

Il prurito uremico nei dati amministrativi sanitari

Articoli originali

Giulia Ronconi¹, Silvia Calabria¹, Carlo Piccinni¹, Letizia Dondi¹, Enrico Cinconze¹, Antonella Pedrini¹, Immacolata Esposito², Alice Addesi², Lucio Manenti³, Filippo Aucella⁴, Nello Martini¹

¹ Fondazione ReS (Ricerca e Salute), Casalecchio di Reno (Bologna), Italia

² Drugs and Health, Roma, Italia

³ Ospedale Universitario di Parma, Unità Nefrologica, Parma, Italia

⁴ Dipartimento Scienze Mediche, Ospedale "Casa Sollievo della Sofferenza", San Giovanni Rotondo (Foggia), Italia



Calabria Silvia

Corrispondenza a:

Silvia Calabria, Pharm D

Fondazione ReS (Ricerca e Salute)

Via Magnanelli 6/3, 40033 Casalecchio di Reno (Bologna), Italia

Email: calabria@fondazione-res.it

ORCID: 0000-0001-9345-2855

ABSTRACT

Obiettivo: Questo studio osservazionale retrospettivo ha descritto i pazienti in emodialisi con/senza prurito uremico (PU), il loro consumo di risorse sanitarie e i costi a carico del Servizio Sanitario Nazionale (SSN).

Metodi: Dall'integrazione dei dati amministrativi sanitari raccolti nel database ReS (Ricerca e Salute) dal 2015 al 2017, i pazienti in emodialisi (ospedaliera/ambulatoriale-data indice) da almeno 2 anni, esclusi coloro affetti da altre possibili cause di prurito, sono stati suddivisi per presenza/assenza di erogazioni di farmaci correlati a PU, caratterizzati e analizzati per uso di farmaci, ospedalizzazioni e costi SSN.

Risultati: Da 1239 pazienti in emodialisi da almeno 2 anni (20% di tutti i dializzati), 218 (17,6%) risultavano affetti e 1021 (82,4%) non affetti da PU (entrambi maggiormente uomini e anziani). Nell'anno precedente e successivo la data indice, rispettivamente il 58% e il 65% dei pazienti con PU sono stati trattati con farmaci correlati, di cui >50% con antistaminici (cetirizina), 10% gabapentin e 1,4% con fototerapia. In media, il costo annuale integrato per paziente con/senza PU era rispettivamente €37.065 e €35.988. Le prestazioni specialistiche ambulatoriali hanno contribuito per l'80% della spesa totale (>77% emodialisi), le ospedalizzazioni per il 10% (>60% emodialisi).

Conclusioni: Nonostante la sottostima della prevalenza di PU e del relativo costo SSN, l'impatto epidemiologico del PU non risulta trascurabile. Le metodiche dialitiche ad alta efficienza più costose nei pazienti con PU sembrano impattare significativamente sul costo medio annuale. La disponibilità di un trattamento efficace e appropriato per PU permetterebbe un risparmio in termini di assistenza sanitaria e di conseguenti costi.

PAROLE CHIAVE: malattia renale cronica, prurito, pratica sanitaria, database

Introduzione

Il prurito associato a malattia renale cronica (MRC) è generalmente persistente e refrattario e tende ad affliggere perlopiù i pazienti in emodialisi. È più comunemente conosciuto come prurito uremico (PU), sebbene non sia stata trovata una dipendenza tra la sua eziologia e l'accumulo di urea e tossine uremiche nel sangue [1, 2]. Il più recente studio sui risultati e i modelli di applicazione della dialisi (DOPPS) ha mostrato che, nel periodo analizzato 2012-2015, dal 26% dei pazienti tedeschi in emodialisi al 48% di quelli inglesi risultavano affetti da prurito cutaneo di tipo almeno moderato, apparentemente senza incremento negli anni [2]. La prevalenza di PU sembra aumentare con la gravità della MRC [3] e con il tempo di dialisi [4]. Il PU si presenta generalmente in caso di cute secca e spesso tendono a verificarsi contemporaneamente alcune complicazioni [5].

I sintomi negativi associati al PU sono molteplici e non trascurabili, come disagio, spossatezza, scarsa qualità del sonno e depressione [3]. In generale, più il prurito è severo, più scarso è lo stato mentale e fisico del paziente affetto da PU [3]. La patofisiologia del PU è causata probabilmente da diversi fattori tuttavia, a oggi, non è ancora stata chiarita e perciò non esistono trattamenti in grado di curare la causa specifica [6, 7]. Un primo passo nel trattamento del PU consiste nel potenziare la rimozione delle tossine uremiche [8] aumentando il tempo di dialisi o introducendo metodiche a più alta efficienza [9–11] (es. emodialfiltrazione o filtri con membrane ad elevata capacità di adsorbimento come il PMMA). Queste scelte, seppur messe in discussione da recenti studi epidemiologici [2], sono ancora ampiamente utilizzate nei centri dialisi [2]. In caso di PU, le linee guida europee sul prurito cronico raccomandano l'uso di capsicina, come terapia topica, e di alcuni trattamenti sistemici [7]: antistaminici di prima e di seconda generazione, corticosteroidi, l'agonista dei recettori κ -oppioidi nalfurafina, gabapentin, pregabalin e, sporadicamente talidomide e alcuni antidepressivi. La fototerapia a raggi UV, in particolare UVB, è un'alternativa non farmacologica consolidata [7]. Popolazione speciali (es. anziani, donne in gravidanza e bambini) affette da PU richiedono particolare attenzione e un trattamento definito caso per caso [7]. Infine, secondo le linee guida dell'associazione inglese dei dermatologi, sebbene non fornisca specifiche raccomandazioni, stabilisce il trapianto renale come unico trattamento definitivo per il PU [6]. Oltre alle criticità relative all'assenza di un trattamento specifico del PU, è stato dimostrato che il PU stesso è ampiamente sotto riportato da parte dei professionisti [1, 2, 12], in particolare a causa della scarsa conoscenza della sua patofisiologia e degli effetti a lungo termine [13]. Di conseguenza, restano trascurabili l'interesse da parte degli stakeholder a livello istituzionale, politico e privato, e la produzione di evidenze scientifiche, lasciando così ampi buchi informativi, a partire dall'aspetto epidemiologico fino ai dati di costo.

Questo studio retrospettivo osservazionale dei dati amministrativi sanitari italiani raccolti nel database di Fondazione ReS (Ricerca e Salute) si è posto l'obiettivo di descrivere i pazienti in emodialisi e potenzialmente affetti/non affetti da PU e di valutarne il consumo di risorse sanitarie e il relativo costo a carico del Servizio Sanitario Nazionale (SSN).

Metodi

Fonte dei dati

Grazie al cross-linkage dei database amministrativi sanitari di proprietà di alcune Aziende Sanitarie Locali (ASL) o regionali (ASR) e regolarmente raccolte nel database ReS, sulla base di specifici accordi, è stato possibile analizzare in forma aggregata i dati correntemente inviati al Ministero della Salute da parte delle ASL/ASR coinvolte, dunque valutare l'assistenza sanitaria dal punto di vista del SSN. Il record linkage è stato svolto a partire da un numero identificativo univoco, poiché i dati sono stati

opportunamente anonimizzati prima del loro inserimento nel database ReS, sulla base degli specifici accordi con le ASL/ASR e della legislazione europea in tema di privacy. Nonostante il database ReS non raccolga tutti i dati amministrativi sanitari italiani, viene analizzato per produrre numerosi studi osservazionali in diversi ambiti clinici e con finalità istituzionali dal 2018 [14–16]. L'annuale confronto con i dati ISTAT (Istituto Nazionale di Statistica) sulle distribuzioni per età ha dimostrato di rappresentare in modo affidabile la popolazione italiana [17]. I dati che compongono il database ReS provengono dai database: dell'anagrafica (età, sesso, ASL di residenza e codici di esenzione per patologia); della farmaceutica (permette di analizzare tutti i farmaci rimborsati dal SSN ed erogati da farmacie territoriali e ospedaliere sulla base del codice di autorizzazione in commercio, ATC o Anatomical Therapeutic Chemical classification [18], dose, numero di confezioni e data di dispensazione); delle ospedalizzazioni (diagnosi e procedure indicate nella scheda di dimissione ospedaliera di ricoveri ordinari o giornalieri, sulla base dei codici ICD-9-CM [19]); delle prestazioni specialistiche ambulatoriali (visite, diagnostica e procedure invasive/non invasive, sulla base della classificazione nazionale corrente). Inoltre, poiché i database amministrativi sanitari nascono con obiettivi di rimborso, sono inclusi anche tutti i costi a carico del SSN dovuti ai relativi consumi di risorse sanitarie (costi diretti).

Il database ReS è fisicamente localizzato presso il Cineca [20], grazie alla cui collaborazione vengono garantiti gli standard internazionali di qualità e sicurezza dei dati. L'anonimizzazione dei dati alla fonte, l'analisi in forma aggregata e le finalità istituzionali di questo studio, in accordo con le ASL/ASR coinvolte, hanno permesso l'esenzione dalla richiesta di approvazione da parte del Comitato Etico e del consenso informato.

Selezione della coorte

A partire dal database ReS, è stata identificata la popolazione con almeno una procedura ospedaliera o ambulatoriale di emodialisi (codice ICD-9CM 39.95) erogata tra il 01/01/2015 e il 31/12/2017. La data più recente di emodialisi è stata considerata la data indice. Sono stati selezionati esclusivamente i pazienti con almeno 2 anni consecutivi di emodialisi prima della data indice e sono stati esclusi coloro potenzialmente affetti da patologie che generalmente causano prurito (malattia epatica cronica, cirrosi, lupus eritematoso sistemico, vasculite arteriosa e malattie o infiammazioni della pelle e dei tessuti sottocutanei individuate a partire dal 2013), per i cui criteri di individuazione si veda la tabella I supplementare in appendice.

La popolazione finale è stata, quindi, suddivisa sulla base della presenza di trattamenti correlati a PU erogati nei 180 giorni precedenti e/o successivi la data indice: gabapentin, pregabalin, talidomide, antistaminici e fototerapia (per i criteri specifici, si veda la tabella II supplementare, in appendice). I trattamenti per PU sono stati selezionati sulla base della comune pratica clinica e delle raccomandazioni internazionali [6, 7]. Il lasso temporale di 180 giorni precedenti/successivi la data indice sono stati scelti al fine di assicurare il più possibile la potenziale associazione tra PU e l'erogazione dei farmaci scelti.

Epidemiologica e caratteristiche cliniche

Le coorti sono state descritte in termini di età e sesso alla data indice.

Trattamenti per PU

I trattamenti correlati al PU e rimborsati dal SSN sono stati ricercati nel database della farmaceutica (gabapentin, pregabalin, talidomide e antistaminici – codice ATC) e tra le procedure ospedaliere/ambulatoriali (fototerapia – codice ICD-9-CM e codice tariffario della specialistica).

Per la coorte con PU, è stato descritto l'approccio terapeutico nell'anno successivo alla data indice, per coerenza con le altre analisi di follow-up. Il consumo di farmaci per PU è stato analizzato in

termini di DDD (defined daily dose – la dose media giornaliera di mantenimento di un farmaco nella sua indicazione terapeutica principale [18]), numero di confezioni per i farmaci e di procedure per la fototerapia e percentuale di pazienti che hanno ricevuto un farmaco per PU almeno una volta nell'anno precedente o successivo la data indice.

Farmaci concomitanti

Le dispensazioni di farmaci diversi da quelli correlati a PU sono state ricercate nel database della farmaceutica (codice ATC) e analizzate per entrambe le coorti nell'anno precedente e successivo la data indice. Il consumo di farmaci concomitanti è stato analizzato in termini di DDD, numero di confezioni e percentuale di pazienti che hanno ricevuto un farmaco concomitante almeno una volta nell'anno successivo la data indice.

Ricoveri ospedalieri

I pazienti di entrambe le coorti ricoverati in regime ordinario presso una struttura ospedaliera pubblica o convenzionata SSN nell'anno successivo la data indice sono stati analizzati in termini di percentuale di ospedalizzati e numero medio di ricoveri per ricoverato e numero medio di giornate di degenza, per diagnosi principale (ICD-9CM) indicata nella scheda di dimissione ospedaliera.

Costi assistenziali integrati

Per i pazienti con PU e senza PU, sono stati analizzati i costi medi annuali a carico del SSN. Nello specifico, i costi farmaceutici sono stati estrapolati dalla spesa lorda per i farmaci erogati dalle farmacie territoriali e dal prezzo reale ospedaliero (IVA inclusa) per i farmaci dispensati dalle farmacie ospedaliere; la spesa ospedaliera è stata ricavata dal sistema tariffario dei DRG (diagnosis related group) che stima il costo del paziente durante l'intero periodo di ricovero, senza distinzione tra i singoli servizi sanitari erogati. Il costo della specialistica ambulatoriale è stato valutato tramite il tariffario nazionale in vigore. I costi assistenziali sanitari sono mostrati come media pro capite per i singoli database e per il totale derivante dall'integrazione di questi, e come distribuzioni percentuali.

Analisi statistiche

Tramite i dati amministrativi è possibile analizzare ampie popolazioni (milioni di abitanti), per cui le coorti identificate, sebbene numericamente piccole, possono essere considerate grandi abbastanza da assumere che minime differenze siano statisticamente significative per il livello convenzionale ($p < 0,05$), anche in assenza di un plausibile e convincente significato clinico. Per questo motivo, sono state descritte esclusivamente le differenze nominali.

Tutte le analisi sono state svolte per mezzo del software Oracle SQL Developer versione italiana 18.1.0.095 (California, Stati Uniti).

Risultati

Epidemiologia e caratteristiche cliniche

A partire dal database ReS, dal 2015 al 2017, 6147 pazienti sono stati trattati con emodialisi in ambito ospedaliero o ambulatoriale (figura 1), di cui 1589 (25,9%) per almeno due anni. Dopo aver escluso i pazienti potenzialmente affetti da altre patologie che causano frequentemente prurito, la popolazione finale è stata suddivisa nelle coorti con PU ($n=218$) e non-PU ($n=1021$). Entrambe le coorti erano composte prevalentemente da pazienti di sesso maschile e di età >65 anni, e la prevalenza cresceva con l'età, fino a raggiungere un picco attorno ai 70 anni (tabella I).

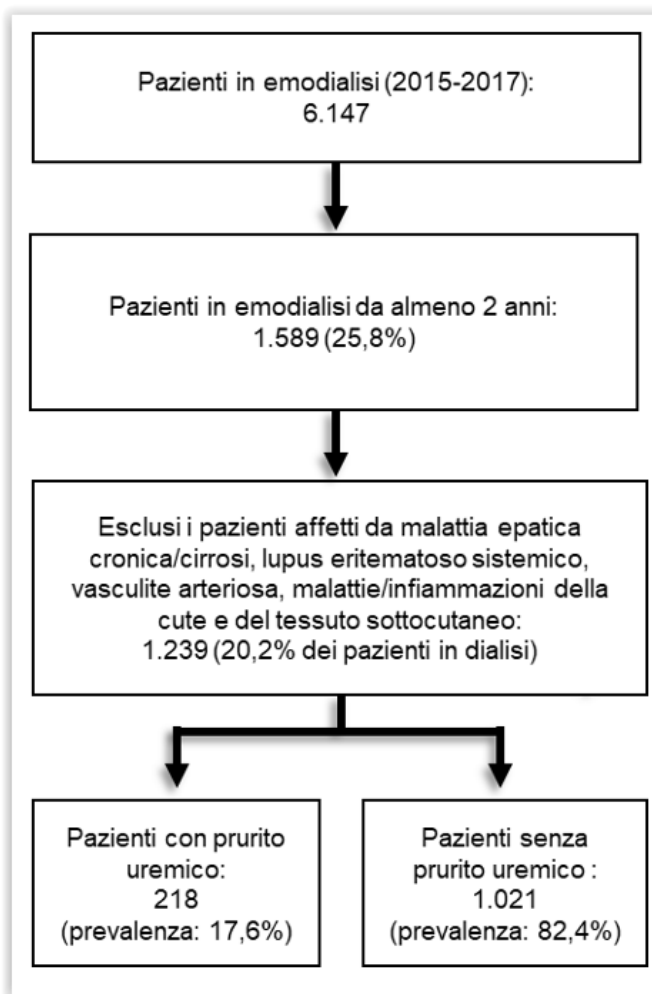


Figura 1: Flowchart di selezione dei pazienti in emodialisi, con o senza prurito uremico

	Pazienti con PU (n=218)	Pazienti senza PU (n=1021)
Sesso femminile (n; %)	97; 44,5	438; 42,9
Età media (\pm deviazione standard)	69 (\pm 13)	66 (\pm 15)
Distribuzione per fascia d'età (%)		
<39	5; 2,3	49; 4,8
40-59	40; 18,3	274; 26,8
60-79	120; 55,0	498; 49,0
\geq 80	53; 24,3	200; 19,6
Abbr.: PU: prurito uremico		

Tabella I: Caratteristiche demografiche alla data indice dei pazienti con/senza prurito uremico

Trattamenti per PU

La tabella II mostra che il 58% e il 65% dei pazienti con PU hanno ricevuto almeno un farmaco correlato a PU nell'anno precedente o successivo la data indice, rispettivamente. In entrambi i periodi di osservazione circa il 10% della coorte era stato trattato con gabapentin e la metà aveva ricevuto antistaminici (cetirizina la più erogata: 24%). Il consumo medio di antistaminici (4,6 confezioni per paziente) risulta in linea con un uso cronico annuale. Per tutti i farmaci per PU il consumo medio annuale in termini di numero di confezioni e DDD è risultato molto simile prima e dopo la data indice. L'1,4% dei pazienti con PU è stato trattato con fototerapia almeno una volta nell'anno precedente o successivo la data indice. In media, tale trattamento è stato erogato a paziente due volte nell'anno precedente e 4 in quello successivo la data indice.

Trattamenti per PU	Anno precedente la data indice			Anno successivo la data indice		
	Pazienti; % sulla coorte con PU (n= 218)	Numero medio di confezioni per paziente trattato	DDD medie per paziente trattato	Pazienti; % sulla coorte con PU (n= 218)	Numero medio di confezioni per paziente trattato	DDD medie per paziente trattato
Gabapentin	23; 10,6	4,7	21,0	20; 9,2	5,4	25,5
Pregabalin	0	–	–	0	–	–
Talidomide	0	–	–	0	–	–
Antistaminici	108; 49,5	4,6	93,6	122; 56,0	4,2	88,2
Cetirizina	53; 24,3	1,5	30,2	53; 24,3	1,8	36,2
Desloratina	19; 8,7	1,8	35,8	28; 12,8	1,7	33,6
Oxatomide	15; 6,9	2,0	30,0	16; 7,3	1,8	26,6
Loratidina	11; 5,0	1,9	38,2	7; 3,2	2,1	42,9
Ebastina	8; 3,7	1,8	52,5	12; 5,5	1,5	45,0
Levocetirizina	6; 2,8	2,0	40,0	10; 4,6	1,6	32,0
Rupatidina	6; 2,8	1,5	45,0	15; 6,9	1,4	42,0
Mizolastina	3; 1,4	2,0	40,0	2; 0,9	1,5	30,0
Ketotifene	1; 0,5	3,0	45,0	0	–	–
Fexofenadina	1; 0,5	1,0	20,0	1; 0,5	1,0	20,0
Fototerapia UVB	3; 1,4	2,0		ND	3; 1,4	
Almeno un trattamento per PU	127; 58,3			142; 65,1		

Abbr.: PU: prurito uremico; UVB: raggi ultravioletti B; DDD: defined daily dose; ND: non disponibile

Tabella II: Pattern prescrittivo dei trattamenti per la cura del prurito uremico nell'anno precedente e successivo la data indice, tra i pazienti con prurito uremico

Farmaci concomitanti

Quasi la totalità di entrambe le coorti ha ricevuto almeno un farmaco concomitante nell'anno di follow-up (tabelle III e IV). I trattamenti per i disturbi correlati all'acidità sono stati i più prescritti, seguiti da antibatterici a uso sistemico e agenti antitrombotici. In particolare, i pazienti con PU hanno mostrato, rispetto a coloro senza PU, un consumo in termini di numero di confezioni (107 vs 92) e DDD (1824 vs 1636) leggermente maggiore. In generale, per entrambe le coorti i consumi maggiori si sono registrati per il trattamento di patologie cardio metaboliche.

Ricoveri ospedalieri

Dall'analisi delle ospedalizzazioni nell'anno di follow-up (tabelle V e VI), poco più del 40% di entrambe le coorti è stato ricoverato. In generale, ogni paziente è stato ricoverato almeno 2 volte nell'anno successivo la data indice, ma la coorte senza PU con una durata di degenza leggermente più lunga (9,1 vs 7,8 giorni). Inoltre, i pazienti con PU sono stati ricoverati più frequentemente per condizioni tipiche delle età più avanzate, come la frattura del collo del femore, ma anche per disturbi cardiocircolatori, dell'equilibrio acido-base e della ghiandola paratiroidea. Mentre, all'interno della coorte senza PU, si sono verificate delle ospedalizzazioni per anemia.

Farmaci concomitanti (ATC II livello)	Pazienti con PU (n= 218)		
	N; %	Numero medio di confezioni per paziente trattato	DDD medie per paziente trattato
Farmaci per disturbi correlati all'acidità	201; 92,2	21,6	273,7
Antibatterici per uso sistemico	180; 82,6	7,4	27,3
Antitrombotici	176; 80,7	12,4	251,9
Tutti gli altri prodotti terapeutici	145; 66,5	6,3	149,4
Farmaci antiinfiammatori ed antireumatici	104; 47,7	3,8	58,2
Betabloccanti	98; 45,0	9,8	108,9
Sostanze modificatrici dei lipidi	91; 41,7	18,7	343,9
Calcio omeostatici	83; 38,1	10,5	159,8
Farmaci per disturbi ostruttivi delle vie respiratorie	80; 36,7	6,6	149,1
Vitamine	75; 34,4	6,5	23,1
Farmaci antianemici	73; 33,5	25,9	227,7
Calcio-antagonisti	72; 33,0	12,3	314,6
Analgesici	71; 32,6	7,0	43,7
Corticosteroidi sistemici	66; 30,3	5,4	74,3
Antidiarroici, antinfiammatori ed antimicrobici intestinali	66; 30,3	7,1	48,5
Sostanze ad azione sul sistema renina-angiotensina	58; 26,6	9,3	389,6
Antiipertensivi	52; 23,9	15,1	286,4
Farmaci usati nel diabete	48; 22,0	8,8	286,7
Terapia cardiaca	45; 20,6	11,3	251,6
Terapia tiroidea	40; 18,3	7,8	228,9
Almeno un farmaco concomitante	217; 99,5	106,6	1823,7

Abbr.: PU: prurito uremico; DDD: defined daily dose; ATC: anatomical therapeutic chemical classification

Tabella III: Farmaci diversi dai trattamenti per prurito uremico erogati ai pazienti con prurito associato a malattia renale cronica nell'anno successivo la data indice

Costi assistenziali integrati

La stima delle spese del SSN è mostrata in tabella VII. In media, nell'anno di follow-up, il SSN ha pagato 37.065 € e 35.988 € per ogni paziente con e senza PU, rispettivamente. In entrambe le coorti: circa l'80% della spesa è stata destinata alla specialistica ambulatoriale, di cui quasi l'80% per il trattamento emodialitico; circa il 10% era imputabile alla farmaceutica e, in particolare, nella quasi totalità ai farmaci concomitanti; un ulteriore 10% era correlato alle ospedalizzazioni, di cui più del 60% per procedure di emodialisi.

Discussione

Questo studio retrospettivo osservazionale ha individuato un 17,6% di pazienti in emodialisi in Italia dal 2015 al 2017 potenzialmente affetti da PU, nei limiti dei database amministrativi sanitari italiani. Tale prevalenza risulta difficile da confrontare con i dati presenti in letteratura, poiché originari di studi qualitativi che utilizzano modalità differenti di misurazione del PU e, soprattutto, incoerenti tra loro [2,8].

Tuttavia, la fase 5 del DOPPS, che ha analizzato il periodo 2012-2015 [2] ha individuato tra il 5 e il 20% di pazienti in emodialisi affetti da prurito di tipo almeno moderato.

Farmaci concomitanti (ATC II livello)	Pazienti senza PU (n=1021)		
	N; %	Numero medio di confezioni per paziente trattato	DDD medie per paziente trattato
Farmaci per disturbi correlati all'acidità	832; 81,5	20,5	247,8
Antitrombotici	757; 74,1	12,6	260,8
Antibatterici per uso sistemico	684; 67,0	5,8	25,1
Tutti gli altri prodotti terapeutici	609; 59,6	6,1	141,6
Betabloccanti	413; 40,5	9,1	116,7
Vitamine	387; 37,9	6,5	32,1
Calcio omeostatici	385; 37,7	9,4	149,3
Sostanze modificatrici dei lipidi	385; 37,7	15,9	304,2
Calcio-antagonisti	347; 34,0	13,0	319,5
Farmaci antiinfiammatori ed antireumatici	318; 31,1	2,8	40,2
Sostanze ad azione sul sistema renina-angiotensina	318; 31,1	9,5	379,1
Farmaci antianemici	317; 31,0	28,3	280,1
Farmaci per disturbi ostruttivi delle vie respiratorie	235; 23,0	4,4	97,2
Antidiarroeici, antinfiammatori ed antimicrobici intestinali	227; 22,2	6,6	37,0
Corticosteroidi sistemici	205; 20,1	7,0	87,7
Terapia cardiaca	200; 19,6	12,0	279,4
Antiipertensivi	191; 18,7	13,6	246,9
Diuretici	172; 16,8	9,4	976,1
Farmaci usati nel diabete	169; 16,6	6,6	211,6
Analgesici	139; 13,6	6,6	41,5
Almeno un farmaco concomitante	974; 95,4	92,3	1636,4

Abbr.: PU: prurito uremico; DDD: defined daily dose; ATC: anatomical therapeutic chemical classification

Tabella IV: Farmaci diversi dai trattamenti per prurito uremico erogati ai pazienti senza prurito associato a malattia renale cronica nell'anno successivo la data indice

Data l'assenza nei dati amministrativi di un servizio sanitario specifico che permetta di identificare il PU e di informazioni cliniche (es. provenienti da registri di dialisi, database dei medici di base, laboratori analisi), i pazienti sono stati selezionati a partire dalle erogazioni dei farmaci raccomandati dalle attuali linee guida e rimborsati dal SSN (gabapentin, pregabalin, talidomide, antistaminici), e dal trattamento con fototerapia [6,7]. Inoltre, dal momento che i database amministrativi sanitari registrano soltanto l'assistenza sanitaria a carico del SSN e nessuno dei criteri utilizzati è specifico per PU, è stato necessario escludere alcune condizioni patologiche concomitanti (si veda la sezione Metodi) che frequentemente sono causa di prurito che può essere trattato con le terapie sopra citate [6,7]. È importante ricordare che gli antistaminici corrispondono alla più comune strategia terapeutica per PU in Italia [2]. Il loro uso cronico è rimborsato dal SSN in presenza di condizioni croniche gravi (es. le patologie escluse nell'analisi), ma anche in caso di rinocongintiviti allergiche stagionali che richiedono trattamenti antistaminici a lungo termine [21] e che difficilmente sono individuabili tramite i dati amministrativi. Dunque, inevitabilmente, i pazienti affetti da quest'ultima condizione e allo stesso tempo in emodialisi possono aver contribuito per una minima parte alla coorte con PU.

Le persone con PU sono risultate prevalentemente di sesso maschile e di età media 69 ± 13 , in linea con la letteratura [1,2,12]. A oggi, poche ricerche hanno esaminato la prevalenza, le caratteristiche e gli esiti a lungo termine del PU [8].

Diagnosi principali (ICD-9-CM)	Pazienti con PU (n= 218)		
	N; %	Numero medio di ricoveri per ricoverato	Numero medio di giornate di degenza
Malattia renale cronica	39; 17,9	1,6	7,4
Complicazioni conseguenti a impianti, innesti, trapianti	15; 6,9	1,4	3,8
Frattura del collo del femore	6; 2,8	1,0	11,8
Infarto acuto del miocardio	5; 2,3	1,2	6,3
Sintomi cardiovascolari, incluso shock in assenza di trauma	5; 2,3	1,2	21,3
Aterosclerosi	5; 2,3	1,0	10,4
Disordini degli elettroliti e dell'equilibrio acido-base	4; 1,8	1,3	5,8
Sintomi respiratori e al torace	4; 1,8	1,0	6,0
Broncopolmonite	4; 1,8	1,0	14,3
Disordini del sistema circolatorio	4; 1,8	1,0	5,0
Ipotensione	4; 1,8	1,0	5,0
Insufficienza cardiaca	3; 1,4	1,3	10,5
Malattie del pancreas	3; 1,4	1,0	8,7
Disordini della ghiandola paratiroidea	2; 0,9	1,0	8,5
Malattie dei polmoni, compresa insufficienza respiratoria	2; 0,9	1,5	7,0
Pleurite	2; 0,9	2,0	9,3
Embolismi venosi e trombosi	2; 0,9	1,0	3,0
Occlusione e stenosi delle arterie para cerebrali	2; 0,9	1,0	6,5
Emorragia intracerebrale	2; 0,9	1,0	8,0
Angina pectoris	2; 0,9	1,0	3,5
Almeno un ricovero ospedaliero	94; 43,1	2,1	7,8

Abbr.: PU: prurito uremico; ICD-9-CM: international classification disease – 9th version – clinical modification

Tabella V: Ricoveri ospedalieri dei pazienti con prurito uremico nell'anno successivo la data indice. Prime 20 diagnosi principali di ammissione ospedaliera

Alcune di queste hanno sollevato la tendenza dei pazienti a sotto riportare il prurito e quella a sottovalutarlo da parte dei medici di base, dei nefrologi e di altri professionisti sanitari [1,2,12]. L'assenza di informazioni sul funzionamento renale e delle possibili precedenti linee di trattamento impedisce a questa analisi di definire la gravità del PU. Tuttavia, sulla base di uno studio che ha valutato i motivi che hanno portato a sotto riportare il prurito tra i pazienti con MRC [12], possiamo supporre che la maggior parte di questi avesse ricevuto assistenza SSN in condizioni di grande disagio, probabilmente affetti già da una forma moderata di PU.

L'eziopatogenesi del PU è tuttora sconosciuta e probabilmente multifattoriale, ma alcuni disordini metabolici concomitanti (per esempio correlati ai valori nel sangue di calcio, fosforo e ferritina, ma anche a paratormone, emoglobina e albumina) sono stati frequentemente evidenziati, sebbene una causalità non sia ancora stata confermata [1–4]. Dall'analisi dei farmaci concomitanti e delle ospedalizzazioni si confermano frequenti alcune comorbilità prettamente correlate al PU, come anemia (33,5% trattati con preparati antianemici) e disordini della ghiandola paratiroidea (38,1% trattati con farmaci per l'omeostasi del calcio; 0,9% ricoverati), oltre a patologie di tipo cardio metabolico, come ipertensione, coronaropatie, dislipidemia, diabete e disfunzioni della tiroide che delineano uno scarso quadro clinico di tali pazienti. È risaputo che le persone affette da PU sono caratterizzate da scarse condizioni fisiche e mentali, ma non è ancora chiaro quali tra le comorbilità siano coinvolte nell'eziopatogenesi, o presenti prima dell'inizio della terapia dialitica o in seguito, poiché non esistono a oggi evidenze a supporto. L'impatto della sintomatologia associata a PU è elevato ed è necessario ridurlo prontamente.

Diagnosi principali (ICD-9-CM)	Pazienti senza PU (n=1021)		
	N; %	Numero medio di ricoveri per ricoverato	Numero medio di giornate di degenza
Malattia renale cronica	154; 15,1	1,5	8,8
Complicazioni conseguenti a impianti, innesti, trapianti	92; 9,0	1,3	6,2
Infarto miocardico acuto	16; 1,6	1,4	10,2
Aterosclerosi	16; 1,6	1,3	10,5
Insufficienza cardiaca	15; 1,5	1,1	12,1
Malattie dei polmoni, compresa insufficienza respiratoria	14; 1,4	1,0	6,2
Setticemia	13; 1,3	1,1	12,5
Aritmie cardiache	13; 1,3	1,1	8,2
Disordini del sistema circolatorio	12; 1,2	1,0	3,6
Frattura del collo del femore	12; 1,2	1,1	11,5
Sintomi cardiovascolari, incluso shock in assenza di trauma	12; 1,2	1,1	22,0
Broncopolmonite	10; 1,0	1,3	10,7
Disordini degli elettroliti e dell'equilibrio acido-base	9; 0,9	1,1	5,9
Bronchite cronica	8; 0,8	1,0	9,0
Sintomi generali (inclusi convulsioni, disturbi del sonno, febbre e fatigue)	8; 0,8	1,0	5,5
Insufficienza renale acuta	8; 0,8	1,3	12,7
Colelitiasi	8; 0,8	1,0	9,6
Pleurite	8; 0,8	1,0	12,5
Anemia	7; 0,7	1,0	9,4
Malattie dell'endocardio	7; 0,7	1,0	11,9
Almeno un ricovero ospedaliero	423; 41,4	2,0	9,1

Abbr.: PU: prurito uremico; ICD-9-CM: international classification disease – 9th version – clinical modification

Tabella VI: Ricoveri ospedalieri dei pazienti senza prurito uremico nell'anno successivo la data indice. Prime 20 diagnosi principali di ammissione ospedaliera

Dal momento che una cura specifica ed efficace non esiste ancora, i tentativi si basano sulle evidenze disponibili, anche se non provate. Le attuali linee guida [6,7] non raccomandano una gestione precisa, ma studi e revisioni recenti [2,8,22,23] hanno mostrato che la comune pratica clinica tende a seguire un approccio graduale, che consiste idealmente nel raggiungere, innanzitutto, obiettivi di clearance o valori target ossei e minerali; successivamente viene trattata la xerosi cutanea, se presente, con creme emollienti; se il prurito persiste, segue la prescrizione di gabapentin o pregabalin. Né le terapie per i disordini minerali e ossei, né quelle topiche sono valutabili tramite i database amministrativi [7], mentre l'approccio dialitico verrà discusso nella sezione relativa all'analisi dei costi assistenziali integrati. Nella pratica clinica reale, i nefrologi tendono a prescrivere antistaminici di prima e seconda generazione per la cura del PU, senza ulteriori interventi. Più della metà dei direttori medici intervistati da Rayner e colleghi hanno prescritto antistaminici orali come prima scelta per il prurito [2]. Nel nostro studio, gli antistaminici sono stati dispensati a circa il 50% dei pazienti con PU, sia nell'anno precedente che successivo la data indice. Dal momento che coloro affetti da dermatiti o patologie autoimmuni potenzialmente correlate alla prescrizione di antistaminici erano stati esclusi, è possibile affermare che gli antistaminici si sono dimostrati il maggior indicatore di presenza di PU tra gli assistibili italiani analizzabili tramite il database ReS. Inoltre, sempre Rayner e colleghi [2] dopo aver intervistato i pazienti stessi, hanno constatato che meno del 10% era stato trattato con gabapentin o pregabalin.

Database amministrativo sanitario Specifica voce di costo	Pazienti con PU (n= 218)	Pazienti senza PU (n=1021)
	Spesa media (€) pro capite (% sul totale della spesa/ per database)	Spesa media (€) pro capite (% sul totale della spesa/ per database)
Farmaceutica	3667 (9,9)	3430 (9,5)
Gabapentin	5 (0,0)	<1 (0,0)
Antistaminici	15 (0,0)	< 1 (0,0)
Altri farmaci	3647 (99,5)	3430 (100,0)
Antidepressivi	16 (0,4)	5 (0,1)
Ospedalizzazioni	3590 (9,7)	3640 (10,1)
Emodialisi	2238 (62,3)	2413 (66,3)
Prestazioni specialistiche ambulatoriali	29.809 (80,4)	28.917 (80,4)
Fototerapia UVB	< 1 (0,0)	0 (0,0)
Emodialisi	23.239 (77,9)	22.697 (78,4)
<i>Emodialisi a membrane biocompatibili e a base di bicarbonato</i>	<i>13.763 (46,2)</i>	<i>13.565 (46,9)</i>
<i>Altra emodiafiltrazione</i>	<i>5465 (18,3)</i>	<i>5296 (18,3)</i>
<i>Emodiafiltrazione</i>	<i>1680 (5,6)</i>	<i>2083 (7,2)</i>
<i>Emodiafiltrazione, assistenza limitata</i>	<i>1286 (5,6)</i>	<i>619 (2,1)</i>
<i>Emodialisi a base di acetato e bicarbonato</i>	<i>783 (2,6)</i>	<i>775 (2,7)</i>
<i>Emofiltrazione</i>	<i>91 (0,3)</i>	<i>126 (0,4)</i>
<i>Emodialisi – Emofiltrazione</i>	<i>89 (0,3)</i>	<i>160 (0,5)</i>
<i>Emodialisi a base di acetato e bicarbonato, assistenza limitata</i>	<i>81 (0,3)</i>	<i>72 (0,2)</i>
<i>Emodialisi domiciliare a base di acetato e bicarbonato</i>	<i>0 (0,0)</i>	<i>< 1 (0,0)</i>
Spesa totale	37.065 (100,0)	35.988 (100,0)
Abbr.: PU: prurito uremico.		

Tabella VII: Costi assistenziali integrati per paziente con/senza prurito uremico nell'anno successivo la data indice

In particolare, nonostante gabapentin sia a oggi il solo farmaco in commercio con le maggiori evidenze nel trattamento del PU [24], hanno dimostrato che in Italia non è previsto come prima scelta nell'uso cronico [2]. Il nostro studio, a sua volta, ha individuato un 10% di trattati con gabapentin tra i pazienti con PU. È bene, tuttavia, ricordare che il suo rimborso da parte del SSN è previsto in caso di epilessia ed è regolamentato dalla Nota AIFA 04 per casi specifici di neuropatia [25]. Dunque, la quota di pazienti trattati con gabapentin in questa analisi potrebbe essere sottostimata. Questo studio ha ricercato anche l'uso di pregabalin, ma a nessun paziente è stato dispensato. Anche la talidomide è raccomandata dalle attuali linee guida [7], per diversi meccanismi d'azione potenzialmente coinvolti nell'origine del prurito, ma anche questa non è stata erogata in regime di rimborsabilità SSN ad alcun paziente in emodialisi. L'uso della fototerapia UVB nel trattamento del prurito è aumentato molto [8]. In questo studio l'1,4% dei pazienti con PU ha ricevuto almeno un trattamento a carico del SSN, con una frequenza media che è passata da 2 prestazioni nell'anno precedente la data indice a 4 nel follow-up, suggerendo che probabilmente tale terapia ha dato buoni risultati.

Sulla base della più aggiornata letteratura, sono state sviluppate 4 teorie alla base dei meccanismi patofisiologici del PU [8]: neuropatia periferica, disfunzione del sistema immunitario, squilibrio oppioide e accumulo di tossine. La valutazione delle comorbilità risulta essenziale per identificare il possibile meccanismo e definire la strategia terapeutica migliore per ridurre o eliminare tale disfunzione. Sono in studio nuove promettenti terapie basate sullo squilibrio oppioide (difelikefalin, un antagonista del recettore κ-oppioide) e sui disordini immunitari [23].

Nonostante con questo studio sia stato possibile valutare solo le terapie farmacologiche rimborsate dal SSN e analizzabili tramite dati amministrativi, la quota di pazienti che hanno ricevuto almeno un trattamento per PU nel periodo di osservazione (58,1% prima e 65,1% dopo la data indice) si avvicina

a quella trovata da Rayner e colleghi per l'anno 2017 nel DOPPS – fase 5 [2] tra gli assistibili in emodialisi e con prurito. Il DOPPS – fase 5 ha evidenziato, in particolare, che il 68% dei pazienti con prurito da moderato a grave hanno fatto uso di preparati topici e il 28% di terapie orali, mentre la fototerapia UVB è risultata raramente prescritta. Tra i farmaci orali, antistaminici, gabapentin, sedativi e corticosteroidi sono stati i più prescritti. In questo studio, la percentuale di pazienti trattati almeno una volta per PU nei periodi di osservazione non fa 100% e ciò è spiegabile dal fatto che la selezione dei pazienti con PU è stata fatta su 180 giorni (prima/dopo la data indice), mentre l'analisi dei trattamenti su un periodo più dilatato (365 giorni prima/dopo la data indice). In media, l'impatto economico diretto a carico del SSN dovuto al corrispettivo consumo di risorse sanitarie (ovvero, farmaci, ospedalizzazioni e prestazioni specialistiche ambulatoriali) è risultato maggiore per un paziente con PU rispetto a una persona non affetta da PU. Queste spese possono considerarsi leggermente sottostimate, soprattutto perché i database amministrativi non registrano l'acquisto privato dei servizi sanitari, considerato che l'automedicazione con farmaci da banco sembra particolarmente frequente [3], né i costi indiretti (quelli, per esempio, causati dalla perdita di produttività o dal supporto di un care-giver). Tuttavia, l'analisi dei costi risulta cruciale per comprendere il possibile percorso assistenziale dei pazienti con PU e per confrontarlo con gli assistibili in emodialisi ma senza prurito.

Le coorti con e senza PU hanno pesato in modo simile sul SSN, in termini di distribuzione percentuale dei costi per farmaci, ospedalizzazioni e specialistica ambulatoriale sulla spesa totale. In particolare, i farmaci concomitanti hanno costituito il totale della spesa farmaceutica per la coorte senza PU. Allo stesso tempo, la spesa leggermente maggiore per le altre terapie farmacologiche pagata per un paziente con PU contribuisce al dato di consumo riflettendo uno stato di salute più scarso di questa coorte, la cui correlazione diretta con il PU non è comunque fattibile solo tramite l'utilizzo dei dati amministrativi. Sempre l'analisi dei costi evidenzia un uso predominante di tecniche emodialitiche a livello ambulatoriale, come atteso rispetto alle attuali modalità operative. Tra queste voci, l'emodiafiltrazione ha mostrato il costo pro capite maggiore. Un miglioramento nella rimozione delle tossine uremiche utilizzando strategie dialitiche più efficienti è considerato dalla comunità nefrologica un passo preliminare per una riduzione di successo del prurito dopo la terapia emodialitica, come documentato da recenti evidenze epidemiologiche [2]. Ciò è ben dimostrato dal costo dei diversi ed eterogenei approcci emodialitici maggiore di quello generato dai trattamenti per PU. L'erogazione molto scarsa di terapie per PU, a sua volta, è in linea con la gestione graduale d'uso comune tra i professionisti valutati da Rayner e colleghi [2], che, in caso di prurito severo, preferiscono aumentare la dose della dialisi prima di prescrivere un trattamento farmacologico. La modifica della metodica dialitica, infatti, si basa sulla teoria dell'accumulo delle tossine, nonostante non abbia mostrato a oggi un reale miglioramento [8]. Al contrario, la dialisi ad alto flusso e l'emodiafiltrazione con emoperfusione o membrane a elevata permeabilità hanno dimostrato un sollievo significativo [9–11] dal prurito uremico rispetto alle tecniche convenzionali [9, 10, 24]. Al contempo, nonostante l'efficacia non chiara dell'aumento del tempo di dialisi [8], Sukul e colleghi [1] hanno mostrato che il tempo di recupero dal prurito dopo la dialisi aumenta con la gravità del prurito stesso, incrementando il già elevato impatto fisico e psicologico e la frequenza di sedute mancate e di interruzione della terapia dialitica, che sono risultate elevate tra i pazienti emodialitici. Si aggiunge la già precedentemente dimostrata potenziale perdita di autonomia nel raggiungere il centro dialitico che inevitabilmente aumenta la necessità di trasporto e i costi indiretti correlati alla dialisi stessa [26].

I risultati di questo studio sui costi sembrano evidenziare un approccio eterogeneo al paziente con PU, soprattutto caratterizzato dalla continua ricerca di un trattamento dialitico efficace. In particolare, l'uso non trascurabile dell'emodiafiltrazione suggerisce che il passaggio dall'emodialisi convenzionale all'emodiafiltrazione sia avvenuto nella speranza di controllare il prurito attraverso

una migliore purificazione, probabilmente non sempre con successo. Dunque, la scoperta di un trattamento efficace porterebbe a raccomandare tale passaggio in un momento successivo e a risparmiare sulle terapie dialitiche ad alta efficacia, che contribuiscono maggiormente sul costo totale di un paziente con PU. Seppure descrittiva, questa analisi dei costi può implementare le molto scarse evidenze nel panorama del PU.

Forze e limitazioni

Diversi sono i limiti dovuti all'uso esclusivo di questo tipo di dati, che si aggiungono alla difficoltà nell'identificazione affidabile del PU, come precedentemente spiegato. Primo tra tutti, l'assenza di dati clinici (per es. il ciclo o la dose della dialisi), di informazioni sulla funzione renale e di altre rilevanti caratteristiche del paziente possono aver contribuito alla sottostima della coorte selezionata. Il database ReS non è ancora in grado di integrare i dati amministrativi con altri database, come i registri di dialisi, i database dei medici di medicina generale (MMG) o dei risultati di laboratorio o degli acquisti privati. In generale, alcuni pazienti con PU assistiti dai MMG e quelli che non ricevono assistenza a carico del SSN non sono stati individuati attraverso questa analisi. Inoltre, poiché la MRC è stata identificabile solo per mezzo dei codici di diagnosi e delle procedure, ospedaliere o ambulatoriali, la precisione di decodifica dipende altamente dalla correttezza di inserimento da parte del professionista. In ogni caso, i dati amministrativi sono in grado di analizzare grandi numerosità di assistibili non selezionati che rappresentano in modo affidabile la popolazione reale. Tanto che l'accuratezza dei database sanitari amministrativi nel ricercare i pazienti con MRC è stata dimostrata elevata [27].

Conclusioni

Questa analisi del database ReS ha fornito una fotografia del PU tra pazienti in emodialisi variamente distribuiti in Italia dal 2015 al 2017. Nonostante la coorte potenzialmente affetta da PU sia risultata sottostimata, a causa delle limitazioni sopra descritte, lo studio ha evidenziato alcune criticità tra le attuali strategie terapeutiche attuate dalla nefrologia italiana.

Esso ha confermato il diffuso uso di antistaminici in Italia, che sebbene raccomandati dalle linee guida per il trattamento del PU, manca a tutt'oggi di sufficienti evidenze a supporto di un tale utilizzo. Inoltre, uno scarso numero di pazienti con PU è stato trattato con gabapentin, che nonostante sia il trattamento per PU con le più forti evidenze, non è rimborsato dal SSN. Il tentativo di migliorare la rimozione di tossine uremiche per trattare il PU è fra le scelte iniziali più frequenti da parte dei nefrologi. Questo atteggiamento verrebbe confermato dall'uso significativamente superiore di terapie emodialitiche ad alta efficienza nel gruppo con PU di questo studio, con conseguente maggior costo. Per i pazienti con PU esistono ancora molti bisogni inevasi. La ricerca deve essere favorita nel pubblico e nel privato, al fine di migliorare il trattamento, ma questo obiettivo può essere raggiunto soprattutto attraverso la consapevolezza dei professionisti e dei pazienti stessi. Infatti, di fronte alla scarsa conoscenza della patofisiologia del PU e degli effetti a lungo termine, i clinici tendono ancora a considerare il prurito come un aspetto secondario della persona in dialisi. Allo stesso tempo, il paziente ignora ancora la potenziale correlazione tra il sintomo e la terapia [12]. Risulta, quindi, fondamentale sensibilizzare e condividere le informazioni attraverso linee guida aggiornate e iniziative educazionali per i professionisti e i pazienti, ma anche produrre trial clinici di maggiore qualità su popolazioni più ampie ed eterogenee [24], al fine di colmare il vuoto tra la conoscenza e i bisogni e le priorità del paziente, e di trovare un trattamento efficace il prima possibile. Infine, i clinici dovrebbero essere incoraggiati a raccogliere la storia dettagliata del paziente in emodialisi che presenta prurito [7, 22], seguire le attuali evidenze sull'approccio graduale e ridurre l'eccessivo uso delle terapie dialitiche più costose.

Appendice: tabelle supplementari

Database amministrativo sanitario	Descrizione
Malattie epatiche croniche e cirrosi	
Ospedalizzazioni	Ospedalizzazione con diagnosi primaria/secondaria (codice ICD-9-CM): 571.x – Malattia epatica cronica e cirrosi 572.x – Ascesso del fegato e postumi di malattie 573.x – Altri disturbi del fegato V42.7 – Fegato sostituito da trapianto
Codice esenzione	016 – Malattia epatica cronica (attiva) 008 – Cirrosi
Lupus eritematoso sistemico	
Ospedalizzazioni	Ospedalizzazione con diagnosi primaria/secondaria (codice ICD-9-CM): 710.0 – Lupus eritematoso sistemico
Codice esenzione	028 – Lupus eritematoso sistemico
Vasculite arteriosa	
Ospedalizzazioni	Ospedalizzazione con diagnosi primaria/secondaria (codice ICD-9-CM): 440.x – Aterosclerosi 441.x – Aneurisma dell'aorta e dissezione 442.x – Altri aneurismi 443.1 – Tromboangioite obliterante [Malattia di Buerger] 443.2x – Altre dissezioni delle arterie 444.x – Embolia e trombosi arteriosa 445.x – Ateroembolismo 447.x – Altri disturbi delle arterie e delle arteriole e/o Ospedalizzazione con una delle seguenti procedure (codice ICD-9-CM): 39.24 – Bypass aorto-renale 39.25 – Bypass aorto-iliaco-femorale 39.26 – Altri anastomosi o bypass vascolari intraddominali 39.50 – Angioplastica o atrectomia di altro/i vaso/i non coronarico/i 39.51 – Clipping di aneurismi 39.52 – Altra riparazione di aneurisma 39.54 – Intervento di dissezione dell'aorta 39.56 – Riparazione di vaso sanguigno con patch autologo 39.57 – Riparazione di vaso sanguigno con patch sintetico 39.58 – Riparazione di vaso sanguigno con patch di tipo non specificato 39.71 – Impianto endovascolare di graft nell'aorta addominale 39.72 – Riparazione endovascolare o occlusione dei vasi di testa e collo 39.73 – Impianto di graft endovascolare nell'aorta toracica 39.74 – Rimozione endovascolare di ostruzione da vaso/i di testa e collo 39.79 – Altra riparazione endovascolare (di aneurisma) di altri vasi 39.90 – Inserzione di stent non medicato in vaso periferico
Codice esenzione	002.440 – Affezioni del sistema circolatorio – malattie delle arterie, arteriole, capillari, vene e vasi linfatici (escluso: 453.0 sindrome di budd-chiari) – Aterosclerosi 002.441.2 – Affezioni del sistema circolatorio – malattie delle arterie, arteriole, capillari, vene e vasi linfatici (escluso: 453.0 sindrome di budd-chiari) – Aneurisma toracico senza menzione di rottura 002.441.4 – Affezioni del sistema circolatorio – malattie delle arterie, arteriole, capillari, vene e vasi linfatici (escluso: 453.0 sindrome di budd-chiari) – Aneurisma addominale senza menzione di rottura 002.441.7 – Affezioni del sistema circolatorio – malattie delle arterie, arteriole, capillari, vene e vasi linfatici (escluso: 453.0 sindrome di budd-chiari) – Aneurisma toracoaddominale senza menzione di rottura 002.441.9- Affezioni del sistema circolatorio – malattie delle arterie, arteriole, capillari, vene e vasi linfatici (escluso: 453.0 sindrome di budd-chiari) – Aneurisma dell'aorta sede non specificata senza menzione di rottura 002.442 – Affezioni del sistema circolatorio – malattie delle arterie, arteriole, capillari, vene e vasi linfatici (escluso: 453.0 sindrome di budd-chiari) – Altri aneurismi 002.444 – Affezioni del sistema circolatorio – malattie delle arterie, arteriole, capillari, vene e vasi linfatici (escluso: 453.0 sindrome di budd-chiari) – Embolia e trombosi arteriose 002.447.0 – Affezioni del sistema circolatorio – malattie delle arterie, arteriole, capillari, vene e vasi linfatici (escluso: 453.0 sindrome di budd-chiari) – Fistola arterovenosa acquisita 002.447.1 – Affezioni del sistema circolatorio – malattie delle arterie, arteriole, capillari, vene e vasi linfatici (escluso: 453.0 sindrome di budd-chiari) – Stenosi di arteria 002.447.6 – Affezioni del sistema circolatorio – malattie delle arterie, arteriole, capillari, vene e vasi linfatici (escluso: 453.0 sindrome di budd-chiari) – Arterite non specificata

Malattie e infiammazioni della cute e dei tessuti sottocutanei	
Ospedalizzazioni	Ospedalizzazione con diagnosi primaria/secondaria (codice ICD-9-CM): 690 – Dermatosi eritemato-desquamative 691 – Dermatite atopica e affezioni correlate 692 – Dermatite da contatto e altri eczemi 693 – Dermatiti da sostanze assunte per via sistemica 694 – Dermatosi bollose 695 – Affezioni eritematose 696 – Psoriasi e affezioni similari 697 – Lichen 708 – Orticaria

Tabella suppl. I: Criteri di identificazione dei pazienti affetti da patologie che causano frequentemente prurito, al fine di escludere i pazienti che ne risultano affetti. La presenza di almeno uno dei codici identificativi della specifica patologia implica che il paziente ne sia probabilmente affetto.

Database amministrativo sanitario	Descrizione
Farmaceutica	Erogazione di almeno uno dei seguenti farmaci raccomandati per prurito uremico (codice ATC): N03AX12 – gabapentin N03AX16 – pregabalin L04AX02 – talidomide R06 – antistaminici per uso sistemico (in assenza di terapia antineoplastica *)
Prestazioni specialistiche ambulatoriali	Erogazione della seguente prestazione (codice di classificazione nazionale): 99.82 – Terapia a luce ultravioletta (Attinoterapia, Fototerapia, Fotochemioterapia)
Ospedalizzazioni	Ospedalizzazione con la seguente procedura (codice ICD-9-CM): 99.82 – Terapia a luce ultravioletta (Attinoterapia, Fototerapia, Fotochemioterapia)
* Per individuare la terapia antineoplastica, il paziente doveva presentare almeno uno dei seguenti criteri:	
Ospedalizzazioni	Ospedalizzazione con una delle seguenti procedure (codice ICD-9-CM): 00.10 – Impianto di agenti chemioterapici 99.25 – Iniezione o infusione di sostanze chemioterapiche per tumore 99.28 – Iniezione o infusione di agenti modificatori della risposta biologica (BRM) come agenti antineoplastici
Prestazioni specialistiche ambulatoriali	Erogazione della seguente prestazione (codice di classificazione nazionale): 99.25 – Iniezione o infusione di sostanze chemioterapiche per tumore
Farmaceutica	Almeno una erogazione di farmaco specifico (codice ATC): L01 – Agenti antineoplastici

Tabella suppl. II: Criteri di identificazione dei pazienti trattati con farmaci raccomandati per il prurito uremico. Un paziente si considera affetto da prurito uremico se presenta almeno uno dei criteri elencati in tabella, all'interno del database della farmaceutica e delle prestazioni specialistiche ambulatoriali/ospedalizzazioni nei 180 giorni precedenti e/o successivi la data indice.

BIBLIOGRAFIA

1. Sukul N, Karaboyas A, Csomor PA, et al. Self-reported Pruritus and Clinical, Dialysis-Related, and Patient-Reported Outcomes in Hemodialysis Patients. *Kidney medicine* 2021; 3:42-53.
<https://doi.org/10.1016/j.xkme.2020.08.011>
2. Rayner HC, Larkina M, Wang M, et al. International Comparisons of Prevalence, Awareness, and Treatment of Pruritus in People on Hemodialysis. *Clin J Am Soc Nephrol* 2017; 12:2000-07.
<https://doi.org/10.2215/cjn.03280317>
3. Ramakrishnan K, Bond TC, Claxton A, et al. Clinical characteristics and outcomes of end-stage renal disease patients with self-reported pruritus symptoms. *Int J Nephrol Renovasc Dis* 2013; 7:1-12.
<https://doi.org/10.2147/ijnrd.s52985>
4. Kimata N, Fuller DS, Saito A, et al. Pruritus in hemodialysis patients: Results from the Japanese Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (JDOPPS). *Hemodialysis international International Symposium on Home Hemodialysis* 2014; 18:657-67.
<https://doi.org/10.1111/hdi.12158>
5. Mettang T and Kremer AE. Uremic pruritus. *Kidney Int* 2015; 87:685-91.
<https://doi.org/10.1038/ki.2013.454>
6. Millington GWM, Collins A, Lovell CR, et al. British Association of Dermatologists' guidelines for the investigation and management of generalized pruritus in adults without an underlying dermatosis, 2018. *Br J Dermatol* 2018; 178:34-60.
<https://doi.org/10.1111/bjd.16117>
7. Weisshaar E, Szepietowski JC, Dalgard FJ, et al. European S2k Guideline on Chronic Pruritus. *Acta Derm Venereol* 2019; 99:469-506.
<https://doi.org/10.2340/00015555-3164>
8. Verduzco HA and Shirazian S. CKD-Associated Pruritus: New Insights Into Diagnosis, Pathogenesis, and Management. *Kidney Intl Rep* 2020; 5:1387-402.
<https://doi.org/10.1016/j.ekir.2020.04.027>
9. Aucella F, Vigilante M, Gesuete A, et al. Uraemic itching: do polymethylmethacrylate dialysis membranes play a role? *Nephrol Dial Transplant* 2007; 22(S5):v8-12.
<https://doi.org/10.1093/ndt/gfm293>
10. Ko MJ, Wu HY, Chen HY, et al. Uremic pruritus, dialysis adequacy, and metabolic profiles in hemodialysis patients: a prospective 5-year cohort study. *PLoS One* 2013; 8:e71404.
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0071404>
11. Chen ZJ, Cao G, Tang WX, et al. A randomized controlled trial of high-permeability haemodialysis against conventional haemodialysis in the treatment of uraemic pruritus. *Clin Exp Dermatol* 2009; 34:679-83.
<https://doi.org/10.1111/j.1365-2230.2008.03075.x>
12. Aresi G, Rayner HC, Hassan L, et al. Reasons for Underreporting of Uremic Pruritus in People With Chronic Kidney Disease: A Qualitative Study. *J Pain Symptom Manage* 2019; 58:578-86.
<https://doi.org/10.1016/j.jpainsymman.2019.06.010>
13. Ting SW, Fan PC, Lin YS, et al. Association between uremic pruritus and long-term outcomes in patients undergoing dialysis. *J Am Acad Dermatol* 2020; 83:924-25.
<https://doi.org/10.1016/j.jaad.2020.01.011>
14. Piccinni C, Cevoli S, Ronconi G, et al. Insights into real-world treatment of cluster headache through a large Italian database: prevalence, prescription patterns, and costs. *Expert Rev Clin Pharmacol* 2021; 9:1-7.
<https://doi.org/10.1080/17512433.2021.1934448>
15. Maggioni AP, Dondi L, Andreotti F, et al. Prevalence, clinical impact and costs of hyperkalaemia: Special focus on heart failure. *Eur J Clin Invest* 2021; 8:e13551.
<https://doi.org/10.1111/eci.13551>
16. Ronconi G, Dondi L, Calabria S, et al. Real-world Prescription Pattern, Discontinuation and Costs of Ibrutinib-Naïve Patients with Chronic Lymphocytic Leukemia: An Italian Healthcare Administrative Database Analysis. *Clin Drug Investig* 2021; 41:595-
<https://doi.org/10.1007/s40261-021-01044-3>
17. Istituto Nazionale di Statistica and ISTAT. Resident population by age, sex and marital status http://demo.istat.it/index_e.html (accessed 05 June 2020).
18. ATC/DDD Index 2021,
https://www.whocc.no/atc_ddd_index/.
19. Ministero del Lavoro and della Salute e delle Politiche Sociali. Classificazione delle malattie, dei traumatismi, degli interventi chirurgici e delle procedure diagnostiche e terapeutiche. Versione italiana della ICD9-CM. 2007.
20. CINECA – Interuniversity Consortium,
<https://www.cineca.it/> (accessed 12/22/2021).
21. Agenzia Italiana del Farmaco. Nota 89. GU Serie Generale n.259 del 04-11-2004 2004.
22. Arzhan S, Roumelioti ME and Unruh ML. Itch and Ache on Dialysis: New Approaches to Manage Uremic Pruritus and Restless Legs. *Blood Purif* 2020; 49:222-27.
<https://doi.org/10.1159/000504081>
23. Trachtenberg AJ, Collister D and Rigatto C. Recent advances in the treatment of uremic pruritus. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2020; 29:465-70.
<https://doi.org/10.1097/mnh.0000000000000625>
24. Simonsen E, Komenda P, Lerner B, et al. Treatment of Uremic Pruritus: A Systematic Review. *Am J Kidney Dis* 2017; 70:638-55.
<https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2017.05.018>

25. Agenzia Italiana del Farmaco. Nota 4, <https://www.aifa.gov.it/nota-04> (accessed 20 July 2021).
26. Gillespie F, Amicosante AMV, Lo Scalzo A, et al. Agenas – HTA Report Adaptation – “Valutazione HTA delle Modalità di dialisi in Italia”. 2015.
27. van Oosten MJM, Logtenberg SJJ, Edens MA, et al. Health claims databases used for kidney research around the world. *Clinical Kidney Journal* 2020; 14:84-97. <https://doi.org/10.1093/ckj/sfaa076>