

Ablazione transcatetere nei pazienti ricoverati con diagnosi di fibrillazione atriale: real-world evidence da database amministrativi sanitari italiani

SILVIA CALABRIA¹, CARLO PICCINNI¹, GIULIA RONCONI¹, LETIZIA DONDI¹, ANTONELLA PEDRINI¹, ALICE ADDESI², IMMACOLATA ESPOSITO², GIANFRANCO GENSINI³, NELLO MARTINI¹

¹Fondazione ReS (Ricerca e Salute), Casalecchio di Reno (Bologna); ²Drugs and Health, Roma; ³Direttore Scientifico MultiMedica, Milano.

Pervenuto il 19 aprile 2021. Accettato il 27 luglio 2021.

Riassunto. Introduzione. L'ablazione transcatetere (AT) è indicata nella fibrillazione atriale (FA) sintomatica parossistica/persistente in alternativa agli antiaritmici dopo fallimento o intolleranza, oppure in prima linea in casi limitati. Questo studio ha descritto i pazienti con FA sottoposti ad AT e non, dal punto di vista del Servizio Sanitario Nazionale (SSN). **Metodi.** Dai dati amministrativi sanitari del database ReS (Ricerca e Salute), tra il 2016 e il 2017 i pazienti con diagnosi principale/secondaria di FA (data indice) sono stati suddivisi in due coorti per presenza/assenza di AT nella stessa scheda di dimissione ospedaliera. Queste sono state caratterizzate per genere, età e comorbidità. In termini di consumi (DDD) di antiaritmici, anticoagulanti, antiaggreganti e antipertensivi, le ospedalizzazioni per FA, ictus emorragico/emorragie intracraniche, ictus ischemico/attacco ischemico transitorio, sanguinamenti maggiori extracranici e scompenso cardiaco, le prestazioni specialistiche ambulatoriali erogate e i costi assistenziali a carico del SSN sono stati valutati nel periodo di osservazione. **Risultati.** Dei più di 5 milioni di abitanti nel database ReS per il 2016-2017, 33.940 sono stati ricoverati per FA, di cui 990 (2,9%) sottoposti ad AT nello stesso ricovero indice (32.950 senza AT). La coorte con AT è maggiormente maschile (66,8%; 48,5% senza AT), di età media ($\pm$ SD) 65 ± 12 (78 ± 11 senza AT) e in prevalenza con una comorbidità nel pregresso (≥ 3 nei pazienti senza AT). I betabloccanti sono stati i farmaci più prescritti a entrambe le coorti in tutto il periodo di osservazione, seguiti da antiaritmici ai pazienti con AT e dagli anticoagulanti orali diretti a quelli senza AT. Il 29,7% dei pazienti con AT è stato ricoverato per cause cardiovascolari di interesse nell'anno pregresso (7,4% senza AT) e il 93,4% nel primo di follow-up (29,7% senza AT). L'80-90% delle coorti si è affidato alla specialistica ambulatoriale: elettrocardiogramma e visita cardiologica al 62,5% e 31,1% della coorte con AT (39,5% e 13% senza AT) nel primo anno di follow-up. In media, il SSN ha speso per paziente di entrambe le coorti circa € 4000 nel pregresso e € 10.000 nel primo anno di follow-up, mentre poco più € 3000 e di € 4000 per quelli con e senza AT nel secondo anno. Almeno il 50% della spesa è stata determinata dalle ospedalizzazioni, seguite da farmaceutica e specialistica ambulatoriale. **Conclusioni.** Questo studio conferma un monitoraggio subottimale post-AT.

Catheter ablation in hospitalized patients diagnosed with atrial fibrillation: real-world evidence from Italian health administrative databases.

Summary. Background. Catheter ablation (CA) is recommended for treating paroxysmal/persistent atrial fibrillation (AF) as an alternative to antiarrhythmic drugs after failure or intolerance, or as first-line in limited cases. This study has described patients affected by AF and treated or not with CA, from the perspective of the Italian National Healthcare System (INHS). **Methods.** From the healthcare administrative data collected in the ReS (Ricerca e Salute) database, from 2016 to 2017, patients with main/secondary diagnosis of AF (index date) were split into two cohorts by presence/absence of CA procedure in the same hospital discharge form. The cohorts were characterized by gender, age, comorbidities. Consumptions (DDD) of antiarrhythmic, anticoagulant, antiplatelet and antihypertensive drugs, hospitalizations for AF, hemorrhagic stroke/intracranial hemorrhage, ischemic stroke/transient ischemic attack, extra cranial major bleeding and heart failure, outpatient specialist care and healthcare costs paid by the INHS were assessed. **Results.** Out of >5 million inhabitants in 2016-2017, 33,940 patients were hospitalized with a diagnosis of AF, 990 (2.9%) were treated with CA in the same hospitalization (32,950 without CA). Patients with CA were mostly males (66.8%; 48.5% without CA). On average, they were aged ($\pm$ SD) 65 ± 12 (78 ± 11 without CA) and affected by one comorbidity (≥ 3 in patients without CA). During the observational period, beta-blockers were the most prescribed to both cohorts, followed by antiarrhythmic drugs to patients with CA and by direct oral anticoagulants to those without. The 29.7% of subjects with CA were hospitalized due to relevant cardiovascular diagnoses during the previous year (7.4% without CA) and 93.4% in the first follow-up year (29.7% without CA). The 80-90% of cohorts resorted to the outpatient specialist care. Electrocardiograms and the cardiology visits were performed to the 62.5% and 31.1% of the cohort with CA (39.5% and 13% without CA) in the first follow-up year. On average, the INHS spent about € 4000 in the previous year and around € 10,000 in the first follow-up year per patient of both cohorts, while around € 3000 and € 4000 for a patient respectively with and without CA. At least half of the total costs were due to hospitalizations, followed by pharmaceuticals and outpatient specialist care. **Conclusions.** This study confirms a post-CA suboptimal monitoring.

Parole chiave. Ablazione transcatetere, big data, consumo risorse sanitarie, costi sanitari, fibrillazione atriale, Servizio Sanitario Nazionale.

Key words. Atrial fibrillation, big data, catheter ablation, healthcare expenditure, Healthcare National System, healthcare resource consumption.

Introduzione e obiettivi

L'ablazione transcatetere (AT) è una procedura specificamente identificata dalle linee guida come trattamento della fibrillazione atriale (FA) sintomatica parossistica o persistente dopo fallimento delle terapie antiaritmiche o intolleranza a esse, oppure come prima linea in casi selezionati anche non sintomatici¹. Sebbene sia risultata più efficace dei farmaci antiaritmici nel controllo del ritmo, esiste una quota di pazienti che presenta ricadute a seguito di AT². Inoltre, è una procedura elettrofisiologica invasiva complessa, dunque con un tasso di complicanze maggiore rispetto all'ablazione effettuata per altri tipi di aritmie^{3,4}. Agli aspetti ai quali la ricerca medica nel campo della FA non ha ancora dato una risposta si aggiungono la gestione e il monitoraggio post-procedurale non del tutto ottimali dei pazienti sottoposti ad AT, mentre le linee guida più recenti sollevano la necessità di un percorso integrato del paziente¹. Infatti, si è notata, per esempio, una tendenza a ritardare l'intervento di AT nei casi in cui la FA si verifichi da meno di 2 anni², ma si sono evidenziate anche basse percentuali di persone che hanno ricevuto un rigoroso follow-up clinico o un semplice monitoraggio specifico dell'aritmia a solo un anno dalla procedura di AT^{5,6}, oltre a una bassa aderenza alle raccomandazioni sulla terapia anticoagulante⁶. Durante i 20 anni dalla prima autorizzazione al trattamento della FA con AT, diversi studi clinici ne hanno dimostrato il grado di efficacia e sicurezza, definendo il posizionamento dell'AT nel percorso terapeutico della popolazione con FA¹. Tuttavia, ancora oggi pochi studi di real-world evidence (RWE) ne hanno verificato il ruolo in condizioni non controllate e il relativo impatto sul Servizio Sanitario Nazionale (SSN). Di conseguenza, molte scelte vengono rimandate alla competenza e all'esperienza del professionista nella pratica clinica quotidiana. Inoltre, i pazienti coinvolti nelle sperimentazioni sono palesemente non rappresentativi della popolazione reale⁶⁻⁸, sulla quale pesa già una forte eterogeneità di gestione post-AT documentata a livello sia internazionale⁶ sia nazionale^{3,4,9}. Dunque l'assenza di percorsi condivisi sulla gestione del paziente con FA sottoposto ad AT sta portando a una sempre maggiore richiesta di analisi e di dati provenienti dal mondo reale⁶.

Questa analisi di dati amministrativi sanitari si è posta l'obiettivo di fornire una fotografia demografica e clinica dei pazienti ricoverati per FA trattati o meno con AT e del consumo di risorse sanitarie e dei relativi costi dal punto di vista del SSN.

Materiali e metodi

IL DATABASE ReS

Ricerca e Salute (ReS) è una Fondazione no profit il cui principale obiettivo è di creare strumenti utili alla politica sanitaria per la pianificazione e il monitoraggio, a differenti livelli e per diversi stakeholder, a partire dai

real-world data sanitari. Il database (DB) ReS si compone degli stessi dati amministrativi sanitari che diverse autorità sanitarie locali o regionali distribuite in Italia inviano periodicamente al Ministero della Salute e che, sulla base di specifici accordi, sono stati resi disponibili per il DB ReS. Secondo tali accordi, per le finalità istituzionali di ReS e in accordo alla normativa sulla privacy, i dati sono anonimizzati alla fonte e analizzati in forma aggregata, senza necessità di approvazione etica. Inoltre, anche le identità degli enti sanitari che hanno fornito i dati non sono presentabili in chiaro. Inoltre, la collaborazione con Cineca (Consorzio Interuniversitario) su conservazione e controlli del DB garantisce il rispetto degli standard internazionali di qualità e sicurezza. Il DB ReS è composto dai seguenti DB amministrativi sanitari: quello della farmaceutica consta di tutti i farmaci rimborsati dal SSN ed erogati alla popolazione dalle farmacie territoriali e ospedaliere ed è analizzabile mediante i codici ATC (Anatomical Therapeutic Classification), codici di autorizzazione all'immissione in commercio (AIC), dosaggio (in termini di posologia o DDD - Defined Daily Dose), numero di confezioni, data di spedizione delle ricette e codici esenzione presenti in ricetta; il DB delle schede di dimissione ospedaliera (SDO) permette di analizzare tutte le ospedalizzazioni nelle strutture pubbliche o convenzionate, tramite i codici ICD9-CM (International Classification of Diseases 9th version - traduzione italiana del 2007) che codificano per tutte le diagnosi principali e secondarie e per tutte le procedure svolte all'ammissione e per tutta la durata della degenza; il DB delle prestazioni specialistiche ambulatoriali contiene le visite specialistiche, le procedure diagnostiche e i test invasivi e non che sono offerti all'interno di strutture pubbliche o convenzionate e codificati sulla base del Nomenclatore nazionale in vigore; il DB dell'anagrafica da cui si ricavano i dati demografici opportunamente anonimizzati alla fonte e i codici di esenzione per patologie croniche. Dai DB amministrativi è, inoltre, possibile determinare il costo diretto sostenuto dal SSN per l'assistenza sanitaria specifica. A ogni singolo paziente è associato un codice anonimo univoco che permette il record linkage tra i DB e sul quale si basano gli algoritmi di analisi.

SELEZIONE DELLA COORTE

A partire dal DB ReS, nel biennio 2016-2017 sono stati individuati i pazienti ospedalizzati almeno una volta e la cui SDO conteneva una diagnosi principale o secondaria di FA (codice ICD9-CM 427.3x). Questi sono stati divisi in due coorti sulla base della presenza o meno nella stessa SDO della procedura di AT (codice ICD9-CM 37.34). La diagnosi di FA meno recente è stata considerata la data indice.

CARATTERISTICHE EPIDEMIOLOGICHE E CLINICHE

Le due coorti sono state descritte alla data indice in termini di genere ed età. L'analisi dell'anno pregres-

so ha permesso di individuare la prevalenza delle seguenti patologie concomitanti (tabella 1 supplementare per i criteri*): ipertensione arteriosa, diabete, depressione, coronaropatie, scompenso cardiaco, epatopatie, patologia cronica del rene, malattie polmonari croniche e neoplasie.

ANALISI DEL CONSUMO DI RISORSE SANITARIE E DEI COSTI

Al fine di permettere un'analisi dettagliata dell'impatto sul SSN, per ciascuna coorte è stato valutato l'impiego di risorse in termini di accessi effettuati per singolo flusso amministrativo e di costi. Tutte le analisi sono state condotte nell'anno pregresso e nel biennio di follow-up, sui pazienti "analizzabili". Questi, in assenza di un registro di mortalità, sono stati confermati dalla presenza di almeno un'erogazione di assistenza sanitaria da parte del SSN entro la fine dell'anno di osservazione. Infatti, nel secondo anno di follow-up, i risultati sono mostrati per singolo anno di osservazione. I trattamenti farmacologici sono stati valutati come consumo (DDD) di: antagonisti della vitamina K (AVK) (B01AA); antiaggreganti piastrinici, esclusa eparina (B01AC); anticoagulanti orali diretti (DOA) (B01AE07 - dabigatran, B01AF01 - rivaroxaban, B01AF02 - apixaban, B01AF03 - edoxaban); beta-bloccanti (C07); antiaritmici (C01B); calcio-antagonisti selettivi con effetto cardiaco diretto (C08D); glicosidi digitalici (C01A). Separatamente è stato valutato il consumo delle classi terapeutiche non comprese nei precedenti codici ATC. I ricoveri ospedalieri con diagnosi principali degli eventi di interesse FA, ictus emorragico/emorragie intracraniche, ictus ischemico/attacco ischemico transitorio (TIA), sanguinamenti maggiori extracranici e scompenso cardiaco (tabella 2 supplementare per i criteri*) e quelli con diagnosi principali per altre cause sono stati valutati come percentuale di pazienti ospedalizzati. La specialistica ambulatoriale è stata analizzata come percentuale di pazienti che ne hanno usufruito. I costi assistenziali generati dal consumo di risorse sanitarie a carico del SSN sono stati valutati in termini di spesa media pro capite delle singole voci di costo e dell'integrazione di queste con relativo peso percentuale sul costo complessivo. In particolare, la spesa farmaceutica è stata desunta dalla spesa lorda convenzionata e valorizzata al prezzo ospedaliero reale comprensivo di IVA per le distribuzioni diretta e per conto, mentre la spesa per l'assistenza specialistica ambulatoriale e quella ospedaliera dai tariffari nazionale e dei DRG in vigore.

ANALISI STATISTICHE

L'analisi dei dati amministrativi sanitari, ovvero di numerosità molto grandi, permette di assumere che

minime differenze tra queste siano considerabili statisticamente significative per il livello convenzionale ($p < 0,05$), anche in assenza di una plausibile significatività clinica corrispondente. È stato, comunque, svolto un test t di Student, per confrontare i valori medi di genere, età e comorbidità e le differenze sono state considerate significative con $p < 0,05$.

Risultati

A partire da più di 5 milioni di abitanti del DB ReS, nel biennio 2016-2017 sono state individuate 33.940 persone con diagnosi principale o secondaria di FA (prevalenza 329x100.000 nel 2016 e 359x100.000 nel 2017), di cui 990 (2,9%) sono state sottoposte alla procedura di AT durante lo stesso ricovero. Nello specifico, 73 e 114 persone per milione di abitanti del DB ReS sono state sottoposte ad AT per FA, rispettivamente nel 2016 e 2017. I pazienti trattati con AT sono risultati maggiormente di genere maschile e di età media più giovane di coloro senza AT ($p < 0,001$) (tabella 1). Oltre la metà dei pazienti senza AT presentava 3 o più comorbidità nel pregresso contro il 22,3% di quelli trattati ($p < 0,001$), che ne mostravano una sola in una elevata percentuale di casi (tabella 1). Per entrambe le coorti, più dell'85% rispondeva ai criteri dell'ipertensione arteriosa, seguita da malattie polmonari croniche e scompenso cardiaco.

Le analisi nel secondo anno di follow-up sono state svolte su 987 pazienti sottoposti ad AT e 32.016 senza AT.

TRATTAMENTI FARMACOLOGICI DI INTERESSE

Tra i farmaci per il controllo del ritmo cardiaco, i beta-bloccanti sono stati i più erogati a entrambe le coorti e in tutti gli anni di osservazione, raggiungendo un picco nel primo anno di follow-up: 68,7% e 63% dei pazienti con AT e senza AT, rispettivamente (figura 2a e 2b). Gli antiaritmici di classe I e III (ATC C01B) sono stati i secondi più prescritti alla coorte con AT, ma con una riduzione di quasi il 20% dal pregresso a due anni post-ablazione (figura 2a), mentre sono stati dispensati a meno di un quarto della coorte senza AT (figura 2b). Tra gli antitrombotici, per tutto il periodo osservato, gli anticoagulanti hanno registrato elevati volumi prescrittivi tra i pazienti ablati (figura 2a), mentre gli antiaggreganti erano prescritti più frequentemente alle persone non sottoposte ad ablazione (figura 2b). I consumi maggiori (200-300 DDD per paziente trattato) si sono evidenziati per i DOA e per gli antiaggreganti piastrinici, in entrambe le coorti e per tutti gli anni analizzati. Gli altri farmaci cardiovascolari sono stati erogati ad almeno il 78% delle coorti in tutto il periodo di osservazione, soprattutto diuretici, ipolipemizzanti e antitrombotici (esclusi i farmaci di interesse) per entrambe le coorti nel pregresso e nel primo anno di follow-up. Nel secondo anno è aumentata la prescrizione di risparmiatori di potassio per i pazienti senza AT. Le terapie non cardiovascolari sono state erogate ad almeno l'82% delle due coorti.

* Il materiale supplementare è disponibile online, sul sito www.recentiprogredi.it

Tabella 1. Caratteristiche demografiche alla data indice e comorbilità nell'anno pregresso dei pazienti con fibrillazione atriale (FA), sottoposti o meno ad ablazione transcatetere (AT).

	Pazienti FA con AT (n=990)	Pazienti FA senza AT (n=32.950)
Caratteristiche demografiche		
Genere [n (%)]		
Femmine	329 (33,2)	16.957 (51,5)
Maschi	661 (66,8)	15.993 (48,5)
Fasce d'età [n (%)]		
<40	27 (2,7)	197 (0,6)
40-49	67 (6,8)	444 (1,3)
50-59	210 (21,2)	1328 (4,0)
60-69	319 (32,2)	4045 (12,3)
70-79	260 (26,3)	9806 (29,8)
≥80	107 (10,8)	17.130 (52,0)
Età media (±DS)	65±12	78±11
Comorbilità [n (%)]		
0 comorbilità	114 (11,5)	1187 (3,6)
1 comorbilità	40 (4,1)	6080 (18,5)
2 comorbilità	248 (25,1)	8849 (26,9)
≥3 comorbilità	221 (22,3)	16.834 (51,1)
Ipertensione arteriosa	839 (84,7)	29.841 (90,6)
Diabete	164 (16,6)	9536 (28,9)
Depressione	115 (11,6)	5698 (17,3)
Coronaropatie	125 (12,6)	6918 (21,0)
Scompenso cardiaco	166 (16,8)	11.993 (36,4)
Epatopatie	18 (1,8)	1430 (4,3)
Patologia cronica del rene	66 (6,7)	5140 (15,6)
Malattie polmonari croniche	156 (15,8)	12.127 (36,8)
Neoplasia	76 (7,7)	4647 (14,1)
p<0,001 tra pazienti FA con AT e pazienti FA senza AT per tutte le variabili, tranne per "ipertensione arteriosa"		

Legenda: AT= ablazione transcatetere; FA= fibrillazione atriale.

OSPEDALIZZAZIONI

Il 29,7% e il 93,4% dei pazienti con AT, mentre il 7,4% e il 29,7% di quelli senza AT sono stati ricoverati per almeno un evento di interesse, rispettivamente nell'anno pregresso e primo di follow-up (tabella 2). L'elevata percentuale di pazienti ricoverati nel primo anno di follow-up è maggiore di quella dell'anno precedente, poiché è inclusa anche la data indice per tutti quei pazienti individuati dalla diagnosi principale di FA. Sono stati ricoverati per altre cause il 23% di entrambe le coorti nel pregresso e tra il 20% e il 24% nel secondo an-

no di follow-up, mentre il 26,4% dei pazienti con AT e l'88,0% di quelli senza nel primo anno di follow-up. Per i pazienti ablati, la causa maggiore di ricovero in tutti i periodi è stata "aritmia cardiaca", mentre "altre malattie del polmone" per gli altri (tabelle 3 e 4 supplementari*).

PRESTAZIONI SPECIALISTICHE

Almeno il 92% delle coorti ha ricevuto una prestazione specialistica ambulatoriale nell'anno pregresso e nel primo anno di follow-up, scendendo all'81% dei

Tabella 2. Pazienti ricoverati con diagnosi di FA sottoposti ($n=990$) e non ($n=32.950$) ad AT ospedalizzati per eventi di interesse (diagnosi principale di fibrillazione atriale, scompenso cardiaco, TIA, ictus emorragico/emorragie intracraniche, sanguinamenti maggiori extracranici) nell'anno pregresso, nel primo e nel secondo di follow-up rispetto alla data indice.

Eventi di interesse	Anno pregresso		Primo anno di follow-up		Secondo anno di follow-up	
	Ricoverati nella coorte con FA e AT N (%)	Ricoverati nella coorte con FA senza AT N (%)	Ricoverati nella coorte con FA e AT N (%)	Ricoverati nella coorte con FA senza AT N (%)	Ricoverati nella coorte con FA e AT N (%)	Ricoverati nella coorte con FA senza AT N (%)
Fibrillazione atriale	222 (22,4)	330 (1,0)	913 (92,2)*	6041 (18,3)*	57 (5,8)	470 (1,5)
Scompenso cardiaco	76 (7,7)	1504 (4,6)	38 (3,8)	3214 (9,8)	26 (2,6)	1945 (6,1)
Ictus ischemico/TIA	9 (0,9)	586 (1,8)	7 (0,7)	919 (2,8)	8 (0,8)	577 (1,8)
Ictus emorragico/emorragie intracraniche	1 (0,1)	63 (0,2)	3 (0,3)	122 (0,4)	1 (0,1)	59 (0,2)
Sanguinamenti maggiori extracranici	0 (0,0)	32 (0,1)	0 (0,0)	81 (0,2)	2 (0,2)	82 (0,3)
Almeno un evento di interesse	294 (29,7)	2430 (7,4)	925 (93,4)	9789 (29,7)	90 (9,1)	3005 (9,4)

*comprende la diagnosi principale alla data indice.

Legenda: FA= fibrillazione atriale; AT= ablazione transcateretere; TIA= ictus/attacco ischemico transitorio.

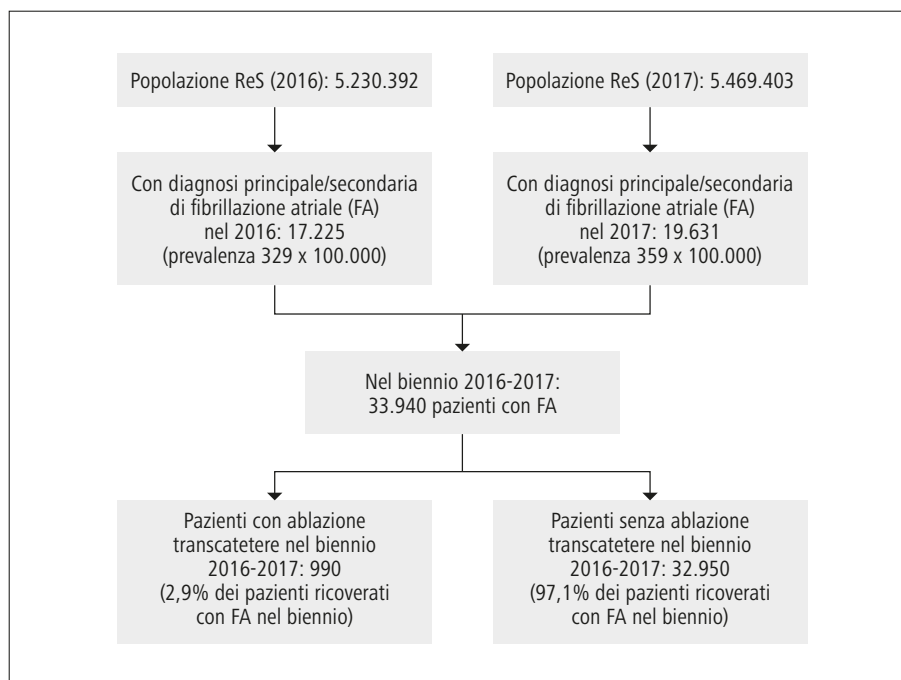


Figura 1. Flow chart di selezione dei pazienti con diagnosi principale o secondaria di fibrillazione atriale nel biennio 2016-2017 e individuazione dei pazienti trattati con ablazione transcateretere.

Legenda: FA= fibrillazione atriale; ReS= Fondazione Ricerca e Salute.

pazienti senza AT nel secondo anno. Alle persone sottoposte ad AT è stata effettuata una percentuale maggiore di elettrocardiogramma (ECG) (62,5%) e di viste cardiologiche (31,1%) nel primo anno di follow-up (39,5% e 13% della coorte senza AT).

COSTI ASSISTENZIALI INTEGRATI

Il SSN ha speso per ogni paziente di entrambe le coorti circa € 4000 nell'anno precedente la data

indice e sui € 10.000 nel primo anno di follow-up (tabella 3). Nel secondo anno, il SSN ha speso poco più di € 3000 per la coorte con AT e poco più di € 4000 per i pazienti non sottoposti a procedura. Per entrambe le coorti, almeno il 50% della spesa è stata determinata dalle ospedalizzazioni, soprattutto nel primo anno in cui è incluso il ricovero indice per FA che ha pesato per un 71% sui ricoveri della coorte con AT e per un 51% di quella senza AT. In ordine decrescente di costo medio pro capite, seguono la farmaceutica e la specialistica ambulatorio-

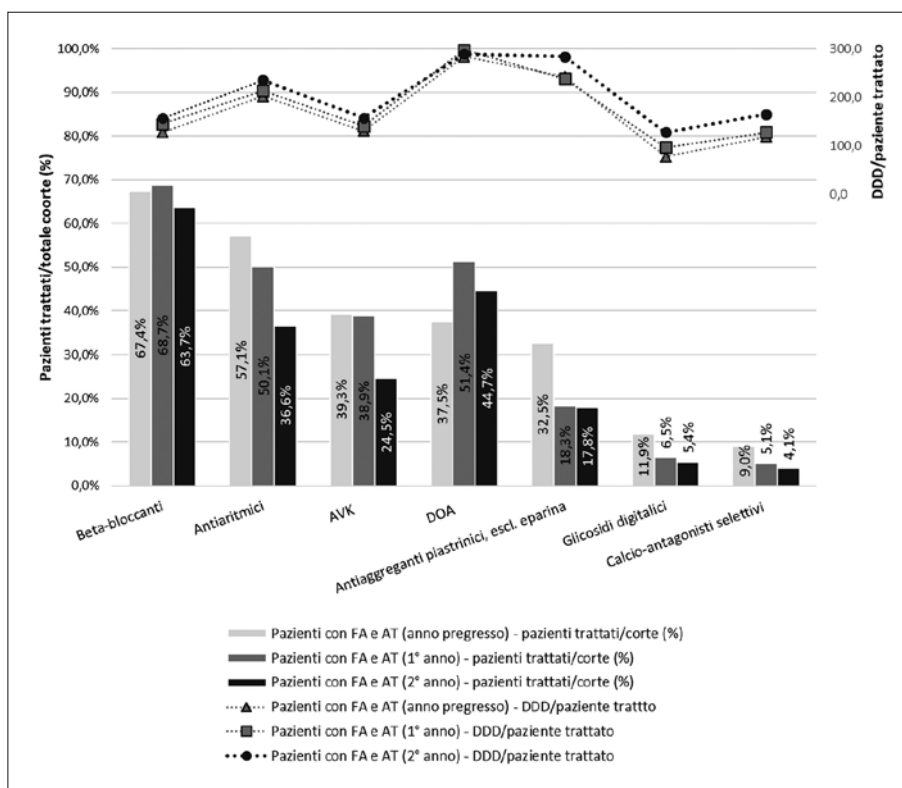


Figura 2a. Trattamenti farmacologici di interesse nei pazienti con diagnosi di fibrillazione atriale (FA) sottoposti ad ablazione transcateretere (AT): percentuale di trattamento e consumi medi annuali (DDD/paziente trattato), per anno di osservazione (pregresso, primo e secondo di follow-up).

Legenda: DDD= defined daily dose; AVK= antagonisti della vitamina K; DOA= anticoagulanti diretti.

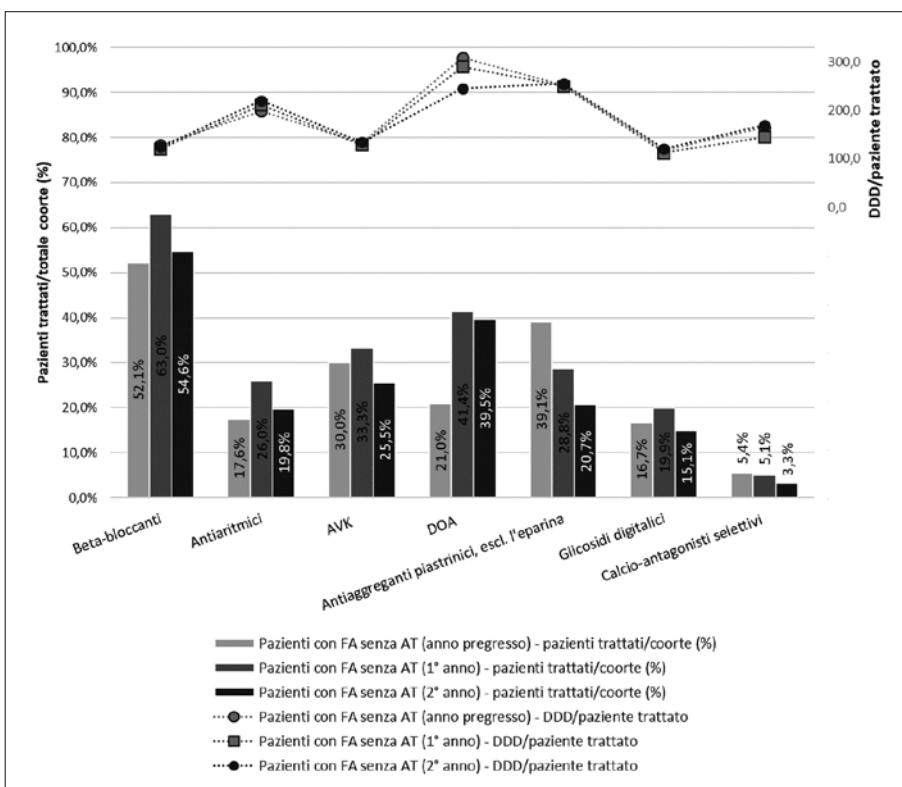


Figura 2b. Trattamenti farmacologici di interesse nei pazienti con diagnosi di fibrillazione atriale (FA) senza procedura di ablazione transcateretere (AT): percentuale di trattamento e consumi medi annuali (DDD/paziente trattato), per anno di osservazione (pregresso, primo e secondo di follow-up).

Legenda: DDD= defined daily dose; AVK= antagonisti della vitamina K; DOA= anticoagulanti diretti.

riale, soprattutto nel pregresso e nel secondo anno di follow-up. In particolare, la spesa dei pazienti trattati con AT è stata maggiormente influenzata dai trattamenti farmacologici di interesse, soprat-

tutto nel secondo anno, mentre i farmaci non cardiovascolari hanno determinato almeno il 56% di quella dei non sottoposti ad AT in tutti gli anni di osservazione.

Tabella 3. Costi assistenziali integrati dei pazienti ricoverati con diagnosi di fibrillazione atriale (FA) e sottoposti ($n=990$) e non ($n=32.950$) ad ablazione transcateretere (AT), nell'anno pregresso, nel primo e nel secondo di follow-up rispetto alla data indice.

Flusso amministrativo sanitario	Anno pregresso		Primo anno di follow-up		Secondo anno di follow-up	
	Spesa media (€) per paziente della coorte FA con AT (% spesa)	Spesa media (€) per paziente della coorte FA senza AT (% spesa)	Spesa media (€) per paziente della coorte FA con AT (% spesa)	Spesa media (€) per paziente della coorte FA senza AT (% spesa)	Spesa media (€) per paziente della coorte FA con AT (% spesa)	Spesa media (€) per paziente della coorte FA senza AT (% spesa)
Farmaceutica	1105 (25,3)	1514 (37,8)	1448 (14,7)	2042 (19,3)	1238 (37,8)	1693 (40,0)
per farmaci di interesse	394 (35,7)	248 (16,4)	586 (40,5)	494 (24,2)	534 (43,1)	458 (27,1)
per altri farmaci CV	292 (26,4)	289 (19,1)	264 (18,2)	405 (19,8)	237 (19,1)	261 (15,4)
per altri farmaci non CV	419 (37,9)	977 (64,5)	598 (41,3)	1144 (56,0)	468 (37,8)	974 (57,5)
Ospedalizzazioni	2833 (64,9)	1982 (49,5)	7996 (81,1)	7928 (75,1)	1638 (50,0)	2099 (49,6)
alla data indice	-	-	5688 (71,1)	4.058 (51,2)	-	-
per eventi di interesse	1098 (38,7)	321 (16,2)	708 (8,9)	758 (9,6)	471 (28,7)	439 (20,9)
per altre cause	1736 (61,3)	1660 (83,8)	1600 (20,0)	3112 (39,2)	1168 (71,3)	1660 (79,1)
Prestazioni specialistiche	424 (9,7)	508 (12,7)	418 (4,2)	585 (5,5)	401 (12,2)	441 (10,4)
Totale	4363 (100,0)	4003 (100,0)	9861 (100,0)	10.555 (100,0)	3277 (100,0)	4233 (100,0)

Legenda: FA= fibrillazione atriale; AT= ablazione transcateretere; CV= cardiovascolari.

Discussione

La coorte di pazienti ricoverati con diagnosi di FA per gli anni 2016 (3,3 x1000) e 2017 (3,6 x1000) è in linea con quanto già emerso in un recente studio che aveva individuato dal 2012 al 2015 circa 4 pazienti ricoverati per FA ogni 1000 abitanti¹⁰. Di questi, il 2,9% è stato sottoposto ad AT nel biennio 2016-2017. A nostra conoscenza, questo studio è il primo di RWE in Italia sull'uso di AT nella FA in un vasto campione rappresentativo della popolazione italiana (la figura 1 supplementare mostra il confronto per fasce d'età*)¹¹. A oggi, non sembra esistere un approccio standardizzato pre-, peri- e post-procedurale. Solo 2 su 5 documenti prodotti per la definizione di percorsi diagnostico-terapeutici assistenziali (PDTA) regionali relativi alla FA⁹ annoverano l'AT tra le possibili alternative terapeutiche. L'analisi nasce, quindi, dal bisogno di maggiori dati real-world per sopperire a diverse criticità sollevate anche da alcune recenti pubblicazioni^{2,6,12,13} che pongono la necessità di raccomandazioni più precise, sia per categorie di pazienti da trattare, sia per la gestione peri- e post-procedurale. Infatti, la non rappresentatività negli studi clinici degli ultraottantenni, del genere femminile, delle persone con numerose comorbidità o in determinate condizioni socio-economiche di fatto esclude categorie di pazienti ad alto impatto sociale ed economico per i sistemi sanitari^{5,8,13-15}. La quasi assenza di risultati su tali categorie determina linee guida prive di raccomandazioni specifiche a loro dedicate, ma che si rifanno all'esperienza del gruppo di lavoro che le ha

generate, creando situazioni di forte eterogeneità di gestione e di monitoraggio post-procedurale^{5,6}. La coorte di pazienti sottoposti ad AT individuata da questa analisi ha un'età media più alta rispetto a quella dei partecipanti ad altri studi osservazionali^{2,6}, ma significativamente inferiore a quella dei soggetti non ablati¹⁵. L'analisi delle comorbidità ha mostrato che i pazienti con AT erano caratterizzati soprattutto da una sola patologia concomitante, mentre quelli non sottoposti ad AT da 3 o più, in modo significativo, apparendo in linea con le caratteristiche cliniche tipiche delle relative età medie. Sebbene alcune patologie concomitanti prese in considerazione possano risultare sottostimate, poiché i pazienti non medicalizzati o non ricoverati non vengono intercettati dai dati amministrativi sanitari, questo tipo di studi riesce a valutare la persona malata nel suo complesso, determinandone il reale impatto sul sistema sanitario. A conferma delle evidenze sulle caratteristiche cliniche di tali pazienti^{6,12,14,15}, le comorbidità nei pazienti con AT sono relativamente poco frequenti e, tra queste, ipertensione arteriosa, scompenso cardiaco e diabete hanno registrato le maggiori prevalenze, seguite dalle malattie polmonari croniche, annoverate tra i predittori di ricadute post-AT^{2,5}. I dati di consumo dei trattamenti farmacologici di interesse durante il primo anno successivo all'AT hanno evidenziato un leggero aumento dell'uso di betabloccanti e uno più sostanziale di DOA, al contempo una riduzione degli altri antiaritmici e degli antiaggreganti piastrinici. L'utilizzo di antiplastrinici in monoterapia non è supportato dalle linee guida per la prevenzione delle tromboembolie nella FA¹. È plausibile che l'elevato

uso nel primo anno di follow-up, che si riduce poi nel secondo, sia il riflesso della maggiore penetrazione di questa classe terapeutica nella comune pratica clinica. L'analisi delle ospedalizzazioni ha mostrato che all'interno della coorte sottoposta ad AT, in tutti i periodi osservati, la causa più frequente di ricovero è stata l'aritmia cardiaca (ICD-9-CM 427.x). Tuttavia, come già accennato, alcuni di questi pazienti durante il primo anno di follow-up vi rientrano in quanto individuati dalla diagnosi principale di FA (ICD-9-CM 427.3x) alla data indice, documentando come nei pazienti ablati il peso sanitario maggiore sia legato all'aritmia, mentre nei non ablati, più anziani e con più comorbidità, il peso sanitario ed economico sia determinato dalla maggiore complessità clinica generale. Dai dati sulle prestazioni specialistiche si è evidenziato un monitoraggio più intenso dei pazienti con AT rispetto a quelli senza AT tramite ECG e visite cardiologiche durante il primo anno di follow-up, che tuttavia non risulta coprire l'intera coorte dei trattati nell'interesse di una reale e appropriata sorveglianza post-procedurale.

Quanto all'analisi delle spese del SSN, nel paziente ricoverato con diagnosi di FA e trattato con AT, i costi assistenziali integrati nei due anni di follow-up successivi al ricovero sono inferiori rispetto al paziente non trattato con AT. Questo studio, basato esclusivamente su dati descrittivi osservazionali, non consente di definire nessi causali per questa differenza. Tuttavia, le significative differenze in termini di caratteristiche demografiche e cliniche tra pazienti con e senza AT sono probabilmente la ragione più plausibile delle diversità osservate. Infatti, il picco di costo per paziente durante il primo anno di follow-up è determinato per circa l'80% in entrambe le coorti dalle ospedalizzazioni. Questo può essere giustificato dal costo della procedura di AT, considerata l'inclusione del ricovero indice, per la relativa coorte. Si osserva, invece, una spesa molto elevata per paziente senza AT dovuta a ricoveri per "altre cause" che, assieme al peso non trascurabile della farmaceutica non cardiovascolare, possono essere motivati dalla maggiore complessità clinica della coorte che non è stata sottoposta a procedura ablativa.

LIMITI

In assenza di farmaci, codice esenzione o prestazioni ambulatoriali specifici ed esclusivi per FA, l'individuazione dei pazienti che ne sono affetti tramite dati amministrativi è stata possibile solo a partire dalle SDO. In questo modo, la coorte con FA selezionata potrebbe essere caratterizzata da forme all'origine meno controllate, dunque anche da condizioni di salute peggiori. Il ricorso alla procedura di AT potrebbe risultare sovrastimato, in quanto il codice ICD9-CM da SDO non risulta univoco per tale procedura. Inoltre, i DB amministrativi possono individuare gli accessi alle risorse del SSN ma senza una specifica descrizione delle condizioni in cui è avvenuta l'AT (per es., forma clinica della FA, tipologia/linea di trattamento dell'AT, severità della cardiopatia sotto-

stante). Infine, l'interpretazione di questi dati risente inevitabilmente dell'assenza di un'analisi caso-controllo tra pazienti con e senza AT, come di altri focus che potrebbero approfondire alcuni aspetti ed essere effettuati in un secondo momento (per es., ricadute, ablazioni ripetute), soprattutto alla luce dell'intento puramente descrittivo di questo studio.

Conclusioni

Questa analisi esplorativa del DB ReS ha fotografato l'epidemiologia clinica di una popolazione ricoverata per FA sottoposta e non ad AT, confermando alcune evidenze (patologie concomitanti più frequenti nei pazienti non ablati) e alcune discrepanze con gli studi clinici osservazionali e controllati disponibili (età media più alta dei pazienti sottoposti ad AT rispetto ai partecipanti ad altri studi osservazionali). In particolare, si è potuto comprovare dal punto di vista del SSN, rispetto a quanto già segnalato dalle società scientifiche tramite diversi studi di registro, lo scarso o improprio monitoraggio di una buona parte di pazienti, la cui aritmia nel secondo anno di follow-up non è risultata adeguatamente controllata, in termini di terapie specifiche, visite specialistiche e controlli del ritmo cardiaco. Queste ulteriori evidenze di grande eterogeneità nei percorsi assistenziali, soprattutto post-procedurali dei pazienti con FA trattati con AT, che si ripercuotono inevitabilmente sulla salute del paziente, devono richiamare l'attenzione dei decisori sanitari sulla necessità di includere in modo sistematico nei PDTA sulla FA tutte le possibilità di cura delle persone che ne sono affette.

Take home messages.

- L'ablazione transcatetere (AT) è un'alternativa al trattamento farmacologico antiaritmico nei pazienti con fibrillazione atriale (FA) sintomatica parossistica o persistente (con o senza fattori di rischio per le ricadute) in caso di fallimento o intolleranza a esso, oppure è indicata come prima linea in casi selezionati di pazienti anche non sintomatici.
- Evidenze di gestione e di monitoraggio peri- e post-AT non del tutto ottimali hanno sollevato la necessità di studi clinici che non escludano alcune categorie di popolazione e di patologie concomitanti e di un maggior numero di analisi real-world.
- In generale, i pazienti con FA sottoposti ad AT sono risultati più giovani e con meno comorbidità di quelli che non erano stati sottoposti alla procedura, elemento che probabilmente giustifica i costi per il SSN meno elevati nei pazienti trattati con AT rispetto a quelli non trattati.
- L'analisi delle prestazioni specialistiche ambulatoriali ha confermato un monitoraggio post-AT subottimale, in termini di pazienti ai quali è stata effettuato un ECG nel primo e nel secondo anno di follow-up (62,5% e 46,5%, rispettivamente) e che sono stati visitati dallo specialista cardiologo (31,1% e 26,4%).

Conflitto di interessi: questo studio ha ricevuto il supporto non condizionante di Johnson&Johnson. Johnson&Johnson non ha preso parte alla raccolta, all'analisi e all'interpretazione dei dati, alla scrittura del manoscritto, né alla submission dell'articolo per la pubblicazione.

Bibliografia

1. Hindricks G, Potpara T, Dagres N, et al.; ESC Scientific Document Group. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association of Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J* 2021; 42: 373-498.
2. Stabile G, Trines SA, Arbelo E, et al. Atrial fibrillation history impact on catheter ablation outcome. Findings from the ESC-EHRA Atrial Fibrillation Ablation Long-Term Registry. *Pacing Clin Electrophysiol* 2019; 42: 313-20.
3. Raviele A, Disertori M, Alboni P, et al. Linee guida AIAC per la gestione e il trattamento della fibrillazione atriale. Aggiornamento 2013. *G Ital Cardiol* 2013; 14: 215-40.
4. Calkins H, Kuck KH, Cappato R, et al. 2012 HRS/EHRA/ECAS expert consensus statement on catheter and surgical ablation of atrial fibrillation: recommendations for patient selection, procedural techniques, patient management and follow-up, definitions, endpoints, and research trial design: a report of the Heart Rhythm Society (HRS) Task Force on Catheter and Surgical Ablation of Atrial Fibrillation. Developed in partnership with the European Heart Rhythm Association (EHRA), a registered branch of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Cardiac Arrhythmia Society (ECAS); and in collaboration with the American College of Cardiology (ACC), American Heart Association (AHA), the Asia Pacific Heart Rhythm Society (APHRS), and the Society of Thoracic Surgeons (STS). Endorsed by the governing bodies of the American College of Cardiology Foundation, the American Heart Association, the European Cardiac Arrhythmia Society, the European Heart Rhythm Association, the Society of Thoracic Surgeons, the Asia Pacific Heart Rhythm Society, and the Heart Rhythm Society. *Heart Rhythm* 2012; 9: 632-96.e621.
5. Trines SA, Stabile G, Arbelo E, et al. Influence of risk factors in the ESC-EHRA EORP atrial fibrillation ablation long-term registry. *Pacing Clin Electrophysiol* 2019; 42: 1365-73.
6. Arbelo E, Brugada J, Blomström-Lundqvist C, et al. Contemporary management of patients undergoing atrial fibrillation ablation: in-hospital and 1-year follow-up findings from the ESC-EHRA atrial fibrillation ablation long-term registry. *Eur Heart J* 2017; 38: 1303-16.
7. Temporelli PL, Tilz RR, Arbelo E, et al. Clinical characteristics of heart failure patients undergoing atrial fibrillation ablation today in Europe. Data from the atrial fibrillation registries of the European Society of Cardiology and the European Heart Rhythm Association. *Eur J Heart Fail* 2019; 21: 690-3.
8. Curtis AB, Karki R, Hattoum A, et al. Arrhythmias in patients ≥ 80 years of age: pathophysiology, management, and outcomes. *J Am Coll Cardiol* 2018; 71: 2041-57.
9. Fondazione ReS. ReS PDTA Net - una rete per lo studio e l'analisi dei PDTA regionali in Italia, <http://fondazioni-res.it/pdta/> 2020 [ultimo accesso 4 luglio 2021].
10. Maggioni AP, Dondi L, Andreotti F, et al. Four-year trends in oral anticoagulant use and declining rates of ischemic stroke among 194,030 atrial fibrillation patients drawn from a sample of 12 million people. *Am Heart J* 2020; 220: 12-9.
11. Istituto Nazionale di Statistica and ISTAT. Resident population by age, sex and marital status, <https://bit.ly/3fuVOG8> 2016 [ultimo accesso 4 luglio 2021].
12. Piccini JP, Sinner MF, Greiner MA, et al. Outcomes of Medicare beneficiaries undergoing catheter ablation for atrial fibrillation. *Circulation* 2012; 126: 2200-7.
13. Anselmino M, Battaglia A, Gallo C, et al. Atrial fibrillation and female sex. *J Cardiovasc Med* 2015; 16: 795-801.
14. Matta M, Saglietto A, De Salvo P, et al. Catheter ablation in atrial fibrillation: is there a mortality benefit in patients with diabetes and heart failure? *Herz* 2019; 44: 218-22.
15. Friberg L, Tabrizi F, Englund A. Catheter ablation for atrial fibrillation is associated with lower incidence of stroke and death: data from Swedish health registries. *Eur Heart J* 2016; 37: 2478-87.

MATERIALE SUPPLEMENTARE

Tabella 1 supplementare. Criteri di individuazione delle comorbidità di interesse nell'anno precedente la data indice. L'identificazione è avvenuta con la presenza di almeno uno dei seguenti criteri per patologia.

Ipertensione arteriosa	
Database amministrativo	Descrizione
Ricoveri ospedalieri	<i>Ricovero con diagnosi principale o secondaria tra le seguenti:</i> 401.x - Ipertensione essenziale 402.x - Cardiopatia ipertensiva 403.x - Nefropatia ipertensiva cronica 404.x - Cardionefropatia ipertensiva 405.x - Ipertensione secondaria
Esenzione	031 - Ipertensione arteriosa A31 - Ipertensione arteriosa senza danno d'organo
Farmaceutica	<i>Prescrizione di almeno 4 confezioni di uno o più farmaci specifici:</i> C02 - Antiipertensivi C03 - Diuretici C07 - Betabloccanti C08 - Calcio-antagonisti C09 - Farmaci per il sistema renina-angiotensina E/O Ricetta con codice <i>esenzione</i> uguale a 031 o A31
Diabete	
Database amministrativo	Descrizione
Ricoveri ospedalieri	<i>Ricovero ospedaliero con diagnosi principale o secondaria tra le seguenti:</i> 250.x - Diabete mellito
Esenzione	013 - Diabete mellito
Farmaceutica	<i>Prescrizione di almeno un farmaco specifico:</i> A10 - Antidiabetici E/O Ricetta con codice <i>esenzione</i> uguale a 013
Depressione	
Database amministrativo	Descrizione
Farmaceutica	<i>Prescrizione di almeno un farmaco specifico:</i> N06A - Antidepressivi
Ricoveri ospedalieri	<i>Ricovero ospedaliero con diagnosi principale o secondaria tra le seguenti:</i> 296.2x - Depressione maggiore, episodio singolo 296.3x - Depressione maggiore, episodio ricorrente 296.5x - Disturbo bipolare di I tipo, più recente (o corrente) episodio depressivo 296.82 - Disturbo depressivo atipico 298.0x - Psicosi di tipo depressivo 300.4 - Disturbo distimico 301.12 - Disturbo di personalità depressivo cronico
Esenzione	044.296.2 - Psicosi (depressione maggiore, episodio singolo) 044.296.3 - Psicosi (depressione maggiore, episodio ricorrente) 044.296.5 - Psicosi (sindrome affettiva bipolare, episodio depressivo) 044.296.8 - Psicosi (psicosi maniaco depressiva, altra e non specificata) 044.298.0 - Psicosi (psicosi di tipo depressivo)

segue

segue Tabella 1 supplementare	
Coronaropatie	
Database amministrativo	Descrizione
Ricoveri ospedalieri	<i>Ricovero ospedaliero con diagnosi principale o secondaria tra le seguenti:</i> 410.x - Infarto miocardico acuto 411.x - Altre forme acute e subacute di cardiopatia ischemica 412 - Infarto miocardico pregresso 413.x - Angina pectoris 414.x - Altre forme di cardiopatia ischemica cronica E/O <i>Ricovero ospedaliero con almeno un intervento sul sistema cardiovascolare tra i seguenti:</i> 36.x - Interventi sui vasi del cuore 00.66 - Angioplastica percutanea coronarica transluminale (PTCA) o aterectomia coronarica
Esenzione	002.414 - Affezioni del sistema circolatorio
Scompenso cardiaco	
Database amministrativo	Descrizione
Ricoveri ospedalieri	<i>Ricovero ospedaliero con diagnosi principale o secondaria tra le seguenti:</i> 402.01 - Cardiopatia ipertensiva maligna con insufficienza cardiaca 402.11 - Cardiopatia ipertensiva benigna con insufficienza cardiaca 402.91 - Cardiopatia ipertensiva non specificata con insufficienza cardiaca 404.01 - Cardionefropatia ipertensiva maligna con insufficienza cardiaca e con patologia renale cronica dallo stadio I allo stadio IV, o non specificata 404.03 - Cardionefropatia ipertensiva maligna con insufficienza cardiaca e con patologia renale cronica di stadio V o di stadio terminale 404.11 - Cardionefropatia ipertensiva benigna con insufficienza cardiaca e con patologia renale cronica dallo stadio I allo stadio IV, o non specificata 404.13 - Cardionefropatia ipertensiva benigna con insufficienza cardiaca e con patologia renale cronica di stadio V o di stadio terminale 404.91 - Cardionefropatia ipertensiva non specificata con insufficienza cardiaca e con patologia renale cronica dallo stadio I allo stadio IV, o non specificata 404.93 - Cardionefropatia ipertensiva non specificata con insufficienza cardiaca e con patologia renale cronica di stadio V o di stadio terminale 428.x - Insufficienza cardiaca (scompenso cardiaco)
Esenzione	021 - Insufficienza cardiaca (N.Y.H.A. classe III e IV)
Epatopatie	
Database amministrativo	Descrizione
Ricoveri ospedalieri	<i>Ricovero ospedaliero con diagnosi principale o secondaria tra le seguenti:</i> 070.x - Epatite virale 571.x - Malattia epatica cronica e cirrosi 572.x - Ascesso del fegato e postumi di malattie croniche del fegato 573.x - Altri disturbi del fegato V42.7 - Fegato sostituito da trapianto
Esenzione	016 - Epatite cronica (attiva) 008 - Cirrosi epatica, Cirrosi biliare
Farmaceutica	<i>Prescrizioni di farmaci con indicazione esclusiva per epatopatie:</i> J05AP - antivirali per il trattamento delle infezioni da HCV J05AF08 - adefovir J05AF10 - entecavir J05AF11 - telbivudina E/O Ricetta con codice <i>esenzione</i> uguale a 016 o 008

segue **Tabella 1** supplementare

Patologia cronica del rene	
Database amministrativo	Descrizione
Ricoveri ospedalieri	<i>Ricovero ospedaliero con diagnosi principale o secondaria tra le seguenti:</i> 582.x - Glomerulonefrite cronica 583.x - Nefrite e nefropatia, non specificate come acute o croniche 585.x - Malattia renale cronica (CKD) 586 - Insufficienza renale, non specificata 587 - Sclerosi renale, non specificata 588 - Patologie causate da ridotta funzione renale 403.x - Nefropatia ipertensiva cronica 404.x - Cardionefropatia ipertensiva V56.x - Trattamento ulteriore che richiede dialisi intermittente V42.0 - Rene sostituito da trapianto E/O <i>Ricovero ospedaliero associato a codice DRG:</i> 316 - Insufficienza renale 317 - Ricovero per dialisi renale E/O <i>Ricovero ospedaliero con intervento o procedura tra le seguenti:</i> 39.95 - Emodialisi 55.6x - Trapianto renale 54.98 - Dialisi peritoneale
Prestazioni specialistiche ambulatoriali	39.95 - Emodialisi 54.98 - Dialisi peritoneale
Esenzione	023 - Insufficienza renale cronica 061 - Patologie renali croniche
Farmaceutica	Ricetta con codice <i>esenzione</i> uguale a 023 o 061
Malattie polmonari croniche	
Ricoveri ospedalieri	<i>Ricovero ospedaliero con diagnosi principale o secondaria tra le seguenti:</i> 490.x - Bronchite, non specificata se acuta o cronica 491.x - Bronchite cronica 492.x - Enfisema 493.x - Asma 494.x - Bronchiectasie 496.x - Ostruzioni croniche delle vie respiratorie, non classificate altrove 518.81- 518.84 - Insufficienza respiratoria
Esenzione	024 - Insufficienza respiratoria cronica 007 - Asma
Farmaceutica	<i>Prescrizione di almeno 3 confezioni di farmaci per disturbi ostruttivi delle vie respiratorie:</i> R03 - farmaci per disturbi ostruttivi delle vie respiratorie E/O Ricetta con codice <i>esenzione</i> uguale a 024 o 007
Neoplasia	
Ricoveri ospedalieri	<i>Ricovero ospedaliero con diagnosi principale o secondaria tra le seguenti:</i> Da 140.x a 208.x - Tumori V10.x - Anamnesi personale di tumore maligno V58.1x - Chemioterapia e immunoterapia antineoplastiche E/O <i>Ricovero ospedaliero con una delle seguenti procedure:</i> 00.10 - Impianto di agenti chemioterapici 99.25 - Iniezione o infusione di sostanze chemioterapiche per tumore 99.28 - Iniezione o infusione di agenti modificatori della risposta biologica (BRM) come agenti antineoplastici
Prestazioni specialistiche ambulatoriali	99.25 - Iniezione o infusione di sostanze chemioterapiche per tumore 99.24.1 - Infusione di sostanze ormonali
Esenzione	048 - Soggetti affetti da patologie neoplastiche maligne e da tumori di comportamento incerto
Farmaceutica	<i>Prescrizione di almeno un farmaco specifico:</i> L01 - Citostatici E/O Ricetta con codice <i>esenzione</i> uguale a 048

segue

Tabella 2 supplementare. Codici ICD9-CM per l'identificazione della diagnosi principale di ricovero ospedaliero di interesse presenti nelle schede di dimissione ospedaliera relative al periodo pregresso e al follow-up. L'individuazione è avvenuta con la presenza di almeno uno dei seguenti codici per patologia di interesse.

Fibrillazione atriale	
Database amministrativo	Descrizione
Ricoveri ospedalieri	427.3x - Fibrillazione e flutter atriali
Ictus emorragico/emorragie intracraniche	
Database amministrativo	Descrizione
Ricoveri ospedalieri	430.x - Emorragia subaracnoidea 431.x - Emorragia cerebrale 432.x - Altre e non specificate emorragie intracraniche
Ictus ischemico/attacco ischemico transitorio – TIA	
Database amministrativo	Descrizione
Ricoveri ospedalieri	433.x - Occlusione e stenosi delle arterie pre-cerebrali 434.x - Occlusione delle arterie cerebrali 435.x - Ischemia cerebrale transitoria 436 - Vasculopatie cerebrali acute, mal definite 437.x - Altre e mal definite vasculopatie cerebrali
Sanguinamenti maggiori extracranici (in assenza di codici di diagnosi relativi a traumatismi)	
Database amministrativo	Descrizione
Ricoveri ospedalieri	280.0 - Anemia da carenza di ferro secondaria a perdita ematica (cronica) 285.1 - Anemia postemorragica acuta 459.0 - Emorragia, non specificata 578.9 - Emorragia del tratto gastrointestinale, non specificata
Scompenso cardiaco	
Database amministrativo	Descrizione
Ricoveri ospedalieri	402.01 - Cardiopatia ipertensiva maligna con insufficienza cardiaca 402.11 - Cardiopatia ipertensiva benigna con insufficienza cardiaca 402.91 - Cardiopatia ipertensiva non specificata con Insufficienza cardiaca 404.01 - Cardionefropatia ipertensiva maligna con insufficienza cardiaca e con patologia renale cronica dallo stadio I allo stadio IV, o non specificata 404.03 - Cardionefropatia ipertensiva maligna con insufficienza cardiaca e con patologia renale cronica di stadio V o di stadio terminale 404.11 - Cardionefropatia ipertensiva benigna con insufficienza cardiaca e con patologia renale cronica dallo stadio I allo stadio IV, o non specificata 404.13 - Cardionefropatia ipertensiva benigna con insufficienza cardiaca e con patologia renale cronica di stadio V o di stadio terminale 404.91 - Cardionefropatia ipertensiva non specificata con insufficienza cardiaca e con patologia renale cronica dallo stadio I allo stadio IV, o non specificata 404.93 - Cardionefropatia ipertensiva non specificata con insufficienza cardiaca e con patologia renale cronica di stadio V o di stadio terminale 428.x - Insufficienza cardiaca (scompenso cardiaco)

Tabella 3 supplementare. Pazienti ricoverati con diagnosi di FA sottoposti ad ablazione transcateretere (AT) ospedalizzati per altre cause, nell'anno pregresso, nel primo e nel secondo di follow-up rispetto alla data indice. Prime 5 diagnosi principali diverse da quelle di interesse.

Anno pregresso (n=990)	
Diagnosi principali diverse da quelle di interesse	Ricoverati nella coorte con FA e AT: N (%)
Aritmie cardiache	41 (4,1)
Cardiomiopatie	19 (1,9)
Altre forme di cardiopatia ischemica cronica	16 (1,6)
Infarto miocardico acuto	14 (1,4)
Altre malattie dell'endocardio	12 (1,2)
Almeno un ricovero per altre cause	230 (23,2)
Primo anno di follow-up (n=990)	
Diagnosi principali diverse da quelle di interesse	Ricoverati nella coorte con FA e AT (N ;%)
Aritmie cardiache	48 (4,9)
Cardiomiopatie	21 (2,1)
Forme e complicazioni mal definite di cardiopatie	18 (1,8)
Altre forme di cardiopatia ischemica cronica	13 (1,3)
Sintomi relativi al sistema cardiovascolare	13 (1,3)
Almeno un ricovero per altre cause	261 (26,4)
Secondo anno di follow-up (n=987)	
Diagnosi principali diverse da quelle di interesse	Ricoverati nella coorte con FA e AT (N ;%)
Aritmie cardiache	16 (1,6)
Altre malattie del polmone	12 (1,2)
Artrosi	12 (1,2)
Organo o tessuto sostituito con altri mezzi	8 (0,8)
Cardiomiopatie	6 (0,6)
Almeno un ricovero per altre cause	202 (20,5)

Tabella 4 supplementare. Pazienti ricoverati con diagnosi di FA non sottoposti ad ablazione transcateretere (AT) ospedalizzati per altre cause, nell'anno pregresso, nel primo e nel secondo di follow-up rispetto alla data indice. Prime 5 diagnosi principali diverse da quelle di interesse.

Anno pregresso (n=32.950)	
Diagnosi principali diverse da quelle di interesse	Ricoverati nella coorte con FA e AT: N (%)
Altre malattie del polmone	866 (2,6)
Frattura del collo del femore	550 (1,7)
Infarto miocardico acuto	369 (1,1)
Altre malattie dell'endocardio	258 (0,8)
Aritmie cardiache	227 (0,7)
Almeno un ricovero per altre cause	7750 (23,5)
Primo anno di follow-up (n=32.950)	
Diagnosi principali diverse da quelle di interesse	Ricoverati nella coorte con FA e AT (N ;%)
Altre malattie del polmone	3587 (10,9)
Occlusione delle arterie cerebrali	1446 (4,4)
Infarto miocardico acuto	1271 (3,9)
Aritmie cardiache	972 (3,0)
Altre forme di cardiopatia ischemica cronica	890 (2,7)
Almeno un ricovero per altre cause	28.836 (88,0)
Secondo anno di follow-up (n=32.016)	
Diagnosi principali diverse da quelle di interesse	Ricoverati nella coorte con FA e AT (N ;%)
Altre malattie del polmone	1341 (4,2)
Frattura del collo del femore	304 (1,0)
Insufficienza renale acuta	302 (0,9)
Aritmie cardiache	270 (0,8)
Sintomi relativi al sistema cardiovascolare	234 (0,7)
Almeno un ricovero per altre cause	7532 (24,0)

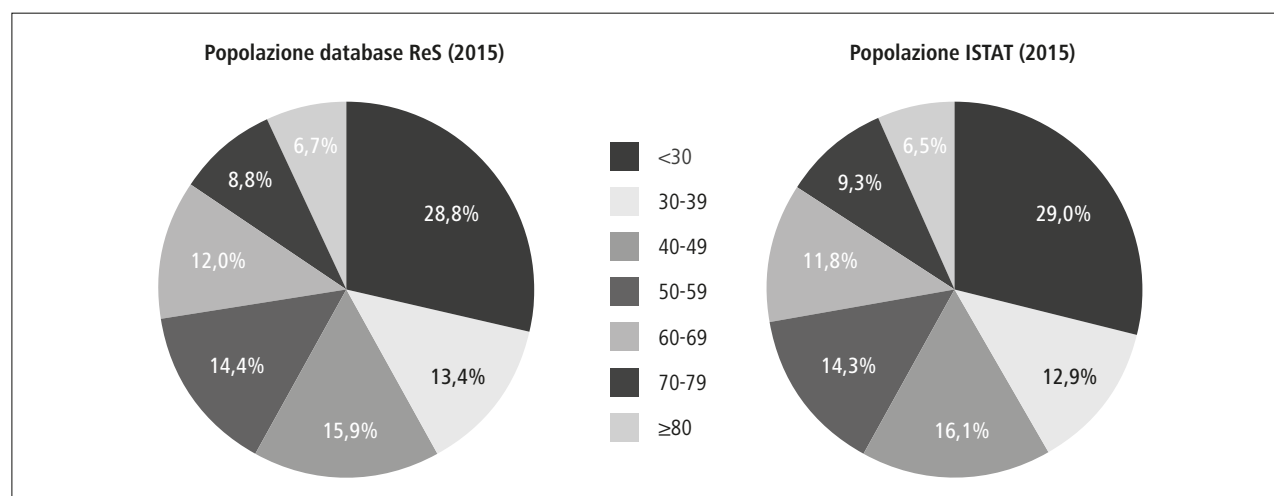


Figura 1 supplementare. Distribuzione percentuale della popolazione italiana nel 2015 per fasce di età, nel database ReS e secondo l'Istituto Nazionale di Statistica (ISTAT).