

La tromboprofilassi nei pazienti con fibrillazione atriale: analisi di *real practice*

Paola Deambrosis¹, Alessandra Bettiol¹, Jenny Bolcato², Roberta Pirolo², Giulia Franchin², Sakis Themistoclakis³, Pietro Giusti¹, Alessandro Chinellato²

¹Dipartimento di Scienze del Farmaco, Università degli Studi di Padova, Padova - Italy

²U.O.C. Politiche del Farmaco e Governo della Spesa Farmaceutica, Azienda ULSS9 Treviso, Treviso - Italy

³U.O.S.D. di Elettrofisiologia ed Elettrostimolazione; Ospedale dell'Angelo, Mestre, Venezia - Italy

Thromboprophylaxis in patients with atrial fibrillation: a real practice analysis

Background: Atrial fibrillation (AF) is the most common sustained cardiac arrhythmia and a major preventable cause of stroke and hospitalizations, with an estimate prevalence of 2.5%. Current guidelines recommend oral anticoagulant therapy for AF patients at moderate or high risk of stroke. However, despite the effectiveness of oral anticoagulants in stroke prevention, such a therapy remains broadly underused.

Purpose: The aim of this study was to evaluate Vitamin K Antagonists (VKAs) treatment in patients with Non Vascular AF (NVAf) in everyday clinical practice in light of current treatment guidelines, and to analyze the costs associated with patient management.

Methods: This retrospective observational study was performed utilizing several databases of the Local Health Authority 9 of Treviso, Italy, from January 1, 2010 to December 31, 2013. The cohort of patients affected by NVAf was identified on the basis of Hospital Discharge Records of the years 2010-2013, considering ICD9-CM diagnosis codes for atrial fibrillation and atrial flutter. After the first diagnosis of NVAf, patients have been stratified according to the individual stroke risk (CHA2DS2-VASc score), therapeutic treatment with VKA and achievement of anticoagulation control (Time in Therapeutic Range, TTR). The cost analysis for the year 2013 was performed for naïve and prevalent patients, separately; for naïve patients, costs in the year 2014 were also evaluated, so that data available for each patient referred to a minimum period of 12 months.

Results: The cohort of patients with NVAf identified for the years 2010-2013 comprised 4855 patients, of which 53% were treated with oral VKAs. This percentage decreases to 29.6% considering only patients with at least 6 consecutive months of therapy and at least 8 INR (International Normalized Ratio) controls. Furthermore, only 31% of VKA-treated patients reached the therapeutic target (TTR $\geq 65\%$). The cost analysis showed that naïve patients cost 1.4 times more than prevalent patients. In particular, clinician visits and hospitalizations represent the key cost drivers. On the other hand, costs for anticoagulant and cardiovascular therapies are the lowest expense items, although also in this case they are higher for incident compared to prevalent patients.

Conclusions: Management of NVAf patients treated with VKA is challenging, because of the high rate of treatment disaffection and discontinuation. In treated patients, TTR amelioration appears to be a crucial point for effectively preventing thromboembolic risk and reducing rehospitalization costs due to cardiovascular events.

Keywords: Anticoagulation, Atrial fibrillation, Real practice, Thromboprophylaxis

Introduzione

La fibrillazione atriale (FA) è, dopo l'extrasistolia, la forma più diffusa di aritmia (1). L'1-2% della popolazione è affetta da FA, ma tenendo conto del gran numero di casi non diagnosticati probabilmente la prevalenza si attesta attorno al

2,5% (2-4). Nel nostro Paese recenti studi hanno evidenziato una prevalenza di circa l'1,85% (5, 6). Gli uomini presentano una prevalenza superiore al sesso femminile. L'incidenza è aumentata del 13% negli ultimi 20 anni e, negli individui di 40 anni di età, il rischio di presentare FA nel resto della vita è di circa il 25% (5, 6).

La presenza di FA aumenta il rischio tromboembolico (1) con conseguente incremento dell'incidenza di: ictus (fino a 5 volte), mortalità (~2 volte) e scompenso cardiaco (2). Inoltre, l'ictus derivante dalla presenza di FA risulta essere con maggiore frequenza ricorrente, disabilitante e fatale (7-10). Tutto ciò comporta un elevato tasso di ospedalizzazione e un notevole incremento degli oneri sociali (3).

In questi pazienti è indispensabile, prima di intraprendere un trattamento farmacologico, valutare il rischio di ciascun

Accepted: November 9, 2015

Published online: December 4, 2015

Indirizzo per la corrispondenza:

Alessandro Chinellato
Via Castellana 2
31100 Treviso, Italy
achinellato@ulss.tv.it



paziente di sviluppare un ictus di natura tromboembolica. Uno dei modelli di stratificazione del rischio più usati, specialmente tra i cardiologi, è il CHA2DS2-VASc-score. Esso è stato validato in molteplici studi/*trials* clinici e permette di stratificare il rischio sulla base di co-patologie vascolari (scompenso cardiaco/disfunzione ventricolare sinistra, ipertensione, pregresso ictus, attacco ischemico transitorio, malattia vascolare) e non vascolari (diabete, caratteristiche anagrafiche quali età avanzata >65 anni e sesso femminile) (11, 12). In particolare, un punteggio CHA2DS2-VASc = 0 è indicativo di un rischio di sviluppare ictus pari allo 0, mentre punteggi di 1 o ≥ 2 indicano rispettivamente un rischio di ictus moderato (1,3%) o severo ($\geq 2,2\%$) (13). Per i pazienti affetti da FA con rischio di sviluppare ictus di grado moderato o severo, le attuali linee guida, rispettivamente, consigliano o raccomandano l'impiego di una terapia anticoagulante orale (TAO) principalmente con farmaci antagonisti della vitamina K (AVK) (11, 12).

Nonostante la dimostrata efficacia di tale terapia nella prevenzione dell'ictus da FA (14), numerose evidenze riportano un consistente sottoutilizzo di TAO (5, 11, 15-17), dettato essenzialmente dal difficoltoso impiego di queste molecole e dalla necessità di costante monitoraggio dei fattori della coagulazione (*International Normalized Ratio*, INR) (18). Nella FA, per ottenere una buona coagulazione con un basso rischio emorragico, l'INR dovrebbe essere mantenuto nel *range* tra 2,0 e 3,0. Dal momento che i pazienti presentano costanti oscillazioni dell'INR, anche al di fuori di tale *range*, l'efficacia della terapia anticoagulante viene calcolata come percentuale di tempo in cui i diversi rilievi di INR risultano nel *range* terapeutico (*Time in Therapeutic Range*, TTR) (19). Dati di letteratura indicano che tali difficoltà nella pratica clinica sono spesso alla base dell'elevata percentuale di sospensione definitiva del trattamento (20), con aumento del rischio di ictus in pazienti già severamente compromessi. In Italia si stima che gli ictus connessi al mancato trattamento o all'assenza di controllo dell'INR siano circa 11.000 all'anno (18). Un management efficace del rischio tromboembolico associato a FA può derivare solamente dall'impiego di strategie terapeutiche capaci di unire l'efficacia nell'anticoagulazione a una buona *compliance* dei pazienti.

Obiettivi

Il presente studio si propone di analizzare in una situazione di normale pratica clinica l'impiego di AVK nei pazienti affetti da fibrillazione atriale non valvolare (FANV). In particolare si è focalizzata l'attenzione sul raggiungimento del target terapeutico e sulla discontinuità al trattamento. Un ulteriore obiettivo dello studio è stato quello di analizzare i costi connessi alla gestione complessiva del paziente affetto da FANV.

Metodi

Disegno dello studio

Il presente studio, di carattere retrospettivo osservazionale, è stato condotto sulle banche dati dell'Az.ULSS9 di Treviso per il periodo compreso tra il 01/01/2010 e il 31/12/2013; tali database contengono informazioni relative a circa 409.000 soggetti/anno. La coorte di pazienti affetti da FANV negli anni

2010-2013 è stata estratta a partire dalle Schede di Dimissione Ospedaliera (SDO), considerando i codici ICD9-CM 427.3* indicativi di fibrillazione atriale e flutter atriale, ed escludendo dall'analisi i pazienti con diagnosi di FA valvolare, come da definizione dalle linee guida 2012 della *European Society of Cardiology* (ESC) (10).

La popolazione così individuata risulta composta da persone maggiorenti di entrambi i sessi residenti nell'Az.ULSS9 di Treviso e ricoverate con diagnosi di FANV nel periodo considerato. Sono stati esclusi dallo studio i pazienti deceduti nei 7 giorni successivi al primo ricovero per FANV.

Sono stati definiti come incidenti, su base quadriennale 2010-2013, i pazienti che avevano avuto il primo ricovero per FANV dopo l'1 gennaio 2010. I pazienti che nel 2010 avevano subito almeno un ricovero per FANV anche nei 3 anni precedenti (cioè 01.01.2007-31.12.2009) e quelli ricoverati negli anni successivi, sono stati considerati come appartenenti al gruppo prevalenti.

Terapia anticoagulante orale nei pazienti con FANV e raggiungimento del target terapeutico

A partire dalla prima data di ospedalizzazione per FANV nel periodo 2010-2013, i pazienti con almeno 6 mesi continuativi di terapia con AVK e con almeno 8 controlli dell'INR sono stati inclusi nel gruppo AVK. Al contrario, i pazienti con almeno 6 mesi di osservazione nei database per i quali non sono state rinvenute prescrizioni di AVK sono stati considerati come non trattati (gruppo Non-AVK).

Sulla base dei controlli dell'INR, per ogni paziente in terapia con AVK è stato calcolato il TTR, secondo il metodo di Rosendaal (19). Un valore di TTR (tempo in giorni in un determinato periodo di osservazione, in cui l'INR è compreso tra 2 e 3, espresso come percentuale) $\geq 65\%$ è stato considerato come indicativo di raggiungimento del target terapeutico.

Per definire il rischio di ictus di ciascun paziente è stato inoltre calcolato il punteggio CHA2DS2-VASc individuale secondo quanto definito da Lip et al (21); a tale scopo, tutti i fattori di rischio tromboembolici sono stati individuati a partire da: banca dati dei ricoveri ospedalieri e degli accessi al Pronto Soccorso; flussi della farmaceutica territoriale a carico del Servizio Sanitario Nazionale (SSN); distribuzione diretta e distribuzione per conto; banca dati delle esenzioni e anagrafe assistiti.

Analisi dei costi connessi a FANV

L'analisi dei costi connessi a FANV è stata calcolata per il 2013, separatamente per i pazienti prevalenti ($n = 2730$) nell'anno (escludendo gli incidenti dello stesso anno) e per i pazienti incidenti ($n = 412$) dello stesso anno. Mentre per il primo gruppo di pazienti i costi sono stati riferiti al solo anno solare 2013, per i pazienti incidenti sono stati valutati i costi negli anni 2013-2014, in maniera da disporre di 12 mesi effettivi di rilevazione dei costi per ogni paziente incluso nell'analisi. In particolare, sono state considerate le voci di spesa elencate nella Tabella I.

Nei risultati si riporta unicamente il dato effettivamente rilevato senza valutazione della significatività statistica, in quanto indicativo della reale popolazione complessiva.

TABELLA I - Costi diretti considerati (pazienti con FANV)

Voce di spesa	Database considerati	Codici considerati
Terapia AVK (solo gruppo AVK)	Flusso della farmaceutica convenzionata e distribuzione diretta	Cod. ATC B01AA*
INR (solo gruppo AVK)	Esami ematochimici	Tempo di protrombina (cod. 90.75.4) + costo prelievo venoso (cod. 91.49.2)
Farmaci antiaggreganti	Flusso della farmaceutica convenzionata, distribuzione diretta e per conto	Codici ATC B01AC*
Farmaci contro la fibrillazione	Flusso della farmaceutica convenzionata, distribuzione diretta e per conto	Cod. ATC C01B* (antiaritmici), C08D* (calcio-antagonisti), C07A* (β -bloccanti), C01AA* (digitalici).
Specialistica cardiovascolare (CV)	Flusso della specialistica	Cod. ICD9-CM 38*-39* (interventi sul sistema cardiovascolare), 89.4* e 89.5* (test cardiologici da sforzo e controllo pacemaker), 89.6* (monitoraggio circolatorio), 92.05.01 .02 .03 .04 (scintigrafia cardiovascolare), 93.36 (riabilitazione cardiologica)
Ospedalizzazioni	Schede di Dimissione Ospedaliera	Cod. ICD9-CM 39*, 40*, 41*, 42*, 43*, 44*, 45*
APS	Accessi al Pronto Soccorso	Cod. 39*, 40*, 41*, 42*, 43*, 44*, 45*

AVK = antagonisti della vitamina K; FANV = fibrillazione atriale non valvolare; INR = *International Normalized Ratio*.

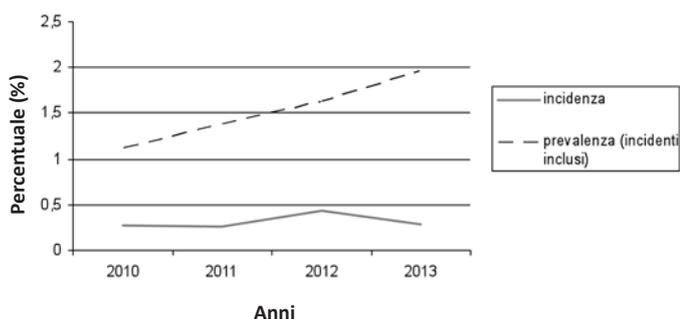


Fig. 1 - Incidenza e prevalenza percentuale dei pazienti con fibrillazione atriale (FA) dell'Az.ULSS9 di Treviso per gli anni 2010-2013. I valori di incidenza e di prevalenza (inclusi gli incidenti) sono espressi come percentuale della popolazione totale residente nell'anno indicato.

Risultati

Epidemiologia della fibrillazione atriale

Nell'anno 2013 la popolazione prevalente dell'Az.ULSS9 affetta da FA, verificata sulla base dei ricoveri ospedalieri a partire dal 01.01.2007, risulta essere di 8020 persone (8640 ricoverati dal 2007 al 2013, dei quali 620 deceduti), corrispondenti all'1,96% della popolazione totale residente nell'Az. ULSS9; di questi, il 51% sono uomini.

La prevalenza di tale patologia risulta pressoché duplicata nel tempo, passando dallo 0,85% nel 2010 all'1,79% nel 2013. Al contrario, l'incidenza della patologia appare costante, con circa 1300 nuovi casi identificati ogni anno (Fig. 1).

Stratificando l'incidenza della patologia per sesso, si evince una distribuzione pressoché omogenea, con un rapporto di circa 1,08 tra uomini e donne. Mediamente ogni anno 632 donne (0,27%) e 662 uomini (0,30%) residenti nell'Az.ULSS9 vanno incontro a un primo ricovero per FA (Fig. 2).

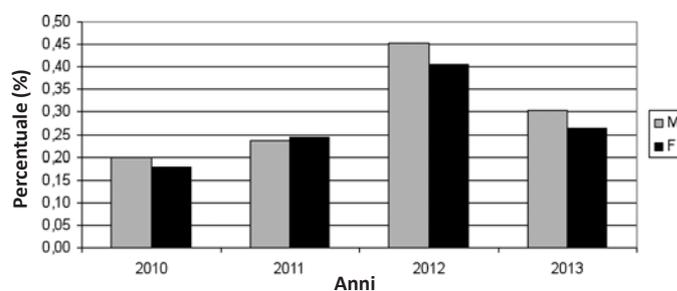


Fig. 2 - Incidenza (percentuale) dei soggetti affetti da fibrillazione atriale (FA) nell'Az.ULSS9 di Treviso dal 2010 al 2013.

Terapia anticoagulante orale con AVK nei pazienti con FANV

Restringendo l'analisi ai soli pazienti con un primo ricovero per FANV tra il 2010 e il 2013, il presente studio ha identificato 4855 pazienti incidenti nel quadriennio. Di questi, i pazienti con almeno una prescrizione di AVK sono 2608, corrispondenti al 53,7%. Tra questi ultimi, il 45% (n = 1170) non disponeva di almeno 6 mesi di terapia continuativa e di almeno 8 misurazioni dell'INR, riducendo il numero dei pazienti con prescrizioni a 1438 (gruppo AVK).

Al contrario, i pazienti che non hanno ricevuto alcuna prescrizione di AVK sono 2247. Al fine di evitare l'introduzione di un *bias* temporale, anche da questo gruppo sono stati esclusi i pazienti per i quali non erano disponibili almeno 6 mesi di osservazioni nei database. La coorte così ottenuta di pazienti non trattati con AVK risulta di 1704 soggetti (gruppo Non-AVK). Complessivamente quindi, la coorte di pazienti in studio "incidenti" alla FANV (trattati e non trattati con AVK) nel periodo 2010-2013 risulta composta da 3142 pazienti.

Andando a valutare la tendenza al trattamento nei vari anni separatamente, si nota che il numero di pazienti trattati

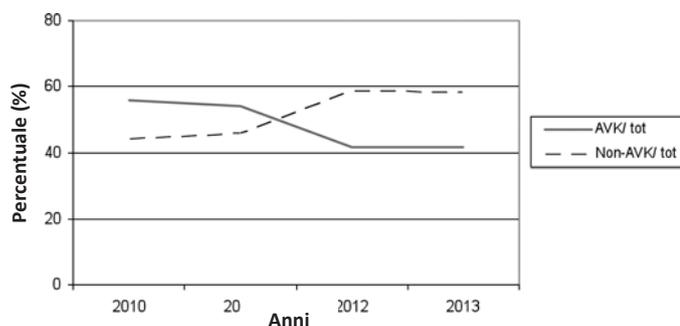


Fig. 3 - Pazienti prevalenti (% dei totali) appartenenti ai gruppi trattati con farmaci antagonisti della vitamina K (AVK) e Non-AVK negli anni 2010-2013.

si attesta intorno ai 450 pazienti/anno (452, 415, 478 e 469 pazienti trattati con AVK nel 2010, 2011, 2012 e 2013, rispettivamente). Al contrario, il numero di pazienti non trattati è di 359 e 352 per gli anni 2010-2011, aumentando poi a 503 e 642 negli anni 2012 e 2013, rispettivamente. Complessivamente, quindi, il numero dei pazienti prevalenti aumenta, ma la percentuale dei pazienti trattati risulta in diminuzione, passando dal 55,73% (n = 452 pazienti) nel 2010 al 41,73% (n = 469) nel 2013 (Fig. 3).

Per ciascuno dei pazienti dei gruppi AVK (n = 1438) e Non-AVK (n = 1704), è stato inoltre calcolato il punteggio CHA2DS2-VASc quale indicatore del rischio di ictus tromboembolico proprio del paziente (Tab. II).

Il 5,41% (n = 170) dei pazienti in studio risulta esposto a un basso rischio di ictus, avendo un punteggio CHA2DS2-VASc = 0; l'8,05% dei pazienti (n = 253) presenta invece CHA2DS2-VASc = 1, indicativo di un moderato rischio tromboembolico. Infine, l'86,54% dei pazienti (n = 2719) risulta a elevato rischio di ictus (CHA2DS2-VASc ≥ 2). Complessivamente quindi, in accordo con tale indice, il 94,59% (n = 2975) dei pazienti risulta esposto a un rischio da moderato a elevato di sviluppare ictus tromboembolico (punteggio CHA2DS2-VASc = 1 e CHA2DS2-VASc ≥ 2). In particolare, i fattori di rischio più comuni, per entrambi i gruppi di pazienti trattati e non trattati, risultano essere l'ipertensione (65,9% dei pazienti) seguita dall'età superiore ai 75 anni (59,5% dei pazienti) (dati non presentati).

Da rilevare inoltre che 1392 (51,19%) pazienti con CHA2DS2-VASc ≥ 2 non vengono trattati con AVK. Al contrario, 28 (16,47%) pazienti con CHA2DS2-VASc = 0 risultano in trattamento con una terapia anticoagulante nonostante un punteggio indicativo di basso rischio tromboembolico (Tab. II).

Raggiungimento del TTR nei pazienti del gruppo AVK

Dei 1438 soggetti appartenenti al gruppo AVK, il 31% (n = 442) risulta a target, mentre il 69% (n = 996), avendo un TTR <65%, non raggiunge il target terapeutico prefissato.

Costi diretti dei pazienti FANV per l'anno 2013

I costi diretti connessi alla FANV sostenuti dall'AULSS9 nell'anno 2013 sono stati calcolati sui 3142 pazienti considerati nello studio, separatamente per i pazienti incidenti nell'anno (n = 412, di cui 93 in trattamento con AVK) e prevalenti (n = 2730, di cui 1345 in trattamento con AVK) (Tab. III); similmente, il costo/paziente/anno e costo/paziente/die sono riportati per i due gruppi di pazienti separatamente (Tab. IV).

Complessivamente, i costi connessi alla FANV relativi a 1 anno sono stati di €11.172.429,46, corrispondenti al 2,53% del budget complessivo dell'AULSS9 per l'anno 2013. Di questi, €9.236.573,25 per i pazienti prevalenti ed €1.935.856,21 per i pazienti incidenti. Le maggiori voci di spesa, in particolare, risultano essere le visite specialistiche cardiologiche (€7.697.365,60) seguite dai ricoveri ospedalieri con diagnosi cardiovascolare (€2.978.083,52). La terapia con AVK risulta invece la minore voce di spesa (€19.513,79), con la quale va considerato il costo delle rilevazioni dell'INR (€157.920,65).

Normalizzando tali costi al numero di pazienti, il costo paziente/anno risulta più elevato per i pazienti di nuova diagnosi rispetto a quello per i pazienti prevalenti (€4.698,67 vs €3.383,37). In particolare, le maggiori differenze si riscontrano nei costi connessi alle ospedalizzazioni con diagnosi cardiovascolare (€2.035,19 paziente incidente/anno vs €783,73 paziente prevalente/anno) e negli accessi al Pronto Soccorso (€183,70 paziente incidente/anno vs €36,24 paziente prevalente/anno). Similmente, il costo annuale per paziente incidente risulta più elevato anche per quanto riguarda i farmaci antiaggreganti (€14,76 paziente incidente/anno vs €10,15 paziente prevalente/anno). Al contrario, per i pazienti prevalenti risultano maggiori i costi legati alla terapia AVK (€3,91 paziente incidente/anno vs €6,56 paziente prevalente/anno), ai farmaci per la fibrillazione (€36,63 paziente prevalente/anno vs €27,04 paziente incidente/anno), alla specialistica cardiologica (€2.458,07 paziente prevalente/anno vs €2.395,26 paziente incidente/anno) e per le misurazioni dell'INR (€38,81 paziente incidente/anno vs €51,99 paziente prevalente/anno).

Discussione

Il presente studio ha valutato la gestione terapeutica e i costi dei pazienti dell'Az.ULSS9 di Treviso portatori di FANV.

TABELLA II - Stratificazione dei pazienti (pz) trattati con farmaci antagonisti della vitamina K (AVK) e Non-AVK sulla base del punteggio CHA2DS2-VASc

CHA2DS2-VASc	N. pz (% sui pz tot)	Gruppo AVK		Gruppo Non-AVK	
		N. pz (% sui pz con pari punteggio)	N. pz (% sui pz con pari punteggio)	N. pz (% sui pz con pari punteggio)	N. pz (% sui pz con pari punteggio)
0	28 (16,47)	142 (83,53)	28 (16,47)	142 (83,53)	
1	83 (32,80)	170 (67,20)	83 (32,80)	170 (67,20)	
≥2	1327 (48,80)	1392 (51,20)	1327 (48,80)	1392 (51,20)	

TABELLA III - Costi diretti (€) nell'anno 2013 (pazienti incidenti e prevalenti)

Voci di costo	Totale pz incidenti (€)	Totale pz prevalenti (€)	Totale incidenti + prevalenti (€)
Terapia AVK	1.610,79	17.903,00	19.513,79
INR	15.991,35	141.929,30	157.920,65
Farmaci antiaggreganti	6.079,30	27.701,80	33.781,10
Farmaci per la fibrillazione	11.142,05	99.996,70	111.138,75
Specialistica CV	986.847,10	6.710.518,50	7.697.365,60
Ospedalizzazioni CV	838.500,22	2.139.583,30	2.978.083,52
Pronto Soccorso	75.685,40	98.940,65	174.626,05
Totale	1.935.856,21	9.236.573,25	11.172.429,46

AVK = antagonisti della vitamina K; CV = cardiovascolare; INR = international normalized ratio; pz = pazienti.

TABELLA IV - Costi diretti (€) paziente/anno e paziente/die nell'anno 2013 (pazienti incidenti e prevalenti)

	Pz incidente (€)/anno	Pz prevalente (€)/anno	Pz incidente (€)/die	Pz prevalente (€)/die
Terapia AVK	3,91	6,56	0,02	0,02
INR	38,81	51,99	0,11	0,14
Farmaci antiaggreganti	14,76	10,15	0,04	0,03
Farmaci per fibrillazione	27,04	36,63	0,07	0,10
Specialistica CV	2395,26	2458,07	6,56	6,73
Ospedalizzazioni CV	2035,19	783,73	5,58	2,15
Pronto Soccorso	183,70	36,24	0,50	0,10
Totale	4.698,67	3.383,37	12,87	9,27

AVK = antagonisti della vitamina K; CV = cardiovascolare; INR = international normalized ratio; pz = pazienti.

Nei 4 anni di osservazione (2010-2013) sono stati identificati 4855 pazienti affetti da FANV, dei quali solamente il 53,7% (n = 2608) ha ricevuto almeno una prescrizione con un AVK (principalmente warfarin). La percentuale di pazienti trattati scende al 29,6% (n = 1438) se si considerano solamente quelli a cui il farmaco viene prescritto per almeno 6 mesi continuativi.

Il sottoutilizzo della terapia anticoagulante orale nella FANV è ben documentato in letteratura: una recente metanalisi ha rivelato che meno del 70% dei pazienti ad alto rischio cardiovascolare riceve un'adeguata terapia anticoagulante orale (15).

Le potenziali barriere alla prescrizione di un adeguato trattamento AVK includono: un'inadeguata stratificazione del rischio, l'età avanzata dei pazienti, il rischio percepito di sanguinamenti e di cadute, la difficoltà di gestire un trattamento con warfarin. In particolare, quest'ultima evenienza comporta la necessità di un monitoraggio costante dell'INR, di frequenti aggiustamenti del dosaggio, di restrizioni dietetiche e di valutare e monitorare le interazioni farmacologiche (15, 17, 22, 23). A questo si deve altresì aggiungere la disaffezione del paziente verso la terapia, con conseguente abbandono della stessa (tra il 20 e il 50% dei casi) (17, 24-27). Nella nostra analisi, l'abbandono del trattamento pri-

ma dei 6 mesi è pari al 45% (n = 1170). Nel complesso, tali risultati denotano un comportamento che riflette un'effettiva difficoltà nella gestione di warfarin, dettato dagli effetti avversi nonché dalla scarsa *compliance* dei pazienti (15). Tale quadro diviene ancora più preoccupante poiché nella nostra indagine si è rilevata un'inversione della tendenza prescrittiva; infatti, la percentuale dei pazienti AVK passa dal 54,10% del 2011 al 41,49% del 2012. Tale andamento è confermato anche nel 2013. Le ragioni di tale mutamento prescrittivo non sono state approfondite, tuttavia questo potrebbe essere, almeno in parte, attribuibile alle aspettative connesse con l'entrata in commercio dei Nuovi Anticoagulanti Orali (NAO), farmaci non considerati nel presente studio perché al momento della rilevazione i casi di pazienti trattati con NAO riscontrati erano inferiori alla decina e quindi insufficienti per condurre un'analisi appropriata.

La prescrizione e l'aderenza alla terapia anticoagulante orale nella FANV risultano di particolare importanza specialmente nei pazienti a rischio tromboembolico moderato (CHA2DS2-VASC = 1) o elevato (CHA2DS2-VASC ≥ 2); per questi la prescrizione di AVK è consigliata e raccomandata, rispettivamente (11, 12). Nella nostra rilevazione, il 32,81% dei pazienti con CHA2DS2-VASC = 1 riceve prescrizioni con AVK e solo il 48,80% dei pazienti con CHA2DS2-VASC ≥ 2 ottiene un'adeguata

prescrizione con AVK, mentre il 51,20% non è trattato. Inoltre, nonostante le linee guida sia europee che americane raccomandino la non-prescrizione di una terapia antitrombotica nei pazienti con CHA₂DS₂-VASC = 0, poiché i potenziali effetti avversi connessi al trattamento possono superare i benefici (11, 28, 29), il 16,47% di questi pazienti viene trattato con AVK. Dati simili sono riscontrabili anche nello studio di Zimetbaum et al (30). In sintesi, una porzione significativa dei pazienti che, presentando un CHA₂DS₂-VASC ≥ 2 dovrebbero ricevere una terapia anticoagulante, non riceve in realtà un adeguato trattamento; al contrario, pazienti con CHA₂DS₂-VASC = 0 risultano esposti agli effetti avversi e ai rischi associati alla terapia con warfarin (30).

A tale atteggiamento prescrittivo si somma inoltre la difficoltà, per i pazienti in trattamento con AVK, di raggiungere il target terapeutico. I dati del presente studio mostrano che soltanto il 31% dei pazienti trattati con AVK risulta essere a target (TTR $\geq 65\%$), evidenziando un inappropriato utilizzo dell'indice INR. Va tuttavia considerato che in questo studio di reale pratica clinica sono stati inclusi nell'analisi anche i pazienti incidenti, per i quali il mantenimento del *range* terapeutico nei mesi iniziali di trattamento può risultare particolarmente complicato. Uno studio simile di *real world* condotto da Sarawate et al nel 2006 riporta, infatti, una percentuale di pazienti con TTR $\geq 65\%$ pari al 28,6%, ottenendo quindi risultati molto prossimi ai nostri (31). Dall'esame della letteratura si è evidenziata una migliore gestione dell'anticoagulazione nei pazienti che afferiscono ai centri specializzati nella Terapia Anticoagulante Orale (centri TAO) rispetto a quelli seguiti dai medici di medicina generale (32). Questo costituisce un limite della presente analisi, in quanto non è stato possibile discriminare il prescrittore e la modalità di gestione del paziente.

Dall'analisi dei costi di gestione sostenuti dal SSN si evince che il costo paziente/anno sostenuto per i pazienti incidenti è nettamente superiore rispetto a quello per i pazienti prevalenti (€4.698,67 vs €3.383,37). In particolare, le maggiori voci di spesa per i pazienti di nuova diagnosi sono rappresentate dalla specialistica cardiologica e dai ricoveri ospedalieri, per i quali un paziente incidente impegna risorse 2,5 volte più elevate rispetto ai pazienti già in trattamento (€2,5 ed €5,58/die per i pazienti prevalenti e incidenti, rispettivamente). Tale dato tuttavia è strettamente dipendente dal fatto che proprio le ospedalizzazioni costituiscono il criterio di identificazione dei pazienti *naïve* alla FANV, che incidono pertanto tutti inevitabilmente su questa voce di spesa con almeno un ricovero nel corso dell'anno.

Similmente, anche i costi connessi agli accessi al Pronto Soccorso risultano nettamente più elevati per i pazienti incidenti, verosimilmente perché il ricovero, assunto come data d'incidenza della FANV, è stato preceduto, nella medesima data, da un accesso al Pronto Soccorso per un evento cardiovascolare.

La spesa destinata ai farmaci anticoagulanti è invece la voce meno onerosa per entrambi i tipi di pazienti (incidenti e prevalenti). Tale spesa, così come quella per il controllo dell'INR, risulta tuttavia più elevata per i pazienti prevalenti; ciò dipende dal fatto che la proporzione di pazienti in trattamento con AVK è maggiore tra i prevalenti rispetto agli incidenti (22,57 e 49,26%, rispettivamente).

Rispetto ai pazienti prevalenti, invece, i pazienti incidenti spendono di più in farmaci antiaggreganti, probabilmente

come proseguimento di una preesistente terapia con queste molecole. Al contrario, il costo della terapia specifica contro la FA risulta più elevato per i pazienti prevalenti, probabilmente trattati in misura maggiore data la più lunga storia di patologia.

Conclusioni

I timori per i rischi, *in primis* di sanguinamento, connessi all'impiego di AVK sono una causa comune di non prescrizione o di disaffezione alla terapia anticoagulante orale, unitamente alla scarsa conoscenza della ridotta capacità preventiva degli agenti antiplastrinici (quali ASA) nella prevenzione dell'ictus tromboembolico.

Per migliorare sia la *compliance* sia l'*effectiveness* del trattamento con AVK è necessario mettere a punto una nuova strategia che tenga conto delle caratteristiche individuali del paziente (rischio tromboembolico, genetica ed epigenetica, patologie concomitanti, dieta, impiego concomitante di altri farmaci ecc.) e del rischio connesso all'uso del farmaco stesso. Da alcuni anni sono stati individuati vari algoritmi (33, 34) e intraprese iniziative educazionali individuali (35) volte a ottimizzare l'impiego di questi farmaci. Purtroppo, almeno fino a ora, tali provvedimenti non hanno ottenuto i risultati attesi, presentando ancora un rapporto rischio/beneficio sfavorevole. Queste considerazioni portano a ritenere che, nonostante la spesa per l'acquisto degli AVK sia irrisoria, la quota di budget sanitario pubblico impiegata risulti rilevante (2,53% vs 2% riportato dalla letteratura) (36). Pertanto, è auspicabile un miglioramento tecnico nella gestione degli AVK o l'impiego di una nuova classe di farmaci, quali i NAO, dotati di un profilo di sicurezza maggiore.

Disclosures

Financial support: No financial support was received for this submission.

Conflict of interest: The authors declare that they have no conflict of interest.

Bibliografia

1. Ezekowitz MD. Atrial fibrillation: the epidemic of the new millennium. *Ann Intern Med.* 1999;131(7):537-8.
2. Go AS, Hylek EM, Phillips KA, et al. Prevalence of diagnosed atrial fibrillation in adults: national implications for rhythm management and stroke prevention: the Anticoagulation and Risk Factors in Atrial Fibrillation (ATRIA) Study. *JAMA.* 2001; 285(18):2370-5.
3. Miyasaka Y, Barnes ME, Gersh BJ, et al. Incidence and mortality risk of congestive heart failure in atrial fibrillation patients: a community-based study over two decades. *Eur Heart J.* 2006;27(8):936-41.
4. 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(2):119-25.
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(5): 705-11.

6. 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(8):1092-7.
7. Wolf PA, Abbott RD, Kannell WB. Atrial fibrillation: a major contributor to stroke in the elderly: the Framingham Study. *Arch Intern Med.* 1987;147:1561-4.
8. Lin HJ, Wolf PA, Kelly-Hayes M, et al. Stroke severity in atrial fibrillation. The Framingham Study. *Stroke.* 1996;27(10):1760-4.
9. Dulli DA, Stanko H, Levine RL. Atrial fibrillation is associated with severe acute ischemic stroke. *Neuroepidemiology.* 2003;22:118-23.
10. Lamassa M, Di Carlo A, Pracucci G, et al. Characteristics, outcome, and care of stroke associated with atrial fibrillation in Europe: data from a multicenter multinational hospital-based registry (The European Community Stroke Project). *Stroke.* 2001;32(2):392-8.
11. Camm AJ, Lip GYH, Atar D, et al. Atrial Fibrillation (Management of) 2010 and Focused Update (2012). ESC Clinical Practice Guidelines. Reference European Heart Journal 2012;33, 2719-2747.
12. Raviello A, Disertori M, Alboni P, et al; Associazione Italiana di Aritmologia e Cardiolazione. AIAC Guidelines on the management and treatment of atrial fibrillation. Update 2013. Associazione Italiana di Aritmologia e Cardiolazione. *G Ital Cardiol (Rome).* 2013;14(3):215-40.
13. Prevention of stroke in patients with atrial fibrillation: current strategies and future directions. *British Medical Journal.* Retrieved 30 December 2012.
14. Roy B, Desai RV, Mujib M, et al. Effect of warfarin on outcomes in septuagenarian patients with atrial fibrillation. *Am J Cardiol.* 2012;109(3):370-7.
15. Ogilvie IM, Newton N, Welner SA, et al. Underuse of oral anticoagulants in atrial fibrillation: a systematic review. *Am J Med.* 2010;123(7):638-45.e4.
16. Connolly SJ, Pogue J, Eikelboom J, et al.; ACTIVE W Investigators. Benefit of oral anticoagulant over antiplatelet therapy in atrial fibrillation depends on the quality of international normalized ratio control achieved by centers and countries as measured by time in therapeutic range. *Circulation.* 2008;118(20):2029-37.
17. Hess PL, Mirro MJ, Diener HC, et al.; Atrial Fibrillation Think-Tank Participants. Addressing barriers to optimal oral anticoagulation use and persistence among patients with atrial fibrillation: Proceedings, Washington, DC, December 3-4, 2012. *Am Heart J.* 2014;168(3):239-47.
18. Capizzi S, Specchia ML, Ferriero AM, et al. La gestione della TAO con i Nuovi farmaci Anticoagulanti Orali: una nuova frontiera. *Quaderni dell'Italian Journal of Public Health.* 2013;2(7):80-104.
19. Rosendaal FR, Cannegieter SC, van der Meer FJ, Briët E. A method to determine the optimal intensity of oral anticoagulant therapy. *Thromb Haemost.* 1993;69:236-9.
20. Zalesak M, Siu K, Francis K, et al. Higher persistence in newly diagnosed nonvalvular atrial fibrillation patients treated with dabigatran versus warfarin. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes.* 2013;6:567-74.
21. Lip GY, Nieuwlaat R, Pisters R, et al. Refining clinical risk stratification for predicting stroke and thromboembolism in atrial fibrillation using a novel risk factor-based approach: the Euro Heart Survey On Atrial Fibrillation. *Chest.* 2010;137(2):263-72.
22. Barra S, Fynn S. Untreated atrial fibrillation in the United Kingdom: Understanding the barriers and treatment options. *J Saudi Heart Assoc.* 2015;27(1):31-43.
23. Johansson C, Hägg L, Johansson L, Jansson J-H. Characterization of patients with atrial fibrillation not treated with oral anticoagulants. *Scand J Prim Health Care.* 2014;32(4):226-31.
24. O'Brien EC, Simon DN, Allen LA, et al. Reasons for warfarin discontinuation in the Outcomes Registry for Better Informed Treatment of Atrial Fibrillation (ORBIT-AF). *Am Heart J.* 2014;168(4):487-94.
25. Gallagher AM, Rietbrock S, Plumb J, van Staa TP. Initiation and persistence of warfarin or aspirin in patients with chronic atrial fibrillation in general practice: do the appropriate patients receive stroke prophylaxis? *J Thromb Haemost.* 2008;6(9):1500-6.
26. Hylek EM, Evans-Molina C, Shea C, et al. Major hemorrhage and tolerability of warfarin in the first year of therapy among elderly patients with atrial fibrillation. *Circulation.* 2007;115(21):2689-96.
27. Fang MC, Go AS, Chang Y, et al. Warfarin discontinuation after starting warfarin for atrial fibrillation. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes.* 2010;3(6):624-31.
28. Fuster V, Ryden LE, Cannom DS, et al. 2011 ACCF/AHA/HRS focused updates incorporated into the ACC/AHA/ESC 2006 guidelines for the management of patients with atrial fibrillation: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on practice guidelines. *Circulation.* 2011;123(10):e269-367.
29. 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(21):2246-80.
30. Zimetbaum PJ, Thosani A, Yu HT, et al. Are atrial fibrillation patients receiving warfarin in accordance with stroke risk? *Am J Med.* 2010;123(5):446-53.
31. Sarawate C, Sikirica MV, Willey VJ, et al. Monitoring anticoagulation in atrial fibrillation. *J Thromb Thrombolysis.* 2006;21(2):191-8.
32. van Walraven C, Jennings A, Oake N, et al. Effect of study setting on anticoagulation control: a systematic review and meta-regression. *Chest.* 2006;129(5):1155-66.
33. Verhoef TI, Redekop WK, Daly AK, et al. Pharmacogenetic-guided dosing of coumarin anticoagulants: algorithms for warfarin, acenocoumarol and phenprocoumon. *Br J Clin Pharmacol.* 2014;77(4):626-41.
34. Zambon CF, Pengo V, Padriani R, et al. VKORC1, CYP2C9 and CYP4F2 genetic-based algorithm for warfarin dosing: an Italian retrospective study. *Pharmacogenomics.* 2011;12(1):15-25.
35. Grunau BE, Wiens MO, Harder KK. Patient self-management of warfarin therapy: pragmatic feasibility study in Canadian primary care. *Can Fam Physician.* 2011;57(8):e292-8.
36. Ravasio R, Pedone MP, Ratti M. Analisi di costo efficacia dei nuovi anticoagulanti orali nella prevenzione dell'ictus in pazienti con fibrillazione atriale non valvolare in Italia. *Pharmacoeconomics-Italian Research Articles.* 2014;16; DOI: 10.1007/s40276-014-0022-x.