

CLINICO ECONOMICS

ITALIAN ARTICLES ON OUTCOMES RESEARCH

Analisi real world della epidemiologia e della gestione terapeutica dei pazienti affetti da fibrosi polmonare idiopatica in un contesto di pratica clinica italiana





ClinicoEconomics è una rivista peer-reviewed di farmacoeconomia e di outcomes research sulle conseguenze economiche e di politica sanitaria di dispositivi medici e strategie farmacologiche. Obiettivo della Rivista è quello di pubblicare in modo rapido e conciso lavori sull'impatto clinico ed economico in tutte le principali aree terapeutiche, valutazioni in tema di sicurezza, di efficacia nella pratica clinica, di costo-efficacia, di costo-utilità e di costo-beneficio nell'uso sostenibile dei farmaci e dei dispositivi medici.

www.clinicoeconomics.eu

Editor in Chief

Giorgio L. Colombo

Associate Editors

Davide Croce
Luca Degli Esposti
Francesco S. Mennini

Project Assistant

M. Chiara Valentino

Editorial Board

Giacomo M. Bruno	Chiara Ottolini
Giorgio W. Canonica	Martino Recchia
Mauro Caruggi	Edgardo Somigliana
Stefano Carugo	Enrico Torre
Mauro De Rosa	Pierluigi Viale
Sergio Di Matteo	

Progetto grafico e impaginazione: newattitude comunicazione



CENTRO DI RICERCA | STUDI ANALISI VALUTAZIONI ECONOMICHE
Health Economics & Outcomes Research

www.savestudi.it

© S.A.V.E. S.r.l. 2023

Volume n. 18/2023Alla Pubblicazione peer-reviewed open access

ClinicoEconomics Italian Articles on Outcomes Research (Print ISSN 2282-8087; Online ISSN 2282-8095) è una rivista annuale pubblicata da S.A.V.E. Studi Analisi Valutazioni Economiche S.r.l. via G. Previati 74, 20149 Milano, Italia -www.clinicoeconomics.info

Registrazione del Tribunale di Milano n. 368 del 14/07/2011

Tutti i diritti sono riservati, compresi quelli di traduzione in altre lingue.

Nessuna parte di questa pubblicazione potrà essere riprodotta o trasmessa in qualsiasi forma o per mezzo di apparecchiature elettroniche o meccaniche, compresi la fotocopiatura, registrazione o sistemi di archiviazione di informazioni, senza il permesso scritto da parte di S.A.V.E. S.r.l.

Nota dell'Editore: nonostante la grande cura posta nel compilare e controllare il contenuto di questa pubblicazione, l'Editore non sarà tenuto responsabile di ogni eventuale utilizzo di questa pubblicazione nonché di eventuali errori, omissioni od inesattezze nella stessa.



This is an Open Access article which permits unrestricted non commercial use, provided the original work is properly cited.

Analisi real-world della epidemiologia e della gestione terapeutica dei pazienti affetti da fibrosi polmonare idiopatica in un contesto di pratica clinica italiana

Stefania Cerri¹ | Valentina Perrone² | Melania Leogrande² | Luca Degli Esposti²

¹ Centro per le Malattie Rare del Polmone, Azienda Ospedaliero-Universitaria di Modena – Policlinico, Modena

² CliCon s.r.l. Società Benefit Health, Economics & Outcomes Research, Bologna

Running Title

Fibrosi polmonare idiopatica in un contesto di reale pratica clinica italiana

ABSTRACT EN

BACKGROUND

Idiopathic pulmonary fibrosis (IPF) is often diagnosed late, resulting in delayed initiation of therapies able to slow disease progression and decline in lung function.

OBJECTIVE

The study, conducted in a real Italian clinical practice setting, assessed the impact of the diagnostic interval of IPF on the clinical and economic burden of the disease, focusing on epidemiology, treatment pattern, causes of hospitalisation and healthcare consumptions (related to specialist services pre- and post-diagnosis).

METHODS

A retrospective analysis was performed on the administrative databases of a sample of healthcare institutions covering approximately 4.7 million patients. From January 2017 to June 2020, patients were included if they presented for IPF: ≥ 1 hospital discharge diagnosis and/or ≥ 1 prescription of the indicated drugs (pirfenidone and

ABSTRACT ITA

BACKGROUND

La fibrosi polmonare idiopatica (IPF) è spesso diagnosticata tardivamente, con conseguente ritardo nell'inizio di terapie in grado di rallentare la progressione di malattia e il declino della funzione polmonare.

OBIETTIVO

Lo studio, condotto in un setting di reale pratica clinica italiana, ha valutato l'impatto dell'intervallo diagnostico di IPF sul burden clinico ed economico della patologia, focalizzandosi su epidemiologia, pattern terapeutico, cause di ospedalizzazione e consumi sanitari (prestazioni specialistiche pre- e post-diagnosi).

METODI

È stata eseguita un'analisi retrospettiva sui database amministrativi di un campione di enti sanitari per circa 4,7 milioni di assistiti. Da gennaio 2017 a giugno 2020, sono stati inclusi i pazienti che presentavano per IPF: ≥ 1 diagnosi di dimissione ospedaliera e/o ≥ 1 prescrizione dei farma-

nintedanib) and/or active exemption code. The index-date corresponded to the time of detection of one of the criteria. The diagnostic interval was the interval from the onset of symptoms (using pneumonologist visits, instrumental/radiological tests and use of bronchodilators/ inhaled corticosteroids as proxies) to the diagnosis of IPF. The analysis of healthcare resource consumption considered outpatient specialist services in the period prior to diagnosis and during follow-up (survivors only).

RESULTS

In the sample, 859 patients were identified with IPF with mean age 72.3 years, 67.3% male, prevalence 23.1/100,000 and incidence 6.1/100,000 (year 2019). In the 684 patients with a symptom in the 2 years before diagnosis, the diagnostic interval was 16.5 months, in the 682 patients with a symptom in the 5 years before diagnosis, this interval was 42.0 months. The most frequent outpatient services were pneumonologist visits, both before (73.9%) and after (66.9%) the index date, followed by instrumental and radiological tests.

CONCLUSIONS

The present real-world data confirm that the diagnostic interval in IPF still remains an unsolved problem that deserves attention, due to the important impact on patients' clinical outcomes.

KEY WORDS

Diagnostic interval; idiopathic pulmonary fibrosis; nintedanib; pirfenidone; real-world evidence.

ci indicati (pirfenidone e nintedanib) e/o codice di esenzione attivo. La data-indice corrispondeva al momento del riscontro di uno dei criteri. L'intervallo diagnostico è stato definito come il tempo dalla manifestazione dei primi sintomi (utilizzando come proxy visita pneumologica, esami strumentali/radiologici e uso di broncodilatatori/corticosteroidi per via inalatoria) alla diagnosi di IPF. L'analisi dei consumi ha considerato le prestazioni specialistiche ambulatoriali nel periodo precedente la diagnosi e nel follow-up (solo pazienti vivi).

RISULTATI

Nel campione, sono stati identificati 859 pazienti con IPF con età media 72,3 anni, 67,3% di sesso maschile, prevalenza 23,1/100.000 e incidenza 6,1/100.000 (anno 2019). Nei 684 pazienti con un sintomo nei 2 anni precedenti la diagnosi, l'intervallo diagnostico stimato era di 16,5 mesi; nei 682 pazienti con un sintomo nei 5 anni precedenti la diagnosi, tale intervallo era 42,0 mesi. Le prestazioni più frequenti erano le visite pneumologiche sia prima (73,9%) sia dopo (66,9%) la data-indice, seguite da test strumentali e radiologici.

CONCLUSIONI

I presenti dati real-world confermano come l'intervallo diagnostico nella IPF resti ancora un problema su cui porre l'attenzione, per le importanti ricadute sull'outcome clinico dei pazienti.

PAROLE-CHIAVE

Fibrosi polmonare idiopatica; real-world evidence; nintedanib; pirfenidone; intervallo diagnostico.

INTRODUZIONE

La fibrosi polmonare idiopatica (IPF, *idiopathic pulmonary fibrosis*) è una patologia caratterizzata da fibrosi polmonare da causa sconosciuta, nella maggioranza dei casi con un decorso progressivo, peggioramento della dispnea e una prognosi infausta.^{1,2} Seppure sia stata inserita tra le malattie rare,^{3,4} la IPF è la forma più comune di polmonite interstiziale idiopatica.

I dati sull'epidemiologia della IPF sono spesso difforni a livello mondiale, in parte in ragione dei diversi approcci metodologici tra i vari studi, con una stima di incidenza e di prevalenza rispettivamente nei range di 0,09-1,30 e di 0,33-4,51 per 10.000 persone.⁵⁻⁸ In Italia esistono pochi studi epidemiologici della IPF sull'intero territorio nazionale, tuttavia dati real world prodotti utilizzando i database amministrativi di sistemi sanitari di singole regioni hanno riportato un'incidenza annuale media variabile da 2,3 a 5,3 casi per 100.000 abitanti tra il 2000 e il 2010 per la Lombardia,⁹ e pari a 9,8 casi per 100.000 abitanti tra 2014 e il 2019 nella regione Marche.¹⁰ La diagnosi è un percorso complesso con un approccio multidisciplinare (pneumologo, radiologo, anatomopatologo), e diversi passaggi sequenziali. Il sospetto clinico è indotto dalla presenza di dispnea e tosse secca cronica (>8 settimane) non altrimenti spiegabili, in pazienti che presentano fattori di rischio quali età >60 anni, sesso maschile e abitudine tabagica (attuale o pregressa). L'algoritmo diagnostico prevede anamnesi mirata, prove di funzionalità respiratoria con spirometria globale, misura della diffusione del monossido di carbonio, emogasanalisi arteriosa e test del cammino dei 6 minuti. La conferma della diagnosi si fonda sull'esecuzione di TC torace ad alta risoluzione (HRCT, *high-resolution chest tomography*), mentre secondo le nuove linee guida, la biopsia deve essere riservata soltanto ad alcuni casi specifici.^{11,12} Tuttavia, numerose evidenze indicano come ci sia molto spesso un ritardo diagnostico della IPF, in quanto i sintomi possono precedere la diagnosi di un periodo compreso tra 6 mesi e 2 anni, ma anche di oltre 3 anni.¹³⁻¹⁵

Una corretta e tempestiva diagnosi è cruciale anche in

ragione del severo profilo di comorbilità, spesso multiple, dei pazienti con IPF, con un impatto negativo sulla qualità di vita correlata alla salute, sui costi sanitari e sulla mortalità. I cluster di patologie concomitanti più comuni si collocano tra le aree dei disordini respiratori, cardiovascolari e metabolici.^{16,17}

I farmaci attualmente approvati per il trattamento della IPF sono il pirfenidone e il nintedanib grazie alla loro capacità di rallentare il declino della funzione polmonare e la progressione della malattia.¹⁸

Al momento, vi sono pochi studi di real world evidence (RWE) sulla IPF in Italia e condotti su singole regioni.^{9,10,19}

La presente analisi di RWE si focalizza sull'impatto del ritardo nella diagnosi di IPF e sul burden della patologia in termini epidemiologici e dei consumi di gestione. A tale scopo, i pazienti con IPF sono stati caratterizzati dal punto di vista epidemiologico, demografico, clinico, con particolare attenzione alla loro gestione clinico-terapeutica; sono stati inoltre valutati il pattern dei trattamenti, le cause di ospedalizzazione e i consumi sanitari in termini di prestazioni specialistiche prima e dopo la diagnosi di malattia.

METODI

FONTE DEI DATI

L'analisi, di natura osservazionale e retrospettiva, è stata eseguita mediante l'integrazione dei dati contenuti nei database amministrativi di un campione di enti sanitari afferenti alle regioni Veneto, Liguria, Lazio, Campania e Puglia, per un totale di circa 4,7 milioni di assistiti (età media 46 anni 49% di sesso maschile), distribuiti 28% al nord, 28% al centro, il 44% a sud. I database utilizzati sono stati: l'anagrafe assistiti per tracciare le caratteristiche demografiche dei pazienti inclusi; database farmaceutici quali assistenza farmaceutico territoriale e farmaci ad erogazione diretta da cui sono state recuperate le informazioni (tra cui il codice Anatomical-Therapeutic-Chemical, ATC) inerenti i farmaci erogati in regime di rimborso da parte del SSN; Schede di Dimissione Ospedaliera contenenti le informazioni

standardizzate che descrivono i ricoveri effettuati tra cui le diagnosi codificate mediante codici ICD-9-CM (Classificazione Internazionale delle Malattie 9^a revisione, Modifiche Cliniche) e i raggruppamenti omogenei di diagnosi (DRG, dall'inglese *diagnosis related group*); Specialistica Pubblica Ambulatoriale in cui sono riportati i dati riguardanti le visite specialistiche e test strumentali erogati in regime di convenzione con il SSN; archivio di esenzioni per patologia, in cui sono registrate le esenzioni per patologia assegnate ai pazienti.

In ottemperanza alla normativa sulla privacy (D.lgs. 196/03 e successive modificazioni, GDPR 2016/679) ai soggetti incaricati del trattamento dei 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 assistito. In ottemperanza alla normativa vigente in materia di conduzione di analisi osservazionali retrospettive, il progetto da cui sono state tratte queste analisi è stato notificato al Comitato Etico Locale di ogni Ente sanitario coinvolto: ASL Berica: Comitato Etico per le Sperimentazioni Cliniche (CESC) della Provincia di Vicenza (numero protocollo 1627, data approvazione 28/10/2020); ASL Napoli 3: Comitato Etico Inter-aziendale Campania Sud (numero protocollo 51, data approvazione 02/09/2020); ASL Roma 6: Comitato Etico "Lazio 2" (numero protocollo 0216084/2020, data approvazione 16/12/2020); ASL Roma 4: Comitato Etico "Lazio 1" (numero protocollo 1079/CE Lazio 1, data approvazione 23/09/2020); ASL Viterbo: Comitato Etico "Lazio 1" (numero protocollo 1080/CE Lazio 1, data approvazione 23/09/2020); ASL Foggia: Comitato etico interprovinciale Area I (numero protocollo 63/CE/20, data approvazione 3/12/2020); ASL Genova: Comitato Etico Regionale Liguria, (numero protocollo 0179046/2020, data approvazione 14/06/2021); ASL Taranto: Comitato Indipendente di Etica Medica (numero protocollo 48144, data approvazione 28/05/2021).

Sono stati inclusi nell'analisi tutti i pazienti che nel periodo compreso tra gennaio 2017 e giugno 2020 presentavano uno dei seguenti criteri:

- » almeno una diagnosi di dimissione da ricovero per IPF (ICD-9-CM 516.3);
- » e/o almeno una prescrizione per farmaci indicati nel trattamento dell'IPF quali pirfenidone (codice ATC L04AX05) o nintedanib (codice ATC L01EX09);
- » e/o codice di esenzione per IPF (RHG010).

I pazienti selezionati sulla base della sola ospedalizzazione per IPF (ovvero in assenza di esenzione o terapie) che presentavano ricoveri sequenziali per malattie interstiziali polmonari (identificate mediante i codici ICD-9-CM utilizzati da Harari et al.⁹) sono stati esclusi dall'analisi. Il momento del primo riscontro di almeno uno dei criteri durante il periodo di inclusione è stato definito come data indice.

ANALISI EPIDEMIOLOGICA

La prevalenza e l'incidenza riferite all'anno 2019 sono state valutate tenendo conto dell'intero periodo di disponibilità dei dati. La prevalenza è stata calcolata come il numero di pazienti già diagnosticati con IPF o di nuova diagnosi per 100.000 assistiti; l'incidenza è stata calcolata come il numero dei pazienti di nuova diagnosi IPF per 100.000 assistiti.

ANALISI LONGITUDINALE

Tutti i pazienti sono stati seguiti nell'anno successivo alla data indice (periodo di follow-up). Nel periodo di caratterizzazione, ovvero nell'anno precedente la data indice, sono state raccolte le variabili demografiche e cliniche dei pazienti con IPF inclusi. Durante entrambi i periodi, sono state analizzate e confrontate le 10 classi di farmaci (raggruppate in base al codice ATC di secondo livello) più frequentemente prescritte, le 10 più comuni cause di ricovero (raggruppate per categorie diagnostiche maggiori, MDC, *Major Diagnostic Category*) all'interno dei database. Sono state inoltre registrate le comorbidità polmonari, cardiovascolari e metaboliche (Tabella Supplementare S1) che sono quelle prevalentemente riscontrate nei pazienti con IPF.^{16,17}

DETERMINAZIONE DELL'INTERVALLO DIAGNOSTICO

Per valutare l'intervallo diagnostico in termini di tempo trascorso dalla manifestazione dei sintomi alla diagnosi di IPF, sono stati considerati i seguenti parametri prima della data indice come proxy della manifestazione dei sintomi:

- » visita specialistica pneumologica (codici 89.7, 89.01);
- » test del monossido di carbonio (DLCO, *diffusion lung CO*) per misurare la capacità di diffusione alveolo-capillare (codice 89.38.3);
- » spirometria: codice 89.37;
- » uso di broncodilatatori;
- » uso di corticosteroidi per via inalatoria (sintomi correlati alla malattia polmonare cronica, codice ATC R03);
- » radiografia del torace (codice 87.44.1);
- » HRCT (codice 87.41).

In ragione dell'ampia variabilità del ritardo diagnostico in letteratura,¹³⁻¹⁵ in questa analisi sono stati considerati due tempi, 5 o 2 anni prima della data indice.

ANALISI DELL'EROGAZIONE DI PRESTAZIONI SPECIALISTICHE AMBULATORIALI PER PAZIENTE PRIMA E DOPO LA DIAGNOSI DI IPF

Le percentuali di prestazioni specialistiche ambulatoriali, quali DLCO, spirometria, HRCT, visita specialistica pneumologica e radiografia toracica sono state analizzate nel periodo di caratterizzazione precedente la diagnosi di IPF e durante il follow-up sui soli pazienti vivi. Tali valutazioni si riferiscono ad uno sottogruppo di circa un milione di assistibili all'interno del campione di popolazione in analisi, in quanto presentavano i dati più completi nei database della Specialistica Pubblica Ambulatoriale.

ANALISI STATISTICA

Le variabili continue sono presentate come media \pm deviazione standard (DS), e le variabili categoriche come numeri e percentuali. I confronti tra variabili pre- e

post-data indice sono stati valutati con il test di McNemar. In conformità al "Codice in materia di protezione dei dati personali" (D. Lgs. 196/2003), se alcuni sottogruppi erano composti da meno di quattro pazienti, i dati non sono stati indicati (N.I.) per motivi di privacy, in quanto i risultati potrebbero essere riconducibili a singoli individui. Un confronto con un valore di $p < 0,05$ è stato considerato statisticamente significativo e tutte le analisi sono state eseguite utilizzando STATA SE, versione 17.0 (StataCorp LLC, College Station, TX, USA).

RISULTATI

EPIDEMIOLOGIA DELLA IPF

Le stime epidemiologiche hanno mostrato una prevalenza di IPF per l'anno 2019 pari a 23,1 casi per 100.000 assistiti, con un'incidenza di 6,1/100.000 assistiti ovvero pazienti con nuova diagnosi di IPF nel 2019 (Figura 1).

CARATTERISTICHE DEI PAZIENTI CON IPF

Le caratteristiche demografiche e cliniche dei pazienti con IPF sono riportate nella Tabella 1. Negli 859 pazienti con diagnosi di IPF, l'età media era di 72,3 anni e il 67,3% era di sesso maschile (Tabella 1A). Le comorbilità metaboliche erano le più rappresentate rispetto a quelle cardiovascolari e polmonari, essendo pari al 47,3% nel periodo precedente all'inclusione e al 43,5% dopo l'inclusione. Le percentuali di comorbilità cardiovascolari e

FIGURA 1

Prevalenza e incidenza di IPF per 100.000 abitanti nell'anno 2019 nella popolazione campione in analisi (N=4.700.000)

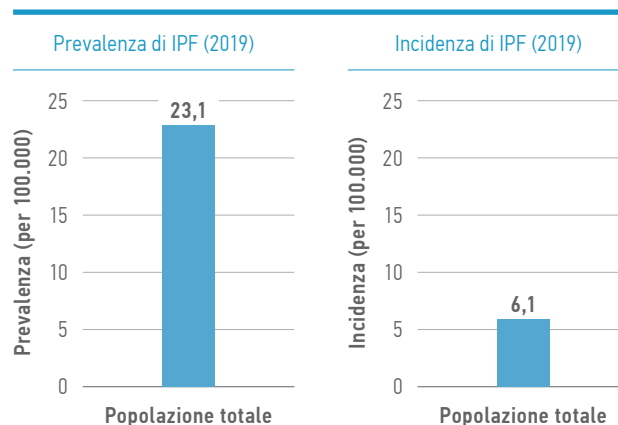


TABELLA 1

Caratteristiche demografiche (A) e cliniche (B) in termini di percentuali di comorbidità pre- e post-data indice dei pazienti con IPF. Le variabili continue sono presentate come media e deviazione standard, quelle categoriche come numero e percentuali

A. Pazienti con IPF (N=859)			
Età (anni), media ± DS			72,3 ± 11,5
Sesso maschile, n (%)			578 (67,3%)
Gruppi di età (anni), n (%)			
<55 anni			50 (5,8%)
55-59 anni			33 (3,8%)
60-64 anni			68 (7,9%)
65-69 anni			128 (14,9%)
70-74 anni			167 (19,4%)
75-79 anni			204 (23,7%)
80-84 anni			130 (15,1%)
≥85 anni			79 (9,2%)

B. Comorbidità			
	Caratterizzazione (pre-data indice)	Follow-up (post-data indice)	P*
Polmonari, n (%)	37 (4,3%)	57 (6,6%)	0,007
Cardiovascolari, n (%)	117 (13,6%)	191 (22,2%)	<0,001
Metaboliche, n (%)	406 (47,3%)	374 (43,5%)	0,002

*Le significatività risultanti dal confronto delle percentuali di comorbidità pre- vs post-data indice sono evidenziate in grassetto.

polmonari, seppure proporzionalmente inferiori rispetto a quelle metaboliche, mostravano però un trend significativamente in crescita dopo la data indice (Tabella 1B). In particolare, le complicanze polmonari sono state osservate con una frequenza del 4,3% durante periodo di caratterizzazione e del 6,6% durante il follow-up (p=0,007), mentre per quelle cardiovascolari la frequenza era pari al 13,6% nel periodo di caratterizzazione e al 22,2% durante il follow-up (<0,001) (Tabella 1B).

Degli 859 pazienti identificati, 478 (55,6%) avevano ricevuto trattamenti indicati per IPF (pirfenidone o nintedanib). I pazienti inclusi mediante il criterio di diagnosi di dimissione ospedaliera per IPF erano pari a 480 e di questi 126 (26,3%) era stato trattato, mentre tra i 176 pazienti identificati tramite un codice di esenzione attivo, i trattati erano 176 (77,5%), durante l'intero periodo di studio.

Tra i 478 pazienti trattati, 227 (47,5%) avevano ricevuto solo il trattamento, quindi sono stati selezionati per l'analisi unicamente sulla base del criterio di inclusione che prevedeva la presenza di almeno una prescrizione per pirfenidone o nintedanib (dunque senza ricovero e/o codice di esenzione). Allo scopo di avere una stima dei tempi medi intercorrenti tra diagnosi di IPF, rilascio del

codice di esenzione e inizio del trattamento, l'analisi è stata ristretta a 51 pazienti che presentavano contestualmente almeno un ricovero, un trattamento e un'esenzione attiva per IPF, ovvero coloro che soddisfacevano tutti e tre i criteri di inclusione. In questo sottogruppo, si è osservato un intervallo medio tra la diagnosi di IPF e il rilascio del codice di esenzione di 8,3 mesi, ed un intervallo medio tra il rilascio del codice di esenzione e l'inizio del trattamento di 5,8 mesi (dati non mostrati).

Come descritto in Tabella 2, al fine di valutare gli schemi di gestione e il percorso nei pazienti in base ai criteri utilizzati per l'identificazione della diagnosi (ovvero ricovero, farmaci ed esenzione), sono stati ricercati coloro che avevano solo ricovero, solo inizio di trattamento, solo rilascio di codice di esenzione e combinazioni di tali eventi con la relativa sequenza temporale. Durante tutto il periodo disponibile il 38,4% della popolazione inclusa (N=859) presentava unicamente un ricovero ospedaliero e il 26,4% solo un inizio di trattamento. Inoltre, poiché 27 pazienti sono risultati con il solo codice di esenzione, è stato valutato se questo modello di gestione potesse essere legato alla disponibilità dei dati. Quasi il 50% di essi (N=13) è stato identificato tra i dipartimenti sanitari senza dati disponibili

TABELLA 2

Schemi più frequenti per la gestione dei pazienti con IPF. I dati sono presentati come numero e percentuale in parentesi

Modelli più frequenti	Pazienti con IPF (N=859)
Ricovero ospedaliero per IPF	330 (38,4%)
Inizio del trattamento	227 (26,4%)
Inizio del trattamento → Rilascio del codice di esenzione	64 (7,5%)
Rilascio del codice di esenzione → Inizio del trattamento	61 (7,1%)
Ricovero ospedaliero per IPF → Inizio del trattamento	50 (5,8%)
Rilascio del codice di esenzione	27 (3,1%)
Inizio del trattamento → Ricovero ospedaliero per IPF	25 (2,9%)
Ricovero ospedaliero per IPF → Rilascio del codice di esenzione	20 (2,3%)
Ricovero ospedaliero per IPF → Rilascio del codice di esenzione → Inizio del trattamento	19 (2,2%)
Ricovero ospedaliero per IPF → Inizio del trattamento → Rilascio del codice di esenzione	17 (2,0%)

sulla mobilità (flussi interregionali di risorse sanitarie) del rimborso dei farmaci di classe H. Pertanto, per tali pazienti, la presenza di prescrizione/rimborsabilità del trattamento non era ricavabile dai dataset.

INTERVALLO DIAGNOSTICO DELLA IPF

L'intervallo diagnostico è stato definito come l'intervallo di tempo intercorso dalla manifestazione dei sintomi alla diagnosi di IPF. Come mostrato in Figura 2A, nei 684 pazienti con un periodo di caratterizzazione di 2 anni e con un sintomo riferibile alla IPF durante i 2 anni precedenti la diagnosi, il tempo trascorso tra la rilevazione del sintomo e la data indice era in media di 16,5 mesi. Nei 682 pazienti con un periodo di caratterizzazione di 5 anni e con un sintomo durante i 5 anni precedenti la diagnosi, tale intervallo era 42,0 mesi (Figura 2B). L'analisi dell'intervallo diagnostico nei pazienti stratificati per presenza/assenza di ospedalizzazione per IPF (criterio utilizzato come proxy di diagnosi nella presente analisi) ha mostrato che nei pazienti con un periodo di caratterizzazione di 2 anni e con un sintomo nei 2 anni precedenti la diagnosi, il tempo in mesi intercorso tra il sintomo e il riscontro nel database di uno dei criteri identificanti l'IPF era pari a 16,6 mesi per i 381 pazienti con ricovero per IPF e 16,3 mesi per i 303 pazienti senza ricovero per IPF (Figura 2C). Considerando coloro che avevano un periodo di caratterizzazione di 5 anni e con un sintomo nei 5 anni precedenti la diagnosi, l'intervallo

diagnostico era di 42,4 mesi nei 385 pazienti con ospedalizzazione e 41,4 mesi nei 297 senza ospedalizzazione (Figura 2D).

TERAPIE E RICOVERI NEI PAZIENTI CON IPF

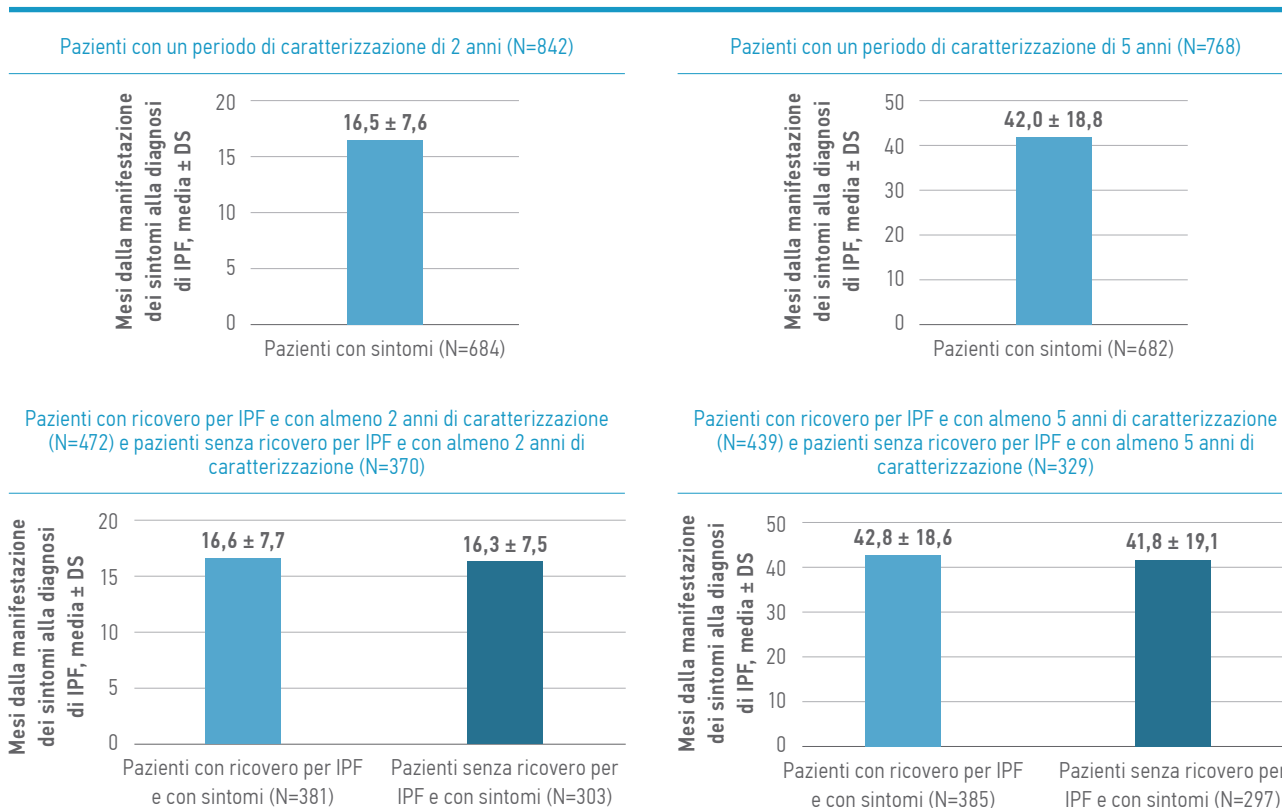
I trattamenti e i ricoveri più frequenti tra i pazienti con IPF, prima e dopo l'inclusione sono descritti nella Tabella 3. Durante il periodo di caratterizzazione i farmaci più prescritti sono stati gli antibatterici, ma con una riduzione significativa nel corso del follow-up (80,4% vs 65,9%, $p < 0,001$). La stessa tendenza è stata osservata per i farmaci per le malattie ostruttive delle vie aeree, per i quali si è osservata anche una minore frequenza di prescrizioni durante il follow-up (62,7% vs 45,4%, $p < 0,001$). Inoltre, il tasso di ospedalizzazioni legati a complicanze a carico del sistema respiratorio è stato significativamente superiore durante il periodo di caratterizzazione rispetto a quello di follow-up (22,9% vs 17,2%, $P = 0,002$).

CONSUMO ANNUALE DI PRESTAZIONI SPECIALISTICHE AMBULATORIALI PRIMA E DOPO LA DIAGNOSI DI IPF

La Figura 3 riporta la percentuale di pazienti che hanno ricevuto prestazioni specialistiche ambulatoriali quali DLCO, spirometria, HRCT, visita specialistica pneumologica e radiografia toracica prima e dopo la diagnosi di IPF (dati riferiti a due degli enti italiani del pool in

FIGURA 2

Intervallo diagnostico, espresso come intervallo di tempo in mesi (SD) intercorso dalla manifestazione dei sintomi alla diagnosi di IPF



analisi). Le percentuali mostrate per il follow-up state calcolate solo sui pazienti vivi. Nel periodo di caratterizzazione precedente la diagnosi, le prestazioni più frequentemente erogate sono state le visite specialistiche pneumologiche (73,9%), seguite da HRCT (43,8%), radiografie toraciche (43,3%), spirometrie (23,9%) e DLCO (13,7%). Durante il follow-up, si è osservata una diminuzione delle percentuali di prestazioni erogate, ma con una distribuzione proporzionalmente quasi simile per ciascun tipo di prestazione, tranne che per le radiografie. Infatti, le visite specialistiche pneumologiche sono state le prestazioni più erogate (66,9%), seguite da HRCT (30,8%), spirometria (17,1%), radiografia toracica (13,3%), e infine DLCO (11,4%).

DISCUSSIONE

La presente analisi è stata condotta sui dati amministrativi riguardanti circa l'8% della popolazione italiana. Tale campione presenta caratteristiche di età e sesso

sovrapponibili a quelle riportate per l'intera Italia (età media 46 anni, 49% uomini, da ISTAT), per cui può essere considerato rappresentativo della popolazione italiana in termini demografici. La distribuzione territoriale era maggiormente concentrata a sud, tuttavia tale disomogeneità non ha rappresentato un limite ai fini dell'analisi, in quanto la patologia in studio non ha prevalenze geografiche.

Attualmente sono poche le evidenze pubblicate in letteratura relative all'epidemiologia dell'IPF in Italia, riferite alle regioni Lombardia, Lazio e Marche.^{9,10,19} Nella presente analisi, condotta su un campione di enti geograficamente distribuiti su tutto il territorio nazionale, la prevalenza descritta (23,1/100.000 pazienti) risulta in linea con i valori di prevalenza osservati in Lombardia pari a 12,6, 22,4 e 35,5 casi per 100.000 persone l'anno, sulla base rispettivamente di tre diversi algoritmi applicati, definiti da criteri generici (GCD, *generic case definition*), ampi (BCD, *broad case definition*), ristretti

TABELLA 3

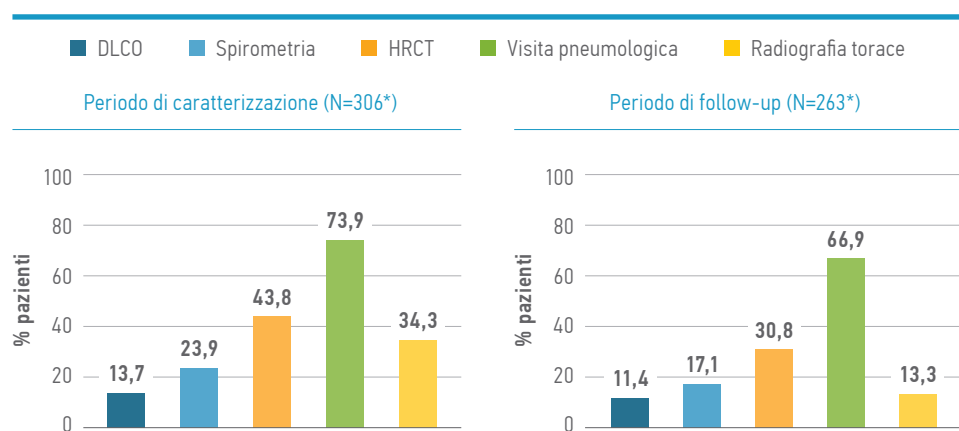
I 10 trattamenti e le 10 cause di ricovero più frequenti tra i pazienti con IPF, prima e dopo la diagnosi di IPF. I dati sono presentati come numero e percentuale in parentesi

10 Farmaci più frequenti (per codici ATC di II livello)	Periodo di caratterizzazione	Periodo di follow-up	P*
J01 - Antibatterici per uso sistemico	691 (80,4%)	566 (65,9%)	<0,001
A02 - Farmaci per disturbi correlati all'acidità	655 (76,3%)	667 (77,6%)	0,366
R03 - Farmaci per malattie ostruttive delle vie aeree	539 (62,7%)	390 (45,4%)	<0,001
C09 - Farmaci per il sistema renina-angiotensina	471 (54,8%)	415 (48,3%)	<0,001
H02 - Corticosteroidi per uso sistemico	467 (54,4%)	439 (51,1%)	0,104
B01 - Agenti antitrombotici	463 (53,9%)	452 (52,6%)	0,406
M01 - Prodotti antinfiammatori e antireumatici	394 (45,9%)	-	-
C10 - Farmaci agenti sui lipidi	380 (44,2%)	324 (37,7%)	<0,001
C03 - Diuretici	303 (35,3%)	309 (36,0%)	0,679
C07 - Beta-bloccanti	298 (34,7%)	289 (33,6%)	0,425
L01 - Farmaci antineoplastici e immunomodulatori	-	313 (36,4%)	-
10 Cause più frequenti di ricoveri (data indice esclusa)			
Sistema respiratorio	197 (22,9%)	148 (17,2%)	0,002
Sistema circolatorio	59 (6,9%)	42 (4,9%)	0,075
Sistema muscoloscheletrico e tessuto connettivo	31 (3,6%)	13 (1,5%)	0,004
Neoplasie mieloproliferative (neoplasie scarsamente differenziate)	23 (2,7%)	21 (2,4%)	0,683
Sistema nervoso	20 (2,3%)	16 (1,9%)	0,465
Rene e tratto urinario	16 (1,9%)	9 (1,0%)	0,127
Apparato digerente	16 (1,9%)	20 (2,3%)	0,480
Sangue e sistema emolinfopoietico	9 (1,0%)	7 (0,8%)	0,564
Fattori che influenzano lo stato di salute	8 (0,9%)	5 (0,6%)	0,405
Pelle, tessuto sottocutaneo e seno	5 (0,6%)	-	-

*Le significatività risultanti dal confronto delle percentuali pre- vs post-diagnosi sono evidenziate in grassetto.

FIGURA 3

Consumo di prestazioni specialistiche ambulatoriali prima e dopo la diagnosi di IPF. Durante il follow-up, le percentuali sono state calcolate solo sui pazienti vivi



*I dati riportati si riferiscono ad una parte del campione in analisi pari a circa un milione di assistibili, in quanto presentavano i database della Specialistica Pubblica Ambulatoriale più completi; pertanto, le percentuali sono state calcolate sul tale sottogruppo.

(NCD, *narrow case definition*),⁹ e risulta di poco inferiore al range 25,6-31,6 per 100.000 persone l'anno riscontrato per l'anno 2009 in Lazio.¹⁹ Analogamente, il valore di incidenza osservato nella nostra analisi (6,1/100.000 abitanti) si colloca all'interno dei range pubblicati pari a 2,3-5,3 casi e 7,5- 9,3 per 100.000 persone rispettivamente per Lombardia e Lazio.^{9,19} Le stime epidemiologiche di Iommi et al. relative alla regione Marche nel periodo 2014-2019, riportano invece cifre inferiori sia per la prevalenza (13,3/100.000 abitanti) che per l'incidenza (9,8/100.000 abitanti). Questa differenza è verosimilmente legata ai criteri utilizzati dagli autori per la selezione dei pazienti che hanno considerato solo le prescrizioni di pirfenidone e nintedanib come proxy per l'identificazione dei pazienti con IPF.¹⁰ Tali variazioni nei criteri di identificazione dei casi potrebbero spiegare la ragione delle discrepanze su prevalenza e incidenza nella letteratura nazionale ed internazionale. Un recente report ha descritto i casi diagnosticati prevalenti di IPF, nella popolazione generale e nei pazienti stratificati per sesso e fasce di età in 7 paesi, Stati Uniti, Germania, Francia, Italia, Spagna, Regno Unito e Giappone, con proiezione dei dati dal 2019 al 2032. Il totale dei prevalenti di IPF diagnosticati nelle 7 nazioni in studio è stato 194,878 casi nel 2021, con il numero più elevato negli Stati Uniti nel 2021 (94.736), seguiti da Germania (20.774 casi) e Giappone (21.246). Le previsioni di aumento fino al 2032 sono anche legate al continuo miglioramento dei test diagnostici disponibili e alla crescita della popolazione mondiale. I nostri risultati sono allineati per quanto riguarda le stime sui dati demografici del report internazionale. La stratificazione per età ha indicato la fascia dei 60-79 anni come la più colpita, e il sesso maschile più rappresentato tra gli affetti da IPF (121.389 maschi e 73.488 femmine nel totale dei 7 paesi).²⁰

La presente analisi ha indicato che le comorbilità metaboliche erano nettamente prevalenti sia prima che dopo la diagnosi di IPF, seguite da quelle a carico del sistema vascolare (cardiovascolari, cerebrovascolari e vascolari periferiche) e polmonari, che tuttavia tendevano ad aumentare percentualmente nel follow-up. Questi dati sono abbastanza in linea con quelli dello studio italiano

FIBRONET, in cui le comorbilità più frequenti riscontrate nei pazienti con IPF erano l'ipertensione arteriosa (49,3%), il reflusso gastroesofageo (23,4%) e il diabete (21,5%).¹⁴ Le parziali discrepanze rispetto alle nostre osservazioni sono verosimilmente legate al diverso disegno dello studio FIBRONET di natura prospettica, in cui le comorbilità sono state registrate al momento dell'arruolamento dei pazienti sulla base di dati clinici, mentre nella nostra analisi di RWE, le patologie pre-esistenti sono state ricercate nel periodo di caratterizzazione fino a un anno prima della diagnosi mediante la estrapolazione dai database farmaceutici e delle dimissioni ospedaliere.

Circa il 56% dei pazienti presentava un trattamento per l'IPF; tale percentuale saliva ad oltre il 77% nei pazienti con esenzione, mentre risultava esigua (26%) nei pazienti inclusi solo per ricovero. Tali dati potrebbero sottintendere uno scenario di un diverso trend di prescrizione: poiché la maggior parte dei pazienti con codice di esenzione ha ricevuto anche un trattamento IPF, è ipotizzabile che i pazienti che frequentano il centro specialistico abbiano ricevuto sia il codice di esenzione che la prescrizione del trattamento (nella stessa circostanza). Diversamente, i pazienti senza codice di esenzione potrebbero non essere ancora presi in carico dal centro specialistico, e di conseguenza avere un accesso inferiore alle terapie.

È noto che la diagnosi di IPF può essere ritardata fino a diversi anni e ciò implica spesso che anche l'inizio di un trattamento antifibrotico efficace non sia tempestivo.²¹⁻²³ Tale ritardo si associa ad una peggiore qualità di vita, ad un tasso più elevato di ricoveri ospedalieri dopo la diagnosi e ad una ridotta sopravvivenza.^{24,25} Nella nostra analisi, al fine di valutare l'intervallo diagnostico, espresso come tempo intercorrente tra la manifestazione dei sintomi alla diagnosi di IPF, sono stati utilizzati alcuni parametri come proxy della manifestazione dei sintomi a 5 o 2 anni prima della data indice, osservando che tale periodo era superiore a un anno (16,5 mesi) nei pazienti con un sintomo rilevato durante i 2 anni precedenti la diagnosi, ma saliva a ben 3,5 anni se la compar-

sa del sintomo veniva registrata nei 5 anni precedenti la diagnosi. La stessa analisi dell'intervallo diagnostico nei pazienti stratificati per presenza/assenza di ospedalizzazione per IPF non ha mostrato differenze sostanziali tra i pazienti con e senza ricovero.

Nella nostra popolazione con IPF, i servizi specialistici maggiormente dispensati durante il periodo di caratterizzazione e di follow-up erano rappresentati dalle visite pneumologiche, a conferma del ruolo del clinico sia nella fase pre-diagnostica, quando vi è un sospetto di malattia indotto dalla rilevazione di un sintomo, sia in quella di monitoraggio dopo che è stata posta la diagnosi di IPF.²⁶⁻²⁹ Ad oggi non sono ancora disponibili marker diagnostici validati in clinica medica che possano contribuire ad anticipare l'identificazione della malattia: da diversi anni sono in studio molecole circolanti KL-6, opsonine SP-A e SP-D, metalloproteasi della matrice (MMP-1 e MMP-7), SPP1 e YKL-40, che tuttavia hanno una scarsa specificità in quanto possono essere elevate anche nei fumatori.^{30,31}

I risultati della presente analisi di RWE dati vanno comunque interpretati alla luce di alcune limitazioni, soprattutto l'utilizzo come criterio per la selezione dei pazienti del codice ICD-9-CM 516.3, riferito all'alveolite interstiziale idiopatica, che potrebbe avere determinato una sovrastima della casistica, in quanto in tale classe patologica rientrano altre più rare forme di malattie polmonari parenchimali idiopatiche non IPF, come la polmonite interstiziale non specifica o polmonite interstiziale acuta. Tuttavia, avendo escluso i pazienti che presentavano ricoveri sequenziali per malattie interstiziali polmonari identificate mediante i codici ICD-9-CM utilizzati da Harari et al.,⁹ in assenza di esenzione o terapie, tale sovrastima dovrebbe essere stata minimizzata. Infine, l'elevata quota di pazienti con ricovero ospedaliero per IPF, oltre il 38%, potrebbe anch'essa essere sovrastimata in ragione del fatto che la diagnosi di dimissione per IPF era tra i criteri di inclusione della popolazione in studio. Infine, il periodo di inclusione copre temporalmente l'inizio della pandemia da Covid-19, tuttavia i risultati non dovrebbero essere stati influenzati da quest'ultima poiché le analisi epidemiologiche sono ri-

ferite al periodo pre-pandemico, e l'intervallo diagnostico è stato calcolato negli anni precedenti la data indice.

CONCLUSIONI

I presenti dati ricavati da un contesto di reale pratica clinica di enti sanitari distribuiti su tutto il territorio nazionale confermano i dati epidemiologici sulla IPF precedentemente pubblicati riferiti a singole regioni italiane. Il ruolo delle visite specialistiche pneumologiche, insieme ad altri servizi come esami diagnostici e strumentali, è importante sia nella fase in cui la malattia non è stata ancora identificata, sia come strumento di monitoraggio del decorso clinico a diagnosi avvenuta. Tuttavia, la presente analisi sembra confermare come l'intervallo diagnostico nell'identificazione della malattia resti ancora un problema su cui porre l'attenzione, per le importanti ricadute sull'outcome clinico dei pazienti, il complicato profilo di comorbidità, l'elevato tasso di ospedalizzazioni nel corso del follow-up.

RINGRAZIAMENTI

Gli autori desiderano ringraziare i referenti degli Enti coinvolti nello studio: Margherita Andretta (ASL BE-RICA); Arturo Cavaliere (ASL Viterbo); Andrea Ciaccia (ASL Foggia); Stefania Dell'Orco (ASL Roma 6); Stefano Grego (ASL Genova); Renato Lombardi (ASL Foggia); Rossella Moscogiuri (ASL Taranto); Loredana Ubertazzo (ASL Roma 4); Adriano Vercellone (ASL Napoli 3).

DECLARATIONS

Le attività di medical writing, supporto editoriale e formattazione sono state affidate da Boehringer Ingelheim Italia S.p.A. a CliCon s.r.l. Società Benefit. Boehringer Ingelheim ha avuto l'opportunità di rivedere il manoscritto per verificarne l'accuratezza medica e scientifica e per aspetti inerenti la proprietà intellettuale. Gli autori hanno partecipato alla stesura dell'articolo a titolo gratuito.

Questo articolo è stato realizzato grazie al supporto non condizionante di Boehringer Ingelheim Italia S.p.A.

BIBLIOGRAFIA

1. Krishna R, Chapman K, Ullah S. Idiopathic Pulmonary Fibrosis. [Updated 2022 Aug 2]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK448162/>
2. Sgalla G, et al. Idiopathic pulmonary fibrosis: pathogenesis and management. *Respir Res.* 2018 Feb 22;19(1):32.
3. Fibrosi polmonare idiopatica. Available from: <https://www.malattierare.gov.it/malattie/dettaglio/5799>. Last accessed: 11 May 2023
4. Meltzer EB, Noble PW. Idiopathic pulmonary fibrosis. *Orphanet J Rare Dis.* 2008 Mar 26;3:8.
5. Maher TM, et al. Global incidence and prevalence of idiopathic pulmonary fibrosis. *Respir Res.* 2021 Jul 7;22(1):197.
6. Caminati A, et al. Epidemiological studies in idiopathic pulmonary fibrosis: pitfalls in methodologies and data interpretation. *Eur Respir Rev.* 2015 Sep;24(137):436-44.
7. Nalysnyk L, et al. Incidence and prevalence of idiopathic pulmonary fibrosis: review of the literature. *Eur Respir Rev.* 2012 Dec 1;21(126):355-61.
8. Kaunisto J, et al. Idiopathic pulmonary fibrosis--a systematic review on methodology for the collection of epidemiological data. *BMC Pulm Med.* 2013 Aug 20;13:53.
9. Harari S, et al. Epidemiology of Idiopathic Pulmonary Fibrosis in Northern Italy. *PLoS One.* 2016 Feb 3;11(2):e0147072.
10. Iommi M, et al. Occurrence of Idiopathic Pulmonary Fibrosis in Italy: Latest Evidence from Real-World Data. *Int J Environ Res Public Health.* 2022 Feb 22;19(5):2510.
11. Richeldi L, et al. Idiopathic pulmonary fibrosis. *Lancet.* 2017 May 13;389(10082):1941-1952.
12. Raghu G, et al. Idiopathic Pulmonary Fibrosis (an Update) and Progressive Pulmonary Fibrosis in Adults: An Official ATS/ERS/JRS/ALAT Clinical Practice Guideline. *Am J Respir Crit Care Med.* 2022 May 1;205(9):e18-e47.
13. Kim DS, et al. Classification and natural history of the idiopathic interstitial pneumonias. *Proc Am Thorac Soc.* 2006 Jun;3(4):285-92.
14. Poletti V, et al. Clinical course of IPF in Italian patients during 12 months of observation: results from the FIBRONET observational study. *Respir Res.* 2021 Feb 24;22(1):66.
15. Mooney J, et al. Potential Delays in Diagnosis of Idiopathic Pulmonary Fibrosis in Medicare Beneficiaries. *Ann Am Thorac Soc.* 2019 Mar;16(3):393-396.
16. Prior TS, et al. Clusters of comorbidities in idiopathic pulmonary fibrosis. *Respir Med.* 2021 Aug-Sep;185:106490.
17. Oldham JM, Collard HR. Comorbid Conditions in Idiopathic Pulmonary Fibrosis: Recognition and Management. *Front Med (Lausanne).* 2017 Aug 2;4:123.
18. Spagnolo P, et al. Idiopathic pulmonary fibrosis: Disease mechanisms and drug development. *Pharmacol Ther.* 2021 Jun;222:107798.
19. Di Bidino R, et al. Road Toward a New Model of Care for Idiopathic Pulmonary Fibrosis in the Lazio Region. *Front Med (Lausanne).* 2022 Jun 9;9:861076.
20. Idiopathic Pulmonary Fibrosis – Epidemiology Forecast – 2032. Available from: <https://www.researchandmarkets.com/reports/4564667/idiopathic-pulmonary-fibrosis-epidemiology>. Last accessed: 11 May 2023
21. Lancaster L, et al. Idiopathic pulmonary fibrosis: Physician and patient perspectives on the pathway to care from symptom recognition to diagnosis and disease burden. *Respirology.* 2022 Jan;27(1):66-75.
22. Jee AS, Chua F. Delays in idiopathic pulmonary fibrosis diagnosis and treatment: Time for change. *Respirology.* 2022 Jan;27(1):10-11.
23. Hoyer N, et al. Diagnostic delay in IPF impacts progression-free survival, quality of life and hospitalisation rates. *BMJ Open Respir Res.* 2022 Jul;9(1):e001276.
24. Hoyer N, et al. Risk factors for diagnostic delay in idiopathic pulmonary fibrosis. *Respir Res.* 2019 May 24;20(1):103.
25. van der Sar IG, et al. Patient Reported Experiences and Delays During the Diagnostic Pathway for Pulmonary Fibrosis: A Multinational European Survey. *Front Med (Lausanne).* 2021 Aug 4;8:711194.
26. Krishna R, Chapman K, Ullah S. Idiopathic Pulmonary Fibrosis. 2022 Aug 2. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan.
27. Wuyts WA, et al. Baseline clinical characteristics, comorbidities and prescribed medication in a real-world population of patients with idiopathic pulmonary fibrosis: the PROOF registry. *BMJ Open Respir Res.* 2018 Nov 21;5(1):e000331.
28. Kim H, et al. Deep Learning for Estimating Lung Capacity on Chest Radiographs Predicts Survival in Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Radiology.* 2023 Mar;306(3):e220292.
29. Tomassetti S, et al. Raising awareness on physician-patient communication in IPF: an Italian multicenter study exploring the pulmonologist's perspective. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis.* 2021;38(3):e2021042.
30. Vij R, Noth I. Peripheral blood biomarkers in idiopathic pulmonary fibrosis. *Transl Res.* 2012 Apr;159(4):218-27.
31. Stainer A, et al. Molecular Biomarkers in Idiopathic Pulmonary Fibrosis: State of the Art and Future Directions. *Int J Mol Sci.* 2021 Jun 10;22(12):6255.

MATERIALE SUPPLEMENTARE

TABELLA S1

Comorbidità polmonari, cardiovascolari e metaboliche ricercate nei pazienti con IPF, con relativi codici di diagnosi ICD 9 (ICD-9-CM)

Comorbidità polmonari

- **Enfisema** (almeno 1 ricovero con diagnosi di dimissione per enfisema, codici ICD-9-CM 401)
- **Cancro del polmone** (almeno 1 ricovero con diagnosi di dimissione per cancro del polmone, codici ICD-9-CM 162)
- **Apnea ostruttiva del sonno-OSA** (almeno 1 ricovero con diagnosi di dimissione per OSA, codici ICD-9-CM 327.23)

Comorbidità cardiovascolari/cerebrovascolari/vascolari periferiche

- **Eventi cardiovascolari** (almeno 1 ricovero con diagnosi di dimissione per cardiopatia ischemica, codici ICD-9-CM 410, 411, 413, 414; aritmie cardiache, codice ICD-9-CM 427; insufficienza cardiaca, codice ICD-9-CM 428), **malattie cerebrovascolari** (codici ICD-9-CM 430, 431, 432, 433, 434, 435, 436, 437, 438), **aterosclerosi e aneurisma** (codici ICD-9-CM 440-442) e **altre malattie vascolari periferiche** (codici ICD-9-CM 443)
- **Ipertensione polmonare** (almeno 1 ricovero ospedaliero con diagnosi di dimissione per ipertensione polmonare, codice ICD-9-CM 416.0, o un'esenzione per ipertensione arteriosclerotica polmonare idiopatica codice RG0120, o almeno una prescrizione di antipertensivi per ipertensione arteriosa polmonare, codici ATC C02KX01, C02KX02, C02KX04, C02KX05)

Comorbidità metaboliche

- **Diabete** (almeno 1 ricovero ospedaliero con diagnosi di dimissione per diabete, codice ICD-9-CM 250.0, 250.2, o almeno una prescrizione di farmaci antidiabetici, codice ATC A10B)
- **Ipercolesterolemia** (almeno 1 ricovero con diagnosi di dimissione per ipercolesterolemia, codice ICD-9-CM 272.0, o almeno una prescrizione di agenti modificanti i lipidi, codici ATC C10AA, C10BA, C10AX13, C10AX14)



CENTRO DI RICERCA | STUDI ANALISI VALUTAZIONI ECONOMICHE
Health Economics & Outcomes Research

www.clinicoeconomics.eu | www.savestudi.it