

Attività 002 – Analisi Epidemiologica e Ricerca valutativa
ANTICOAGULANTI ORALI

UOC Unità di Epidemiologia
Corso Italia, 52 Milano 20122 -Tel02 85782111
e-mail: epidemiologia@ats-milano.it
Sede Legale: Milano, 20122, Corso Italia, 52 CF e P.IVA 09320520969

Sistema Socio Sanitario



Regione
Lombardia

ATS Milano
Città Metropolitana

ANTICOAGULANTI ORALI

Analisi dei percorsi e valutazione degli eventi.
Studio di popolazione sulla ATS Città Metropolitana
di **Milano 2012 - 2018**.

A cura della UOC Unità di Epidemiologia



PRESENTAZIONE

La disponibilità di un'informazione completa, comprensibile e focalizzata ai temi di interesse sociosanitario risulta indispensabile nella costruzione di un rapporto di fiducia tra cittadini e istituzioni. Il livello di complessità raggiunto dalla società contemporanea è così elevato che per il cittadino risulta difficile avere a disposizione informazioni semplici ed esaustive, che gli consenta di comprendere ed intervenire nei processi decisionali e di maturare orientamenti utili alle scelte di politica sanitaria.

La disponibilità di una grande mole di dati a volte non consente di produrre informazioni pubbliche adeguate a rispondere ai quesiti fondamentali dei cittadini. Non solo rispetto all'impatto delle patologie più importanti che ne determinano lo stato di salute, ma anche rispetto a patologie meno frequenti i cui esiti impattano in maniera importante anche a causa dell'incapacità del sistema sanitario di rispondere pienamente ai bisogni da esse innescate.

Le Linee Guida regionali per l'adozione dei piani di organizzazione aziendale strategici delle Agenzie di Tutela della Salute (ATS), delle Aziende socio sanitarie territoriali (ASST), emanate con Deliberazione regionale X/5113 del 29 aprile 2016, recitano: "È inoltre importante il collegamento della Unità di Epidemiologia con Università, centri di ricerca e altre unità del territorio, che possiedono competenze statistico-epidemiologiche, dati o informazioni necessarie alle attività dell'ATS.":

- le ATS sono autorizzate all'uso dei dati individuali in quanto hanno come missione, quella del controllo e della tutela della salute dei cittadini rispetto alla erogazione di farmaci e prestazioni. I sistemi di datawarehouse unitamente alla capacità di generazione di algoritmi, finalizzati alla identificazione di outcome clinici importanti, rende le ATS l'attore fondamentale, insieme a Regione Lombardia, che deve garantire l'effettuazione di studi di popolazione.*
- l'università e i centri di ricerca hanno competenze di metodo e, inoltre, possiedono le risorse in termini di giovani ricercatori che possono costituire la massa critica utile per rendere operativo e permanente un sistema di analisi e valutazione condiviso con ATS /Regione.*

Questo rapporto rappresenta una importante innovazione dal punto di vista dell'accesso al patrimonio informativo disponibile presso l'Agenzia per la Tutela della Salute. Le funzioni proprie della Agenzia di Tutela della salute e governo, programmazione e controllo delle attività erogate sia a livello ospedaliero sia a livello territoriale necessitano dell'utilizzo di imponenti quantità di dati sia individuali sia aggregati. Tali dati, spesso utilizzati a fini programmatici non intercettano le richieste e i bisogni informativi della società e le risorse disponibili non sempre consentono di coprire tutte le esigenze informative espresse.

Recependo questa criticità l'Unità di Epidemiologia della ATS della Città Metropolitana di Milano ha messo a punto una procedura completamente trasparente, in cui venissero identificati temi rilevanti di sanità pubblica che necessitassero di una attività di analisi e presentazione dei dati, che colmasse un vuoto informativo importante.

La scelta dei temi è stata effettuata a partire dai documenti di programmazione sanitaria emanati dalla Regione Lombardia in collaborazione, con un gruppo di docenti universitari che collabora con ATS nell'ambito di convenzioni non onerose, con l'obiettivo di utilizzare il patrimonio informativo disponibile integrandolo con la grande capacità e ricchezza di metodologia propri dell'Università.

Tale attività consente di identificare i temi rilevanti di cui occorrerebbe occuparsi e su cui le risorse disponibili in ATS non consentono uno sviluppo in tempi rapidi. L'identificazione dei temi viene completata dalla valutazione della Direzione Strategica della ATS che completa tale scenario identifica su quali progettualità indirizzare le risorse.

L'Agenzia della Tutela della salute di Milano ha sviluppato una procedura amministrativa per la ricerca di sponsorizzazioni per la realizzazione di progetti rilevanti per la comunità scientifica, con ricadute rilevanti per la popolazione, ai sensi di quanto previsto dall'art. 43 della L.449/1997, dall'art. 28 comma 2 bis della Legge 448/98, dall'art. 19 D. Lgs. 50/2016 (Codice dei contratti pubblici) e dal proprio Regolamento in materia di sponsorizzazioni, approvato con deliberazione n. 1359 del 19.10.2017.

Questo documento restituisce informazioni dettagliate rispetto all'utilizzo di farmaci anticoagulanti e della loro efficacia e sicurezza negli anni più recenti disponibili sulla popolazione di circa 3 milioni e mezzo della ATS città metropolitana di Milano ed è stato reso possibile grazie al finanziamento non condizionato ricevuto a seguito della pubblicazione da parte di ATS di un bando ad evidenza pubblica apparso su due quotidiani locali e due quotidiani nazionali.

Su questo tema ha partecipato **Daiichi Sankyo Italia S.p.A.** a cui vanno i nostri ringraziamenti per la partnership. La cifra di di 10.000 euro è stata interamente utilizzata per una borsa di studio assegnata attraverso bando pubblico, che ha coperto l'attività di 12 mesi di lavoro di un ricercatore italiano. A questo rapporto seguirà la pubblicazione su rivista dei risultati più importanti arricchiti, da una analisi statistica più complessa, che consentirà di condividere con la comunità dei ricercatori internazionale i risultati di questo lavoro.

COLOPHON/AUTHORSHIP

DIREZIONE SCIENTIFICA

Antonio Giampiero Russo

AUTORI

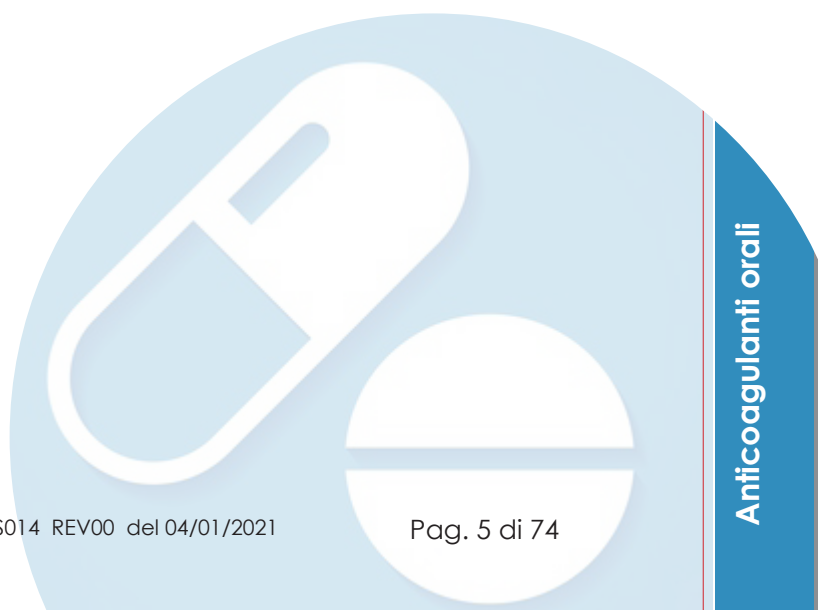
Emanuele Crocetti, Antonio Giampiero Russo,
Sarah Cattaneo e Walter Bergamaschi

ANALISI STATISTICA

Emanuele Crocetti, Antonio Giampiero Russo

PROGETTO E IMPAGINAZIONE GRAFICA

Laura Zettera



SOMMARIO

Colophon/Authorship	5
Premessa	8
Obiettivi	10
Metodi	12
Disegno dello studio	12
Identificazione e descrizione delle popolazioni in studio	12
Identificazione e descrizione dell'indicazione al trattamento per i NAO	12
Identificazione e descrizione dell'esposizione	13
Identificazione degli indicatori	13
• Switch della terapia	14
• Valutazione dell'efficacia	14
• Valutazione della sicurezza	14
• Descrizione terapia farmacologica concomitante	14
• Valutazione dei costi	14
Articolazione del progetto e tempi di realizzazione	15
Prodotti attesi dal progetto di ricerca	15
Risultati	16
Descrizione della casistica	16
Quantificazione dei nuovi utilizzatori per indicazione di trattamento	21
Switch	23

Mortalità per tutte le cause in utilizzatori puri	25
Mortalità per tutte le cause in utilizzatori puri con fibrillazione atriale	28
Mortalità per infarto in utilizzatori puri	30
Mortalità per infarto in utilizzatori puri con fibrillazione atriale	33
Mortalità per icuts in utilizzatori puri	35
Mortalità per ictus in utilizzatori puri con fibrillazione atriale	38
Ricoveri per infarto del miocardio in soggetti utilizzatori puri	40
Ricoveri per infarto del miocardio in soggetti con fibrillazione atriale utilizzatori puri	42
Ricoveri per ictus in soggetti con fibrillazione atriale utilizzatori puri	45
Ricoveri per ictus in soggetti utilizzatori puri	48
Valutazione di sicurezza Identificazione eventi avversi	51
Ricoveri per sanguinamento in soggetti utilizzatori puri	53
Ricoveri per sanguinamento in soggetti con fibrillazione atriale utilizzatori puri	56
Sintesi efficacia e sicurezza	58
Terapie farmacologiche concomitanti agli antitrombotici	59
Politerapie in pazienti utilizzatori puri di antitrombotici	61
Analisi dei Costi	62
Bibliografia	71

PREMESSA

Le malattie cerebrovascolari si collocano al terzo posto per frequenza fra le cause di morte in Italia con circa 57.000 decessi (9.2% del totale), dopo i tumori e le malattie ischemiche di cuore (Istat). La forma più frequente è l'ictus cerebrale ischemico (85%) mentre l'emorragia cerebrale è la causa del restante 15%.

Tra i fattori di rischio dell'ictus ischemico la fibrillazione atriale ha un ruolo rilevante. (Andersson, 2013) La fibrillazione atriale è un'aritmia relativamente frequente. Stime dell'Istituto Superiore di Sanità indicano una prevalenza di circa lo 0.9% tra gli uomini e 0.7% tra le donne. (Censi, 2014) La prevalenza di fibrillazione atriale aumenta significativamente nelle età avanzate. (Heeringa, 2006) Si stima che il numero dei pazienti affetti da fibrillazione atriale in Italia sia di circa 610.000 persone (quasi l'1% della popolazione totale). Inoltre le ischemie cerebrali da fibrillazione atriale hanno un notevole impatto sociale. (Kim, 2011)

Per molti anni i soggetti a rischio di patologie su base tromboembolica sono stati trattati con le eparine e gli antagonisti della vitamina K (AVK), come il warfarin o l'acenocumarolo. Questi ultimi, che erano gli unici anticoagulanti orali disponibili, risultano di complessa gestione nella pratica clinica per la difficoltà di raggiungere e poi di mantenere un range terapeutico efficace, per le numerose interazioni con farmaci e alimenti, per una notevole variabilità individuale, per l'influenza di polimorfismi genetici e quindi, in sintesi, con rischio di sotto o sopradosaggi e conseguenti complicanze emorragiche o tromboemboliche. Inoltre da quanto detto deriva la necessità, nella pratica clinica, di un frequente monitoraggio dei parametri coagulativi. (Cinpan, 2019; Ferri, 2015)

In anni recenti, allo scopo di superare le difficoltà nell'uso degli antagonisti della vitamina K, sono stati sviluppati Nuovi Anticoagulanti Orali (NAO).

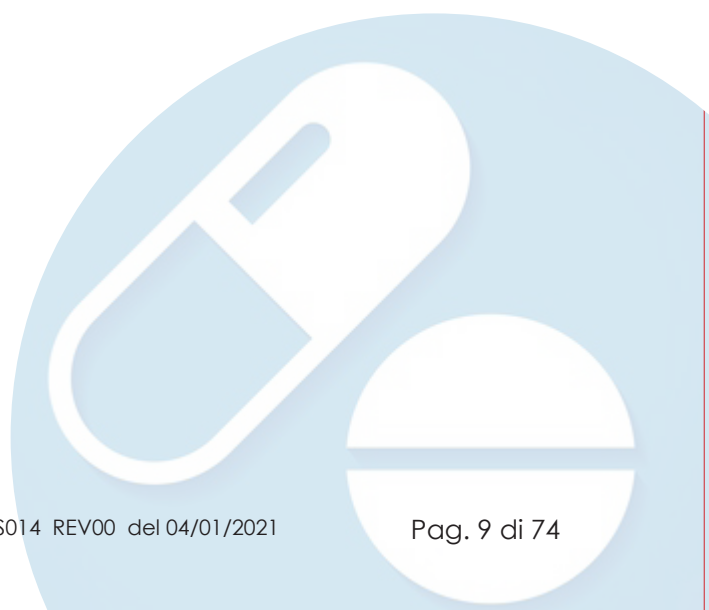
I NOA hanno dimostrato di avere una efficacia e sicurezza simile o superiore a quella degli AVK (Connolly, 2009; Granger, 2011; Patel, 2011; Giugliano, 2013).

In Italia è autorizzato da AIFA l'uso di quattro molecole appartenenti a due diverse classi: gli inibitori diretti della trombina, dabigatran etexilato (Pradaxa®, Boehringer Ingelheim, dal 2013) e gli inibitori diretti del fattore X attivato (FXa): rivaroxaban (Xarelto® Bayer, 2013), apixaban (Eliquis® Bristol-Myers Squibb/Pfizer, 2013) ed edoxaban (Lixiana®, Daiichi Sankyo, 2016). (Nardi, 2016). Rivaroxaban, Dabigatran, Apixamab e Edoxaban sono indicati per la prevenzione dell'ictus in pazienti con fibrillazione atriale non valvolare con almeno 1 fattore di rischio (insufficienza cardiaca congestizia, ipertensione, età ≥ 75 anni, diabete mellito, pregresso ictus o attacchi ischemici transitori) e per il trattamento e la prevenzione della trombosi venosa profonda (TVP) e dell'embolia polmonare (EP) nell'adulto. Rivaroxaban, Dabigatran, Apixamab sono inoltre indicati per la prevenzione delle trombo-embolie in adulti sottoposti a chirurgia ortopedica sostitutiva (anca e ginocchio).

Il Rivaroxaban è approvato anche in associazione all'Acido acetilsalicilico in pazienti

con malattia coronarica o malattia sintomatica delle arterie periferiche ad alto rischio di eventi ischemici e anche dopo sindrome coronarica acuta in associazione ad Acido acetil salicilico da solo o in associazione a Clopidogrel o Ticlopidina.

Date queste premesse è rilevante misurare la prevalenza d'uso dei farmaci antitrombotici, descrivere la popolazione di utilizzatori di tali farmaci, monitorare il peso relativo delle diverse categorie ATC e in particolare del Warfarin e Acenocumarolo e dei NAO, e il loro andamento nel tempo, quantificare, ove possibile, la popolazione trattata in macro-gruppi elettivi: pregressa TVP o EP; pregressa chirurgia ortopedica sostitutiva; fibrillazione atriale non valvolare. Valutare inoltre lo shift da un farmaco all'altro e l'insorgenza di eventi sanitari di sicurezza (sanguinamenti) e effectiveness (decesso e ricoveri per ictus e infarto acuto del miocardio) nei soggetti con diversa terapia tromboembolica. Inoltre, è necessario stimare in maniera adeguata e a livello di popolazione, l'aderenza alle linee guida nazionali e internazionali, i costi diretti legati al trattamento antiaggregante, anche in relazione ai percorsi di cura.



OBIETTIVI

- 1 Identificare e descrivere la popolazione dei pazienti utilizzatori di anticoagulanti sia AVK che NAO residenti nel territorio della ATS Città Metropolitana di Milano suddividendola in specifiche sottopopolazioni.
- 2 Costruire, sulla base delle informazioni dei flussi informativi aziendali, delle macro-categorie di indicazione al trattamento anticoagulante:
 - Fibrillazione-atriale
 - Profilassi post chirurgia sostitutiva ortopedica
 - Rischio tromboembolico
- 3 Misurare la prescrizione di farmaci concomitanti agli anticoagulanti.
- 4 Misurare lo switch tra classi di farmaci (da AVK a NAO e viceversa) e per i NAO lo switch all'interno di classi con stesso regime posologico (quaque die [QD] e bis in die [BID]) e tra farmaci con regimi posologici diversi.
- 5 Verificare la frequenza di eventi sanitari (mortalità e ricoveri per tutte le cause e in particolare, per ictus emorragico e infarto) negli utilizzatori di AVK e NAO, misurabili con i dati presenti nei flussi informativi sanitari correntemente gestiti dall'ATS in relazione alle caratteristiche del paziente ed al trattamento effettuato.
- 6 Verificare il rischio di eventi avversi (sanguinamento) negli utilizzatori di AVK e NAO, misurabili con i dati presenti nei flussi informativi sanitari correntemente gestiti dall'ATS, in relazione alle caratteristiche del paziente ed al trattamento effettuato.

Descrivere i pazienti in base alle loro caratteristiche demografiche inclusa l'età.
- 7 Implementare gli indicatori definiti ai punti precedenti nella popolazione in terapia antitrombotica residente nel territorio dell'ATS per il periodo 2012-2018.
- 8 Le indicazioni di monitoraggio e terapeutiche del position paper della Associazione Nazionale Medici Cardiologi Ospedalieri (Nardi, 2016) e dalle linee guida per il trattamento della fibrillazione atriale dell'European Society of Cardiology (Kirchhof, 2016) e dell'European Heart Rhythm Association (Steffel, 2018), così come l'indirizzo sull'uso dei NAO nel trattamento del tromboembolismo venoso (Burnett, 2016) verranno utilizzate da medici epidemiologi e cardiologi di riferimento dell'ATS per definire gli indicatori per il monitoraggio dei percorsi di cura. Gli epidemiologi coinvolti nel processo di definizione degli indicatori hanno precedente esperienza nell'identificazione di indicatori del processo di cura a partire dai flussi informativi sanitari regionali

(Andreano, 2017; Crocetti, 2013; Russo, 2014). Lo scopo primario per cui verranno definiti gli indicatori è il miglioramento delle cure. Si cercherà di sviluppare un set di indicatori minimo, che includa indici in grado di valutare le linee guida basate sulle evidenze scientifiche più solide e di maggior impatto in termini di morbidità e costi (validità clinica ed utilità). (Rubin, 2001). Gli indicatori dovranno essere calcolabili con i soli flussi informativi sanitari e sociosanitari dell'ATS (fattibilità) (Regione Lombardia, 2017; Regione Lombardia, 2017).

9

Definire e calcolare i costi sanitari diretti medi in ciascuna delle categorie di pazienti descritte al punto precedente.

METODI

DISEGNO DELLO STUDIO

Studio di coorte retrospettivo basato sull'uso dei flussi sanitari e sociosanitari dell'ATS Città Metropolitana di Milano, integrati mediante procedure di record linkage deterministico (collegamento delle informazioni presenti nei diversi flussi relative alla medesima unità statistica mediante chiave identificativa univoca) dei flussi informativi sanitari correntemente gestiti dai sistemi di datawarehouse dell'ATS Città Metropolitana di Milano. Il disegno dello studio sarà adattato a seconda degli obiettivi.

IDENTIFICAZIONE E DESCRIZIONE DELLE POPOLAZIONI IN STUDIO

La popolazioni in studio verrà identificata tra i pazienti assistiti nel territorio dell'ATS Città Metropolitana di Milano.

- Si selezioneranno quei pazienti che nel periodo 2012-2018 hanno avuto più di una prescrizione di uno o più dei seguenti farmaci antitrombotici (codice ATC):
 - Antagonisti della vitamina K: WARFARIN (B01AA03) e ACENOCUMAROLO (B01AA07)
 - Nuovi anticoagulanti orali: DABIGATRAN (B01AE07), RIVAROXABAN (B01AF01), APIXABAN (B01AF02) e EDOXABAN (B01AF03)
- Si definisce **data indice** la prima prescrizione dei farmaci in studio nei soggetti che ne hanno >1.
- I soggetti non dovranno avere prescrizioni per i farmaci in studio nell'anno precedente (2011-2017) la data della prima prescrizione specifica (**nuovi utilizzatori**).
- La coorte sarà ristretta ai soggetti per i quali esiste almeno un anno di follow-up (2013-2019) successivo alla data indice.

IDENTIFICAZIONE E DESCRIZIONE DELL'INDICAZIONE AL TRATTAMENTO PER I NAO

- Soggetti adulti sottoposti prima della data indice o nei 30 giorni successivi a ricovero per chirurgia ortopedica sostitutiva dell'anca o del ginocchio. Identificabili sulla base dei flussi informativi sanitari dell'ATS come ricoverati con interventi /procedure con codici ICD-9 CM di: Sostituzione di articolazione dell'estremità inferiore (81.5), Sostituzione totale dell'anca (81.51), Sostituzione parziale dell'anca (81.52), Revisione di sostituzione dell'anca non altrimenti specificata (81.53), Sostituzione totale del ginocchio (81.54), Revisione di sostituzione del ginocchio non altrimenti specificata (81.55). Indicazione per Rivaroxaban, Dabigatran e Apixamab.
- Soggetti con fibrillazione atriale identificati come adulti sottoposti prima della data indice o nei 30 giorni successivi a ricovero per Fibrillazione atriale (codice ICD-9 CM 427.31) o Flutter atriale (427.32) e/o con interventi/procedure di

Cardioversione del ritmo cardiaco (99.6), Cardioversione atriale (99.61), o Altra cardioversione del cuore (99.62);

- Adulti con trombosi venosa profonda o embolia polmonare prima della data indice o nei 30 giorni successivi identificati come sottoposti a ricovero con diagnosi (codice ICD9 CM): Flebite e tromboflebite (451), Trombosi della vena porta (452), Trombosi di altre vene (453), Ipertensione venosa cronica dovuta a trombosi delle vene profonde (459.10-459.19), Anamnesi personale di trombosi venosa ed embolia (V12.51), ecografia per trombosi venosa profonda (88.77), Embolia e infarto polmonare (415.1*), Embolia polmonare ostetrica (673), Embolia polmonare iatrogena (415.11). Ciascuna popolazione verrà rappresentata, mediante statistiche descrittive adeguate alla tipologia delle variabili, in relazione alle principali caratteristiche demografiche (ad es. età, genere) e allo stato di salute (ad es. presenza di comorbidità).

IDENTIFICAZIONE E DESCRIZIONE DELL'ESPOSIZIONE

- L'**esposizione** ai farmaci in studio è definita come il periodo dalla prima prescrizione (in soggetti con >1 prescrizioni) di uno dei farmaci analizzati fino all'ultima prescrizione per quel farmaco o, per i NAO per farmaci con lo stesso regime posologico (Edoxaban e Rivaroxaban 1 cps die [QD], Apixaban e Dabigatan 2/die [BID]) nel periodo 2012-2018.
- **Quantificazione** dei nuovi utilizzatori tra i cittadini residenti nella ATS per tipologia di farmaco utilizzato.
- **Quantificazione** dei nuovi utilizzatori tra i cittadini residenti nella ATS per indicazione di trattamento.

IDENTIFICAZIONE DEGLI INDICATORI

Gli indicatori verranno calcolati mediante record linkage tra le corti selezionate ed i flussi informativi sanitari correntemente gestiti dai sistemi di datawarehouse dell'ATS Città Metropolitana di Milano, in particolare quelli contenenti le prestazioni ambulatoriali (28 SAN), i ricoveri ospedalieri (SDO), gli accessi al pronto soccorso e la farmaceutica (territoriale e File F).

Sarà effettuata una fase di test per valutare l'affidabilità e la validità degli indicatori mediante confronto con i cardiologi di riferimento, che dispongono di database clinici dei pazienti assistiti. Gli indicatori saranno inoltre stratificati per genere, età, e presenza di complicanze.

Per valutare la relazione tra ciascun evento e le caratteristiche demografiche ed i percorsi di cura dei pazienti saranno utilizzati modelli di Cox multivariati.

Le analisi di efficacia e sicurezza sono state ristrette agli utilizzatori puri di AVK e NAO. Poiché l'indicazione al trattamento con NAO può essere legata a una diversa distribuzione di covariate rispetto al trattamento con AVK si è proceduto al calcolo del propensity score (PS). Il PS è stato calcolato per ciascun soggetto appartenente alla popolazione degli utilizzatori puri, tramite un modello logistico che ha utilizzato come variabile di risposta l'essere trattati con NAO rispetto a AVK e come variabili indipendenti il genere, l'età, la presenza comorbidità, la

presenza di politerapie e l'Azienda Socio Sanitaria Territoriale di appartenenza. Il modello ha identificato, oltre al PS individuale, 15 blocchi di soggetti (NAO e AVK) all'interno dei quali il valore medio del PS non è diverso fra soggetti trattati con NAO e AVK ed anche le covariate sono bilanciate.

In ogni modello di Cox sono state incluse come covariate quelle che miglioravano, in un processo step forward, significativamente il modello. Inoltre i blocchi di PS sono stati inclusi come variabile di stratificazione.

Switch della terapia

Come switch si considerano:

- Il passaggio da Warfarin/Acenocumarolo a NAO e viceversa
- Il passaggio da NAO ad altro con lo stesso regime posologico (da QD a QD o da BID a BID)
- Il passaggio da NAO ad altro con diverso regime posologico (da QD a BID o da BID a QD)

Il periodo in cui si valuta lo switch è il periodo di esposizione. Si misura solo il primo dei passaggi indicati in ciascuno dei possibili switch.

Valutazione di efficacia

Nei soggetti utilizzatori puri di AVK o di NAO (2012-2018) si stimerà e confronterà, con metodi che permettono di tenere conto dei principali fattori confondenti, il rischio di:

- mortalità per tutte le cause
- ricovero per infarto del miocardio
- ricovero per ictus

Valutazione di sicurezza. Identificazione di evento avverso (EA)

- **Sanguinamento.** La coorte dei soggetti utilizzatori puri di AVK o di NAO (2012-2018) sarà seguita (2012-2019) per verificare un episodio di sanguinamento, definito come un ricovero con specifica diagnosi primaria o secondaria.

Il confronto tra le due coorti di utilizzatori (AVK e NAO) sarà effettuato con metodi che permettono di tenere conto dei principali fattori confondenti.

Descrizione delle terapie farmacologiche concomitanti a quelle AVK/NAO

Si descriveranno in termini di numero e classi ATC le prescrizioni di farmaci concomitanti a quelle per AVK/NAO. Questa variabile sarà considerata come possibile confondente per aggiustamento negli indicatori.

Valutazione dei costi

Verrà utilizzato un approccio che consideri i costi sanitari che possono essere stimati dai dati disponibili. Per la valutazione dei costi diretti verranno considerati quelli tariffabili per: ricoveri (mediante DRG), prestazioni ambulatoriali, e farmaci. Dal momento che, per la complessità della condizione e delle possibili complicanze, è problematico stilare un elenco esaustivo di DRG e prestazioni ambulatoriali, verranno considerati tutti i costi sanitari diretti.

ARTICOLAZIONE DEL PROGETTO E TEMPI DI REALIZZAZIONE

Dall'avvio, il progetto avrà una durata di 9 mesi, compresa stesura / sottomissione di articolo scientifico in lingua inglese. Nello specifico, si prevede quanto segue:

Fase	Attività	Tempistica: entro
1	Stesura del progetto e definizione del piano di analisi	1 mese dall'assegnazione
2	Rilascio report intermedio	4 mesi dall'assegnazione
3	Rilascio report definitivo e pubblicazione sul sito ATS	6 mesi dall'assegnazione
4	Stesura e pubblicazione articolo scientifico	9 mesi dall'assegnazione

PRODOTTI ATTESI DAL PROGETTO DI RICERCA

- Report in formato testuale e grafico contenente i principali risultati del progetto, organizzati come delineato negli obiettivi, che verrà pubblicato sul sito dell'ATS.
- Articolo scientifico in lingua inglese che verrà sottomesso per valutazione peer-review ad una rivista scientifica di settore indicizzata in Pubmed. L'articolo verrà pubblicato in modalità open access.

RISULTATI

DESCRIZIONE DELLA CASISTICA

Nella tabella 1 è descritto il processo seguito per l'identificazione e selezione dei soggetti appartenenti alla coorte retrospettiva degli utilizzatori di NAO nell'ATS Milano città metropolitana dal 2012 al 2018.

- sono stati selezionati i soggetti che avevano almeno 1 prescrizione dei seguenti antitrombotici:
 - Antagonisti della vitamina K: Warfarin (B01AA03) e Acenocumarolo (B01AA07)
 - Nuovi anticoagulanti orali: Dabigatran (B01AE07), Rivaroxaban (B01AF01), Apixaban (B01AF02) e Edoxaban (B01AF03);
- sono stati esclusi i soggetti che hanno avuto prescrizioni solo prima del 2012
- sono stati esclusi i soggetti che hanno avuto prescrizioni iniziate prima del 2012 e proseguite successivamente al 2012 ma senza interruzioni superiori a 365 giorni
- sono stati esclusi i soggetti con prescrizioni solo nel 2019
- sono state escluse le prescrizioni nel 2019
- sono stati esclusi i soggetti con solo 1 prescrizione
- sono stati esclusi i soggetti con un follow-up di durata inferiore a 365 giorni

Tab. 1 - Flow-chart della selezione della casistica.

Criterio	Prescrizione	Soggetti
Almeno 1 prescrizione per AVK o NAO	2.535.537	153.754
Esclusi soggetti (sogg) e prescrizioni (pres) tutte 2012	2.513.771	146.782
Escluse pres/sogg iniziate < 2012 con un'interruzione (>=365) prima del 2012	1.367.996	115.124
Escluse pres/sogg con inizio < 2012 con un'altra interruzione (>=365) prima o dopo il 2012	1.360.727	114.617
Escluse pres/sogg iniziate < 2012 e senza interruzioni 2012-2018	1.350.880	114.088
Esclusi soggetti con solo prescrizioni nel 2019	1.323.970	104.503
Escluse prescrizioni del 2019	1.146.055	104.503
Esclusi sogg/presc con follow-up < 365	1.112.813	94.177
Esclusi sogg/presc con solo 1 prescrizione	1.112.099	84.463
Soggetti con una prima prescrizione (>365 da prescrizioni precedenti) di AVK o NAO nel 2012-2018 e con un anno di follow-up dalla data indice (prima presc valida)		84.463

Sono stati così identificati 84.463 soggetti con una prima prescrizione (anche successiva ad una precedente prescrizione ma dopo un intervallo di almeno 365 giorni) di AVK o NAO nel 2012-2018 e con un anno di follow-up dalla data di prima prescrizione (data indice).

Degli 84.463 soggetti al 61.0% era stato prescritto alla data indice un AVK rispetto al 39% con NAO.

In totale nel periodo 2012-2018 ci sono state 1.112.099 prescrizioni nei soggetti della coorte. Delle 1.112.099 prescrizioni effettuate nel periodo 2012-2018 il 40.4% erano relative a Warfarin.

Nella seguente tabella è presentata la distribuzione per classi quinquennali d'età alla data indice per AVK e NAO.

La distribuzione è significativamente diversa fra AVK e NAO (Chi²=748.0, p<0.001) con una quota maggiore di soggetti trattati alla data indice con AVK (61.0%) rispetto a NAO (39.0%). La proporzione di trattati con NAO aumenta al crescere dell'età con quote superiori al 40% negli ottantenni e al 50% nei novantenni.

Tab. 2 - Anticoagulanti AVK e NAO (alla data indice) prescritti nel periodo 2012-2018 per classi quinquennali d'età.

Età	AVK		NAO		Totale
	N.	% di riga	N.	% di riga	
0-4	14	100	0	0	14
5-9	22	100	0	0	22
10-14	27	100	0	0	27
15-19	73	75.3	24	24.7	97
20-24	112	70.0	48	30.0	160
25-29	209	75.2	69	24.8	278
30-34	315	73.9	111	26.1	426
35-39	520	73.0	192	27.0	712
40-44	881	70.1	376	29.9	1.257
45-49	1.295	69.1	579	30.9	1.874
50-54	1.643	66.4	832	33.6	2.475
55-59	2.272	65.9	1.178	34.1	3.450
60-64	3.486	65.3	1.851	34.7	5.337
65-69	5.667	62.1	3.458	37.9	9.125
70-74	8.320	62.2	5.057	37.8	13.377
75-79	10.726	60.2	7.083	37.8	17.809
80-84	9.528	59.4	6.517	40.6	16.045
85-89	5.061	55.5	4.062	44.5	9.123
90-94	1.238	47.4	1.372	52.6	2.610
95+	100	40.8	145	59.2	245
tot	51.509	61.0	32.954	39.0	84.463

Nella tabella 3 sono presentate le prescrizioni per classi d'età alla data indice e per AVK e NAO. È presente una diversa distribuzione delle prescrizioni per età fra le due categorie AVK e NAO ($p < 0.001$). La percentuale di AVK è maggiore di quella di NAO fino ai 64 anni e poi quest'ultima aumenta costantemente all'aumentare dell'età.

Tab. 3 - Prescrizioni di anticoagulanti AVK e NAO (alla data indice) nel periodo 2012-2018 per classi quinquennali d'età.

Età	AVK		NAO		Totale
	N.	% di riga	N.	% di riga	
0-4	134	100	0	0	134
5-9	220	100	0	0	220
10-14	320	100	0	0	320
15-19	705	75.8	225	24.2	930
20-24	860	65.0	462	45.0	1.322
25-29	1.919	70.1	819	29.9	2.738
30-34	3.200	73.6	1.149	26.4	4.349
35-39	5.187	71.3	2.087	28.7	7.274
40-44	9.377	66.1	4.801	33.9	14.178
45-49	13.408	64.7	7.303	35.3	20.711
50-54	17.876	61.9	11.002	38.1	28.878
55-59	24.418	56.8	18.594	43.2	43.012
60-64	38.922	54.5	32.508	45.5	71.430
65-69	62.455	48.4	66.558	51.6	129.013
70-74	91.603	47.7	100.636	52.4	192.239
75-79	111.615	44.9	136.786	55.1	248.401
80-84	93.241	44.3	117.225	55.7	210.466
85-89	44.444	41.2	63.399	58.8	107.843
90-94	9.995	34.0	17.470	65.9	26.475
95+	636	29.4	1.530	70.6	2.166
tot	529.545	47.6	582.554	52.4	1.112.099

L'età media alla prescrizione della data indice è 73.5 anni ed è più elevata per le donne (75.5 anni) rispetto agli uomini (71.7, $p < 0.001$).

Questa differenza nell'età alla prima prescrizione fra generi è presente sia per gli AVK (donne 74.6 uomini 71.0, $p < 0.001$) e per i NAO (76.8 vs 72.9, $p < 0.001$).

Complessivamente i NAO sono prescritti ad una età superiore rispetto alla media AVK, 74.9 anni vs 72.7 ($p < 0.001$).

Oltre il 97% dei soggetti trattati con anticoagulanti presentava almeno una comorbidità.

Nella tabella 4 sono presentati, per soggetti trattati alla data indice con AVK o NAO, il numero di comorbidità presenti.

La distribuzione per comorbidità è significativamente diversa fra soggetti trattati alla data indice con AVK rispetto a quelli con NAO per la presenza di un numero maggiore di comorbidità per i primi ($p < 0.001$).

In particolare il 35.9% dei soggetti con AVK aveva tre o più comorbidità rispetto al 28.2% dei soggetti con NAO e il 28% ne aveva 0 o 1 rispetto al 36.2%.

Tab. 4 - Numero di comorbidità nei soggetti ai quali alla data indice sono stati prescritti AVK o NAO.

Comorbidità	AVK		NAO		Totale	
	N.	%	N.	%	N.	%
0	790	1.5	1.461	4.4	2.251	2.7
1	13.632	26.5	10.473	31.8	24.105	28.5
2	18.616	36.1	11.723	35.6	30.339	35.9
>=3	18.471	35.9	19.297	28.2	27.768	32.9

La tabella 5 descrive le comorbidità per tipologia indicandone la presenza percentuale fra i soggetti con prescrizione alla data indice di AVK e NAO.

Come atteso la categoria di comorbidità maggiore è quella delle patologie cardiovascolari che rientrano fra le specifiche indicazioni ai farmaci studiati, queste sono presenti nel 95.9% dei soggetti con AVK e nel 90.7% dei NAO. Seguono la presenza di patologie endocrine (40.0% AVK e 35.1% NAO, $p < 0.001$), neoplasie (26.2% AVK e 24.8% NAO, $p < 0.001$) e diabete (20.9% vs 17.4%, $p < 0.001$). Le comorbidità sono significativamente più frequenti fra i soggetti ai quali sono prescritti AVK alla data indice rispetto a quelli NAO eccetto le patologie immunologiche che risultano presenti in proporzioni simili (media 3.3%).

Tab. 5 - Tipologia di comorbidità nei soggetti ai quali alla data indice sono stati prescritti AVK o NAO.

Comorbidità	AVK	NAO	Totale	
	%	%	%	P
Insufficienza renale cronica	5.2	1.4	3.7	<0.001
Tumori	26.2	24.8	25.7	<0.001
Diabete	20.9	17.4	19.5	<0.001
Cardiovascolare	95.9	90.7	93.4	<0.001
Bpco	19.1	15.4	17.6	<0.001
Neurologiche	10.5	9.0	9.9	<0.001
Immunologiche	3.4	2.2	3.3	0.22
Endocrinologiche	40.0	35.1	38.1	<0.001
Soggetti	51.509	32.954	84.463	

La presenza di comorbidità aumenta all'aumentare dell'età quindi le differenze fra AVK e NAO potrebbero essere legate ad una diversa distribuzione per età nei due gruppi.

La maggior presenza di comorbidità fra i soggetti ai quali è prescritta alla data indice un AVK rispetto a quelli con NAO è presente anche limitando la valutazione ai soggetti di età 80 o più anni.

Infatti nella tabella 6, limitata ai 28.023 soggetti di 80 o più anni, quelli con 3 o più comorbidità, in media il 34.8%, sono maggiormente presenti fra gli AVK (37.8%) rispetto ai NAO (30.0%) e, al contrario, quelli con 0 o 1 comorbidità più tra i NAO (29.9%) rispetto agli AVK (23.1%).

Tab. 6 - Numero di comorbidità nei soggetti di età ≥ 80 anni ai quali alla data indice sono stati prescritti AVK o NAO.

Comorbidità	AVK		NAO		Totale	
	N.	%	N.	%	N.	%
0	118	0.7	264	2.2	382	1.4
1	3.563	22.4	3.351	27.7	6.914	24.7
2	6.223	39.1	4.742	39.2	10.965	39.1
≥ 3	6.023	37.8	3.739	30.0	9.762	34.8
Tot	15.927		12.096		28.023	

QUANTIFICAZIONE DEI NUOVI UTILIZZATORI PER INDICAZIONE DI TRATTAMENTO

Gli 84.463 soggetti primi utilizzatori di AVK o NAO nel periodo 2012-2018 sono stati incrociati con l'archivio dei ricoveri per identificare diagnosi/procedure relative a indicazioni di trattamento.

4.914 soggetti non s'incrociano con l'archivio dei ricoveri, dei restanti 79.549 5.381 hanno un ricovero oltre 30 giorni dalla data indice.

Per gli altri 74.168 si sono cercati i codici indicati nella seguente tabella per classificarli in tre gruppi di elegibilità:

1. Ortopedici (ORTO)
2. Fibrillazione atriale (FA)
3. Trombosi venosa o embolia polmonareTV/EP

Tab. 7 - Diagnosi e procedure utilizzate per identificare dai ricoveri le classi d'indicazione per i farmaci antitrombotici.

Diagnosi intervento		
ORTO	81.5	Sostituzione di articolazione delle estremità inferiori
ORTO	81.51	Sostituzione totale dell'anca
ORTO	81.52	Sostituzione parziale dell'anca
ORTO	81.53	Revisione di sostituzione dell'anca non altrimenti specificata
ORTO	81.54	Sostituzione totale del ginocchio
ORTO	81.55	Revisione di sostituzione del ginocchio, non altrimenti specificata
ORTO	V43.64	Sostituzione di articolazione dell'anca
ORTO	V43.65	Sostituzione di articolazione del ginocchio
FA	427.3	Fibrillazione e flutter atriale
FA	427.31	Fibrillazione atriale
FA	427.32	Flutter atriale
FA	99.61	Cardiversione atriale
TV/EP	451*	Flebite e tromboflebite
TV/EP	452	Trombosi della vena porta
TV/EP	453*	Embolia e trombosi di altre vene
TV/EP	454*	Varici degli arti inferiori
TV/EP	456*	Varici di altre sedi
TV/EP	459.1*	459.1 Sindrome postflebitica
TV/EP	V12.51	Anamnesi personale di trombosi venosa ed embolia
TV/EP	V12.52	Anamnesi personale di tromboflebite
TV/EP	V12.59	Anamnesi personale di altre malattie altrove dell'apparato circolatorio, non classificate altrove
TV/EP	88.77	Diagnostica ecografica dell'apparato vascolare periferico
TV/EP	673	Embolia polmonare ostetrica
TV/EP	415.1*	Embolia polmonare e infarto polmonare

Sono stati identificati 44.987 soggetti con un ricovero precedente la data_indice (o successivo al massimo di 30 giorni) con una diagnosi o procedura in esame. In totale 25.040 soggetti risultano avere fibrillazione atriale (55.7% del totale), 13.690

(30.4%) patologie tromboemboliche e 6.223 (13.8%) interventi di sostituzione dell'articolazione dell'anca o del ginocchio, Tabella 8.

Alla data indice il 59.4% assumeva AVK e il 40.6% NAO. La proporzione per gruppo farmacologico varia a seconda dei tre gruppi con valori simili fra i soggetti con fibrillazione atriale o patologia tromboembolica e valori di NAO superiori (54.2%) fra quelli con interventi di sostituzione articolare.

Tab. 8 - Soggetti nuovi utilizzatori di AVK/NAO nel periodo 2012-2018 per tipologia di farmaco prescritto alla data indice e indicazione al trattamento come desumibile dall'archivio ricoveri.

Classe elegibilità	AVK		NAO		Totale
	N.	% di riga	N.	% di riga	
Ortopedica	2.850	45.8	3.373	54.2	6.223
FA	15.357	61.3	9.716	38.8	25.073
Tromboembolica	8.510	62.2	5.181	37.9	13.691
	26.717	59.4	18.270	40.6	44.987

L'età alla data indice risulta diversa nei soggetti dei tre gruppi: ortopedia, in media 77.8 anni (DS 8.6), FA 75.5 (10.5), tromboembolismo 71.6 (14.4).

Inoltre all'interno di ciascun gruppo è presente una differenza significativa fra donne e uomini con un'età superiore per le prime rispetto ai secondi. Nel gruppo ortopedico l'età media delle donne è 78.6 anni (DS 8.3) e per gli uomini 76.3 (8.9); nel gruppo FA 77.8 (9.5) per le donne e 73.5 (10.9) per gli uomini; per il gruppo tromboembolismo 73.4 (14.7) e 69.6 (13.7).

In particolare per i pazienti con indicazioni ortopediche, il 41.9% ha avuto prescrizione alla data indice di Warfarin, per la FA il 51.7%, mentre nel gruppo Tromboembolismo il 55.4% assumeva Warfarin.

SWITCH

Switch (primo) fra AVK, NAO_QD e NAO_BID valutazione sull'intero periodo

E' stata valutata sull'intero periodo la permanenza nel trattamento trattamento (utilizzatori puri) per gruppo di farmaci AVK, NAO-QD e NAO-BID (AVK [Warfarin o Acenocumarolo], NAO-QD [Rivaroxaban o Edoxaban] e NAO-BID [Dabigatran o Apixaban) o il primo cambiamento (switch) fra queste categorie.

La tabella 9 riassume i principali risultati.

All'inizio del trattamento degli 84.463 soggetti, il 61.0% assumeva AVK, il 22.8% NAO-BID e il 16.2% NAO-QD.

Dei 51.509 soggetti inizialmente trattati con AVK il 73.3% permaneva nel trattamento mentre il 26.7% passava (primo switch) a NAO (il 16.4% a NAO-BID e il 10.3% a NAO-QD).

Dei 13.663 soggetti inizialmente trattati con NAO-QD il 91.9% permaneva nel trattamento, il 3.2% passava a AVK e il 5.0% passava a NAO-BID.

Infine, dei 19.296 soggetti inizialmente trattati con NAO-BID il 91.8% permaneva nel trattamento, il 4.0% passava a NAO-QD e il 4.1% a AVK.

Tab. 9 - Permanenza nel gruppo farmacologico prescritto alla data indice e switch negli altri per AVK, NAO-QD e NAO-BID.

	Dopo primo switch						All'inizio	
	AVK		QD		BID			
	N.	%	N.	%	N.	%	N.	%
AVK	37752	73.3	5323	10.3	8434	16.4	51509	61.0
QD	432	3.2	12549	91.9	677	5.0	13663	16.2
BID	798	4.1	776	4.0	17722	91.8	19296	22.8
	38982	46.2	18648	22.1	26833	31.8	84463	

Quindi, considerando i soggetti che mantengono il trattamento (utilizzatori puri) e quelli che hanno effettuato uno switch fra quelli considerati, dopo il primo switch il 46.2% dei soggetti assumevano AVK, e il 53.9% NAO (di questi il 31.8% NAO-BID e il 22.1% NAO-QD).

La permanenza nel gruppo farmacologico prescritto alla data indice è stata, nel complesso, dell'80.5%.

Switch (primo) valutazione sul primo anno dalla data indice

L'analisi della permanenza nel trattamento o del cambiamento (primo) fra i gruppi di farmaci analizzati è stata ripetuta considerando solo il primo anno di trattamento successivo alla data indice.

Nella tabella 10 sono presentati i risultati.

All'inizio il 60.4% degli 81.769 soggetti assumeva AVK, il 23.4% NAO-BID e il 16.3% NAO-QD.

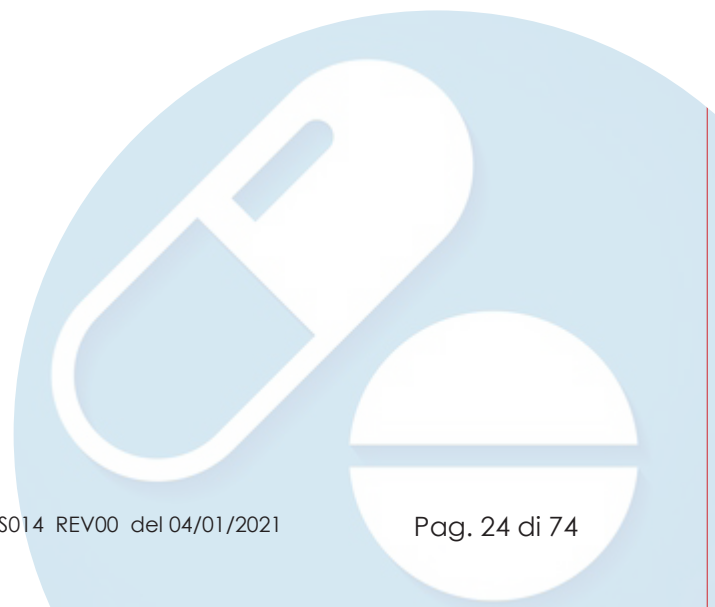
Dei 49.366 soggetti inizialmente trattati con AVK il 90.2% permaneva nel trattamento mentre il 9.8% passava (primo switch) a NAO (il 6.2% a NAO-BID e il 3.6% a NAO-QD).

Dei 13.289 soggetti inizialmente trattati con NAO-QD il 95.4% permaneva nel trattamento, il 2.0% passava a AVK e il 2.6% passava a NAO-BID.

Tab. 10 - Permanenza durante il primo anno nel gruppo farmacologico prescritto alla data indice e switch negli altri per AVK, NAO-QD e NAO-BID.

Primo anno	AVK		Alla fine				All'inizio	
	N.	%	QD		BID		N.	%
	N.	%	N.	%	N.	%	N.	%
AVK	44547	90.2	1762	3.6	3057	6.2	49366	60.4
QD	269	2.0	12675	95.4	345	2.6	13289	16.3
BID	502	2.6	368	1.9	18244	95.4	19114	23.4
	45318	55.4	14805	18.1	21646	26.5	81769	

La permanenza media nel gruppo farmacologico prescritto alla data indice è stata, nel primo anno del 92.5%, in particolare di 95.4% per i NAO.



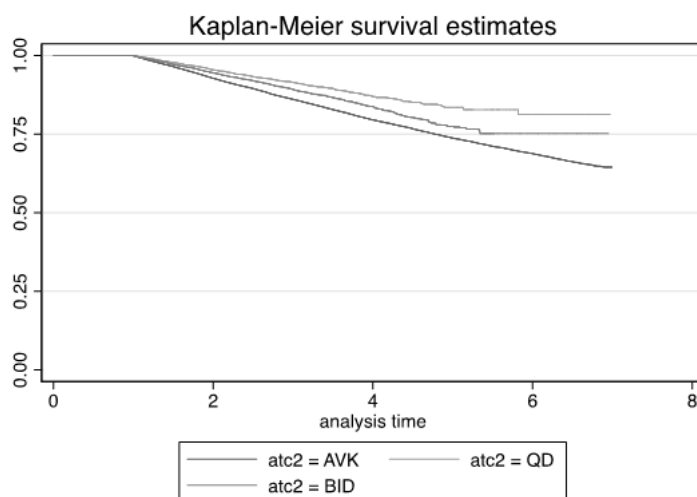
MORTALITA' PER TUTTE LE CAUSE IN SOGGETTI UTILIZZATORI PURI DI ANTITROMBOTICI, non solo con fibrillazione atriale

Il data set con 68.023 utilizzatori puri di antitrombotici nel periodo 2012-2018 è stato incrociato con l'archivio di mortalità (aggiornato al 31 dicembre 2018).

I 68.023 soggetti sono stati osservati per 209374.1 anni-persona durante i quali si sono osservati 10.074 decessi.

Il Log-rank test per valutare l'eguaglianza delle funzioni di sopravvivenza, Figura 1, per gruppo farmacologico (AVK, NAO-QD e NAO-BID) produce una $p < 0.001$. I decessi osservati fra gli AVK sono 8.115 rispetto a 7.573,7 attesi, per i NAO-QD 610 vs 923,3 e per i NAO-BID 1.349 vs. 1.577.1.

Figura 1. Sopravvivenza osservata dei pazienti per gruppo di anticoagulanti utilizzato: AVK, NAO-QD e NAO-BID.



Come evidente anche dal grafico le curve per NAO-BID e NAO-QD sono diverse da quella per AVK (Log-rank test $p < 0.001$) con una sopravvivenza migliore per i NAO. In particolare la sopravvivenza osservata a 5 anni per i soggetti ai quali sono prescritti AVK è 73.7% (LC95% 73.2-74.3), per quelli NAO-BID 77.9% (76.4-79.4) e per quelli NAO-QD 84.49% (82.7-86.0).

Esprimendo la probabilità di morire per gli assuntori di NAO rispetto a quelli di AVK in termini di hazard ratio, vediamo, nella tabella 11, come i soggetti ai quali sono prescritti i NAO-QD abbiano un rischio di morire ridotto del 40% ($p < 0.001$) rispetto a quelli che assumono AVK e quelli che assumono NAO-BID ridotto del 22% ($p < 0.001$).

Tab. 11 - Hazard ratio di morte e limiti di confidenza al 95% per gruppi AVK o NAO. Analisi uni e multivariata. * include età, sesso, numero di comorbidità, classi di politerapia, asst e propensity score (che esprime la probabilità di essere assegnato al trattamento NAO o AVK).

	Analisi univariata		Analisi multivariata*	
	HR	LC 95%	HR	LC 95%
AVK	1		1	
NAO-QD	0.60	0.56-0.66	0.66	0.60-0.71
NAO-BID	0.78	0.74-0.83	0.67	0.63-0.71
Donne	1		1	
Uomini	1.02	0.98-1.06	1.22	1.16-1.27
Età	1.085	1.082-1.088	1.09	1.09-1.10
Comorbidità				
Nessuna	1		1	
1	3.08	1.91-4.97	1.86	1.16-3.01
2	6.48	4.02-310.4	3.03	1.88-4.89
3+	10.8	6.71-17.4	6.08	3.52-10.5
Politerapie 0-2	1		1	
3-4	1.31	1.24-1.38	1.04	0.85-1.26
>=5	2.07	1.98-2.17	1.33	1.10-1.62
1 Milano	1		1	
2 Rhodese	0.92	0.87-0.98	0.97	0.83-1.14
3 Ovest Milano	0.96	0.90-1.02	1.04	0.88-1.22
4 Nord Milano	0.96	0.89-1.03	1.03	0.87-1.21
5 Melegnano	0.96	0.90-1.01	1.13	0.97-1.32
6 Lodi	0.98	0.91-1.06	1.04	0.88-1.22

I gruppi a confronto possono differire per molte caratteristiche che possono giustificare questo risultato, allo scopo di minimizzare le differenze tra gruppi nel modello multivariato s'includono (con un processo step forward valutando con il Likelihood ratio test la capacità di ogni variabile di migliorare il modello) anche il sesso, l'età, il numero di comorbidità, le classi di politerapie e l'area socio sanitaria territoriale di residenza. Il modello multivariato è anche stratificato per blocchi omogenei di propensity score, ovvero per la probabilità di essere trattati con NAO.

La probabilità di morire, nel modello multivariato, cresce al crescere dell'età, è di 22% più elevata tra gli uomini rispetto alle donne, aumenta al crescere del numero delle comorbidità rispetto a chi non ne ha nessuna, aumenta al crescere del numero di politerapie e infine, in tutte le asst è simile a Milano.

Per quanto riguarda gli antitrombotici, nel modello multivariato sia i NAO-QD che i NAO-BID mostrano una riduzione del rischio di morire dell'33-34% rispetto a chi usa AVK.

I diversi NAO si sono resi disponibili in date diverse, pertanto per quelli introdotti più recentemente c'è un periodo di osservazioni più breve rispetto agli altri. In media i soggetti ai quali sono stati prescritti AVK hanno un'osservazione di 3.8 anni

anni (DS 1.8), NAO-BID 2.2 (1.3) e NAO-QD 2.0 (1.3).

Per questo l'analisi è stata ripetuta limitando il periodo di osservazione ai primi due anni dalla data indice.

I soggetti sono stati osservati per 116685.9 anni persona totali durante i quali si sono verificati 3441 decessi per tutte le cause.

La sopravvivenza a due anni osservata per tipo di farmaco è 92.8% per AVK, 95.6 per NAO-QD e 94.5% per NAO-BID.

Tab. 12 - Hazard ratio e limiti di confidenza al 95% per mortalità per tutte le cause nei primi 2 anni dalla data indice d'inizio trattamento con gruppi AVK o NAO. Analisi uni e multivariata. *include età, sesso, numero di comorbidità, classi di politerapia, asst e propensity score (che esprime la probabilità di essere assegnato al trattamento NAO o AVK).

	Analisi univariata		Analisi multivariata*	
	HR	LC 95%	HR	LC 95%
AVK	1		1	
NAO-QD	0.62	0.55-0.69	0.66	0.59-0.74
NAO-BID	0.76	0.69-0.82	0.65	0.60-0.71

Rispetto agli AVK usati come riferimento il rischio di morire entro 2 anni è ridotto del 34% in chi assume NAO-QD e del 35% in chi assume NAO-BID.

L'analisi multivariata mostra, per le variabili non presenti in tabella, un rischio di morte maggiore del 23% per gli uomini rispetto alle donne, un incremento del 9% del rischio per ogni anno in più d'età, un rischio aumentato di quasi 3 volte per la classe politerapia 3-4 rispetto a 0-2. Infine rispetto a Milano la mortalità totale entro due anni dalla data indice è simile per i soggetti delle altre asst.

MORTALITA' PER TUTTE LE CAUSE IN SOGGETTI CON FIBRILLAZIONE ATRIALE UTILIZZATORI PURI DI ANTITROMBOTICI

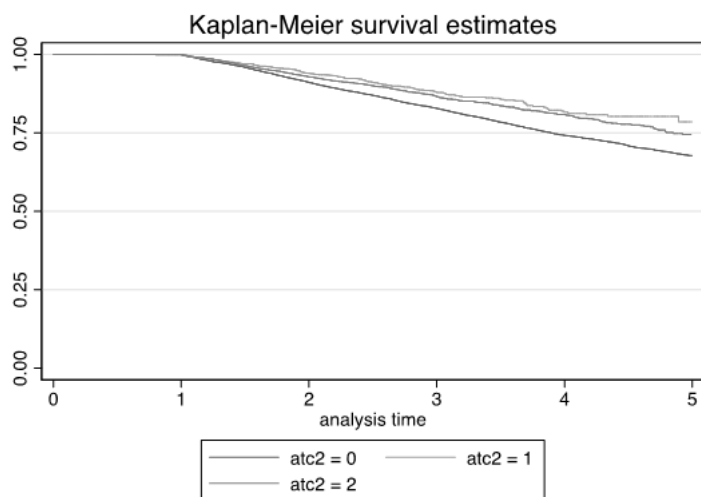
L'analisi valuta la mortalità per tutte le cause nei soggetti utilizzatori puri di antitrombotici identificati, sulla base della loro storia di ricoveri, come pazienti con fibrillazione atriale.

Si analizzano 19.844 soggetti. I soggetti inclusi nell'analisi sono osservati per 61.965,43 anni-persona durante i quali si sono verificati 3.835 decessi.

La sopravvivenza osservata a 5 anni per classi di prescrizione farmacologica è 67.7% (66.7-68.8) per AVK, 80.0% (76.2-83.2) per NAO-QD e 75.0% (72.6-77.3) per NAO-BID, Figura 2.

Il log-rank test per valutare l'uguaglianza tra le funzioni di sopravvivenza è risultato ai limiti della significatività ($p < 0.01$) mostrando più decessi di quelli attesi fra i soggetti ai quali è prescritto AVK (3.044 vs 2.836,9) e un numero inferiore all'atteso sia fra NAO-QD (194 vs. 271.8) e NAO-BID (597 vs. 726.4).

Figura 2. Sopravvivenza osservata dei pazienti con fibrillazione atriale per gruppo di anticoagulanti utilizzato: AVK, NAO-QD e NAO-BID.



Tab. 13. Soggetti con fibrillazione atriale utilizzatori puri di antitrombotici. Hazard ratio di morte e limiti di confidenza al 95% per gruppi AVK o NAO. Analisi uni e multivariata. * include età, sesso, numero di comorbidità e politerapia che migliorano (likelihood ratio test) il modello, e il propensity score (che esprime la probabilità di essere assegnato al trattamento NAO o AVK).

	Analisi univariata		Analisi multivariata*	
	HR	LC 95%	HR	LC 95%
AVK	1		1	
NAO-QD	0.65	0.56-0.75	0.69	0.60-0.80
NAO-BID	0.75	0.69-0.82	0.72	0.66-0.79

L'analisi univariata mostra un rischio di morte minore per gli utilizzatori di NAO rispetto a quello dei AVK; dopo aggiustamento per età, sesso, numero di comorbidità, classe di politerapia, asst e blocchi omogenei di propensity score, l'effetto si conferma con un rischio ridotto per i NAO-QD del -31% e per i NAO-BID -28%, Tabella 13.

Nel modello multivariato (con un processo step forward valutando con il Likelihood ratio test la capacità di ogni variabile di migliorare il modello) rischio maggiore per gli uomini rispetto alle donne (+22%) e aumento dell'10% all'aumento unitario dell'età.

L'analisi è stata ripetuta a due anni di follow-up considerando i diversi periodi di disponibilità dei NAO.

Nei primi due anni di follow-up i 19.844 soggetti sono stati seguiti dalla data indice per un totale di 34528 anni-persona durante i quali ci sono stati 1.301 decessi.

Il log-rank test ha mostrato una differenza significativa nelle funzioni di sopravvivenza per i gruppi farmacologici ($p < 0.01$), con più eventi osservati di quelli attesi per gli AVK e meno per i NAO.

Nella tabella 14 è presente il rischio di morire nei primi due anni in soggetti con fibrillazione atriale, per gruppo di NAO rispetto ai soggetti ai quali è stato prescritto un AVK.

I NAO-QD e i NAO-BID mostrano, nei primi due anni di follow-up, un rischio di morte inferiore a quello dagli AVK anche dopo aggiustamento per i confondenti (età, sesso, numero di comorbidità e classi di politerapie).

Tab.14 - Soggetti con fibrillazione atriale. Hazard ratio e limiti di confidenza al 95% per mortalità per tutte le cause nei primi 2 anni dalla data indice d'inizio trattamento con AVK o NAO. Analisi uni e multivariata. *include età, sesso, numero di comorbidità, classi di politerapia e propensity score (che esprime la probabilità di essere assegnato al trattamento NAO o AVK).

	Analisi univariata		Analisi multivariata*	
	HR	LC 95%	HR	LC 95%
AVK	1		1	
NAO-QD	0.67	0.54-0.82	0.72	0.59-0.89
NAO-BID	0.80	0.70-0.91	0.76	0.67-0.88

Nello stesso modello si evidenzia un rischio di circa il 26% più elevato tra gli uomini rispetto le donne, una crescita del 10% per ogni incremento unitario di età, e al crescere del numero delle comorbidità e delle politerapie.

MORTALITA' PER INFARTO DEL MIOCARDIO IN SOGGETTI UTILIZZATORI PURI DI ANTITROMBOTICI, non solo con fibrillazione atriale

Il data set con 68.023 utilizzatori puri di antitrombotici nel periodo 2012-2018 è stato incrociato con l'archivio di mortalità aggiornato al 31 dicembre 2018 per identificare i decessi da Infarto del miocardio.

In accordo al Protocollo Eventi Cardiovascolari della ATS-Milano si sono considerate come 'Infarto del Miocardio' le seguenti cause di mortalità (ICD10).

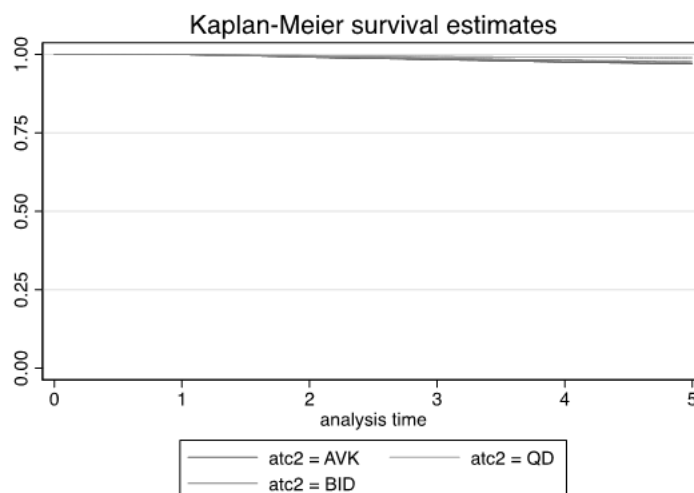
Tab. 15. Codici di diagnosi principale o secondaria utilizzati per la definizione di decesso per Infarto del miocardio.

I219	Diagnosi principale o secondaria di infarto del miocardio acuto
I249	Altre forme acute e subacute di cardiopatia ischemica
I209	Angina pectoris
I259	Altre forme di cardiopatia ischemica cronica
I312	Emopericardio
I511	Rottura di corda tendinea
I512	Rottura di muscolo papillare
I510	Difetto settale acquisito
I258	Altri postumi di infarto miocardico non classificati altrove
I512	Altre alterazioni del muscolo papillare

Durante i 230142.9 anni persona di follow-up si sono verificati 1.006 decessi da attribuirsi ad infarto del miocardio (IMA).

Il Log-rank test, Figura 3, per valutare l'eguaglianza delle funzioni di sopravvivenza per gruppo farmacologico (AVK, NAO-QD e NAO-BID) produce una $p < 0.001$. I decessi osservati per IMA fra gli AVK sono 821 rispetto a 746.7 attesi, per i NAO-QD 41 vs 95.9 e per i NAO-BID 144 vs. 163.5.

Figura 3. Sopravvivenza osservata causa specifica (infarto del miocardio) dei pazienti per gruppo di anticoagulanti utilizzato: AVK, NAO-QD e NAO-BID.



In particolare la probabilità di non morire per infarto (sopravvivenza osservata) a 5 anni per i soggetti ai quali sono prescritti AVK è 97.0% (LC95% 96.8-97.2), per quelli NAO-BID 99.0% (98.4-99.3) e per quelli NAO-QD 97.6% (97.0-98.1), Figura 3. Esprimendo la probabilità di morire per IMA per gli assuntori di NAO rispetto a quelli di AVK in termini di hazard ratio, vediamo, nella tabella 16, come i soggetti ai quali sono prescritti i NAO-QD hanno un rischio di morire per IMA ridotto dell' 62% ($p<0.001$) rispetto a quelli che assumono AVK e quelli che assumono NAO-BID ridotto del 22% ($p<0.001$).

Tab. 16- Hazard ratio di morte per infarto del miocardio e limiti di confidenza al 95% per gruppi AVK o NAO. Analisi uni e multivariata. * include età, sesso, numero di comorbidità, classi di politerapia, asst e propensity score (che esprime la probabilità di essere assegnato al trattamento NAO o AVK).

	Analisi univariata		Analisi multivariata*	
	HR	LC 95%	HR	LC 95%
AVK	1		1	
NAO-QD	0.38	0.28-0.52	0.41	0.30-0.56
NAO-BID	0.78	0.65-0.94	0.65	0.54-0.78

I gruppi a confronto possono differire per molte caratteristiche che possono giustificare questo risultato, allo scopo di minimizzare le differenze tra gruppi nel modello multivariato s'includono (con un processo step forward valutando con il Likelihood ratio test la capacità di ogni variabile di migliorare il modello) anche il sesso, l'età, il numero di comorbidità, le classi di politerapie e l'area socio sanitaria territoriale di residenza. Il modello multivariato è anche stratificato per blocchi omogenei di propensity score, ovvero per la probabilità di essere trattati con NAO. La probabilità di morire per IMA, nel modello multivariato, cresce al crescere dell'età, è dell'83% più elevata tra gli uomini rispetto alle donne, aumenta al crescere del numero delle comorbidità, aumenta al crescere del numero di politerapie e infine non differisce in tutte le asst rispetto a quella di Milano.

Per quanto riguarda gli antitrombotici, nel modello multivariato chi assume NAO-QD mostra un rischio di morire per IMA ridotto del 59% rispetto a chi usa AVK e chi assume i NAO-BID un rischio ridotto del 35%.

I diversi NAO si sono resi disponibili in date diverse, pertanto per quelli introdotti più recentemente c'è un periodo di osservazioni più breve rispetto agli altri.

Per questo l'analisi è stata ripetuta limitando il periodo di osservazione ai primi due anni dalla data indice.

I soggetti sono stati osservati per 11 6686 anni persona totali durante i quali si sono verificati 382 decessi per IMA.

La sopravvivenza a due anni osservata per tipo di farmaci è 99.1% per AVK, 99.7% per NAO-QD e 99.4% per NAO-BID.

Per chi assume AVK sono stati osservati 283 decessi per IMA mentre ne erano attesi 244.3, per NAO_QD 25 e 52.0 e per NAO-BID 74 e 85.7, Likelihood ratio test per omogeneità $p<0.01$.

Tab. 17 - Hazard ratio e limiti di confidenza al 95% per mortalità per IMA nei primi 2 anni dalla data indice d'inizio trattamento con AVK o NAO. Analisi uni e multivariata. *include età, sesso, numero di comorbidità, classi di politerapia, asst e propensity score (che esprime la probabilità di essere assegnato al trattamento NAO o AVK).

	Analisi univariata		Analisi multivariata*	
	HR	LC 95%	HR	LC 95%
AVK	1		1	
NAO-QD	0.41	0.28-0.63	0.44	0.29-0.66
NAO-BID	0.75	0.58-0.96	0.62	0.48-0.80

L'analisi multivariata mostra, per le variabili non presenti in tabella 17, un rischio di morte maggiore del 69% per gli uomini rispetto alle donne, un incremento dell'11% del rischio per ogni anno in più d'età e un rischio aumentato al crescere del numero di comorbidità e della classe di politerapia. Infine rispetto a Milano la mortalità totale entro due anni dalla data indice è simile per i soggetti delle altre asst.

Rispetto agli AVK usati come riferimento il rischio di morire per IMA entro 2 anni è ridotto in chi assume NAO, del 38% per i NAO-BID e del 56% per i NAO-QD.

MORTALITA' PER INFARTO DEL MIOCARDIO IN SOGGETTI CON FIBRILLAZIONE ATRIALE UTILIZZATORI PURI DI ANTITROMBOTICI

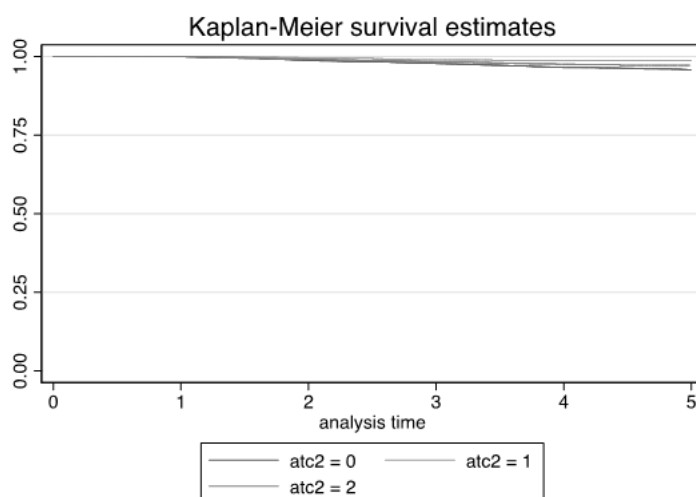
L'analisi valuta la mortalità per tutte le cause nei soggetti utilizzatori puri di antitrombotici identificati, sulla base della loro storia di ricoveri, come con fibrillazione atriale.

Si analizzano 19.844 soggetti. I soggetti inclusi nell'analisi sono osservati per 61.964 anni-persona durante i quali si sono verificati 417 decessi per infarto del miocardio (IMA) definito secondo il Protocollo Eventi Cardiovascolari ATS-Milano.

La sopravvivenza osservata (probabilità di non morire per IMA) a 5 anni per classi di prescrizione farmacologica è 95.9% (95.4-96.3) per AVK, 98.8% (76.2-83.2) per NAO-QD e 97.2% (96.2-97.9) per NAO-BID.

Il log-rank test per valutare l'uguaglianza tra le funzioni di sopravvivenza ($p < 0.01$) ha mostrato più decessi di quelli attesi fra i soggetti ai quali è prescritto AVK (338 vs 304.9) e un numero inferiore all'atteso sia fra NAO-QD (13 vs. 30.6) e NAO-BID (66 vs. 81.5).

Figura 4. Sopravvivenza osservata causa specifica (infarto del miocardio) dei pazienti con fibrillazione atriale per gruppo di anticoagulanti utilizzato: AVK, NAO-QD e NAO-BID.



Tab. 18 - Soggetti con fibrillazione atriale utilizzatori puri di antitrombotici. Hazard ratio di morte per IMA e limiti di confidenza al 95% per gruppi AVK o NAO. Analisi uni e multivariata. * include età, sesso, numero di comorbidità e politerapia che migliorano (likelihood ratio test) il modello, e il propensity score (che esprime la probabilità di essere assegnato al trattamento NAO o AVK).

	Analisi univariata		Analisi multivariata*	
	HR	LC 95%	HR	LC 95%
AVK	1		1	
NAO-QD	0.37	0.21-0.65	0.39	0.22-0.68
NAO-BID	0.71	0.55-0.93	0.67	0.51-0.88

L'analisi univariata mostra un rischio di morte minore per gli utilizzatori di NAO rispetto a quello dei AVK; dopo aggiustamento per età, sesso, numero di comorbidità, classe di politerapia, asst e blocchi omogenei di propensity score, l'effetto si conferma con un rischio ridotto per i NAO-QD del -61% e per i NAO-BID -33%.

Nel modello multivariato (con un processo step forward valutando con il Likelihood ratio test la capacità di ogni variabile di migliorare il modello) è presente un rischio maggiore per gli uomini rispetto alle donne (+69%) e un incremento dell'11% all'aumento unitario dell'età.

L'analisi è stata ripetuta a due anni di follow-up considerando i diversi periodi di disponibilità dei NAO.

Nei primi due anni di follow-up i 19.844 soggetti sono stati seguiti dalla data indice per un totale di 34527 anni-persona durante i quali ci sono stati 156 decessi per IMA.

Il log-rank test ha mostrato una differenza significativa nelle funzioni di sopravvivenza per i gruppi farmacologici ($p < 0.01$), con più eventi osservati di quelli attesi per gli AVK e meno per i NAO.

Nella tabella 19 è presente il rischio di morire nei primi due anni in soggetti con fibrillazione atriale, per gruppo di NAO rispetto ai soggetti ai quali è stato prescritto un AVK.

I NAO-QD e i NAO-BID mostrano, nei primi due anni di follow-up, un rischio di morte inferiore a quello dagli AVK anche dopo aggiustamento per i confondenti (età, sesso e numero di comorbidità).

Tab. 19 - Soggetti con fibrillazione atriale utilizzatori puri di antitrombotici Hazard ratio e limiti di confidenza al 95% per mortalità per IMA nei primi 2 anni dalla data indice d'inizio trattamento con AVK o NAO. Analisi uni e multivariata. *include per gruppo di atc (età, sesso, numero di comorbidità), per gruppi di farmaci (età, sesso, numero di comorbidità) e, in entrambi i modelli il propensity score (che esprime la probabilità di essere assegnato al trattamento NAO o AVK).

	Analisi univariata		Analisi multivariata*	
	HR	LC 95%	HR	LC 95%
AVK	1		1	
NAO-QD	0.35	0.16-0.74	0.38	0.18-0.82
NAO-BID	0.61	0.41-0.91	0.59	0.39-0.89

Valutando i gruppi di farmaci, i NAO mostrano, nell'analisi multivariata, un rischio di morte per IMA nei primi due anni ridotto – rispetto ai AVK- del 72% per i NAO-QD e del 49% per i NAO-BID.

Nello stesso modello si evidenzia un rischio di circa l'88% più elevato tra gli uomini rispetto le donne, una crescita dell'11% per ogni incremento unitario di età e crescente al crescere del numero delle comorbidità.

MORTALITA' PER ICTUS IN SOGGETTI UTILIZZATORI PURI DI ANTITROMBOTICI, non solo con fibrillazione atriale

Il data set con 68.023 utilizzatori puri di antitrombotici nel periodo 2012-2018 è stato incrociato con l'archivio di mortalità aggiornato al 31 dicembre 2018 per identificare i decessi da ictus.

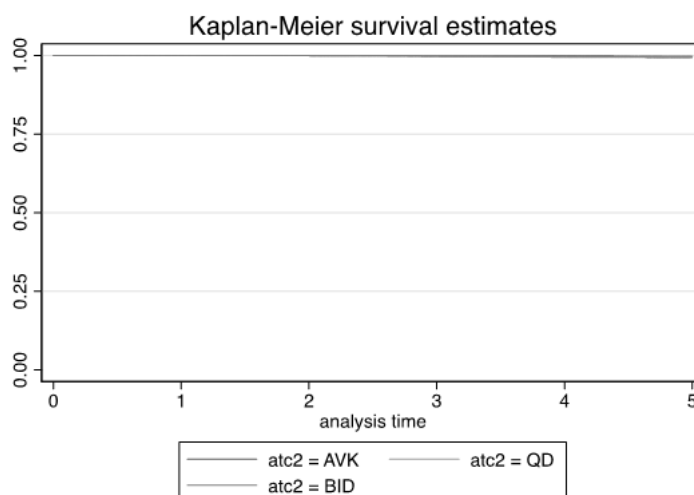
In accordo al Protocollo Eventi Cardiovascolari della ATS-Milano si sono considerate come 'Ictus' le seguenti cause di mortalità (ICD10).

Tab. 20 -Codici di diagnosi principale o secondaria utilizzati per la definizione di decesso per ictus cerebrale.

I609	Emorragia subaracnoidea
I619	Emorragia cerebrale
I629	Altre non specificate emorragie intracraniche
I635	Occlusione e stenosi delle arterie pre-cerebrali
I635	Occlusione delle arterie cerebrali
I678	Vasculopatie cerebrali acute mal definite
I79	Altre e maldefinite arteriopatie cerebrali

Durante i 209373 anni persona di follow-up si sono verificati 260 decessi per ictus. Il Log-rank test per valutare l'eguaglianza delle funzioni di sopravvivenza per gruppo farmacologico (AVK, NAO-QD e NAO-BID) produce una $p < 0.001$. I decessi osservati per IMA fra gli AVK sono più degli attesi (226 vs 194.0), per i NAO minori, per i NAO-QD 11 vs 24.5 e per i NAO-BID 23 vs. 41.5.

Figura 5. Sopravvivenza osservata causa specifica (ictus) in pazienti utilizzatori puri di anticoagulanti per tipologia: AVK, NAO-QD e NAO-BID.



In particolare la probabilità di non morire per ictus (sopravvivenza osservata) a 5 anni per i soggetti ai quali sono prescritti AVK è 99.2% (LC95% 99.1-99.3), per quelli NAO-BID 99.7% (99.4-99.8) e per quelli NAO-QD 99.6% (99.3-99.8).

Esprimendo la probabilità di morire per ictus per gli assuntori di NAO rispetto a quelli di AVK in termini di hazard ratio, vediamo, nella tabella 21, come i soggetti ai quali sono prescritti i NAO hanno un rischio di morire più basso rispetto a quelli che assumono AVK.

Tab. 21 - Hazard ratio di morte per ictus e limiti di confidenza al 95% per gruppi AVK o NAO. Analisi uni e multivariata. * include età, sesso e propensity score (che esprime la probabilità di essere assegnato al trattamento NAO o AVK).

	Analisi univariata		Analisi multivariata*	
	HR	LC 95%	HR	LC 95%
AVK	1		1	
NAO-QD	0.37	0.20-0.68	0.38	0.21-0.70
NAO-BID	0.45	0.29-0.70	0.38	0.25-0.59

I gruppi a confronto possono differire per molte caratteristiche che possono giustificare questo risultato, allo scopo di minimizzare le differenze tra gruppi nel modello multivariato s'includono (con un processo step forward valutando con il Likelihood ratio test la capacità di ogni variabile di migliorare il modello) anche il sesso e l'età. Il modello multivariato è anche stratificato per blocchi omogenei di propensity score, ovvero per la probabilità di essere trattati con NAO.

Per quanto riguarda gli antitrombotici, nel modello multivariato chi assume NAO mostra un rischio di morire per IMA ridotto del 62% rispetto a chi usa AVK.

I diversi NAO si sono resi disponibili in date diverse, pertanto per quelli introdotti più recentemente c'è un periodo di osservazioni più breve rispetto agli altri.

Per questo l'analisi è stata ripetuta limitando il periodo di osservazione ai primi due anni dalla data indice.

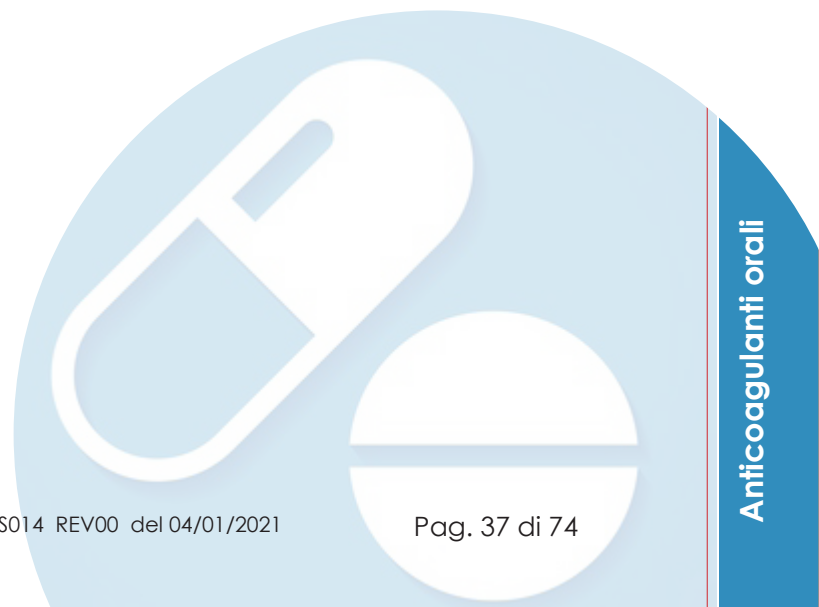
I soggetti sono stati osservati per 11 6686 anni persona totali durante i quali si sono verificati 99 decessi per ictus.

Il Log-rank test per l'eguaglianza delle funzioni di sopravvivenza indica differenze fra i 3 gruppi farmacologici.

I soggetti ai quali sono prescritti NAO-QD nell'analisi multivariata presentano un rischio di morire per ictus nei primi due anni dalla data indice ridotto del 72% rispetto a chi assume AVK, quelli con NAO-BID una riduzione del 63%, Tabella 22.

Tab. 22 - Hazard ratio e limiti di confidenza al 95% per mortalità per ictus nei primi 2 anni dalla data indice d'inizio trattamento con AVK o NAO. Analisi uni e multivariata. *include età, sesso e propensity score (che esprime la probabilità di essere assegnato al trattamento NAO o AVK).

	Analisi univariata		Analisi multivariata*	
	HR	LC 95%	HR	LC 95%
Warfarin	1		1	
NAO-QD	0.28	0.11-0.69	0.28	0.11-0.70
NAO-BID	0.44	0.25-0.80	0.37	0.21-0.68



MORTALITA' PER ICTUS IN SOGGETTI CON FIBRILLAZIONE ATRIALE UTILIZZATORI PURI DI ANTITROMBOTICI

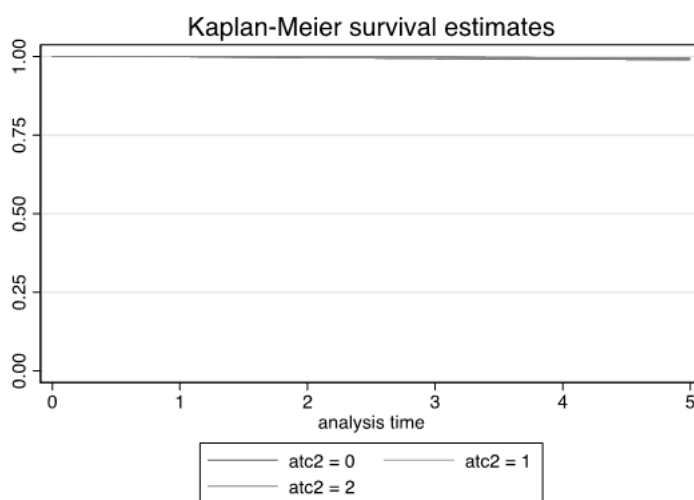
L'analisi valuta la mortalità per ictus cerebrale nei soggetti utilizzatori puri di antitrombotici identificati, sulla base della loro storia di ricoveri, come con fibrillazione atriale.

Si analizzano 19.844 soggetti. I soggetti inclusi nell'analisi sono osservati per 61.964 anni-persona durante i quali si sono verificati 95 decessi per ictus cerebrale definito secondo il Protocollo Eventi Cardiovascolari ATS-Milano.

La sopravvivenza osservata (probabilità di non morire per ictus) a 5 anni per classi di prescrizione farmacologica è 99.0% (98.7-99.2) per AVK, 99.5% (98.5-99.8) per NAO-QD e 99.6% (99.02-99.8) per NAO-BID, Figura 6.

Il log-rank test per valutare l'uguaglianza tra le funzioni di sopravvivenza è risultato significativo ($p=0.004$) mostrando più decessi di quelli attesi fra i soggetti ai quali è prescritto AVK (83 vs 69.6) e un numero inferiore all'atteso sia fra NAO-QD (6 vs 7) e NAO-BID (7 vs. 18.4).

Figura 6. Sopravvivenza osservata causa specifica (ictus) in pazienti con fibrillazione atriale per gruppo di anticoagulanti utilizzato: AVK, NAO-QD e NAO-BID.



Tab. 23 - Soggetti con fibrillazione atriale utilizzatori puri di antitrombotici. Hazard ratio di morte per ictus e limiti di confidenza al 95% per gruppi AVK o NAO. Analisi uni e multivariata. * include età e il propensity score (che esprime la probabilità di essere assegnato al trattamento NAO o AVK).

	Analisi univariata		Analisi multivariata*	
	HR	LC 95%	HR	LC 95%
AVK	1		1	
NAO-QD	0.57	0.23-1.42	0.57	0.23-1.43
NAO-BID	0.31	0.14-0.66	0.29	0.13-0.63

L'analisi univariata mostra, Tabella 23, un rischio di morte minore per gli utilizzatori di NAO rispetto a quello dei AVK, riduzione significativa per i NAO-BID; dopo aggiustamento per età e blocchi omogenei di propensity score, l'effetto si conferma con un rischio ridotto per i NAO-BID di -71%, mentre la riduzione per i

NAO-QD non è significativa.

Nel modello multivariato (con un processo step forward valutando con il Likelihood ratio test la capacità di ogni variabile di migliorare il modello) è presente un rischio aumentato del 9% all'aumento unitario dell'età.

L'analisi è stata ripetuta a due anni di follow-up considerando i diversi periodi di disponibilità dei NAO.

Nei primi due anni di follow-up i 19.844 soggetti sono stati seguiti dalla data indice per un totale di 34527 anni-persona durante i quali ci sono stati 34 decessi per ictus.

Il log-rank test ha mostrato una differenza significativa nelle funzioni di sopravvivenza per i gruppi farmacologici ($p=0.015$), con più eventi osservati di quelli attesi per gli AVK (29 vs 21.2), un numero simile per i NAO-QD (2 vs 3.8) e un numero inferiore per i NAO-BID (2 vs 9.0).

Nella tabella 24 è presentato il rischio di morire nei primi due anni in soggetti con fibrillazione atriale, per gruppo di NAO rispetto ai soggetti ai quali è stato prescritto un AVK.

I NAO-BID mostrano, nei primi due anni di follow-up, un rischio di morte per ictus inferiore a quello dagli AVK anche dopo aggiustamento per i confondenti (età).

Tab. 24 - Soggetti con fibrillazione atriale utilizzatori puri di antitrombotici. Hazard ratio e limiti di confidenza al 95% per mortalità per ictus nei primi 2 anni dalla data indice d'inizio trattamento con AVK o NAO. Analisi uni e multivariata. *include per gruppo di atc (età), per gruppi di farmaci (età) e, in entrambi i modelli il propensity score (che esprime la probabilità di essere assegnato al trattamento NAO o AVK).

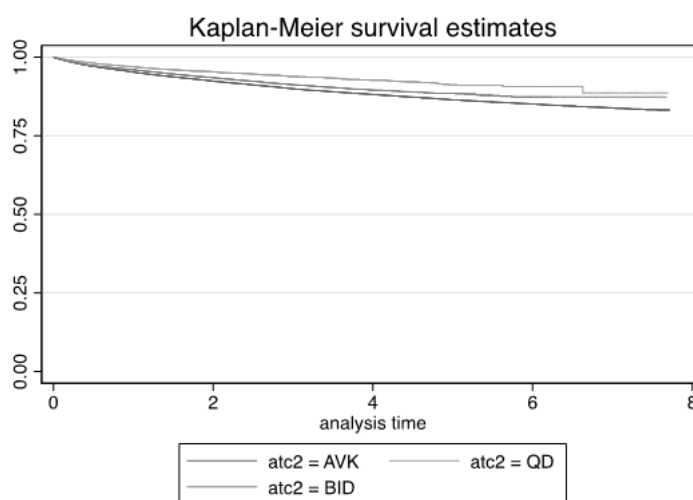
	Analisi univariata		Analisi multivariata*	
	HR	LC 95%	HR	LC 95%
AVK	1		1	
NAO-QD	0.58	0.18-0.1.91	0.61	0.18-2.01
NAO-BID	0.16	0.04-0.68	0.16	0.04-0.66

RICOVERI PER INFARTO DEL MIOCARDIO IN TUTTI I SOGGETTI UTILIZZATORI PURI DI ANTITROMBOTICI, non solo con fibrillazione atriale

Questa analisi è limitata agli utilizzatori puri (senza switch) di farmaci antitrombotici. I 68.023 soggetti, dopo aggiornamento dello stato in vita, sono stati incrociati con i ricoveri per identificare quelli che avvengono successivamente alla data indice con una diagnosi/condizione identificativa di infarto del miocardio secondo il protocollo eventi cardio-vascolari dell'ATS Milano.

Nel corso di 235.265,9 anni persona ci sono stati 6.728 ricoveri per infarto.

Figura 7. Sopravvivenza osservata evento specifica (ricovero per infarto del miocardio) in pazienti utilizzatori puri di anticoagulanti: AVK, NAO-QD e NAO-BID.



Per categoria di prescrizione di farmaci i ricoveri osservati sono stati maggiori di quelli attesi per gli AVK (4589 vs 4186.4) e minori per i NAO-QD (695 vs. 1026.8) e NAO-BID (1444 vs 1514.8), log-rank test, $p < 0.001$.

Tab. 25 - Utilizzatori puri di antitrombotici. Hazard ratio e limiti di confidenza al 95% per ricovero per infarto del miocardio per gruppi AVK o NAO. Analisi uni e multivariata. *include età, sesso, classi di comorbidità, classi di politerapie e asst e propensity score (che esprime la probabilità di essere assegnato al trattamento NAO o AVK).

	Analisi univariata		Analisi multivariata*	
	HR	LC 95%	HR	LC 95%
AVK	1		1	
NAO-QD	0.61	0.56-0.66	0.70	0.65-0.76
NAO-BID	0.86	0.81-0.91	0.87	0.82-0.92

Nell'analisi univariata il rischio di ricovero per infarto è minore negli utilizzatori di NAO rispetto a quelli di AVK del 39% (NAO-QD) e del 14% (NAO-BID), anche includendo (con un processo step forward valutando con il Likelihood ratio test la capacità di ogni variabile di migliorare il modello) l'età, il sesso, le classi di numerosità di comorbidità, di politerapie e l'asst **le differenze fra NAO e AVK si confermano nell'ordine del -30% per i NAO-QD e del -13% per i NAO-BID**, Tabella 25.

Ripetendo l'analisi limitata ai primi due anni di follow-up si osservano durante 123.383,9 anni-persona 4.433 ricoveri per infarto del miocardio.

Il Log-rank test mostra una significativa ($p < 0.001$) diversa distribuzione dei ricoveri attesi e osservati fra AVK (più osservati di attesi) e NAO (meno attesi che osservati).

Tab. 26 - Utilizzatori puri di antitrombotici. Hazard ratio e limiti di confidenza al 95% per ricovero per infarto del miocardio nei primi 2 anni dalla data indice d'inizio trattamento con gruppi AVK o NAO. Analisi uni e multivariata. *include età, sesso, numero di comorbidità, classi di politerapie, asst e propensity score (che esprime la probabilità di essere assegnato al trattamento NAO o AVK).

	Analisi univariata		Analisi multivariata*	
	HR	LC 95%	HR	LC 95%
AVK	1		1	
NAO-QD	0.61	0.56-0.67	0.71	0.65-0.78
NAO-BID	0.85	0.79-0.91	0.87	0.81-0.93

Il rischio di ricovero per infarto del miocardio nei primi due anni nei soggetti che assumono NAO appare ridotto rispetto a chi assume AVK, del 29% per i NAO-QD e del 13% per i NAO-BID, a parità di età, sesso, numero di comorbidità, classi di politerapia e asst, Tabella 26.

RICOVERI PER INFARTO DEL MIOCARDIO IN SOGGETTI CON FIBRILLAZIONE ATRIALE UTILIZZATORI PURI DI ANTITROMBOTICI

Questa analisi è limitata agli utilizzatori puri (senza switch) che risultano avere fibrillazione atriale identificata attraverso uno specifico ricovero precedente la data indice o successivo di 30 giorni da questa.

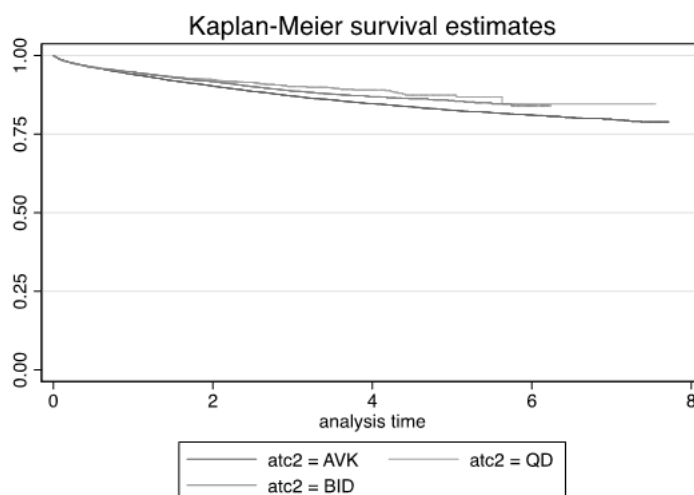
19.844 utilizzatori puri di antitrombotici e affetti da fibrillazione atriale sono stati incrociati con l'archivio della mortalità per stabilire lo stato in vita e poi con i ricoveri per identificare quelli che avvengono successivamente alla data indice con una diagnosi/condizione fra quelle elencate nella seguente tabella come identificative di infarto del miocardio secondo il protocollo eventi cardio-vascolari dell'ATS Milano.

Tab. 27 - Codici di ricovero utilizzati per la definizione di infarto del miocardio.

410.xx	Diagnosi principale o secondaria di infarto del miocardio acuto
411.xx	Altre forme acute e subacute di cardiopatia ischemica
413.xx	Angina pectoris
414.xx	Altre forme di cardiopatia ischemica cronica
423.0	Emopericardio
429.5	Rottura di corda tendinea
429.6	Rottura di muscolo papillare
429.71	Difetto settale acquisito
429.79	Altri postumi di infarto miocardico non classificati altrove
429.81	Altre alterazioni del muscolo papillare

Ci sono stati 2.589 soggetti che hanno avuto almeno un ricovero per infarto del miocardio durante 67.405,3 anni-persona di follow-up.

Figura 8. Sopravvivenza osservata causa specifica (ictus) in pazienti con fibrillazione atriale per gruppo di anticoagulanti utilizzato: AVK, NAO-QD e NAO-BID.



Il Log-rank test per testare l'eguaglianza delle curve di sopravvivenza per utilizzatori di AVK, NAO-QD e NAO-BID ha indicato una differenza significativa fra gli eventi (ricoveri per infarto del miocardio) osservati e eventi attesi fra i tre gruppi di farmaci ($p < 0.001$), con più eventi rispetto a quelli attesi per AVK e meno per i NAO.

Un modello di Cox mostra, nell'analisi univariata, una forte riduzione del rischio di ricovero per infarto del miocardio per i soggetti ai quali sono prescritti NAO rispetto a quelli con AVK.

Una volta considerata anche l'età, il sesso, il numero di comorbidità, le classi di politerapia, la asst (con un processo step forward valutando con il Likelihood ratio test la capacità di ogni variabile di migliorare il modello) e classi omogenee di propensity score, **il rischio di ricovero per infarto del miocardio in chi usa NAO appare minore rispetto a chi usa gli AVK, in particolare ridotto del 25% per i NAO-QD e del 22% per i NAO-BID.**

Tab. 28 - Pazienti con fibrillazione atriale utilizzatori puri di antitrombotici. Hazard ratio e limiti di confidenza al 95% per ricovero per infarto del miocardio per AVK o NAO. Analisi uni e multivariata. * include età, sesso, numero di comorbidità, classi di politerapia, asst e propensity score (che esprime la probabilità di essere assegnato al trattamento NAO o AVK).

	Analisi univariata		Analisi multivariata*	
	HR	LC 95%	HR	LC 95%
AVK	1		1	
NAO-QD	0.75	0.67-0.87	0.85	0.74-0.96
NAO-BID	0.85	0.77-0.93	0.88	0.80-0.97

Considerando che il periodo di osservazione per gruppi di farmaci è diverso e maggiore per gli AVK (in media 4.14 anni, DS 1.93), rispetto ai NAO-QD (2.56 anni, DS 1.26) e ai NAO-BID (2.93, 1.37) il confronto tra le curve di sopravvivenza è stato ripetuto ma limitato ai primi 2 anni di follow-up.

Il tempo medio di comparsa degli eventi in studio (ricoveri per infarto del miocardio) è di 3.8 anni (DS 1.89).

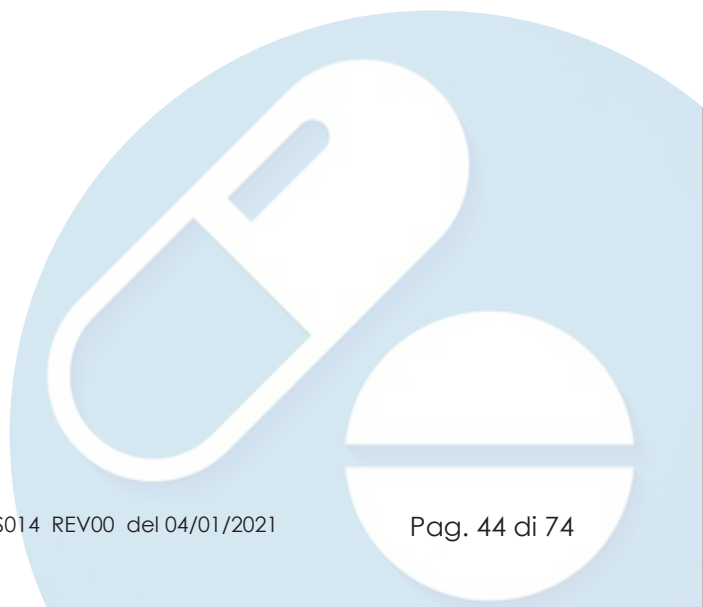
Nel primi 2 anni di follow-up 1.720 soggetti hanno avuto almeno un ricovero per infarto durante i 35.568.6 anni-persona di osservazione. Il Log-rank test per testare l'eguaglianza delle curve di sopravvivenza per utilizzatori di AVK, NAO-QD e NAO-BID ha indicato una differenza significativa fra gli eventi (ricoveri per infarto del miocardio) osservati e eventi attesi fra i tre gruppi di farmaci ($p = 0.0012$), con più eventi rispetto a quelli attesi per AVK e meno per i NAO.

Il rischio per classe farmacologica di avere un ricovero per infarto nei primi 2 anni dall'inizio della terapia anticoagulante è stato valutato per gli utilizzatori di NAO rispetto a quelli di AVK con un modello di Cox. Nell'analisi univariata è presente, per i NAO, una riduzione del rischio del 15-19%.

Tab. 29 - Pazienti con fibrillazione atriale utilizzatori puri di antitrombotici. Hazard ratio e limiti di confidenza al 95% per ricovero per infarto del miocardio nei primi 2 anni dalla data indice d'inizio trattamento con AVK o NAO. Analisi uni e multivariata. * include età, sesso, numero di comorbidità, classi di politerapia, asst e propensity score (che esprime la probabilità di essere assegnato al trattamento NAO o AVK).

	Analisi univariata		Analisi multivariata*	
	HR	LC 95%	HR	LC 95%
AVK	1		1	
NAO-QD	0.81	0.70-0.93	0.90	0.78-1.05
NAO-BID	0.85	0.76-0.95	0.89	0.80-1.00

Il modello multivariato nel quale sono stati inclusi età, sesso, numero di comorbidità, classi di politerapia, asst e propensity score, **mostra che il rischio di ricovero nei primi due anni di follow-up nei soggetti con fibrillazione atriale sia per i NAO-QD che per i NAO-BID è tendenzialmente ridotto ma non differisce significativamente da quello per gli utilizzatori di AVK.**



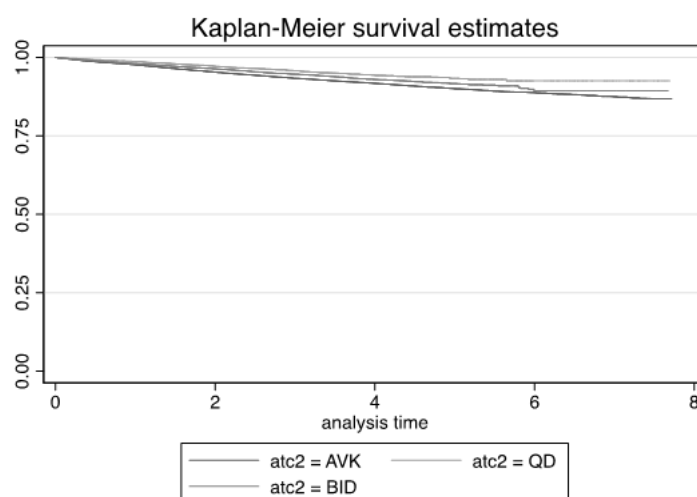
RICOVERI PER ICTUS IN SOGGETTI UTILIZZATORI PURI DI ANTITROMBOTICI (non solo fibrillazione atriale)

Questa analisi è limitata agli utilizzatori puri (senza switch) di antitrombotici.

68.023 soggetti sono stati incrociati con i ricoveri per identificare quelli che avvengono successivamente alla data indice con una diagnosi/condizione fra quelle identificative di ictus dalle procedure eventi acrdiovascolari dell'ATS Milano.

Durante il periodo di follow-up i 68.023 soggetti sono stati seguiti per 241 697.3 anni persona (fino alla fine del follow-up, o decesso, o ricovero per ictus), durante i quali ci sono stati complessivamente 4670 ricoveri per ictus.

Figura 9. Sopravvivenza osservata evento specifica (ricovero per ictus) in pazienti utilizzatori puri di anticoagulanti: AVK, NAO-QD e NAO-BID.



Il Log-rank test per testare l'eguaglianza delle curve di sopravvivenza per utilizzatori di AVK, NAO-QD e NAO-BID ha indicato una differenza significativa fra gli eventi (ricoveri per ictus) osservati e eventi attesi fra i tre gruppi di farmaci ($p < 0.001$). I ricoveri per ictus osservati erano 3303 rispetto a 3018.1 attesi per AVK, 462 e 658.3 per NAO-QD e 905 e 993.6 per NAO-BID.

Un modello di Cox conferma nell'analisi univariata una riduzione del rischio di ricoveri per ictus per i soggetti ai quali sono prescritti NAO rispetto a quelli con AVK. La riduzione del rischio è del 37% per i NAO-QD e dell'18% per i NAO-BID.

Tab. 30 - Soggetti utilizzatori puri di antitrombotici. Hazard ratio e limiti di confidenza al 95% per ricovero per ictus per gruppi AVK o NAO. Analisi uni e multivariata. *include età, sesso, classe di comorbidità, numero di politerapie, asst e propensity score (che esprime la probabilità di essere assegnato al trattamento NAO o AVK).

	Analisi univariata		Analisi multivariata*	
	HR	LC 95%	HR	LC 95%
AVK	1		1	
NAO-QD	0.63	0.57-0.70	0.68	0.62-0.75
NAO-BID	0.82	0.76-0.88	0.76	0.70-0.82

Il modello multivariato include anche l'effetto dell'età, del genere, del numero di comorbidità e dell'asst. Queste variabili sono state incluse con un processo step forward e ciascuna ha dimostrato (tramite il likelihood ratio test) un effetto di miglioramento significativo sul modello.

Il modello multivariato conferma la riduzione significativa del rischio di ictus negli utilizzatori di NAO rispetto a quelli di AVK, pari al -32% per i NAO-QD e -24% per i NAO-BID, Tabella 30.

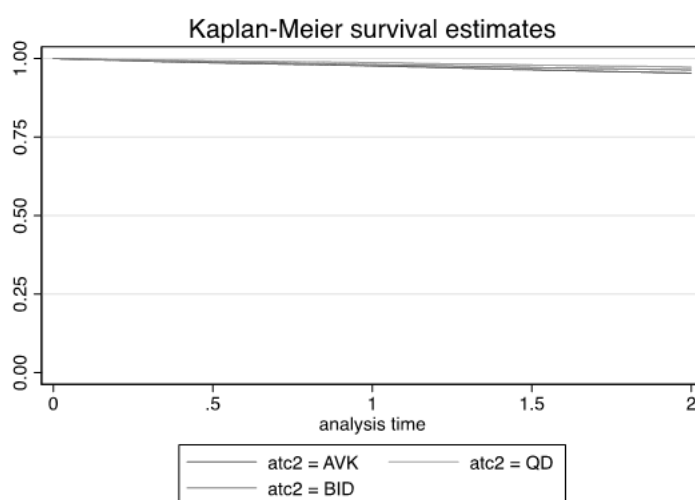
Si segnala inoltre il maggior rischio (+9%) per gli uomini rispetto alle donne, al crescere unitario dell'età (+4%), un rischio crescente al crescere delle comorbidità rispetto a chi non ne ha alcuna, e si riduce all'aumento delle politerapie. Il rischio di ictus appare aumentato per i cittadini delle asst di Ovest Milano, Melegnano e Lodi rispetto a quelli di Milano.

Considerando che il periodo di osservazione per gruppi di farmaci è diverso e maggiore per gli AVK (in media 4.21 anni, DS 1.99), rispetto ai NAO-QD (2.61 anni, DS 1.26) e ai NAO-BID (2.81, 1.31) e che inoltre il tempo medio di comparsa degli eventi in studio (ricoveri per ictus) è di 2.1 anni (DS 1.60), il confronto tra le curve di sopravvivenza è stato ripetuto ma limitato ai primi 2 anni di follow-up.

Nel primi 2 anni di follow-up si sono osservati 2614 ricoveri per ictus durante 125.829.8 anni persona.

Nei primi 2 anni successivi alla data indice (inizio del trattamento) il Log-rank test ha mostrato una differenza significativa fra le tre curve ($p < 0.001$) con più eventi rispetto a quelli attesi per AVK e meno per NAO.

Figura 10. Sopravvivenza osservata evento specifica (ricovero per ictus) in pazienti utilizzatori puri di anticoagulanti: AVK, NAO-QD e NAO-BID.



Il rischio per classe farmacologica di avere un ricovero per ictus nei primi 2 anni dall'inizio della terapia antiaggregante è stato valutato per gli utilizzatori di NAO rispetto a quelli di AVK con un modello di Cox includendo anche, nel modello multivariato, l'effetto dell'età del sesso, della presenza di comorbidità e dell'asst.

Tab. 31 -Utilizzatori puri di antitrombotici. Hazard ratio e limiti di confidenza al 95% per ricovero per ictus nei primi 2 anni dalla data indice d'inizio trattamento con AVK o NAO. Analisi uni e multivariata. * include età, sesso, numero di comorbidità, asst e propensity score (che esprime la probabilità di essere assegnato al trattamento NAO o AVK).

	Analisi univariata		Analisi multivariata*	
	HR	LC 95%	HR	LC 95%
AVK	1		1	
NAO-QD	0.59	0.52-0.66	0.63	0.56-0.71
NAO-BID	0.78	0.71-0.86	0.73	0.66-0.80

L'analisi univariata mostra un forte riduzione del rischio di avere un ricovero per ictus nei primi 2 anni dall'inizio della terapia nei soggetti con fibrillazione atriale che assumono NAO rispetto a quelli AVK, **l'effetto si mantiene -37% NAO-QD e -27% NAO-BID anche dopo** aggiustamento per età, sesso numero di comorbidità, asst e per blocchi omogenei di propensity score.

RICOVERI PER ICTUS IN SOGGETTI CON FIBRILLAZIONE ATRIALE UTILIZZATORI PURI DI ANTITROMBOTICI

Questa analisi è limitata agli utilizzatori puri (senza switch) che risultano avere fibrillazione atriale identificata attraverso uno specifico ricovero precedente la data indice o successivo di 30 giorni da questa.

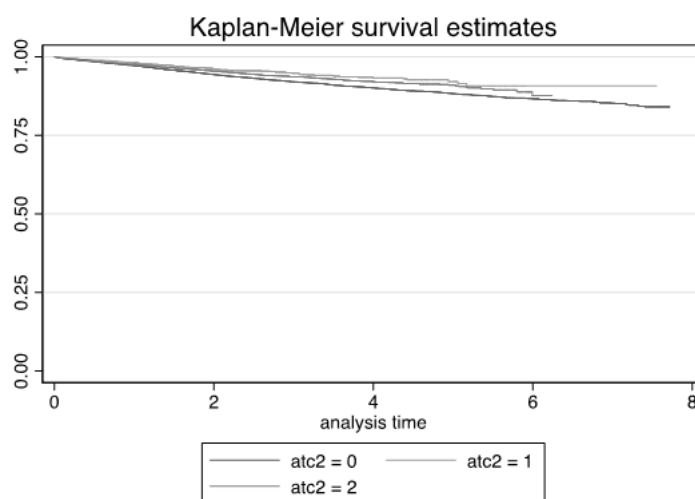
I 19.844 soggetti identificati sono stati incrociati con l'archivio di mortalità per definire lo stato in vita e poi con i ricoveri per identificare quelli che avvengono successivamente alla data indice con una diagnosi/condizione fra quelle identificative di ictus dalle procedure eventi cardio-vascolari dell'ATS Milano.

Tab. 32 - Codici di ricovero utilizzati per la definizione di ictus.

430	Emorragia subaracnoidea
431	Emorragia cerebrale
432.x	Altre non specificate emorragie intracraniche
433.xx	Occlusione e stenosi delle arterie pre-cerebrali
434.xx	Occlusione delle arterie cerebrali
436	Vasculopatie cerebrali acute mal definite
437.x	Altre e maldefinite arteriopatie cerebrali

Durante il periodo di follow-up dei 19.844 soggetti, pari a 70.218,3 anni-persona, ci sono stati complessivamente 1.641 soggetti ricoverati per ictus.

Figura 11. Sopravvivenza osservata evento specifica (ricovero per ictus) in pazienti con fibrillazione atriale utilizzatori puri di anticoagulanti: AVK, NAO-QD e NAO-BID.



Il Log-rank test per testare l'eguaglianza delle curve di sopravvivenza per pazienti con fibrillazione atriale utilizzatori puri di AVK, NAO-QD e NAO-BID ha indicato una differenza significativa fra gli eventi (ricoveri per ictus) osservati e eventi attesi fra i tre gruppi di farmaci ($p < 0.001$). I ricoveri per ictus osservati erano 1.142 rispetto a 1046.2 attesi per AVK, 138 e 186.7 per NAO-QD e 361 e 408.1 per NAO-BID.

Un modello di Cox conferma nell'analisi univariata una riduzione del rischio di ricoveri per ictus per i soggetti ai quali sono prescritti NAO rispetto a quelli con AVK. La riduzione del rischio è del 33% per i NAO-QD e dell'20% per i NAO-BID.

Tab. 33 - Soggetti con fibrillazione atriale utilizzatori puri di antitrombotici. Hazard ratio limiti di confidenza al 95% per ricovero per ictus per gruppi AVK o NAO. Analisi uni e multivariata. *include età, classe di comorbidità, asst e propensity score (che esprime la probabilità di essere assegnato al trattamento NAO o AVK).

	Analisi univariata		Analisi multivariata*	
	HR	LC 95%	HR	LC 95%
AVK	1		1	
NAO-QD	0.67	0.56-0.80	0.73	0.61-0.87
NAO-BID	0.80	0.71-0.90	0.79	0.70-0.89

Il modello multivariato include (con un processo step forward valutando con il Likelihood ratio test la capacità di ogni variabile di migliorare il modello) anche l'effetto dell'età, del numero di comorbidità e dell'asst e blocchi (AVK e NAO) omogenei per propensity score.

Il modello multivariato conferma **la riduzione significativa del rischio di ictus negli utilizzatori di NAO rispetto a quelli di AVK, pari al -27% per i NAO-QD e -21% per i NAO-BID**, Tabella 33.

Si segnala inoltre il maggior rischio (+5%) per gli uomini rispetto alle donne, un aumento di 2 volte del rischio per i soggetti con 1-2 comorbidità e di 3 volte per quelli con 3 o più comorbidità rispetto a quelli senza comorbidità e un rischio maggiore del 42% nei residenti nell'asst Melegnano rispetto alla asst Milano.

Considerando che il periodo di osservazione per gruppi di farmaci è diverso e maggiore per gli AVK (in media 4.15 anni, DS 2.00), rispetto ai NAO-QD (2.55 anni, DS 1.23) e ai NAO-BID (2.89, 1.35) e che inoltre il tempo medio di comparsa degli eventi in studio (ricoveri per ictus) è di 2.6 anni (DS 1.61), il confronto tra le curve di sopravvivenza è stato ripetuto ma limitato ai primi 2 anni di follow-up.

Nel primi 2 anni di follow-up si sono osservati 948 ricoveri per ictus durante 36.631.8 anni persona.

Nei primi 2 anni successivi alla data indice (inizio del trattamento) il Log-rank test ha mostrato una differenza significativa fra le tre curve ($p=0.0001$) con più eventi rispetto a quelli attesi per AVK e meno per NAO.

La sopravvivenza libera da ictus a due anni è del 94.4% (93.9-94.8) per gli AVK, del 96.1% (95.3-96.8) per i NAO-QD e del 95.4% (94.9-96.0) per i NAO-BID.

Il rischio per classe farmacologica di avere un ricovero per ictus nei primi 2 anni dall'inizio della terapia antiaggregante è stato valutato per gli utilizzatori di NAO rispetto a quelli di AVK con un modello di Cox includendo (in un processo step forward che ha valutato il loro effetto individuale nel migliorare il modello tramite il Likelihood ratio test) anche, nel modello multivariato, l'effetto dell'età, delle classi di comorbidità e dell'asst.

Un modello di Cox conferma, Tabella 34, nell'analisi univariata una riduzione del rischio di ricoveri per ictus per i soggetti ai quali sono prescritti NAO rispetto a quelli con AVK. La riduzione del rischio è del 33% per i NAO-QD e dell'20% per i NAO-BID.

Tab. 34 - Soggetti con fibrillazione atriale utilizzatori puri di antitrombotici. Hazard ratio e limiti di confidenza al 95% per ricovero per ictus nei primi 2 anni dalla data indice d'inizio trattamento con AVK o NAO. Analisi uni e multivariata. * include età, numero di comorbidità, asst e propensity score (che esprime la probabilità di essere assegnato al trattamento NAO o AVK).

	Analisi univariata		Analisi multivariata*	
	HR	LC 95%	HR	LC 95%
AVK	1		1	
NAO-QD	0.68	0.55-0.83	0.75	0.60-0.92
NAO-BID	0.81	0.69-0.93	0.80	0.69-0.93

L'analisi univariata mostra un forte riduzione del rischio di avere un ricovero per ictus nei primi 2 anni dall'inizio della terapia nei soggetti con fibrillazione atriale che assumono NAO rispetto a quelli AVK, l'effetto si mantiene **-25% NAO-QD e -20% NAO-BID anche dopo aggiustamento** per età, numero di comorbidità e asst.

IDENTIFICAZIONE DI EVENTI AVVERSI

La coorte dei soggetti utilizzatori puri di antitrombotici (e in particolare quelli con indicazione di fibrillazione atriale) nel periodo 2012-2018 è stata seguita per verificare se, successivamente alla data indice d'inizio trattamento (2012-2019), avevano avuto un ricovero associato ad un episodio di sanguinamento, come indicato nella diagnosi principale o secondaria da uno dei codici descritti nella seguente tabella.

Tab. 35 - Codici di diagnosi principale e secondarie utilizzati per identificare ricoveri per/ con sanguinamento.

Sanguinamenti generali	
285.1	anemia emorragica
362.81	emorragia retinica
363.8	emorragia vaginale
364.41	emorragia dell'iride eo del corpo ciliare
372.72	emorragia della congiuntiva
374.81	emorragia della palpebra
376.32	emorragia dell'occhio
379.23	emorragia vitreale
388.69	emorragia dell'orecchio
423.0	emorragia pericardica
459.0	emorragia (non specificata)
595.0	cistite (acuta) emorragica
599.7	emorragia delle vie urinarie
626.2	Menometrorragia
626.6	Metrorragia
784.7	Epistassi
786.3	Emottisi

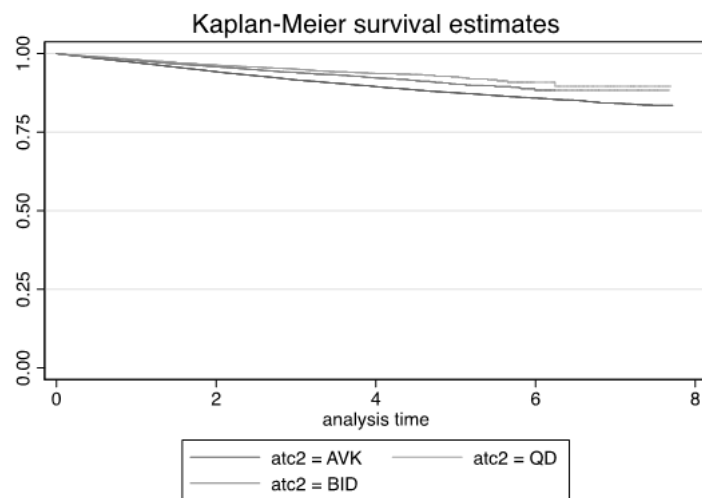
Tab. 36 - Codici di diagnosi principale e secondarie utilizzati per identificare ricoveri per/ con sanguinamento.

Sanguinamenti gastrointestinali	
456.0-456.2	emorragia di varici esofagee
530.21	emorragia di ulcera esofagea
530.21	ulcera cardioesofagea con sanguinamento
530.7	Sindrome con lacerazione ed emorragia gastroesofagea
530.82	Emorragia esofagea
531.0,,2,,4,,6	emorragia gastrica, (acuta, cronica, con e senza perforazione)
532.0,,2,,4,,6	ulcera duodenale (acuta, cronica, con e senza perforazione)
533.0,,2,,4,,6	emorragia di ulcera peptica (acuta, cronica, con e senza perforazione)
534.0,,2,,4,,6	ulcera gastrodigiunale (acuta, cronica, con e senza perforazione)
53501	gastrite e duodenite con emorragia
537.83	Angiodisplasia dello stomaco e del duodeno con emorragia
557.0	enterocolite emorragica
562.02	Diverticolosi dell'intestino tenue con emorragia
562.03	Diverticolite dell'intestino tenue con emorragia
562.12	Diverticolite del colon con emorragia
562.13	Diverticolite del colon con emorragia
569.3	emorragia rettale
569.85	Angiodisplasia dell'intestino, con emorragia
569.86	Lesione di Dieulafoy (emorragica) dell'intestino
578.0-578.9	emorragia del tratto gastrointestinale superiore
578.1	Melena
578*	emorragia gastrointestinale
784.4	emorragia della gola
Sanguinamenti intracranici	
430	emorragia subaracnoidea
431	emorragia cerebrale
432*	Altre e non specificate emorragie intracraniche
852*	Emorragia subaracnoidea, subdurale ed extradurale consecutive a traumatismo
853*	Altre e non specificate emorragie intracraniche consecutive a traumatismo

RICOVERI PER/CON SANGUINAMENTO IN SOGGETTI UTILIZZATORI PURI DI ANTITROMBOTICI, non solo con fibrillazione atriale TUTTI I SANGUINAMENTI

La coorte dei 68.023 soggetti utilizzatori puri di antitrombotici nel periodo 2012-2018 è stata incrociata con i ricoveri per valutare la presenza di eventi emorragici. Durante i 239.574.8 anni persona di follow-up sono stati identificati 5.750 ricoveri con/per emorragia, di questi, in base ai codici utilizzati 3.488 (60.7%) sono per emorragie generali, 1.061 (18.5%) gastroenteriche e 1.201 (20.9%) cerebrali.

Figura 12. Sopravvivenza osservata evento specifica (ricovero per/con sanguinamento) in pazienti utilizzatori puri di anticoagulanti per gruppo: AVK, NAO-QD e NAO-BID.



La sopravvivenza libera da ricoveri per/con eventi emorragici a 5 anni dalla data indice era del 87.5% (87.1-87.9) per gli AVK, del 92.8% (91.9-93.4) per i NAO-QD e del 90.5% (89.7-91.2) per i NAO-BID, Figura 12. Gli eventi emorragici erano superiori all'atteso per gli AVK e inferiori per i NAO (lo-rank test, $p < 0.001$).

Il rischio di eventi emorragici è stato valutato con un modello di Cox. L'analisi univariata mostra un rischio notevolmente ridotto per i NAO rispetto agli AVK. Nell'analisi multivariata, che include anche l'età, il sesso, il numero di comorbidità e l'Azienda socio sanitaria territoriale (scelte sulla base della loro capacità di migliorare significativamente il modello indicata dal valore di p del likelihood ratio test in un processo step forward), si conferma il rischio notevolmente inferiore di eventi emorragici con ricovero rispetto ai soggetti che assumono AVK sia per quelli che assumono NAO-QD (-36%) che NAO-BID (-32%).

Tab. 37 - Utilizzatori puri di antitrombotici. Hazard ratio e limiti di confidenza al 95% per ricovero per/com emorragia dalla data indice d'inizio trattamento con AVK o NAO. Analisi uni e multivariata. * include età, sesso, numero di comorbidità, classi di politerapia, asst e propensity score (che esprime la probabilità di essere assegnato al trattamento NAO o AVK).

	Analisi univariata		Analisi multivariata*	
	HR	LC 95%	HR	LC 95%
AVK	1		1	
NAO-QD	0.61	0.55-0.66	0.64	0.59-0.70
NAO-BID	0.73	0.68-0.79	0.68	0.63-0.72

Considerando che il periodo di osservazione per gruppi di farmaci è diverso e maggiore per gli AVK rispetto ai NAO-QD e ai NAO-BID (e che inoltre il tempo medio di comparsa degli eventi in studio (ricoveri per emorragia) è di 2.1 anni (DS 1.61), il confronto tra le curve di sopravvivenza è stato ripetuto ma limitato **ai primi 2 anni di follow-up**.

Nei primi 2 anni di follow-up si sono osservati 3.206 ricoveri per eventi emorragici durante 125.307,9 anni persona.

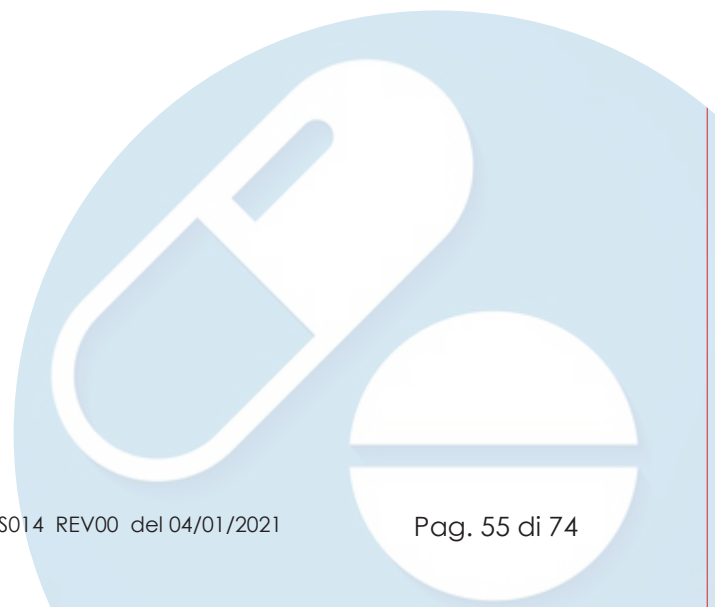
Nei primi 2 anni successivi alla data indice (inizio del trattamento) il Log-rank test ha mostrato una differenza significativa fra le tre curve ($p < 0.001$) con più eventi emorragici rispetto a quelli attesi per AVK e meno per NAO. La sopravvivenza libera da ricoveri per emorragia a due anni è del 94.3% (94.0-94.5) per AVK, 96.4% (96.0-96.7) per NAO-QD e 95.8 (95.5-96.1) per NAO-BID.

Il rischio per classe farmacologica di avere un ricovero per evento emorragico nei primi 2 anni dall'inizio della terapia antiaggregante è stato valutato per gli utilizzatori di NAO rispetto a quelli di AVK con un modello di Cox includendo anche, nel modello multivariato, l'effetto dell'età del sesso, della presenza di comorbidità e dell'asst.

Tab. 38 - Utilizzatori puri di antitrombotici. Hazard ratio e limiti di confidenza al 95% per ricovero per evento emorragico nei primi 2 anni dalla data indice d'inizio trattamento con AVK o NAO. Analisi uni e multivariata. * include età, sesso, numero di comorbidità, classi di politerapia e propensity score (che esprime la probabilità di essere assegnato al trattamento NAO o AVK).

	Analisi univariata		Analisi multivariata*	
	HR	LC 95%	HR	LC 95%
AVK	1		1	
NAO-QD	0.63	0.57-0.70	0.67	0.60-0.74
NAO-BID	0.73	0.70-0.80	0.69	0.62-0.74

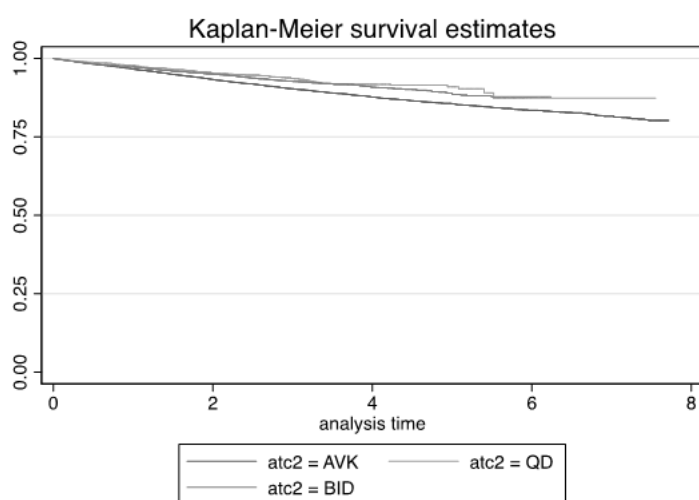
L'analisi univariata mostra un forte riduzione del rischio di avere un ricovero per eventi emorragici nei primi 2 anni dall'inizio della terapia nei soggetti che assumono NAO rispetto a quelli AVK, **l'effetto è del -33% NAO-QD e -31% NAO-BID dopo aggiustamento per età, sesso numero di comorbidità, classi di politerapia, asst e gruppi omogenei per propensity score.**



RICOVERI PER/CON SANGUINAMENTO IN SOGGETTI CON FIBRILLAZIONE ATRIALE UTILIZZATORI PURI DI ANTITROMBOTICI TUTTI I SANGUINAMENTI

La coorte dei 19.844 soggetti con fibrillazione atriale utilizzatori puri di antitrombotici nel periodo 2012-2018 è stata incrociata con i ricoveri per valutare la presenza di eventi emorragici. Durante i 69.663,9 anni persona di follow-up sono stati identificati 1.995 soggetti con almeno un ricovero con/per emorragia, di questi, in base ai codici utilizzati, 1.223 (61.3%) sono per emorragie generali, 387 (19.4%) gastroenteriche e 385 (19.3%) cerebrali.

Figura 13. Sopravvivenza osservata evento specifica (ricovero per/con evento emorragico) in pazienti con fibrillazione atriale utilizzatori puri di anticoagulanti: AVK, NAO-QD e NAO-BID.



La sopravvivenza libera da ricoveri per/con eventi emorragici a 5 anni dalla data indice era del 85.6% (84.8-86.3) per gli AVK, del 90.9% (89.0-92.4) per i NAO-QD e del 89.0% (87.7-90.2) per i NAO-BID. Gli eventi emorragici erano superiore all'atteso per gli AVK e inferiori per i NAO (lo-rank test, $p < 0.001$), Figura 13.

Il rischio di eventi emorragici è stato valutato con un modello di Cox. L'analisi univariata mostra un rischio notevolmente ridotto per i NAO rispetto agli AVK. Nell'analisi multivariata, che include anche l'età, il sesso e il numero di comorbidità (scelte sulla base della loro capacità di migliorare significativamente il modello indicata dal valore di p del likelihood ratio test in un processo step forward), i NAO mantengono questo effetto; **si conferma quindi il rischio notevolmente inferiore di eventi emorragici con ricovero rispetto ai soggetti che assumono AVK sia per quelli che assumono NAO-QD (-27%) che NAO-BID (-25%).**

Tab. 39 - Soggetti con fibrillazione atriale, utilizzatori puri di antitrombotici. Hazard ratio e limiti di confidenza al 95% per ricovero per/con emorragia dalla data indice d'inizio trattamento con AVK o NAO. Analisi uni e multivariata. * include età, sesso, numero di comorbidità, classi di politerapia e propensity score (che esprime la probabilità di essere assegnato al trattamento NAO o AVK).

	Analisi univariata		Analisi multivariata*	
	HR	LC 95%	HR	LC 95%
AVK	1		1	
NAO-QD	0.66	0.57-0.78	0.73	0.60-0.89
NAO-BID	0.74	0.66-0.83	0.75	0.65-0.86

Considerando che il periodo di osservazione per gruppi di farmaci è diverso e maggiore per gli AVK rispetto ai NAO-QD e ai NAO-BID (e che inoltre il tempo medio di comparsa degli eventi in studio (ricoveri per emorragia) è di 2.1 anni (DS 1.61), il confronto tra le curve di sopravvivenza è stato ripetuto ma limitato ai primi 2 anni di follow-up.

Nel primi 2 anni di follow-up si sono osservati 1.113 ricoveri per eventi emorragici durante 36.480,4 anni persona.

Nei primi 2 anni successivi alla data indice (inizio del trattamento) il Log-rank test ha mostrato una differenza significativa fra le tre curve ($p < 0.001$) con più eventi emorragici rispetto a quelli attesi per AVK e meno per NAO. La sopravvivenza libera da ricoveri per emorragia a due anni è del 93.3% (92.8-93.8) per AVK, 95.4% (94.5-96.1) per NAO-QD e 95.0 (94.3-95.5) per NAO-BID.

Il rischio per classe farmacologica di avere un ricovero per evento emorragico nei primi 2 anni dall'inizio della terapia antiaggregante è stato valutato per gli utilizzatori di NAO rispetto a quelli di AVK con un modello di Cox, Tabella 40.

Tab. 40 - Utilizzatori puri di antitrombotici con fibrillazione atriale. Hazard ratio e limiti di confidenza al 95% per ricovero per evento emorragico nei primi 2 anni dalla data indice d'inizio trattamento con AVK o NAO. Analisi uni e multivariata. * include età, sesso, numero di comorbidità e propensity score (che esprime la probabilità di essere assegnato al trattamento NAO o AVK).

	Analisi univariata		Analisi multivariata*	
	HR	LC 95%	HR	LC 95%
AVK	1		1	
NAO-QD	0.68	0.56-0.83	0.73	0.60-0.89
NAO-BID	0.75	0.65-0.86	0.75	0.65-0.86

L'analisi univariata mostra **un forte riduzione del rischio di avere un ricovero per eventi emorragici nei primi 2 anni dall'inizio della terapia nei soggetti che assumono NAO rispetto a quelli AVK, l'effetto è del -27% NAO-QD e -25% NAO-BID** dopo aggiustamento per età, sesso, numero di comorbidità e classi di politerapia.

SINTESI EFFICACIA E SICUREZZA

Nelle seguenti tabelle è presentata, per tutti gli utilizzatori puri e per gli utilizzatori puri con fibrillazione atriale, la stima puntuale percentuale della riduzione del rischio di sviluppare - entro due anni dall'inizio del trattamento - eventi relativi all'efficacia e alla sicurezza, rispetto agli utilizzatori puri di Warfarin (scelto come riferimento). La stima è calcolata a parità di propensity score relativo al trattamento e degli altri confondenti relativi all'outcome.

Quando le numerosità sono minori, come ad esempio nell'analisi limitata ai solo utilizzatori puri con fibrillazione atriale, i numeri più piccoli si associano ad una maggior variabilità statistica e ad una conseguente maggior ampiezza degli intervalli di confidenza delle stime d'efficacia e sicurezza. Quando la stima presenta intervalli di confidenza che includono l'unità l'entità dell'effetto è comunque indicata non in grassetto ma in corsivo.

Utilizzatori puri

	Efficacia				Sicurezza	
	Mortalità generale	Mortalità IMA	Mortalità Ictus	Ricoveri per IMA	Ricoveri per Ictus	Ricoveri per sanguinamento
NAO-QD	-34	-56	-72	-29	-37	-33
NAO-BD	-35	-38	-63	-13	-27	-31

Utilizzatori puri con Fibrillazione atriale

	Efficacia				Sicurezza	
	Mortalità generale	Mortalità IMA	Mortalità Ictus	Ricoveri per IMA	Ricoveri per Ictus	Ricoveri per sanguinamento
NAO-QD	-28	-62	-39	-10	-25	-27
NAO-BD	-24	-41	-84	-11	-20	-25

TERAPIE FARMACOLOGICHE CONCOMITANTI AGLI ANTITROMBOTICI

Si sono considerate le prescrizioni effettuate nel 3 mesi precedenti la data indice. La valutazione è stata effettuata per gruppo farmacologico terapeutico identificato dal terzo livello atc ad esclusione dei farmaci antitrombotici (B01A).

Nella finestra temporale considerata sono state effettuate 321.784 prescrizioni farmacologiche, 166.896 nei pazienti utilizzatori puri di AVK, 61.068 in quelli di NAO-QD e 93.820 NAO-BID.

Nella tabella 41 sono presentati i primi 10 gruppi di farmaci per numero di prescrizioni e il loro peso percentuale sul totale delle prescrizioni, sia per il totale che per tipologia di antitrombotico.

Nelle prime 10 posizioni si collocano per soggetti utilizzatori puri di AVK, NAO-QD e NAO-BID, gli stessi gruppi di farmaci con qualche spostamento d'ordine fra le tipologie di antitrombotici.

Il 13.7% delle prescrizioni totali ha riguardato Farmaci antiulcera peptica e malattia da reflusso esogafeo (A02B), il 9% Betabloccanti (C07A), il 5.7% Ipolipidemizzanti (C10A), il 5.3% Sostanze ad azione sul sistema renina-angiotensina (C09A), il 4.8% Antiaritmici classi I e III (C01B), il 4% Diuretici (C03C) e Calcioantagonisti selettivi con prevalente effetto vascolare (C08C), il 3.2% Farmaci usati nell'ipertrofia prostatica benigna (G04C), il 2.8% Ipoglicemizzanti (A10B) e il 2.7% Bloccanti dei recettori angiotensina II (A10B).

Tab. 41 - Utilizzatori puri di antitrombotici. Primi dieci gruppi farmacologici (terzo livello atc) per numero di prescrizioni nei 3 mesi precedenti la data indice.

Rango	AVK ATC - %	NAO-QD ATC - %	NAO-BID ATC - %	Totale ATC - %
1	A02B - 13.5	A02B - 14.1	A02B - 13.9	A02B - 13.7
2	C07A - 8.3	C07A - 9.4	C07A - 9.8	C07A - 9.0
3	C10A - 5.6	C01B - 5.7	C01B - 6.4	C10A - 5.7
4	C09A - 5.6	C10A - 5.5	C10A - 5.9	C09A - 5.3
5	C03C - 4.7	C09A - 4.8	C09A - 5.2	C01B - 4.8
6	C08C - 4.0	C08C - 3.8	C08C - 4.0	C03C - 4.0
7	C01B - 3.5	G04C - 3.3	C03C - 3.3	C08C - 4.0
8	G04C - 3.0	C03C - 3.0	G04C - 3.3	G04C - 3.2
9	A10B - 2.8	C09C - 2.8	A10B - 2.9	A10B - 2.8
10	C09C - 2.6	A10B - 2.6	C09C - 2.9	C09C - 2.7
Totale	166.896	61.068	93.820	321.784

In particolare si sono valutati i soggetti utilizzatori di Beta bloccanti (C07A), Ipolipidemizzanti (C10A), Sostanze ad azione sul sistema renina-angiotensina (C09A), Ipoglicemizzanti (A10B), Antiaritmici (C01B), Diuretici (C03C) e Calcio antagonisti (C08C).

Tra i 37.752 utilizzatori puri di AVK, il 27.5% assumeva Beta bloccanti, il 17.9% Ipolipidemizzanti, il 16.6% Sostanze ad azione sul sistema renina-angiotensina e il 14.4% Diuretici.

Fra gli utilizzatori puri di NAO-QD, il 33.2% Beta bloccanti, il 19.7% Ipolipidemizzanti, il 16.9% Antiaritmici, e il 15.8% Sostanze ad azione sul sistema renina-angiotensina. Infine fra i 17.722 utilizzatori puri di NAO-BID il 37.7% assumeva Beta bloccanti, il 22.% antilipidemizzanti, il 21.3% Antiaritmici e il 18.5% Sostanze ad azione sul sistema renina-angiotensina.

Tab. 42 - Utilizzatori puri di antitrombotici. Percentuale di prescrizione di alcuni gruppi farmacologici. Lo stesso soggetto può avere avuto prescrizioni per farmaci di diversi gruppi.

Farmaci	Atc	AVK		NAO-QD		NAO-BID	
		n.	%	n.	%	n.	%
Ipolipidemizzanti	C10A	6754	17,9%	2477	19,7%	4037	22,8%
Beta bloccanti	C07A	10388	27,5%	4163	33,2%	6680	37,7%
Renina-angiotensina	C09A	6268	16,6%	1981	15,8%	3277	18,5%
Ipoglicemizzanti	A10B	2874	7,6%	952	7,6%	1623	9,2%
Antiaritmici	C01B	3891	10,3%	2126	16,9%	3768	21,3%
Diuretici	C03C	5446	14,4%	1349	10,7%	2309	13,0%
Calcio antagonisti	C08C	4811	12,7%	1704	13,6%	2706	15,3%
Soggetti		37.752	100,0%	12.549	100,0%	17.722	100,0%

POLITERAPIE IN PAZIENTI UTILIZZATORI PURI DI ANTITROMBOTICI

Attraverso il link con l'archivio delle prescrizioni farmaceutiche si sono identificate quelle effettuate nei 3 mesi precedenti la data indice. Queste sono state identificate dal terzo livello atc, ad esclusione dei farmaci antitrombotici (B01A). Il numero dei diversi gruppi farmacologici prescritti nel periodo in esame è stato utilizzato per definire le seguenti classi di politerapia:

0-2: nessuna prescrizione o al massimo prescrizioni per due diversi gruppi farmacologici (atc XXXX)

3-4: prescrizioni di 3 o 4 gruppi farmacologici

>=5: prescrizioni per farmaci appartenenti a 5 o più gruppi.

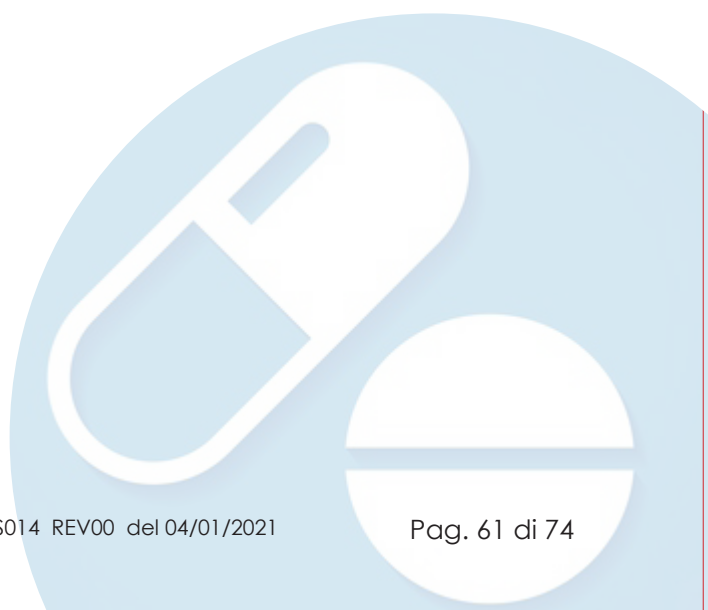
Nella tabella 43 sono presentate le distribuzioni per gruppi di politerapia negli utilizzatori puri di antitrombotici.

Tab. 43 - Distribuzione per classi di politerapia (farmaci di gruppi di terzo livello atc prescritti nei 3 mesi precedenti la data indice) gruppi di antitrombotici.

Politerapia	AVK		NAO-QD		NAO-BID		Totale	
	n.	%	n.	%	n.	%	n.	%
0-2	18438	48.8	5427	43.2	6736	38.0	30.601	45.0
3-4	9214	24.4	3479	27.7	5127	28.9	17.820	26.2
>=5	10100	26.8	3643	29.0	5859	33.1	19.602	28.8
Totale	37.752		12.549		17.722		68.023	

Nel complesso il 45% dei 68.023 pazienti utilizzatori puri di antitrombotici ha avuto, nei 3 mesi precedenti la data indice, prescrizioni al massimo per farmaci appartenenti a due diverse classi di farmaci (terzo livello atc), la percentuale varia dal 38.0% nei pazienti NAO-BID al 48.8% in quelli AVK.

Il 26.2% ha avuto prescrizioni per farmaci in 3 o 4 classi (dal 24.4% per gli AVK a 28.9% per i NAO-QD). Infine il 28.8% ha avuto prescrizioni per farmaci di 5 o più classi (dal 26.8% AVK a 33.1% NAO-BID).



ANALISI DEI COSTI - NAO

L'analisi dei costi è ristretta ai pazienti incidenti nel periodo 2016-2018 e alle prestazioni effettuate nel medesimo triennio.

Il costo diretto medio annuo stimato per ciascun dei 31.664 utilizzatori puri di antitrombotici è di 15.130 euro (Tabella X), in particolare 17.699 euro per i 9.797 pazienti utilizzatori puri di AVK (Warfarin e Acenocumarolo) e 13.978 per i 21.847 utilizzatori puri di NAO (Rivaroxaban, Edoxaban, Dabigata e Apixaban) (T test per la differenza del costo fra AVK e NAO $p=0.20$).

La parte più rilevante dei costi è rappresentata dai farmaci, con 13.362 euro per paziente/anno pari a oltre l'88% dei costi totali, seguiti dai ricoveri (1275 euro, 8.4%) e dalle prestazioni ambulatoriali (425 euro, 3.3%).

I farmaci sono la principale voce di costi sia per gli utilizzatori puri di AVK (15.448 euro/anno/pazienti, 87.3%) che per i NAO (12.426, 88.9%), seguiti dal costo rappresentato dai ricoveri (1.604 euro per gli AVK, 9.1% e 1.127 euro per i NAO, 8.1%) e dalle prestazioni ambulatoriali, 650 (3.7%) e 425 (3%) euro rispettivamente.

Tab. 44 - Media annua per soggetto dei costi diretti in euro per l'assistenza ai pazienti trattati con AVK o NAO, per voce di spesa.

	Media	%	DS	Soggetti
AVK				
Categoria di costo				
Prest. ambulatoriali	646,5	3,7%	1402,9	
Ricoveri	1603,9	9,1%	3740,6	
Famaci	15448,4	87,3%	211671,1	
Totale	17698,8		211833,1	9797
NAO				
Prest. ambulatoriali	425,1	3,0%	641,1	
Ricoveri	1126,8	8,1%	2636,3	
Famaci	12425,6	88,9%	249769,4	
Totale	13977,5		249905	21487
Totale				
Prest. ambulatoriali	493,7	3,3%	950,5	
Ricoveri	1274,5	8,4%	3029,6	
Famaci	13361,5	88,3%	238625,9	
Totale	15129,6		238770,5	31644

Tab. 45 - Media annua per soggetto (casi 2006-2018) per genere dei costi diretti in euro per utilizzatori puri di AVK o NAO e totale.

	DONNE			UOMINI		
	Media	%	DS	Media	%	DS
AVK						
Categoria di costo	4347			5450		
Prest. ambulatoriali	590,5	3,9%	1150,8	691,2	3,5%	1574
Ricoveri	1414,5	9,3%	3472,7	1755	8,9%	3935
Famaci	13266,9	86,9%	169608,1	17188,4	87,5%	239994,6
Totale	15271,9		169775,1	19634,6		240153,9
NAO	10927			10920		
Prest. ambulatoriali	413,2	3,0%	566,1	437,1	3,1%	708,1
Ricoveri	1000,5	7,3%	2389,9	1253,1	8,8%	2856,3
Famaci	12226,2	89,6%	308894,4	12625,2	88,2%	171284,1
Totale	13640		308948,1	14315,3		171582,2
Totale	15274			16370		
Prest. ambulatoriali	463,7	3,3%	782,6	521,7	3,2%	1083,3
Ricoveri	1118,3	7,9%	2748,2	1420,2	8,8%	3263,8
Famaci	12522,4	88,8%	276486	14144,4	87,9%	196845,4
Totale	14104,4		276558,6	16086,2		197087,4

Per gli utilizzatori di NAO il costo della cura per paziente/anno è simile fra le 10.927 donne (13.640 euro) e i 14.315 uomini (12.994 euro; t test p=0.84). I costi per farmaci rappresentano oltre l'88% del totale, seguiti da quelli per ricovero, circa 7-8% e dai costi per le prestazioni ambulatoriali (3%), Tabella 45.

Anche per gli utilizzatori puri di AVK il costo della cura per paziente/anno è simile fra le 4.347 donne (15.272 euro) e i 5.450 uomini (19.635; t test p=0.84). I costi per farmaci rappresentano circa l'87% del totale, seguiti da quelli per ricovero, circa 9% e dai costi per le prestazioni ambulatoriali (3-4%).

Sia tra le donne (p=0.74) che tra gli uomini (p=0.10) il costo medio annuo per i pazienti trattati con AVK è simile a quello per i pazienti trattati con NAO.

In entrambi i trattamenti indagati i costi medi annui del trattamento cambiano nei pazienti di età 0-44, 45-54, 55-64, 65-74 e 75+ anni (Tabella 46, Figure 14 e 15).

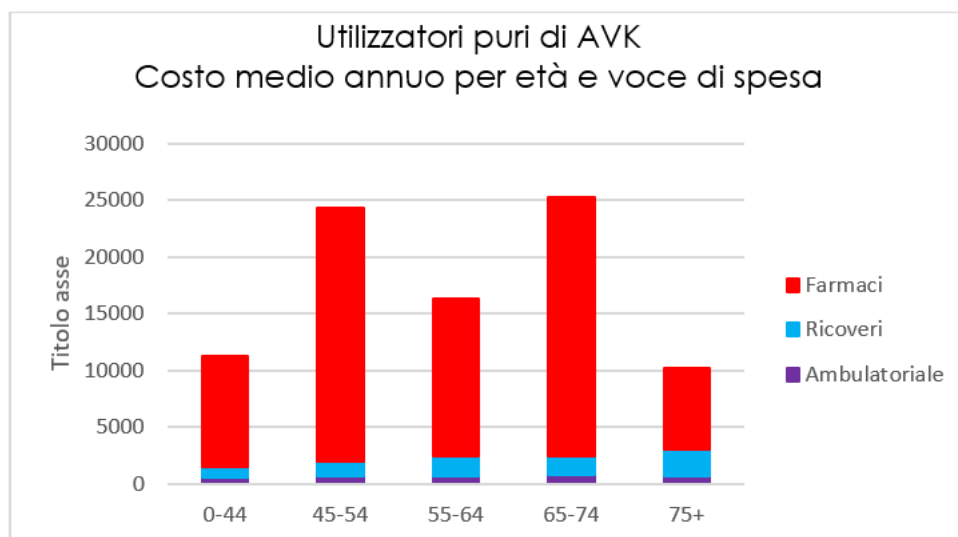
Tab. 46 - Utilizzatori puri di AVK, di NAO e totale: numero di soggetti e costo medio annuo per voci di spesa e classi d'età.

AVK	0-44	45-54	55-64	65-74	75+
n.	502	695	1158	2347	5095
Ambulatoriale	503	713	669	738	604
Ricoveri	971	1295	1777	1637	1654
Farmaci	9745	22316	13866	22892	12005
Totale	11220	24323	16312	25366	14263
NAO		1310			
n.	537	991	2099	5475	12745
Ambulatoriale	359	371	384	490	411
Ricoveri	482	849	1046	1148	1180
Farmaci	44196	6748	20285	12526	10191
Totale	45038	7968	21715	14164	11782
Totale					
n.	1039	1686	3257	7822	17840
Ambulatoriale	429	512	485	564	466
Ricoveri	718	1033	1306	1294	1315
Farmaci	27551	13165	18003	15637	10709
Totale	28698	14710	19794	17495	12490

In tutte le classi d'età la voce più rilevante dei costi medi annui è quella relativa ai farmaci, seguita dai ricoveri e infine dalle prestazioni ambulatoriali.

Le classi d'età per la quali si è riscontrato il costo medio più elevato è quella 65-74 anni (2.347 soggetti, pari al 25.3% del totale dei pazienti trattati) e 45-54 anni (7.5% del totale) con oltre 24.000 euro annui. La classe 75+anni, nella quale erano presenti 5.095 utilizzatori puri di AVK (54.8% del totale), ha avuto il costo medio superiore ai 14.000 euro anno.

Nella **Figura 14** i costi medi sono presentati per gli utilizzatori puri di AVK.

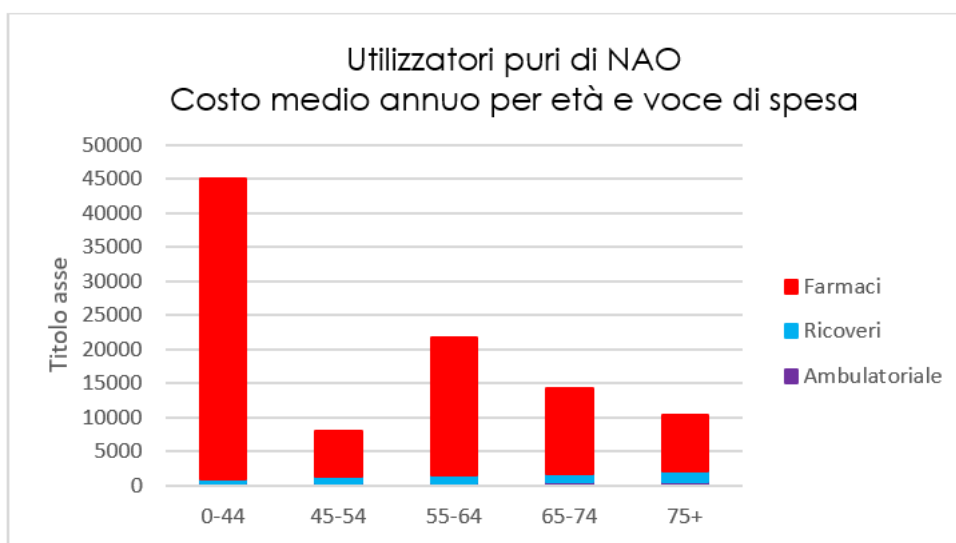


Anche tra gli utilizzatori di NAO in tutte le classi d'età la voce più rilevante dei costi medi annui è quella relativa ai farmaci, seguita dai ricoveri e infine dalle prestazioni ambulatoriali.

La classe d'età per la quale si è riscontrato il costo medio più elevato è quella dei più giovani con 45.038 euro/anno (537 soggetti, pari al 2.5% del totale dei pazienti trattati).

Nelle altre classi d'età il costo medio annuo ha oscillato tra i 7.968 euro tra i 991 (4.7%) 45-54enni e i 21.715 euro fra i 55-64enni (2.099 pazienti, 9.8% del totale).

Nella **Figura 15** i costi medi sono presentati per gli utilizzatori puri di NAO.



Il risultato relativo al costo molto elevato per i pazienti di età inferiore ai 45 anni trattati con NAO è condizionato essenzialmente da quanto si osserva per uno dei 4 NAO analizzati in questo rapporto. Per questo NAO, infatti, la media dei costi annuali per farmaci era di 142.161,4 euro e, in particolare, tale media era dovuta a valori di costo particolarmente elevati osservati in tre pazienti che hanno effettuato trattamenti antineoplastici.

Per gli altri 3 NAO analizzati il valore medio dei costi farmacologici (quelli che incidono maggiormente sul valore totale) nella classe d'età 0-44 anni è di 7.616,3 euro.

Outlier di costo sono presenti sostanzialmente in tutte le classi d'età e sia fra gli utilizzatori di AVK che di NAO, ma l'effetto è particolarmente evidente nella classe <45 anni utilizzatori di NAO anche per il piccolo numero di soggetti totali (n. 537). Oltre che dall'età dei pazienti i costi dipendono dalla coesistenza di altre patologie che possono complicare il quadro clinico richiedendo specifici trattamenti e cure. La Tabella 46 presenta i costi per classi di comorbidità (nessuna, 1, 2, 3 o più)

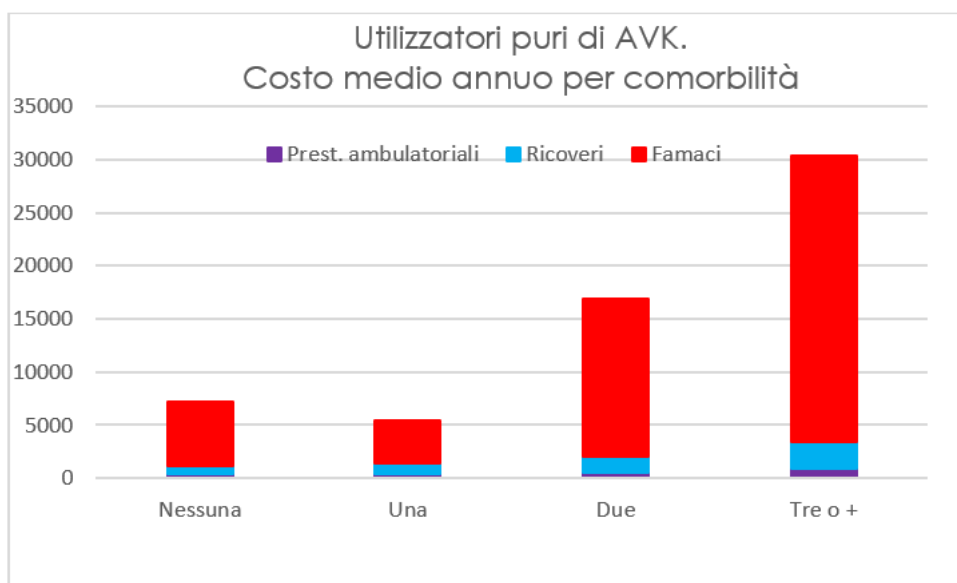
Tab. 47- Utilizzatori puri di AVK, di NAO e entrambi: costo medio annuo e deviazione standard per voci di spesa e categorie di comorbidità.

Comorbidità	Nessuna		Una		Due		Tre o+	
	Media	DS	Media	DS	Media	DS	Media	DS
AVK								
Categoria di costo /n.pz 416								
Prest. ambulatoriali	355,3	349,9	388,4	391,3	588,6	1054,2	966,0	2115,7
Ricoveri	764,4	2750,1	968,5	2949,9	1469,3	344,3	2397,2	4524,6
Farmaci	6071,9	73338,9	4120,1	71763,9	14874,8	175071,3	27000,9	313597,1
Totale	7190,1	73474,3	5476,9	71926,9	16932,8	175143,1	30364,1	313772,8
NAO								
Prest. ambulatoriali	1280	7287	515,8	410,2	444,6	667,5	570,9	834,0
Ricoveri	277	350,2	795,2	1995,9	1119,2	2584,2	1647,7	3343,1
Farmaci	712,3	2097,2	4494,0	90416,5	19863,6	397694,1	15042,2	140183,1
Totale	2126,4	20830,1	5604,9	90541,4	21427,5	397790,7	17260,8	140574,3
Totale	1696	10085	10851	9012	9012	9012	9012	9012
Prest. ambulatoriali	295,8	351,6	335,9	406,3	488,9	809,1	713,2	1446,8
Ricoveri	725	2274,0	843,3	2301,7	1226,9	2881,2	1917,8	3827,9
Farmaci	3094,1	40585,4	4390,2	85646,3	18329,9	344902,8	19350,9	219155,1
Totale	4115	40745,8	5569,4	85779,3	20045,6	344989,7	21981,9	219420,9

Complessivamente i costi medi annui aumentano da 4115 euro per chi non ha nessuna comorbidità a 5569 per chi ne ha una, a 20.046 a chi ne ha due fino a 21.982 per chi ne ha tre o più.

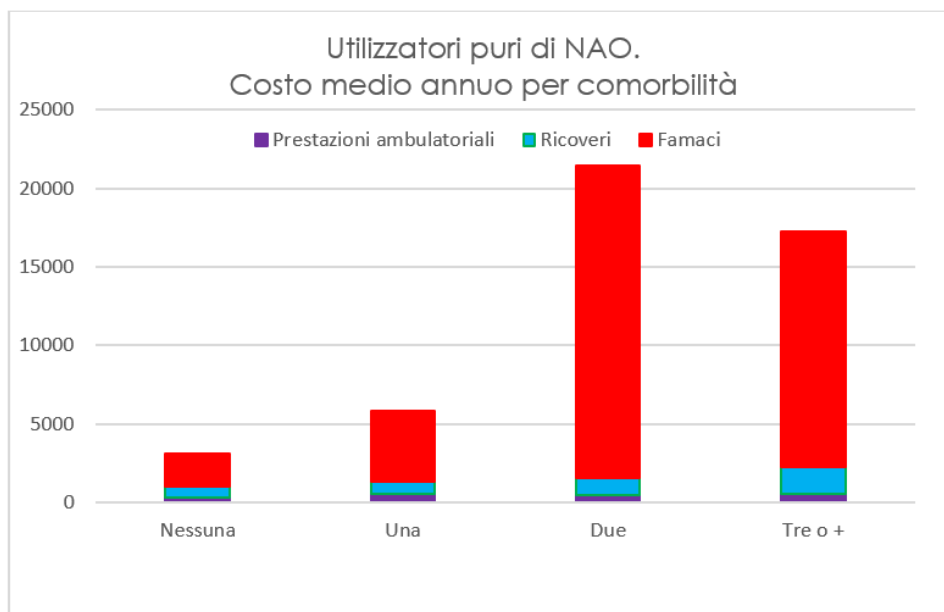
Fra gli utilizzatori puri di AVK, Figura 16, il costo medio annuo, sempre sostenuto in gran parte dai costi dei farmaci, ha il valore minore per i pazienti con 1 comorbidità (5.477euro), sale a quasi 17.000 per chi ne ha due e a oltre 30.000 per i pazienti nella classe tre o più comorbidità.

Nella **Figura 16** i costi medi annui per comorbidità sono presentati per gli utilizzatori puri di AVK.



Tra gli utilizzatori di NAO, Figura 17, i soggetti senza comorbidità hanno i costi inferiori (3115 euro/anno), seguito da quelli con una comorbidità (5.605 euro) e dalle classe 3+ comorbidità che ha valori superiori ai 17.000 euro/anno, i costi medi maggiori sono nella classe dei pazienti con due comorbidità (21.428 euro/anno).

Nella **Figura 17** i costi medi annui per comorbidità sono presentati per gli utilizzatori puri di NAO.



I costi sono tendenzialmente superiori per i pazienti trattati con AVK rispetto ai NAO per chi non ha comorbidità (7.593 vs 3129; t test $p=0.076$) e in particolare nella categoria 3 o più comorbidità (30.364 vs. 17.261; $p=0.0065$), mentre i costi sono simili fra i due gruppi nella categoria una (5.477 vs 5.605; $p=0.95$) e due comorbidità (16.932 vs 21.427; $p=0.53$).

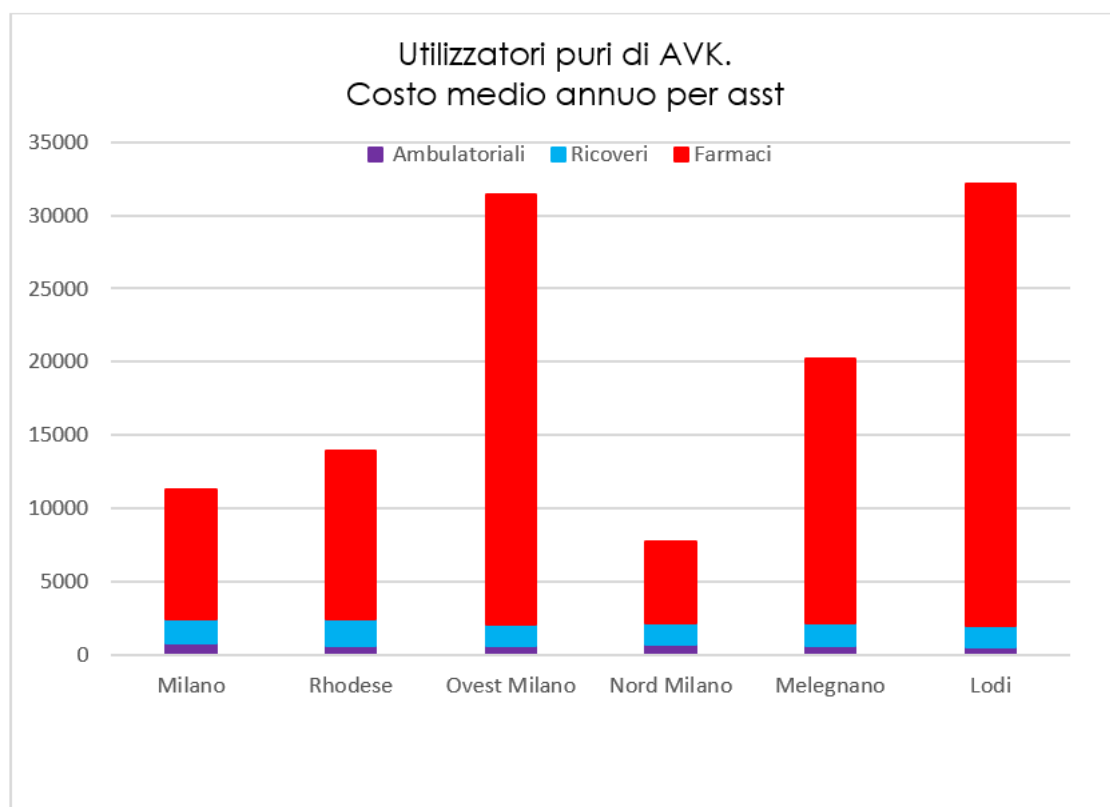
In sintesi, fra i 9.797 pazienti trattati con AVK la proporzione di coloro che hanno 2 o più comorbidità (67%) è superiore rispetto a quanto si osserva fra i 21.847 pazienti trattati con NAO (61%; Pearson $\chi^2(1) = 118.83$, $p<0.001$).

Nelle figure 18 e 19 i costi medi annui sono espressi, sia per gli utilizzatori puri AVK che NAO per Azienda Socio Sanitaria Territoriale.

Per gli utilizzatori di AVK i costi variano da 7.724 euro per l'asst Nord Milano a oltre 30.000 per Nord Milano e Lodi.

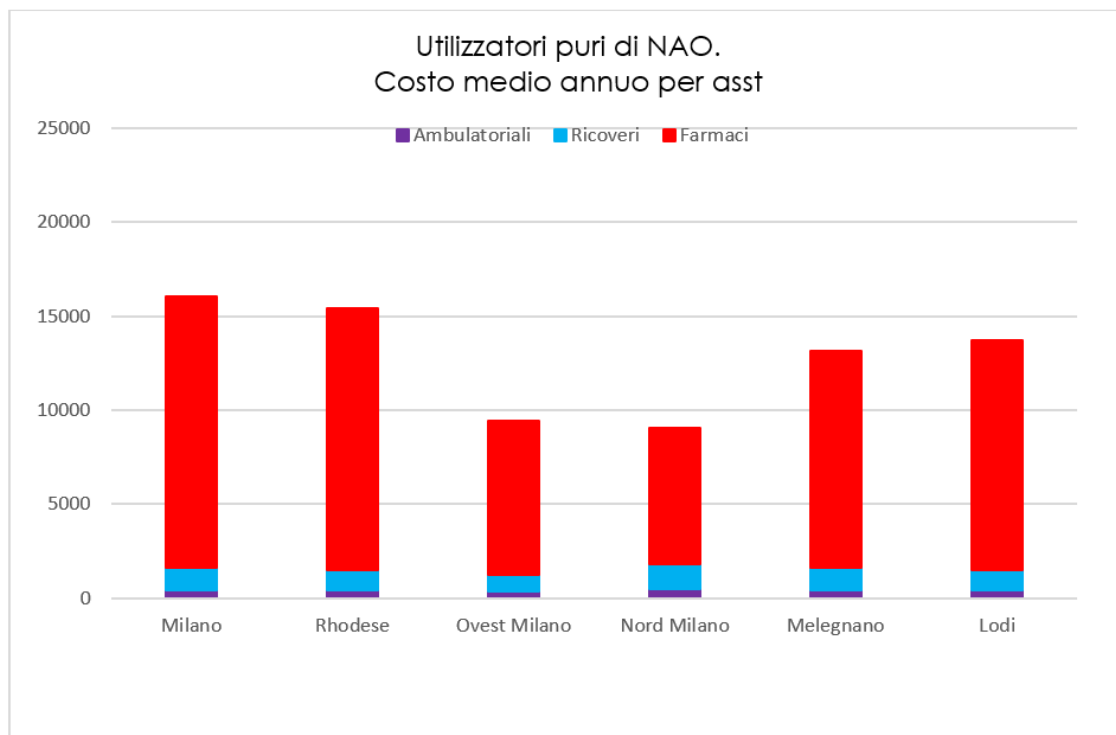
Tra i costi quelli farmacologici sono di gran lunga i più rilevanti.

Nella **Figura 18** i costi medi annui per asst sono presentati per gli utilizzatori puri di AVK.



Per quanto riguarda gli utilizzatori puri di NAO i costi medi appaiono relativamente più omogenei rispetto agli AVK, con valori variabili da circa 9.000 euro/anno/paziente nelle asst Nord e Ovest Milano ai 16.081 per la asst Milano.

Nella **Figura 19** i costi medi annui per asst sono presentati per gli utilizzatori puri di NAO.



Le differenze osservate nelle Asst, così come quelle per sesso ed età, possono essere legate ad una diversa composizione della popolazione con quote più rilevanti di soggetti per i quali si sono osservati costi maggiori (ad esempio utilizzatori di AVK o NAO, oppure pazienti molto giovani, o una maggiore prevalenza di uomini, o, soprattutto, una maggiore presenza di comorbidità).

Allo scopo di valutare l'effetto al netto di queste variabili è stata condotta una regressione lineare che ha valutato l'effetto combinato sul costo medio annuo del tipo di farmaco utilizzato (AVK vs NAO), del genere, della classe d'età, della classe di comorbidità e della Asst, considerando anche la probabilità di essere assegnati al trattamento NAO rispetto a quello con AVK tramite l'inclusione dei blocchi di propensity score, Tabella 48.

Tab. 48 - Costo medio per trattamento (AVK vs NAO) e covariate (e propensity score) valutato in un modello di multivariato di regressione. Per ogni variabile il costo è espresso rispetto alla classe di riferimento.

Terapia		p
AVK	Riferimento	
NAO	-2168.9	0.49
Genere		
Femminile	Riferimento	
Maschile	-319.9	0.92
Classe d'età		
0-44	+35262.9	<0.001
45-54	+17586.0	0.016
55-64	+19169.4	0.001
65-74	+10253.1	0.011
75+	Riferimento	
Comorbidità		
Nessuna	Riferimento	
Una	+2727.7	0.68
Due	+17945.3	0.009
Tre o +	+31465.4	<0.001
Asst		
Milano	Riferimento	
Rhodese	+11864.1	0.049
Ovest Milano	+14172.3	0.02
Nord Milano	+6211.9	0.36
Melegnano	+12553.4	0.031
Lodi	+20072.0	0.005

A parità delle altre variabili i costi totali annui non differiscono significativamente fra utilizzatori puri di AVK e NAO, né fra uomini e donne, mentre crescono al decrescere delle età rispetto alla classe degli ultra 75enni. Inoltre i costi medi sono più elevati in chi ha due comorbidità (+17.318 euro) e in chi ne ha 3 o più (+30505) rispetto a chi non ne ha nessuna. Infine, rispetto alla asst Milano, si osservano costi medi più elevati nelle asst Rhodese (+11864), Ovest Milano (+14.172), Melegnano (+12.553) e Lodi (+20.072).

Bibliografia

- Andersson T1, Magnuson A, Bryngelsson IL, Frøbert O, Henriksson KM, Edvardsson N, Poçi D. All-cause mortality in 272,186 patients hospitalized with incident atrial fibrillation 1995-2008: a Swedish nationwide long-term case-control study. *Eur Heart J.* 2013 Apr;34(14):1061-7. doi: 10.1093/eurheartj/ehs469.2019 Feb;2(Suppl 1): S6-S16.
- Andreano, A., Rebora, P., Valsecchi, M. G. & Russo, A. G. Adherence to guidelines and breast cancer patients survival: a population-based cohort study analyzed with a causal inference approach. *Breast Cancer Res. Treat.* 164, 119–131 (2017).
- Burnett AE, Mahan CE, Vazquez SR, Oertel LB, Garcia DA, Ansell J. Guidance for the practical management of the direct oral anticoagulants (DOACs) in VTE treatment. *J Thromb Thrombolysis.* 2016 Jan;41(1):206-32. doi: 10.1007/s11239-015-1310-7.
- Censi F, Donati G, Calcagnini G, Mattei E, Gargaro A, Biancalana G, Capucci A, Puglisi A. Fibrillazione atriale: tecnologie a supporto della strategia pill-in-the-pocket. 2014, ii, 36 p. Rapporti ISTISAN 14/15
- Cîmpan PL, Chira RI, Mocan M, Anton FP, Farcaş AD. Oral Anticoagulant Therapy-When Art Meets Science. *J Clin Med.* 2019 Oct 21;8(10). pii: E1747. doi: 10.3390/jcm8101747.
- Connolly SJ, Ezekowitz MD, Wallentin L, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2009; 361:1139–51.
- Crocetti E, Caldarella A, Massi D, Sacchetti C, Amunni G, Borgognoni L. Indicators of the standard of care for melanoma: Tuscany data. *Melanoma Res.* 2013 Aug;23(4):283-9.
- Ferri N, Corsini A. Nuovi anticoagulanti orali: considerazioni di farmacologia clinica. *G Ital Cardiol* 2015;16(11 Suppl 1):3S-16S
- Giugliano RP, Ruff CT, Braunwald E, et al. Edoxaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2013; 369: 2093–104.
- Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ, et al. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2011; 365:981–92.
- Heeringa J1, van der Kuip DA, Hofman A, Kors JA, van Herpen G, Stricker BH, Stijnen T, Lip GY, Witteman JC. Prevalence, incidence and lifetime risk of atrial fibrillation: the Rotterdam study. *Eur Heart J.* 2006 Apr;27(8):949-53.
- Istituto Nazionale di Statistica. demo.istat.it

- Kim MH, Johnston SS, Chu BC, Dalal MR, Schulman KL. Estimation of total incremental health care costs in patients with atrial fibrillation in the United States. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2011 May;4(3):313-20. doi: 10.1161/CIRCOUTCOMES.110.958165.
- Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, Ahlsson A, Atar D, Casadei B, Castella M, Diener HC, Heidbuchel H, Hendriks J, Hindricks G, Manolis AS, Oldgren J, Popescu BA, Schotten U, Van Putte B, Vardas P, Agewall S, Camm J, Baron Esquivias G, Budts W, Caceris S, Casselman F, Coca A, De Caterina R, Deffereos S, Dobrev D, Ferro JM, Filippatos G, Fitzsimons D, Gorenek B, Guenoun M, Hohnloser SH, Kolh P, Lip GY, Manolis A, McMurray J, Ponikowski P, Rosenhek R, Ruschitzka F, Savelieva I, Sharma S, Suwalski P, Tamargo JL, Taylor CJ, Van Gelder IC, Voors AA, Windecker S, Zamorano JL, Zeppenfeld K. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Europace*. 2016 Nov;18(11):1609-1678.
- Nardi F, Gulizia MM, Colivicchi F, Abrignani MG, Di Fusco SA, Di Lenarda A, Di Tano G, Moschini L, Riccio C, Verdecchia P, Enea I. Position paper ANMCO: I nuovi anticoagulanti orali nella prevenzione del tromboembolismo nella fibrillazione atriale: scenari clinici e prospettive future. *G Ital Cardiol* 2016;17(9 Suppl 1):3S-28S
- Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, et al. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2011; 365:883–91.
- Regione Lombardia. Governo della domanda: avvio della presa in carico di pazienti cronici e fragili. determinazioni in attuazione dell'art. 9 della legge n. 23/2015. (2017).
- Regione Lombardia. Modalità di avvio del percorso di presa in carico del paziente cronico e/o fragile in attuazione della dgr n. x/6551 del 04/05/2017. (2017).
- Rubin, H. R., Pronovost, P. & Diette, G. B. Methodology Matters. From a process of care to a measure: the development and testing of a quality indicator. *Int. J. Qual. Health Care* 13, 489–496 (2001).
- Russo, A. et al. Indicatori per il monitoraggio dei percorsi diagnostico-terapeutici del tumore della mammella. *Epidemiol Prev* 38, 16–28 (2014).
- Steffel J, Verhamme P, Potpara TS, Albaladejo P, Antz M, Desteghe L, Haeusler KG, Oldgren J, Reinecke H, Roldan-Schilling V, Rowell N, Sinnaeve P, Collins R, Camm AJ, Heidbüchel H. The 2018 European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation. *European Heart Journal* (2018) 39, 1330–1393



Jirō Yoshihara
frammento dell'opera "Circle", 1971