

Prevalenza della fibrillazione atriale, eleggibilità al trattamento e consumo di anticoagulanti orali nelle Aziende Sanitarie italiane: impatto dei nuovi anticoagulanti

Felicita Andreotti¹, Daniela d'Angela², R. Letizia Mancusi², Federico Spandonaro³

¹Istituto di Cardiologia, Policlinico Gemelli, Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma

²C.R.E.A. Sanità, Università degli Studi "Tor Vergata", Roma

³Dipartimento di Economia e Finanza e C.R.E.A. Sanità, Università degli Studi "Tor Vergata", Roma

Background. Atrial fibrillation (AF) increases significantly the risk of comorbidities and premature death. This paper aims to estimate: 1) the current prevalence of AF in Italy as a whole and within individual local health authorities (LHA); 2) the proportion of strongly eligible patients receiving oral anticoagulants; 3) the impact of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants (NOACs).

Methods. The prevalence of AF and the proportion of patients strongly eligible for anticoagulant treatment (defined by a CHADS₂ score ≥ 2) were obtained by applying the results of a systematic literature search to the Italian population stratified by gender, age and LHA. The consumption of oral anticoagulants in eligible patients within each LHA was derived from Intercontinental Marketing Services data.

Results. Altogether, the detected prevalence of AF in Italy is 1.7%, i.e. 1 036 448 cases. Of these, 62.6%, i.e. 648 832 subjects, are estimated to have a CHADS₂ ≥ 2 and therefore strongly eligible for anticoagulant treatment. The estimated percentage of eligible treated patients in 2015 was 43.7%, significantly greater compared to 2014 (31.3%), with local and regional variabilities. In 2015 the estimated use of NOACs for AF was 36.4% of all oral anticoagulants, with marked local and regional variabilities. NOAC prescription appears influenced by financial limitations and by factors related to the network of anticoagulation services.

Conclusions. The present analysis shows a prevalence of AF in Italy of 1.7%. The overall rate of anticoagulant use is increasing, but is still insufficient, with marked regional and local variations. In 2015, approximately one third of oral anticoagulation in eligible patients was based on NOACs.

Key words. Atrial fibrillation; Consumption; Eligibility; Italy; Oral anticoagulants; Prevalence.

G Ital Cardiol 2017;18(3):

INTRODUZIONE

La fibrillazione atriale (FA), caratterizzata da completa irregolarità dell'attivazione elettrica degli atri, è la più comune tra le aritmie sostenute. L'aritmia può essere parossistica, cioè a risoluzione spontanea, oppure persistente, cioè con ripristino del ritmo sinusale in seguito a intervento medico, oppure permanente, cioè quando la condizione viene accettata dal paziente e dal curante, senza programmi specifici di cardioversione^{1,2}. Il ruolo della FA quale fattore di morbilità e mortalità precoce è legato principalmente all'aumentato rischio di eventi cerebrovascolari e di scompenso cardiaco. La FA può

ridurre la tolleranza agli sforzi per inefficiente contrazione cardiaca, e generare sintomi quali palpitazioni, affaticamento e dispnea. Il ristagno di sangue nelle camere atriali "paralizzate" dall'aritmia favorisce la formazione di trombi soprattutto nell'auricola sinistra³ con il rischio di fenomeni embolici ad alto tasso di fatalità/disabilità, come l'ictus cerebrale cardioembolico. Per questo, i pazienti con FA vengono solitamente trattati con farmaci anticoagulanti.

La distribuzione di FA parossistica, persistente e permanente varia nei diversi studi. Lo studio italiano ATA-AF (Antithrombotic Agents in Atrial Fibrillation)⁴ su una coorte prospettica di 7148 pazienti affetti da FA, afferenti a 164 Cardiologie e a 196 reparti di Medicina Interna e rappresentativi in termini di distribuzione geografica della realtà ospedaliera italiana, evidenziava la FA permanente nel 60% circa dei pazienti. Risultati analoghi sono emersi dallo studio ISAF (Italian Survey of Atrial Fibrillation Management) di Zoni Berisso et al.⁵. Con il tempo, la maggior parte dei pazienti con FA parossistica progredisce verso la forma persistente o permanente, in parallelo alla progressione della patologia cardiaca che sottende la FA.

© 2017 Il Pensiero Scientifico Editore

Ricevuto 31.08.2016; nuova stesura 05.12.2016; accettato 12.12.2016.

Gli autori dichiarano nessun conflitto di interessi.

Per la corrispondenza:

Dr.ssa Daniela d'Angela C.R.E.A. Sanità, Università degli Studi "Tor Vergata", Piazza Antonio Mancini 4, 00196 Roma
e-mail: daniela.d.angela@uniroma2.it

Indipendentemente dal tipo di FA, la complicità più grave e invalidante è sicuramente l'ictus cerebrale, la cui incidenza annua è stimabile nel singolo paziente in base al punteggio di rischio tromboembolico CHADS₂ (acronimo di scompenso cardiaco, ipertensione, età ≥ 75 anni, diabete, pregresso ictus/attacco ischemico transitorio [TIA]) o CHA₂DS₂-VASc (scompenso, ipertensione, età ≥ 65 anni, diabete, pregresso ictus o TIA, arteriopatia e sesso femminile). Le recenti linee guida europee e nordamericane raccomandano l'anticoagulazione a tutti i soggetti con FA e CHA₂DS₂-VASc ≥ 2 ; all'altro estremo, raccomandano nessuna terapia antitrombotica per i soggetti con FA e CHA₂DS₂-VASc = 0; punteggi CHA₂DS₂-VASc = 1, invece, meritano anticoagulazione secondo le linee guida europee, ma non necessariamente secondo quelle americane^{1,2}. In assenza di adeguata terapia anticoagulante, l'incidenza media di ictus è stimata intorno al 2.5-5% per anno, aumentando oltre il 7% se si includono TIA e ictus silenti⁶. In assenza di trattamento adeguato, nel corso della vita circa 1 persona su 3 affetta da FA va incontro a ictus cerebrale, e complessivamente si stima che almeno il 20% di tutti gli ictus siano attribuibili a questa patologia⁶. Il presente lavoro si propone di effettuare una stima aggiornata della prevalenza di FA nel territorio italiano, nonché della quota di copertura della profilassi con anticoagulante orale, e di valutare l'impatto generato dai nuovi anticoagulanti orali (NAO).

MATERIALI E METODI

Prevalenza di fibrillazione atriale nelle diverse Aziende Sanitarie Locali

Per stimare la prevalenza di FA in Italia e per Azienda Sanitaria Locale (ASL) di residenza è stata effettuata una ricerca sistematica, consultando le banche dati MEDLINE, Cochrane Library e University of York Centre for Reviews and Dissemination. Sono stati cercati studi in estenso in lingua inglese fino al 30.11.2015, usando i termini MeSH: "atrial fibrillation, epidemiology, incidence, prevalence"; sono stati inoltre consultati i siti web delle agenzie regolatorie Food and Drug Administration, Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health, National Institute for Care and Excellence, European Medicines Agency e delle maggiori agenzie di Health Technology Assessment (HTA) (il processo di selezione è disponibile su richiesta).

Dalla letteratura internazionale sono stati individuati 10 studi^{5,7-15}; sono stati esclusi gli studi stranieri^{7,8,11,12,14}, le analisi su popolazioni selezionate, quali gli anziani⁹, e le analisi basate unicamente su flussi ospedalieri^{9,15}, come lo studio del

Servizio Epidemiologico Regionale del Veneto⁹ che, pur interessante, non è uno studio di popolazione, in quanto i risultati di prevalenza sono stati ottenuti tramite un *linkage* tra i flussi informativi sanitari, in particolare le schede di dimissione ospedaliera e il Registro Nominativo delle Cause di Morte. Si è ritenuto che gli studi su database amministrativi sottostimino la quota di pazienti affetti più giovani e non eleggibili al trattamento con anticoagulanti orali, in quanto difficilmente presenti nei flussi ospedalieri, o segnalati eventualmente come reperto occasionale in caso di ricovero non legato a FA, e spesso non individuabili nei flussi relativi ai consumi di anticoagulanti, perché eventualmente trattati con antiaggreganti o altri farmaci non specifici.

Dato l'obiettivo di stimare la popolazione affetta da FA e la quota fortemente eleggibile al trattamento con anticoagulanti orali nelle diverse ASL, come guida è stato utilizzato lo studio di Zoni Berisso et al.⁵ condotto su un campione di circa 300 000 soggetti iscritti al Servizio Sanitario Nazionale (SSN), sostanzialmente sovrapponibile (per sesso, età e distribuzione geografica) alla popolazione italiana. Tale lavoro, pur non essendo uno studio puro su popolazione, ne mantiene le caratteristiche di fondo in quanto riferito alla popolazione in carico alla medicina di base, in larga parte coincidente con la popolazione residente. Oltre a fornire il tasso di prevalenza di FA per sesso e classe di età (Tabella 1), lo studio riporta anche la stratificazione per livello di rischio tromboembolico secondo il punteggio CHADS₂⁵. L'uso del punteggio CHADS₂ implica che le stime di eleggibilità al trattamento anticoagulante prodotte possano considerarsi più selettive rispetto all'uso del punteggio CHA₂DS₂-VASc che includerebbe una popolazione più ampia di pazienti.

Caratteristiche demografiche

Al fine di stimare la popolazione italiana afferente a ciascuna ASL sono stati scaricati i dati della popolazione residente al primo gennaio 2014 per singolo Comune (<http://demo.istat.it/pop2014/index3.html>); si è quindi proceduto ad un *linkage* con i dati del Ministero della Salute (http://www.salute.gov.it/imgs/C_17_bancheDati_16_allegati_item_Allegati_0_fileAllegati_item_File_0_file.xls) che riconducono i Comuni italiani alla ASL di appartenenza. Tale link è risultato possibile per ogni ASL, ad eccezione di quelle afferenti ad aree metropolitane con più ASL territoriali, in quanto non sono disponibili i dettagli per sesso ed età per singola circoscrizione.

Consumo di anticoagulanti orali

I dati di consumo di anticoagulanti orali per ASL sono stati rilevati da IMS Health per l'anno 2014 e 2015, distintamente

Tabella 1. Distribuzione della fibrillazione atriale (FA) per sesso e classe di età, utilizzata per stimare la prevalenza di FA nelle diverse Aziende Sanitarie Locali italiane.

Età (anni)	Popolazione totale (n=295 906)		Pazienti con FA (n=6036)		Frequenza di FA		
	Maschi	Femmine	Maschi	Femmine	Totale	Maschi	Femmine
15-50	78 415 (26.5%)	77 823 (26.3%)	183 (3%)	65 (1.1%)	0.16%	0.23%	0.08%
51-65	33 437 (11.3%)	35 213 (11.9%)	527 (8.7%)	340 (5.6%)	1.3%	1.6%	0.97%
66-75	16 867 (5.7%)	19 235 (6.5%)	821 (13.6%)	795 (13.2%)	4.5%	4.9%	4.1%
76-85	10 357 (3.5%)	14 794 (5%)	1028 (17%)	1237 (20.5%)	9.0%	9.9%	8.4%
≥ 86	3255 (1.1%)	6510 (2.2%)	397 (12.2%)	643 (9.9%)	10.7%	12.2%	9.9%

Da Zoni Berisso et al.⁵.

per i quattro principi attivi in commercio: apixaban, dabigatran, rivaroxaban e warfarin. Le quantità consumate sono state rilevate in unità minime frazionabili (UMF); per la trasformazione di UMF in dose giornaliera definita (*defined daily dose*, DDD), considerata l'unità di misura ottimale negli studi di farmacoutilizzazione, corrispondente all'ipotetica dose media giornaliera di un farmaco impiegato nel trattamento di un adulto, con riferimento all'indicazione terapeutica principale, quindi in potenziali trattati, si è fatto riferimento alle *Guidelines for ATC classification and DDD assignment 2016*¹⁶. Per gli inibitori diretti della trombina (B01AE) e per gli inibitori diretti del fattore Xa (B01AF), le linee guida suddette fanno riferimento al trattamento di pazienti con FA non valvolare; pertanto si è assunto per apixaban e dabigatran una DDD = 2 UMF/die e per rivaroxaban una DDD = 1 UMF/die. Per warfarin, la dizione "the DDDs are based on prophylaxis of thrombosis" è stata intesa come dose di mantenimento. Per la profilassi della trombosi venosa profonda (TVP) la maggior parte dei pazienti viene mantenuta a dosaggi da 2.5 a 10 mg/die con risultati soddisfacenti¹⁷. La DDD è stata calcolata come media dei dosaggi (2.5, 5, 7.5, 10 mg/die) in 1.25 UMF/die; a questo valore è stato aggiunto un 20% in relazione al prevedibile spreco dovuto al necessario frazionamento delle UMF. Pertanto, nell'analisi viene considerata in prima approssimazione una DDD di 1.50 UMF/die. Disponendo dei consumi complessivi di warfarin, senza distinzione

dell'indicazione, si è ritenuto dover ulteriormente correggere il dato per avvicinarsi ai consumi specifici per la profilassi dei pazienti con FA. Un'analisi condotta da IMS Health a dicembre 2015, a livello nazionale, fornisce i consumi di warfarin per indicazione, indicando una quota per FA pari al 47.1% del totale. Utilizzando la distribuzione dei consumi ivi rilevata, e restringendo ai consumi riferiti alle specifiche indicazioni per apixaban, dabigatran e rivaroxaban, si ottiene che la quota di consumo per FA sale all'86.8%, valore che viene assunto anche per i NAO. Ovviamente, si tratta di una stima preliminare che dovrà essere opportunamente verificata non appena siano disponibili maggiori informazioni.

Presentazione dei risultati

I risultati sono espressi come numeri assoluti di casi, come percentuali (o tassi di prevalenza), e sotto forma grafica di mediane, interquartili e valori minimi e massimi; oppure, ove specificato, come valori medi.

RISULTATI

Prevalenza

La Tabella 2 riporta i casi prevalenti di FA, il tasso di prevalenza (totale e disaggregato per genere), nonché la ripartizione

Tabella 2. Fibrillazione atriale: casi prevalenti, tassi di prevalenza e ripartizione dei casi per Regione, sesso e classe CHADS₂ di rischio tromboembolico.

Regione	Casi prevalenti	Tassi di prevalenza (%)			CHADS ₂				
		Totale	Maschi	Femmine	0	1	2	>2	≥2
Piemonte	83 997	1.89	1.88	1.90	10 157	21 257	27 776	24 807	52 583
Valle d'Aosta	2243	1.74	1.73	1.76	271	568	742	663	1404
Lombardia	168 012	1.68	1.66	1.71	20 316	42 518	55 558	49 620	105 178
P.A. di Bolzano	7754	1.50	1.51	1.50	938	1962	2564	2290	4854
P.A. di Trento	8802	1.64	1.61	1.67	1064	2227	2911	2600	5510
Veneto	83 264	1.69	1.67	1.71	10 068	21 071	27 534	24 591	52 125
Friuli Venezia Giulia	23 637	1.92	1.87	1.97	2858	5982	7816	6981	14 797
Liguria	34 519	2.17	2.13	2.20	4174	8735	11 415	10 195	21 609
Emilia-Romagna	82 442	1.85	1.85	1.86	9969	20 863	27 262	24 348	51 610
Toscana	72 253	1.93	1.93	1.93	8737	18 285	23 893	21 339	45 232
Umbria	17 266	1.93	1.93	1.92	2088	4369	5 709	5099	10 809
Marche	29 334	1.89	1.89	1.89	3547	7423	9700	8663	18 364
Lazio	95 864	1.63	1.65	1.62	11 592	24 260	31 700	28 312	60 012
Abruzzo	24 019	1.80	1.81	1.79	2904	6078	7942	7094	15 036
Molise	5911	1.88	1.87	1.88	715	1496	1955	1746	3700
Campania	81 721	1.39	1.41	1.37	9882	20 681	27 023	24 135	51 159
Puglia	65 008	1.59	1.62	1.56	7861	16 451	21 497	19 199	40 696
Basilicata	10 116	1.75	1.78	1.72	1223	2560	3345	2 988	6333
Calabria	32 072	1.62	1.66	1.58	3878	8116	10 606	9472	20 078
Sicilia	80 317	1.58	1.61	1.55	9712	20 325	26 559	23 721	50 279
Sardegna	27 899	1.68	1.70	1.66	3374	7060	9225	8240	17 465
Totale	1 036 448	1.71	1.71	1.70	125 328	262 288	342 730	306 102	648 832

dei casi per rischio di ictus secondo la scala CHADS₂ per ciascuna Regione italiana. Complessivamente, si rileva un tasso di prevalenza dell'1.7% per un totale di 1 036 448 casi di FA. In particolare, il tasso di prevalenza più basso si rileva in Campania con l'1.4%, e il più alto in Liguria con il 2.2%. Ha rischio basso di ictus (punteggio CHADS₂ =0) il 12.1% del totale dei soggetti affetti da FA, rischio moderato (punteggio CHADS₂ =1) il 25.3%, mentre ben 62.6%, pari a 648 832 soggetti, evidenzia rischio elevato (punteggio CHADS₂ ≥2) e risulta quindi fortemente eleggibile al trattamento con anticoagulante orale. Si tratta di una stima che può considerarsi conservativa, in quanto la scala CHADS₂ annovera un numero inferiore di pazienti eleggibili al trattamento rispetto alla più recente scala CHA₂DS₂-VASc (Tabella 2).

La Figura 1 riporta la prevalenza per Regione (espressa come mediana delle ASL, interquartile e valori minimi e massimi), da cui emerge una forte variabilità inter-regionale legata alle diverse strutture demografiche.

Casi trattati

La Tabella 3 mostra la percentuale dei pazienti con FA fortemente eleggibili al trattamento con anticoagulante orale (CHADS₂ ≥2) trattati in profilassi anticoagulante secondo i consumi rilevati nel 2014 e 2015 e secondo la definizione delle DDD. A livello nazionale la stima per il 2015 si attesta su 43.7%, un livello insufficiente, sebbene in crescita rispetto all'anno precedente, in cui risultava del 31.3%. La quota sotto-trattata appare tuttavia sovrastimata in considerazione del fatto che non tutti i pazienti possono ricevere anticoagulanti orali, ad esempio per elevato rischio emorragico, impossibilità di gestione del trattamento, patologie maligne, situazioni terminali, ecc. La distribuzione regionale della quota di pazienti trattati risulta difforme, con un tasso massimo nel 2015 del

52.5% in Veneto ed uno minimo del 22.9% in Sicilia. A livello di ASL (Figura 2), si passa da un valore minimo di trattamento dell'11.0% in Sicilia a un valore massimo del 62.5% in Friuli Venezia Giulia.

Anche il ricorso ai NAO risulta difforme, pur essendosi quadruplicato fra il 2014 e il 2015: si è passati dal 9.3% al 36.4%. A livello regionale, la Sardegna raggiunge il 64.3%, mentre nella Provincia Autonoma di Trento è solo del 12.0%. A livello di ASL, si passa da un valore minimo pari al 10.3% ad un valore massimo di 80.6% (Figura 3). Le differenze regionali riscontrate appaiono più ampie rispetto a quelle del registro ATA-AF, condotto da cardiologi e internisti e quindi limitato ai trattamenti specialistici⁴. La Figura 3 evidenzia una significativa correlazione negativa ($\rho=-0.34$, $p=0.000$) fra quota di pazienti in profilassi anticoagulante e quota di consumo di NAO per l'anno 2015, seppure in riduzione rispetto alla correlazione rilevata nel 2014 ($\rho=-0.48$, $p=0.000$). Di contro, non sembrano esserci relazioni significative fra i tassi di prevalenza di FA e la quota di pazienti in profilassi anticoagulante orale o in terapia con NAO (Figura 4).

Centri per la Terapia Anticoagulante

Per quanto concerne la gestione dei pazienti, possiamo considerare la distribuzione dei 359 Centri per la Terapia Anticoagulante Orale (TAO) rilevati da C.R.E.A. nel 2013 (Figura 5, pannello di sinistra); i bacini di utenza risultano molto difformi, variando fra i 339 662 pazienti eleggibili al trattamento per i centri TAO della Sicilia, agli 88 929 dell'Abruzzo (Figura 5, pannello di destra). Si evidenzia una correlazione negativa (sebbene statisticamente non significativa) fra la dimensione media dei bacini di utenza dei Centri e la quota di pazienti eleggibili trattati con anticoagulanti orali ($\rho=-0.32$, $p=0.170$) o (sebbene minore) con NAO ($\rho=-0.19$, $p=0.425$).

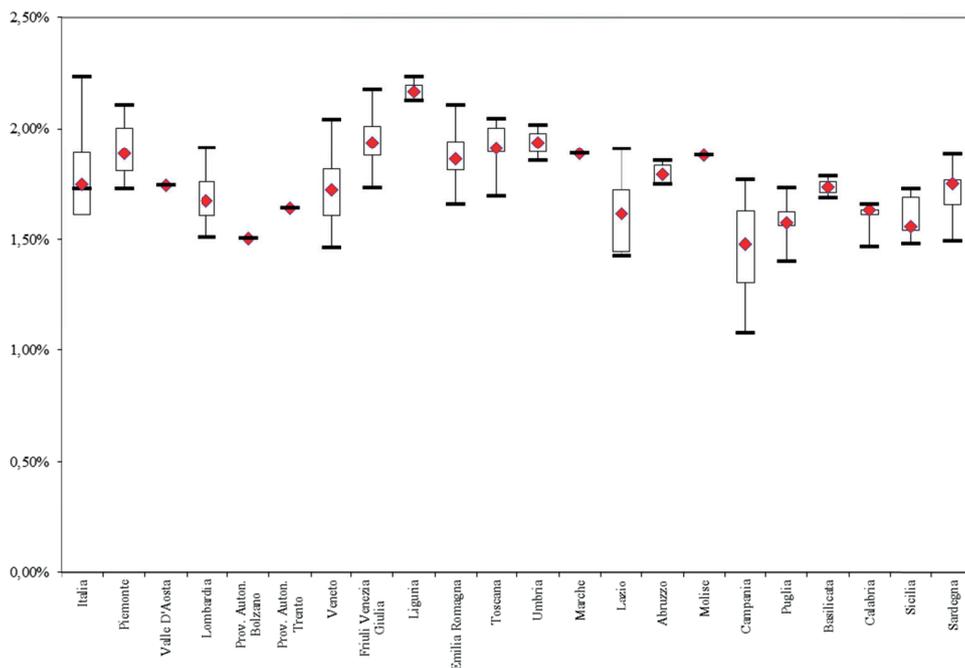


Figura 1. "Box-and-whisker plot" del tasso di prevalenza di fibrillazione atriale nelle Aziende Sanitarie Locali di ciascuna Regione.

Tabella 3. Stima dei pazienti con fibrillazione atriale e CHADS₂ ≥2 trattati con qualsiasi anticoagulante orale o con nuovi anticoagulanti orali (NAO), stratificati per Regione e per anno.

Regione	Quota trattati 2014 (%)		Quota trattati 2015 (%)	
	Qualsiasi anticoagulante orale	NAO	Qualsiasi anticoagulante orale	NAO
Piemonte	34.9	8.5	45.2	32.1
Valle d'Aosta	35.9	4.7	47.9	30.9
Lombardia	31.5	8.1	41.9	29.8
P.A. di Bolzano	35.5	10.9	46.7	27.0
P.A. di Trento	42.0	3.3	46.3	12.0
Veneto	43.0	3.3	52.5	18.7
Friuli Venezia Giulia	36.5	5.9	49.3	29.3
Liguria	34.7	16.0	52.2	48.9
Emilia-Romagna	38.0	4.4	48.1	24.1
Toscana	34.2	10.2	47.1	36.5
Umbria	35.4	7.4	51.0	38.4
Marche	35.8	11.1	49.3	37.8
Lazio	24.0	16.8	39.0	51.4
Abruzzo	26.2	9.2	37.6	39.6
Molise	26.0	7.5	35.7	33.3
Campania	29.5	14.1	45.7	47.7
Puglia	34.5	12.8	51.0	46.0
Basilicata	29.8	12.1	44.8	46.0
Calabria	25.2	8.7	38.8	44.1
Sicilia	14.4	3.7	22.9	40.6
Sardegna	20.6	25.2	41.4	64.3
<i>Totale</i>	<i>31.3</i>	<i>9.3</i>	<i>43.7</i>	<i>36.4</i>

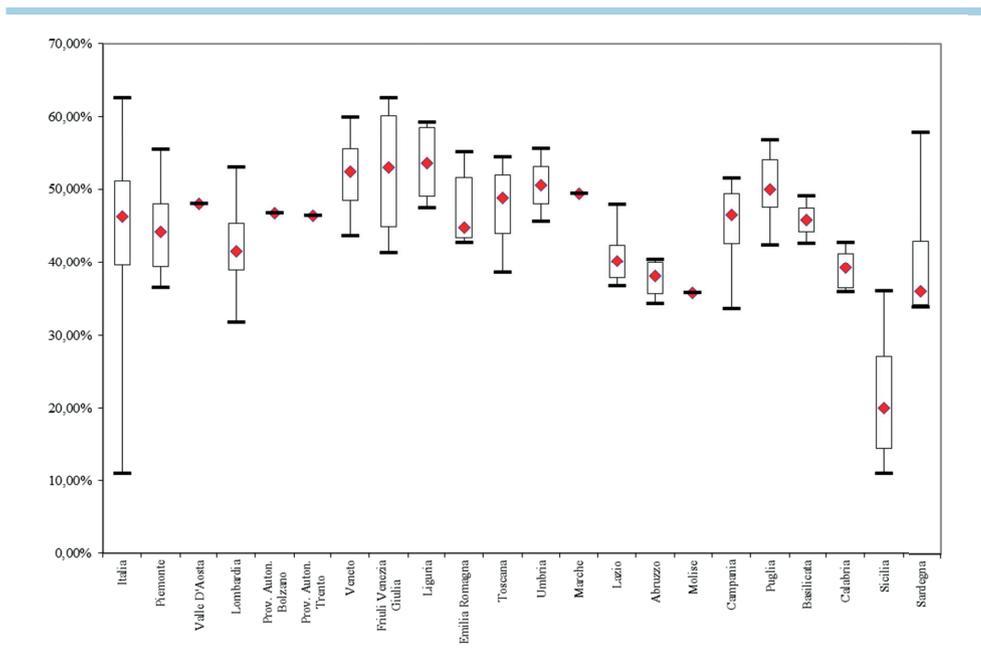


Figura 2. “Box-and-whisker plot” della quota di pazienti con fibrillazione atriale fortemente eleggibili e trattati con anticoagulante orale: distribuzione per Azienda Sanitaria Locale e Regione di residenza.

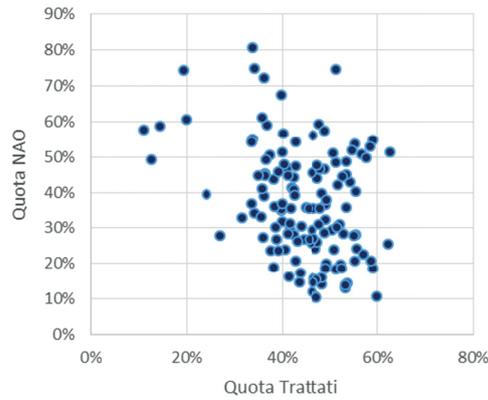


Figura 3. Correlazione 2015 fra quota di pazienti eleggibili in trattamento con anticoagulanti orali (*ascissa*) e quota di consumi dei nuovi anticoagulanti orali (NAO) (*ordinata*).

DISCUSSIONE

La presente analisi fornisce una stima aggiornata della prevalenza di FA in Italia pari all'1.7%, con significative variazioni a livello regionale in funzione della diversa composizione della popolazione e del netto incremento del tasso di prevalenza di FA al crescere dell'età (Tabella 2). Si stima che il 62% dei pazienti con FA presenti un punteggio CHADS₂ 2 cioè sia fortemente eleggibile al trattamento anticoagulante orale per la prevenzione di ictus e tromboembolismo. Di questi, si stima per il 2015 che il 44% abbia ricevuto profilassi a base di anticoagulante orale, con variazioni inter- e intra-regionali attribuibili in parte a diversità delle note prescrittive e a differenti livelli di adesione. Già un'analisi condotta dall'OsMed¹⁸ relativa agli anni 2004-2008 aveva evidenziato come la quota in profilassi con anticoagulanti orali fosse solo del 38% nei pazienti affetti da FA ad alto rischio di ictus e del 32% nei pazienti a rischio moderato (Tabella 4). Le nostre stime per l'anno 2015 segnalano un

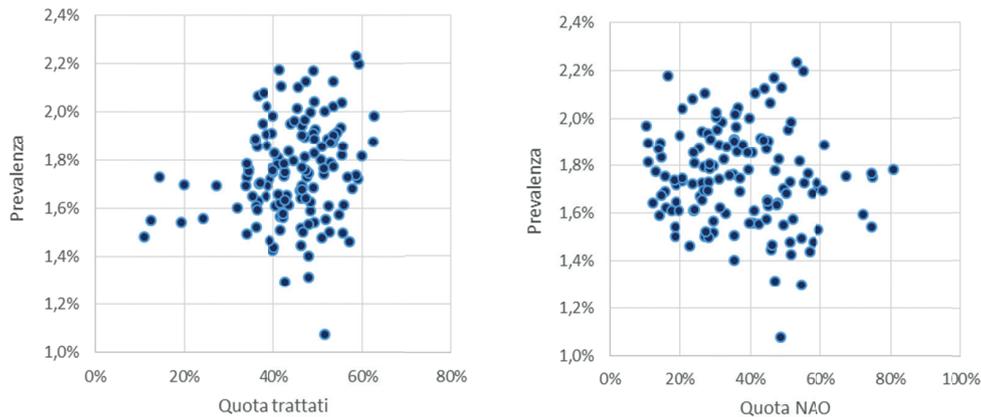


Figura 4. Correlazioni fra tasso di prevalenza di fibrillazione atriale e quota di pazienti eleggibili in profilassi anticoagulante orale (*a sinistra*) o in profilassi con nuovi anticoagulanti orali (NAO) (*a destra*).

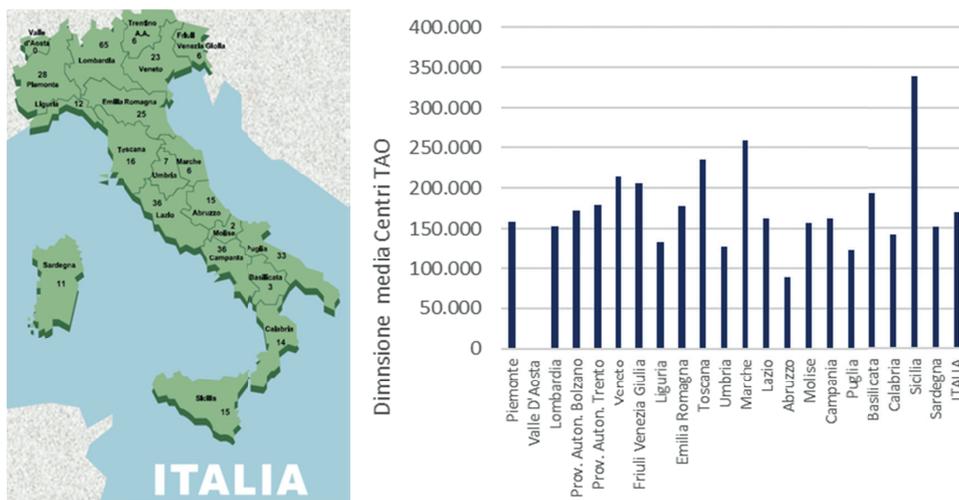


Figura 5. Presenza regionale dei Centri per la Terapia Anticoagulante Orale (TAO) (*a sinistra*) e loro dimensione media per Regione (*a destra*).

Tabella 4. Fibrillazione atriale e livelli di rischio per ictus.

Regione	Basso ^a (n=1086)		Moderato ^b (n=6540)		Alto ^c (n=9204)	
	%	Δ % 2008-2004	%	Δ % 2008-2004	%	Δ % 2008-2004
Piemonte/Valle d'Aosta	14.5	-6.3	32.2	-3.8	35.2	-4.8
Lombardia	20.0	+2.8	30.9	+1.4	43.1	+3.3
Liguria	25.9	+8.0	31.4	-0.4	34.9	-1.0
P.A. Bolzano/Trento e Friuli Venezia Giulia	24.4	+5.9	35.8	+1.2	39.6	-2.8
Veneto	16.1	-8.5	38.3	-0.7	41.3	+0.2
Emilia-Romagna	20.0	-4.2	38.9	+0.8	43.5	+0.4
Nord	19.3	-1.2	34.3	-0.3	40.9	+0.1
Toscana	7.9	-9.8	37.9	+1.1	43.1	+2.9
Marche/Umbria	12.5	-8.1	31.4	+0.2	40.5	+2.0
Lazio	20.2	+11.2	23.0	+0.8	30.4	+6.7
Centro	13.9	+0.3	31.0	+0.4	38.2	+3.2
Abruzzo/Molise	7.3	-14.8	26.9	-2.0	35.0	-0.2
Puglia	11.1	-2.9	28.6	+2.5	33.5	+1.2
Campania	9.1	+0.7	28.4	+6.5	28.9	+5.7
Basilicata/Calabria	10.0	+1.2	32.0	+7.9	40.9	+16.6
Sicilia/Sardegna	8.5	-12.1	28.4	+0.6	28.8	-0.7
Sud e Isole	9.2	-6.5	28.6	+2.7	31.9	+2.8
Italia	15.0	-2.4	32.0	+0.5	38.0	+1.2

^abasso rischio definito da età <65 anni senza rischio moderato o alto.

^brischio moderato definito dalla presenza di almeno uno tra: 1) età >65 anni in assenza di patologia ischemica cerebrale e/o valvulopatie, o 2) età <75 anni e ipertensione o diabete o vasculopatia periferica.

^calto rischio definito dalla presenza di almeno uno tra: 1) patologia ischemica cerebrale e/o trombosi venosa profonda/embolia polmonare, o 2) età >75 anni con ipertensione o diabete o vasculopatia periferica, o 3) valvulopatie o scompenso cardiaco.

Fonte: OsMed 2008¹⁸.

netto miglioramento della copertura anticoagulante rispetto al 2014 (oltre 12 punti percentuali). Nonostante questo, in 5 Regioni i livelli sono ancora inferiori al 40% (Tabella 3). Rispetto al 2014, non si osserva una riduzione della variabilità regionale, che rimane molto elevata, con quasi 30 punti percentuali di differenza fra Veneto e Sicilia. Le differenze a livello di ASL risultano ancora maggiori, suggerendo l'esistenza di rilevanti problemi di accesso in determinate aree geografiche (Figura 2).

L'arrivo dei NAO ha introdotto modifiche soprattutto nella distribuzione dei consumi. Nel 2015 la quota di pazienti in terapia con i NAO è quadruplicata rispetto al 2014, permanendo una significativa differenziazione regionale: nelle Regioni dove i livelli di consumo di NAO risultavano percentualmente inferiori, si osserva un maggiore incremento, e le differenze regionali si riducono da livelli prossimi a 7 volte (25.2 vs 3.3%) nel 2014 a poco più di 5 volte (64.3 vs 12.0%) nel 2015 (Tabella 3). Riteniamo che gli incrementi di consumo dei NAO siano ascrivibili almeno in parte all'accento posto dalle linee guida internazionali, a partire dal 2012, sull'efficacia dell'anticoagulazione nella prevenzione del tromboembolismo arterioso, al conseguente potenziamento della diagnosi di FA e alla sostituzione del trattamento antiaggregante con anticoagulanti orali.

Anche fattori di offerta dei servizi possono condizionare le scelte prescrittive. L'analisi evidenzia una correlazione negativa fra dimensione media dei Centri TAO e quota di pazienti eleggibili trattati con anticoagulanti orali o con NAO. Considerando la distribuzione dei 359 Centri TAO rilevati da C.R.E.A. nel 2013, i bacini medi di utenza risultano fortemente difformi, variando fra i 377 eleggibili al trattamento per i Centri del Molise ai 1510 delle Marche. Assumendo che le dimensioni dei bacini di utenza dei Centri siano inversamente proporzionali alla diffusione sul territorio dei Centri stessi, e rappresentino quindi una proxy della strutturazione della rete di offerta, si potrebbe concludere che una maggiore diffusione dei Centri favorisca il realizzarsi di una maggiore presa in carico dei pazienti eleggibili. D'altra parte, la correlazione negativa fra quota di pazienti eleggibili in profilassi e quota di consumo di NAO (Figura 3), sebbene in riduzione fra il 2014 e il 2015, necessita di approfondimenti ulteriori. In assenza di spiegazioni legate a fattori clinici o epidemiologici, sembra palesarsi un vincolo forse di tipo finanziario che limita (o ha limitato, essendosi ridotto nell'ultimo anno) lo sviluppo dei consumi di NAO: tanto maggiore è la quota di pazienti in profilassi, e quindi la spesa, tanto minore la quota di pazienti a cui viene erogata la terapia con i NAO. Infine, l'assenza di relazioni significative fra tassi di prevalenza di FA e quota di

pazienti in profilassi con anticoagulanti orali o con NAO (Figura 4) sembra suggerire una prescrizione di anticoagulante orale indipendente dal numero di pazienti affetti e la necessità di una migliore strutturazione della rete per favorire la diffusione delle nuove terapie.

Nell'ottica di raggiungere obiettivi adeguati di profilassi antitrombotica nei pazienti con FA, si possono configurare vari scenari. Ad esempio, adottando come benchmark il 75° percentile della distribuzione per ASL o Regione, ovvero portando tutte le ASL o Regioni almeno al livello di tale benchmark, sarebbe necessario incrementare il numero di pazienti eleggibili trattati di 52 352 unità (benchmarking su ASL) o di 39 188 unità (benchmarking su Regioni), pari a 8.1% o 6.0% degli eleggibili attuali, o a 18.4% o 13.8% dei trattati (considerando rispettivamente ASL o Regioni). L'incremento massimo si avrebbe in Sicilia che, essendo la Regione con il minor numero di pazienti eleggibili trattati, dovrebbe aumentarli di oltre il 115%. Un contemporaneo maggiore utilizzo di NAO, sempre utilizzando il 75° percentile della distribuzione per ASL o Regione come benchmark, implicherebbe un incremento del numero di pazienti trattati con NAO di 62 197 unità (benchmarking su ASL) o di 49 120 unità (benchmarking su Regioni), pari rispettivamente al 60.2% o al 47.5% dei pazienti a NAO attuali, e al 21.9% o 17.3% dei trattati. In questo caso il maggiore incremento di pazienti trattati con NAO si dovrebbe registrare nelle Provincia Autonoma di Trento (oltre il 300%), che parte dai minori livelli di utilizzo dei NAO a livello italiano.

Il lavoro presenta diversi limiti, fra cui la mancanza di informazioni sugli eventi avversi a livello di singola ASL, l'incertezza sull'effettiva distribuzione del consumo di anticoagulanti orali fra FA e le altre indicazioni per essi previste, e il fatto che i dati regionali provengono da varie, indispensabili, inferenze tratte, per esempio, da Zoni Berisso et al., dalle rilevazioni di IMS Health e dal calcolo delle DDD.

Conclusioni

Dalle analisi svolte sulla base dei consumi di anticoagulanti orali negli anni 2014 e 2015 e da una analisi originale sulla prevalenza di pazienti con FA a rischio tromboembolico stra-

tificati per ASL, emerge come l'arrivo dei NAO coincida con una modificazione dei consumi e delle quote trattate. Vi è una netta crescita della profilassi anticoagulante, che rimane però insoddisfacente, con ampia variabilità inter- e intra-regionale. L'analisi sottolinea l'importanza di analizzare ulteriormente gli impatti dei possibili limiti finanziari, delle diverse note prescrittive e dei servizi di presa in carico dei pazienti con FA, in un'ottica di sanità pubblica.

RIASSUNTO

Razionale. La fibrillazione atriale (FA) si associa ad aumentato rischio di comorbilità e morte precoce. Il presente lavoro si propone di stimare: 1) la prevalenza aggiornata di FA in Italia e nelle singole Aziende Sanitarie (ASL); 2) la quota di pazienti fortemente eleggibili al trattamento e trattati con anticoagulanti orali; 3) l'impatto generato dall'arrivo dei nuovi anticoagulanti orali (NAO).

Materiali e metodi. La prevalenza di FA e la quota di pazienti fortemente eleggibili al trattamento anticoagulante (definiti come aventi un punteggio CHADS₂ ≥2) sono state ottenute applicando i risultati di una ricerca sistematica alla popolazione italiana stratificata per genere, età e ASL. La quota di pazienti eleggibili trattata con anticoagulante orale o con NAO in ciascuna ASL è stata ottenuta dai dati di consumo estratti da IMS Health.

Risultati. Complessivamente, il tasso di prevalenza di FA rilevato in Italia è risultato dell'1.7% per un totale di 1 036 448 casi. Di questi il 62.6%, pari circa a 648 832 soggetti, ha evidenziato un CHADS₂ ≥2, quindi fortemente eleggibile al trattamento con anticoagulante. La stima percentuale dei pazienti eleggibili trattati con anticoagulante orale nel 2015 si è attestata al 43.7%, in crescita rispetto al 2014 (31.3%). Il ricorso a NAO è stato stimato del 36.4%, in forte crescita dal 2014 al 2015, ma con marcate variabilità regionali e tra singole ASL. La prescrizione dei NAO sembra influenzata da limiti finanziari e da fattori di offerta dei servizi.

Conclusioni. L'analisi evidenzia una prevalenza di FA in Italia dell'1.7%. Il livello di profilassi anticoagulante nei pazienti fortemente eleggibili, seppure in miglioramento, resta insufficiente e presenta forti variabilità locali e regionali. Nel 2015, circa un terzo del trattamento anticoagulante per FA è a base di NAO.

Parole chiave. Anticoagulanti orali; Consumo; Eleggibilità; Fibrillazione atriale; Italia; Prevalenza.

BIBLIOGRAFIA

1. Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Eur Heart J* 2016;37:2893-962.
2. January CT, Wann LS, Alpert JS, et al. 2014 AHA/ACC/HRS guideline for the management of patients with atrial fibrillation: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. *J Am Coll Cardiol* 2014;64:e1-76.
3. Patti G, Pengo V, Marcucci R, et al.; Working Group of Thrombosis of the Italian Society of Cardiology. The left atrial appendage: from embryology to prevention of thromboembolism. *Eur Heart J* 2016 Apr 26 [Epub ahead of print].
4. Di Pasquale G, Mathieu G, Mag-

- gioni AP, et al.; ATA-AF Investigators. Current presentation and management of 7148 patients with atrial fibrillation in cardiology and internal medicine hospital centers: the ATA-AF study. *Int J Cardiol* 2013;167:2895-903.
5. Zoni Berisso M, Filippi A, Landolina M, et al. Frequency, patient characteristics, treatment strategies, and resource usage of atrial fibrillation (from the Italian Survey of Atrial Fibrillation Management [ISAF] study). *Am J Cardiol* 2013;111:705-11.
6. Colonna P, Ciavarella N, Lepore V, et al. Percorso diagnostico-terapeutico assistenziale della Regione Puglia – Prevenzione dell'ictus cerebri in pazienti in fibrillazione atriale mediante i nuovi anticoagulanti orali e gli antagonisti della Vitamina K. *ARES Puglia*, 2 aprile 2015.
7. Murphy NF, Simpson CR, Jhund PS, et al. A national survey of the prevalence, incidence, primary care burden and treat-

ment of atrial fibrillation in Scotland. *Heart* 2007;93:606-12.

8. Heeringa J, van der Kuip DA, Hofman A, et al. Prevalence, incidence and lifetime risk of atrial fibrillation: the Rotterdam study. *Eur Heart J* 2006;27:949-53.

9. SER-IES. Epidemiologia della fibrillazione atriale. Dati dalla letteratura scientifica e dalle fonti informative disponibili. *Bollettino Informativo del Sistema Epidemiologico Regionale del Veneto* 2009;VI:3-6.

10. Bilato C, Corti MC, Baggio G, et al. Prevalence, functional impact, and mortality of atrial fibrillation in an older Italian population (from the Pro.V.A. study). *Am J Cardiol* 2009;104:1092-7.

11. Alonso A, Agarwal SK, Soliman EZ, et al. Incidence of atrial fibrillation in whites and African-Americans: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *Am Heart J* 2009;158:111-7.

- 12.** Miyasaka Y, Barnes ME, Gersh BJ, et al. Secular trends in incidence of atrial fibrillation in Olmsted County, Minnesota, 1980 to 2000, and implications on the projections for future prevalence. *Circulation* 2006;114:119-25.
- 13.** Ovsyshcher E. Fibrillazione atriale: analisi epidemiologica. *Giornale Italiano di Aritmologia e Cardioritmologia* 2005;1:1-5.
- 14.** Schnabel RB, Wilde S, Wild PS, Munzel T, Blankenberg S. Atrial fibrillation: its prevalence and risk factor profile in the German general population. *Dtsch Arztebl Int* 2012;109:293-9.
- 15.** Conti S, Fornari C, Botto G, et al. Medical costs and resources consumption in patients with atrial fibrillation: an Italian observational study. *Value Health* 2015;18:A387.
- 16.** WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. Guidelines for ATC classification and DDD assignment 2015. Oslo, 2015.
- 17.** SIAPAV, SISET, SIDV-GIUV, CIF (a cura di). Linee guida per la diagnosi e il trattamento della trombosi venosa profonda. *Minerva Cardioangiol* 2000;48:197-275.
- 18.** Gruppo di lavoro OsMed. L'uso dei farmaci in Italia. Rapporto nazionale anno 2008. Roma: Il Pensiero Scientifico Editore, 2009.