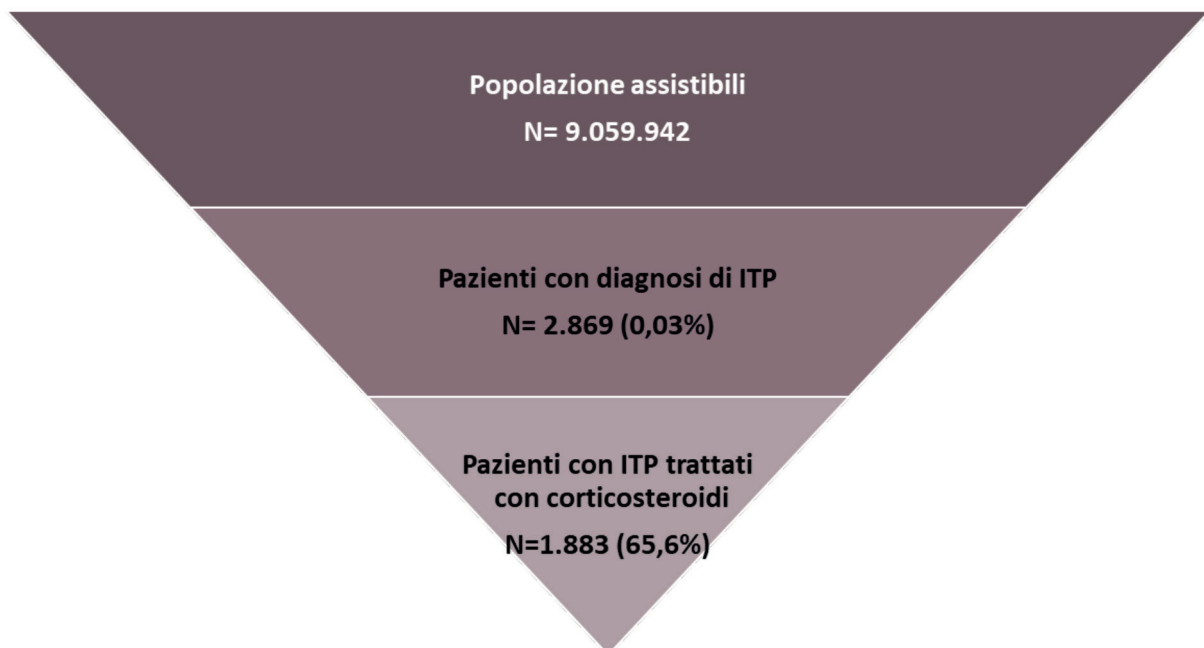


Figura 1: Flow-chart della popolazione inclusa

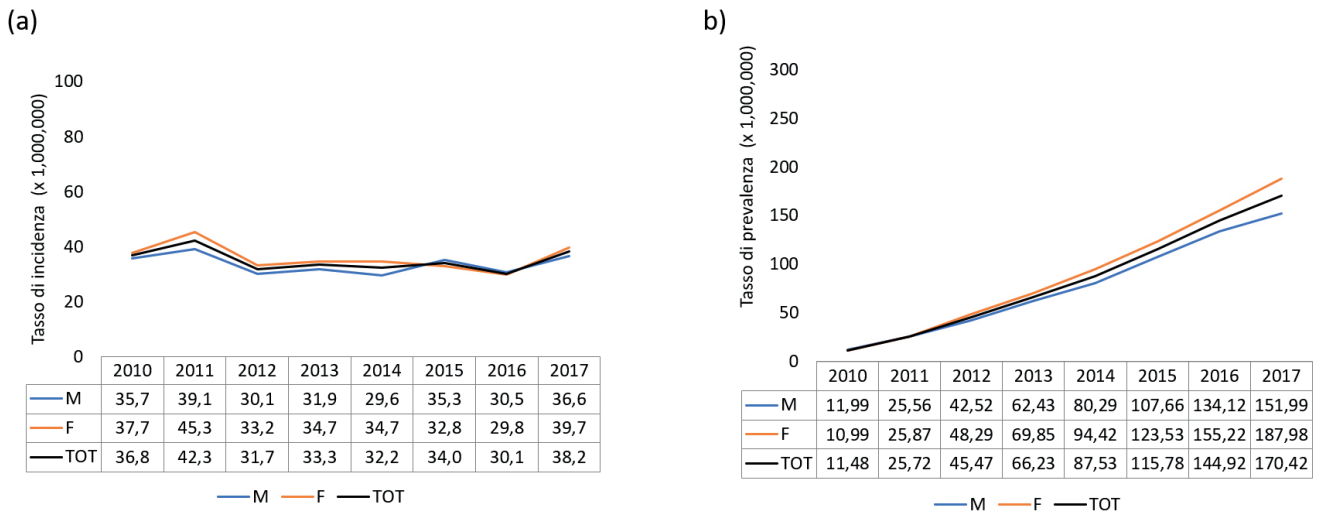


Figura 2: Tassi di incidenza (a) e prevalenza (b) dei pazienti ITP nel campione di assistibili in esame stratificati per genere e anno di studio

Tabella 1. Numero di pazienti incidenti e prevalenti

		2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017
INCIDENZA	Maschi	158	173	133	141	131	156	135	162
	Femmine	175	210	154	161	161	152	138	184
	Totale	333	383	287	302	292	308	273	346
PREVALENZA	Maschi	53	113	188	276	355	476	593	672
	Femmine	51	120	224	324	438	573	720	872
	Totale	104	233	412	600	793	1049	1313	1544

Tabella 2. Caratteristiche demografiche e cliniche dei pazienti inclusi nell'analisi di farmaco-utilizzazione (N=1,883)

	Pazienti inclusi nell'analisi di farmaco-utilizzazione
n	1.883
Età (media, SD)	49,9 (26,7)
- 0-9 (n, %)	211 (11,2)
- 10-19 (n, %)	145 (7,7)
- 20-29 (n, %)	136 (7,2)
- 30-39 (n, %)	164 (8,7)
- 40-49 (n, %)	186 (9,9)
- 50-59 (n, %)	190 (10,1)
- 60-69 (n, %)	274 (14,6)
- 70-79 (n, %)	327 (17,4)
- 80+ (n, %)	250 (13,3)
Maschi (n, %)	862 (45,8)
Pregresso ricovero ITP (n, %)	781 (41,5)
Charlson index (media, SD)	1,1 (1,5)
Patologie più frequenti:	
- Asma/BPCO (n, %)	544 (28,9)
- Patologie reumatiche (n, %)	454 (24,1)
- Diabete (n, %)	239 (12,7)
- Tumori (n, %)	209 (11,1)
- Ulcera peptica (n, %)	123 (6,5)

La durata mediana dei cicli di terapia con corticosteroidi era pari a 6,8 mesi nei pazienti trattati: in particolare, si è passati da una mediana di 0,7 mesi per il primo ciclo ad una di 13,6 mesi dal sesto ciclo in poi. Come si evince dalla **Figura 4** solo il 32,4% dei cicli effettuati dai pazienti inclusi aveva una durata di terapia di massimo 3 mesi mentre il 17,2% aveva una durata da 4 a 6 mesi e il 24,9% da 7 a 12 mesi. La quota di cicli di trattamento con corticosteroidi oltre l'anno era pari al 25,5%.

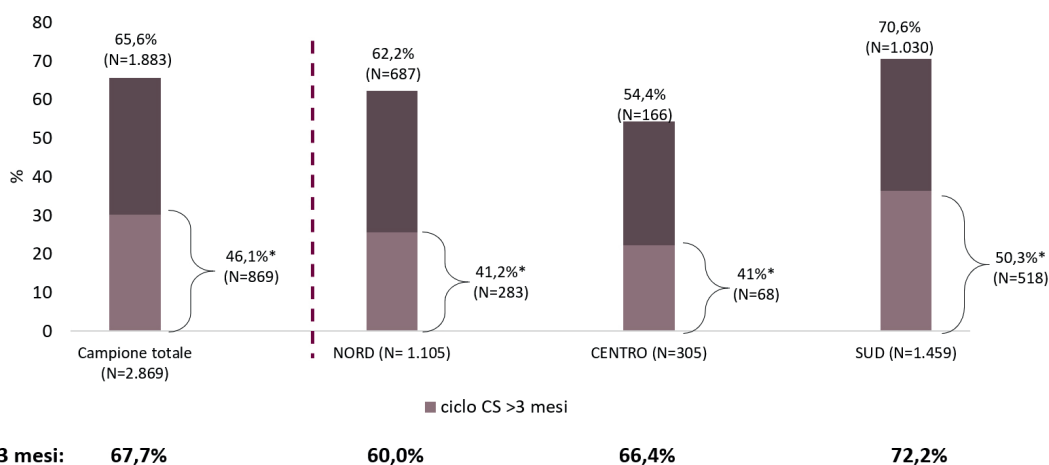
Come riportato in **Tabella 3**, a fronte di un maggior numero di pazienti in trattamento con corticosteroidi in età pediatrica, andando avanti con l'età si assiste ad un crescente passaggio al TPO-RA. Oltre la metà (56,5%) dei pazienti con TPO-RA avevano un pregresso ricovero ITP, che è stato riscontrato nel 39% circa dei pazienti che restano in trattamento con corticosteroidi. Riguardo alle patologie più frequenti, i pazienti trattati con TPO-RA hanno mostrato tendenzialmente una frequenza maggiore di diabete (19,6%) e di tumori (18,1%).

Discussione

Nel corso degli anni lo scenario terapeutico dell'ITP è cambiato radicalmente. Osservare i pazienti in contesti di prati-

Tabella 3. Caratteristiche demografiche e cliniche dei pazienti in trattamento con corticosteroidi e dei pazienti con passaggio a TPO-RA

	Pazienti in trattamento con corticosteroidi	Pazienti con passaggio a TPO-RA
n	1.706	331
Età (media, SD)	49,2 (27,1)	58,5 (20,2)
- 0-9 (n, %)	207 (12,1)	6 (1,8)
- 10-19 (n, %)	137 (8,0)	13 (3,9)
- 20-29 (n, %)	126 (7,4)	18 (5,4)
- 30-39 (n, %)	150 (8,8)	23 (6,9)
- 40-49 (n, %)	162 (9,5)	37 (11,2)
- 50-59 (n, %)	165 (9,7)	53 (16,0)
- 60-69 (n, %)	242 (14,2)	66 (19,9)
- 70-79 (n, %)	290 (17,0)	68 (20,5)
- 80+ (n, %)	227 (13,3)	47 (14,2)
Maschi (n, %)	780 (45,7)	144 (43,5)
Progresso ricovero ITP (n, %)	664 (38,9)	187 (56,5)
Charlson index (media, SD)	1,1 (1,5)	1,2 (1,4)
Patologie più frequenti:		
- Asma/BPCO (n, %)	504 (29,5)	73 (22,1)
- Patologie reumatiche (n, %)	421 (24,7)	68 (20,5)
- Diabete (n, %)	206 (12,1)	65 (19,6)
- Tumori (n, %)	172 (10,1)	60 (18,1)
- Ulcera peptica (n, %)	107 (6,3)	28 (8,5)

**Figura 3.** Percentuale di pazienti in trattamento con corticosteroidi stratificata per area geografica

*la percentuale si riferisce alla quota di pazienti in trattamento con corticosteroidi con almeno un ciclo della durata superiore ai 3 mesi. Abbreviazioni: CS, corticosteroidi

ca clinica offre la possibilità di valutare sia l'impatto della malattia al livello di salute pubblica (mediante analisi epidemiologiche), sia di valutare la gestione terapeutica "reale" dei pazienti in *setting* non controllati (mediante analisi di farmaco-utilizzazione). La gestione delle malattie rare richiede un'organizzazione assistenziale fortemente individualizzata da parte dei servizi sanitari, che devono riuscire a soddisfare i bisogni di una popolazione fragile e al contempo numericamente ridotta. Una delle maggiori difficoltà nello studio delle patologie rare è rappresentata infatti

dall'esiguo numero di pazienti affetti che rappresenta un fattore limitante anche per valutazioni epidemiologiche. In questo contesto, l'*evidence based healthcare* consente di osservare un campione ampio della popolazione, e può fornire indicazioni per valutare e migliorare la qualità assistenziale dei pazienti. Attualmente sono poche le evidenze disponibili per l'Italia riguardanti l'epidemiologia dell'ITP in ambito nazionale, mentre studi *real-world* relativi ai percorsi terapeutici dei pazienti affetti sono maggiormente focalizzati sulla popolazione pediatrica [16] o anziana [17,18]. Lo

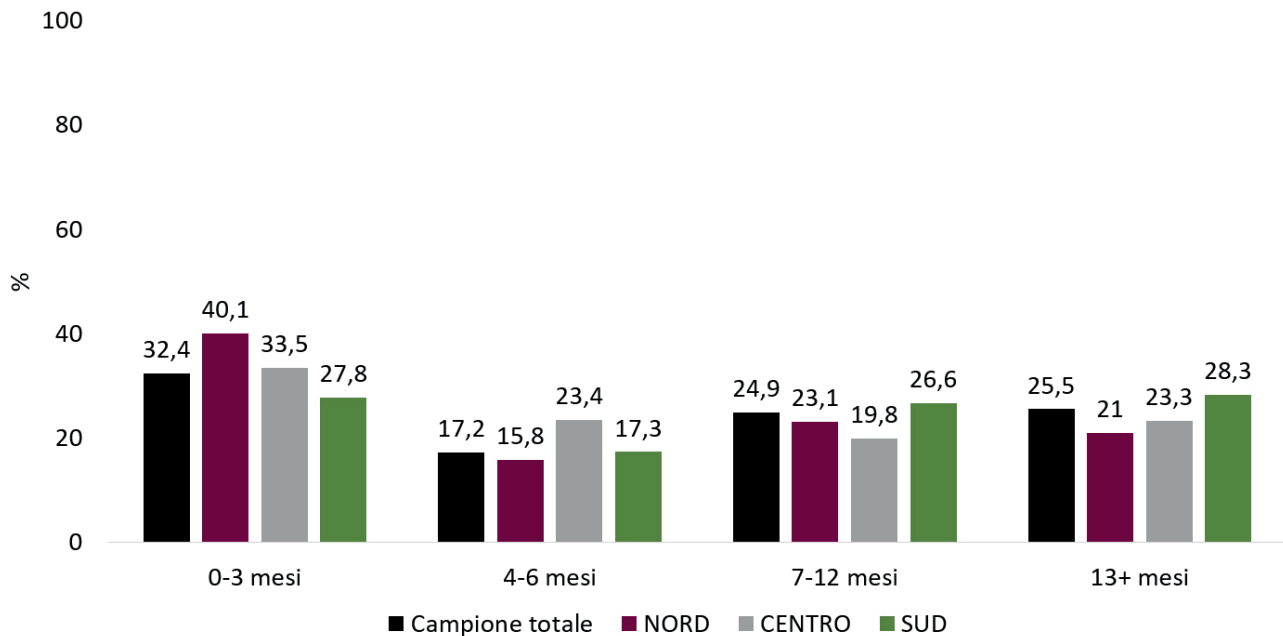


Figura 4: Distribuzione dei cicli in base alla durata della terapia con corticosteroidi e per area geografica

studio qui presentato ha proposto una stima epidemiologica aggiornata della diagnosi di ITP relativa a tutta la popolazione senza restrizioni di età, e ha indagato la farmaco-utilizzazione, con particolare riferimento alla terapia corticosteroidi, dei pazienti in contesti di reale pratica clinica.

L'incidenza stimata nel presente studio è risultata di poco superiore rispetto ad una precedente analisi retrospettiva condotta in Italia, basata sui database amministrativi in un unico centro ospedaliero, in cui è stata calcolata una incidenza di ITP primaria pari a 2,6 casi per 100.000 abitanti [19]. Il dato emerso dal nostro studio rientra nell'intervallo delle incidenze osservate in contesti internazionali, in cui si osservano range tra i 2,9 e i 3,9 casi per 100.000 abitanti [20,21]. Attualmente non sono disponibili in letteratura dati italiani sulla prevalenza dell'ITP [22]; le nostre stime rientrano nel range di 200-400 pazienti per milione riportato dall'osservatorio delle malattie rare [23]. Dall'analisi epidemiologica si evince inoltre che, mentre l'incidenza resta costante negli anni, seppure con delle oscillazioni, la prevalenza tende ad aumentare nel corso degli anni. I risultati osservati sono dunque in linea con le evidenze ad oggi disponibili in letteratura, suggerendo come i database amministrativi possano rappresentare uno strumento utile per valutazioni epidemiologiche dell'ITP.

Le caratteristiche demografiche dei pazienti in terapia con corticosteroidi sono risultate coerenti con la letteratura [2,4], con una percentuale maggiore di pazienti dopo i 60 anni e nella prima decade di età. L'analisi sul profilo di comorbidità ha mostrato come l'11% dei pazienti abbia avuto una diagnosi per tumore, e il 6,5% una diagnosi di ulcera peptica: tali risultati sono in accordo con lo studio condotto

da Galdarossa et al [19], in cui l'11% e il 7,6% dei pazienti identificati mediante diagnosi di ITP presentava una diagnosi secondaria rispettivamente per neoplasie e patologie del sistema gastrointestinale.

Dei pazienti trattati con corticosteroidi, il 40% presentava un pregresso ricovero per ITP, in linea con uno studio osservazionale basato su dati real-world, in cui il 60,7% dei pazienti identificati con ITP cronica non presentavano ospedalizzazioni precedenti l'inclusione [8]. L'analisi di farmaco-utilizzazione ha evidenziato un profilo di utilizzazione da cui si evince uno scostamento nella pratica clinica rispetto a quanto raccomandato dalle Linee Guida [1] riguardante l'uso protratto dei corticosteroidi. In quasi la metà dei pazienti analizzati la terapia con corticosteroidi si è protratta per oltre 3 mesi. Circa i due-terzi dei cicli di corticosteroidi presentavano una durata superiore ai 3 mesi, e di questi circa un quarto presentavano una durata oltre l'anno. In generale è stata riscontrata una durata mediana di oltre 6 mesi per ciclo di terapia. Al meglio delle nostre conoscenze, non risultano studi italiani in cui è stato valutato l'utilizzo dei corticosteroidi nei pazienti con ITP: il nostro studio si inserisce a supporto delle evidenze recentemente pubblicate nella letteratura internazionale che evidenziano un utilizzo prolungato [12] e ripetuto [24] degli steroidi nei pazienti ITP, sottolineando come questo trend sia diffuso anche in contesti italiani. In particolare, uno studio spagnolo ha evidenziato una durata della terapia con corticosteroidi superiore alle 6 settimane in oltre due terzi dei pazienti inclusi [13], mentre in uno studio tedesco circa un terzo dei pazienti inclusi era trattato con steroidi da oltre un anno [12]. Recentemente, il sovra-utilizzo delle terapie corticosteroidi a lungo termine sia nei pazienti in prima linea che in

seconda linea è stato osservato anche nei pazienti ITP in studi basati sui database americani, in cui viene suggerito di intraprendere azione volte a ridurre l'utilizzo per lunghi periodi di tali terapie [25].

Nonostante vi sia un numero crescente di studi volti a confrontare le diverse strategie di somministrazione di corticosteroidi in termini di dose e durata per valutare i risultati a lungo termine, come ad esempio la somministrazione di un dosaggio maggiore in un intervallo ristretto di tempo *versus* dosaggi inferiori per periodi prolungati, ad oggi non vi sono evidenze definitive a supporto di una strategia rispetto all'altra [26]. Tuttavia, diversi studi incentrati sulla prospettiva dei pazienti con ITP hanno documentato che gli effetti del trattamento con corticosteroidi, tra cui insonnia, nervosismo, aumento di peso, gonfiore del viso incidono negativamente sulla qualità della vita dei pazienti, [27,28]. In aggiunta, anche i pazienti che hanno interrotto la terapia da meno di 6 mesi continuano a riferire sintomi correlati all'uso dei corticosteroidi [27]. Inoltre, l'esposizione ai corticosteroidi è stata correlata con il verificarsi di infezioni gravi negli adulti con ITP primaria che ricevevano trattamenti indicati per la patologia [29]. Di conseguenza, il *trend* di appropriatezza prescrittiva non ottimale riscontrato nel nostro studio e correlato all'uso dei corticosteroidi potrebbe comportare un utilizzo maggiore delle risorse sanitarie e dei relativi costi inerenti a carico del SSN.

I dati del nostro studio devono essere contestualizzati tenendo conto dell'ampio arco temporale di osservazione e delle linee guida in uso durante il periodo di studio [30], e dell'evolversi delle opzioni terapeutiche disponibili: ad esempio, le terapie TPO-RA sono state introdotte in Italia tra il 2010 e il 2012 [11]. Tali trattamenti, precedentemente considerati come terapia di terza linea dopo la splenectomia o sostitutivi ad essa in caso di controindicazione, sono attualmente indicati come seconda linea di trattamento [1].

Limiti dello studio

I risultati ottenuti dalla presente analisi devono essere interpretati alla luce di alcuni limiti, dovuti alla natura osservazionale dello studio basato sui database amministrativi. In primo luogo, un limite è rappresentato dalla mancanza di informazioni cliniche riguardanti la severità e lo stato della patologia, e altri possibili confondenti che potrebbero aver influenzato i risultati. In secondo luogo, la presenza concomitante di prescrizioni di TPO-RA e di diagnosi di trombocitopenia è stata utilizzata come proxy di diagnosi, per cui i dati epidemiologici potrebbero risultare sovrastimati. Infine, dai database amministrativi non è possibile identificare le motivazioni che portano al cambio di terapia, o inerenti alla durata dei cicli di trattamento, che potrebbero essere dovuti a differenti strategie terapeutiche.

Conclusioni

In conclusione, il presente studio ha mostrato come l'utilizzo dei database amministrativi potrebbe rappresentare una fonte

validata di dati per condurre analisi epidemiologiche. La valutazione della farmaco-utilizzazione ha permesso di osservare i reali percorsi terapeutici dei pazienti con ITP trattati con corticosteroidi. I dati emersi hanno rilevato una tendenza di appropriatezza prescrittiva non ottimale relativa alla protratta permanenza dei pazienti in terapia steroidea, e potrebbero fornire strumenti utili per implementare azioni mirate ad ottimizzare la gestione della patologia e l'utilizzo più appropriato delle opzioni terapeutiche attualmente disponibili, alla luce anche delle indicazioni riportate nell'aggiornamento delle linee guida. Di conseguenza, una migliore appropriatezza prescrittiva si potrebbe tradurre sia in un miglioramento dello stato di salute del paziente e degli esiti clinici, sia anche conseguentemente in un miglioramento degli esiti economici con un minor ricorso alle risorse sanitarie disponibili, in un'ottica di ottimizzazione del consumo di tali risorse.

Finanziamento: Novartis Farma SpA ha acquistato il report dello studio utilizzato per la stesura del manoscritto. Le opinioni qui espresse sono quelle degli autori e non necessariamente quelle dei finanziatori. L'accordo siglato da Clicon S.r.l. e Novartis non crea alcuna entità, joint venture o relazioni simili tra le parti. Clicon S.r.l. è una società indipendente. Né CliCon S.r.l. né i loro rappresentanti sono dipendenti da Novartis per nessun fine. La stesura del presente manoscritto è stata finanziata da Novartis Farma SpA.

Conflitto di interesse: gli autori non hanno conflitti di interesse.

Bibliografia

1. Provan D, Arnold DM, Bussel JB, Chong BH, Cooper N, Gernsheimer T, et al. Updated international consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia. *Blood Advances*. 2019 26;3(22):3780–817.
2. Pietras NM, Pearson-Shaver AL. Immune Thrombocytopenic Purpura (ITP). In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020 [cited 2020 Oct 8]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK562282/>
3. De Mattia D, Jankovic M, Arrighini A, Giordano P, Menichelli A, Mori P, et al. Acute childhood idiopathic thrombocytopenic purpura: AIEOP consensus guidelines for diagnosis and treatment. *Haematologica*. 2000;85:5.
4. Terrell DR, Beebe LA, Vesely SK, Neas BR, Segal JB, George JN. The incidence of immune thrombocytopenic purpura in children and adults: A critical review of published reports. *American Journal of Hematology*. 2010;85(3):174–80.
5. Kistangari G, McCrae KR. Immune Thrombocytopenia. *Hematology/Oncology Clinics of North America*. 2013 Jun 1;27(3):495–520.
6. Rodeghiero F, Stasi R, Gernsheimer T, Michel M, Provan D, Arnold DM, et al. Standardization of terminology, definitions and outcome criteria in immune thrombocytopenic purpura of adults and children: report from an international working group. *Blood*. 2009 Mar 12;113(11):2386–93.
7. Samson M, Fraser W, Lebowitz D. Treatments for Primary Immune Thrombocytopenia: A Review. *Cureus*. 2019 Oct 6;11(10):e5849.

8. Nørgaard M, Jensen AØ, Engebjerg MC, Farkas DK, Thomsen RW, Cha S, et al. Long-term clinical outcomes of patients with primary chronic immune thrombocytopenia: a Danish population-based cohort study. *Blood*. 2011 Mar 31;117(13):3514–20.
9. Portielje JE, Westendorp RG, Kluin-Nelemans HC, Brand A. Morbidity and mortality in adults with idiopathic thrombocytopenic purpura. *Blood*. 2001 May 1;97(9):2549–54.
10. Rodeghiero F. La piastrinopenia immune (ITP) [Internet]. [cited 2021 Apr 28]. Available from: <https://www.ematologiainprogress.it/la-piastrinopenia-immune-ity/>
11. Mazza P, Minoia C, Melpignano A, Polimeno G, Cascavilla N, Di Renzo N, et al. The use of thrombopoietin-receptor agonists (TPO-RAs) in immune thrombocytopenia (ITP): a “real life” retrospective multicenter experience of the Rete Ematologica Pugliese (REP). *Ann Hematol*. 2016 Jan 1;95(2):239–44.
12. Kubasch AS, Kisor J, Heßling J, Schulz H, Hurtz H-J, Klausmann M, et al. Disease management of patients with immune thrombocytopenia—results of a representative retrospective survey in Germany. *Ann Hematol*. 2020 Sep;99(9):2085–93.
13. Palau J, Sancho E, Herrera M, Sánchez S, Mingot ME, Upegui RI, et al. Characteristics and management of primary and other immune thrombocytopenias: Spanish registry study. *Hematology*. 2017 Sep 14;22(8):484–92.
14. Mazzali C, Duca P. Use of administrative data in healthcare research. *Intern Emerg Med*. 2015 Jun;10(4):517–24.
15. Corrao G. Towards the rational use of Healthcare Utilization Databases for generating real-world evidence new challenges and proposals. *Epidemiology, Biostatistics and Public Health* [Internet]. 2014 Sep 19 [cited 2020 Mar 27];(Authors’ Manuscripts). Available from: <http://doi.org/10.2427/10328>
16. Parodi E, Russo G, Farruggia P, Notarangelo LD, Giraud MT, Nardi M, et al. Management strategies for newly diagnosed immune thrombocytopenia in Italian AIEOP Centres: do we over-treat? Data from a multicentre, prospective cohort study. *Blood Transfus*. 2020 Sep;18(5):396–405.
17. Palandri F, Santoro C, Carpenedo M, Cantoni S, Barcellini W, Carli G, et al. Management of elderly patients with immune thrombocytopenia: Real-world evidence from 451 patients older than 60 years. *Thromb Res*. 2020 Jan;185:88–95.
18. Palandri F, Rossi E, Bartoletti D, Ferretti A, Ruggeri M, Lucchini E, et al. Real-world use of thrombopoietin receptor agonists in elderly patients with primary immune thrombocytopenia. *Blood*. 2021 Apr 22;
19. Galdarossa M, Vianello F, Tezza F, Allemand E, Treleani M, Scarparo P, et al. Epidemiology of primary and secondary thrombocytopenia: first analysis of an administrative database in a major Italian institution. *Blood Coagulation & Fibrinolysis: An International Journal in Haemostasis and Thrombosis*. 2012 Jun;23(4):271–7.
20. Moulis G, Palmaro A, Montastruc J-L, Godeau B, Lapeyre-Mestre M, Sailler L. Epidemiology of incident immune thrombocytopenia: a nationwide population-based study in France. *Blood*. 2014 Nov 20;124(22):3308–15.
21. Schoonen WM, Kucera G, Coalsen J, Li L, Rutstein M, Mowat F, et al. Epidemiology of immune thrombocytopenic purpura in the General Practice Research Database. *British Journal of Haematology*. 2009 Apr;145(2):235–44.
22. Bibbò S, Fozza C, Pes GM, Rojas R, Manetti R, Dore MP. Increased Frequency of Immune Thrombocytopenic Purpura in Coeliac Disease and Vice Versa: A Prospective Observational Study. *Gastroenterol Res Pract* [Internet]. 2018 Apr 23 [cited 2020 Oct 9];2018. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5937450/>
23. Orzes E. Piastrinopenia immune, in avvio uno studio sulla gestione della malattia in Italia [Internet]. Osservatorio Malattie Rare. [cited 2020 Oct 9]. Available from: <https://www.osservatoriomalattie.it/malattie-rare/piastrinopenia-immune/13693-piastrinopenia-immune-in-avvio-uno-studio-sulla-gestione-della-malattia-in-italia>
24. Cooper N, Kruse A, Kruse C, Watson S, Morgan M, Provan D, et al. Immune thrombocytopenia (ITP) World Impact Survey (iWISH): Patient and physician perceptions of diagnosis, signs and symptoms, and treatment. *Am J Hematol*. 2021 Feb 1;96(2):188–98.
25. Cuker A, Tkacz J, Manjelievskaia, J, Haenig J, Maier J, Bussel JB. PF710 Long-term overuse of corticosteroids in the real-world treatment of patients with immune thrombocytopenia in the US explorys and marketscan databases [Internet]. EHA Library; Bussel J. Jun 14 2019; 266509; 2019 [cited 2021 Apr 29]. Available from: https://library.ehaweb.org/eha/2019/24th/266509/j.bussel-long-term-overuse-of-corticosteroids-in-the-real-world-treatment-of.html?f=menu%3D6%2Abrowseby%3D8%2Asortby%3D2%2Amedia%3D2%2Ace_id%3D1550%2Aot_id%3D20981
26. Neunert CE. Management of newly diagnosed immune thrombocytopenia: can we change outcomes? *Blood Adv*. 2017 Nov 14;1(24):2295–301.
27. Berti D, Moons P, Dobbels F, Deuson R, Janssens A, Degeest S. Impact of corticosteroid-related symptoms in patients with immune thrombocytopenic purpura: Results of a survey of 985 patients. *Clinical Therapeutics*. 2008 Aug;30(8):1540–52.
28. Mathias SD, Gao SK, Miller KL, Cella D, Snyder C, Turner R, et al. Impact of chronic Immune Thrombocytopenic Purpura (ITP) on health-related quality of life: a conceptual model starting with the patient perspective. *Health Qual Life Outcomes*. 2008;6(1):13.
29. Moulis G, Palmaro A, Sailler L, Lapeyre-Mestre M. Corticosteroid Risk Function of Severe Infection in Primary Immune Thrombocytopenia Adults. A Nationwide Nested Case-Control Study. Latus J, editor. *PLoS ONE*. 2015 Nov 11;10(11):e0142217.
30. Provan D, Stasi R, Newland AC, Blanchette VS, Bolton-Maggs P, Bussel JB, et al. International consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia. *Blood*. 2010 Jan 14;115(2):168–86.