



UNIVERSITA' DEGLI STUDI DI PADOVA
DIPARTIMENTO DI SCIENZE ECONOMICHE ED AZIENDALI
"M. FANNO"

CORSO DI LAUREA IN ECONOMIA

PROVA FINALE

**"L'ANALISI DEI COSTI DELLE PATOLOGIE:
IL CASO DELLA FIBRILLAZIONE ATRIALE"**

RELATORE:

CH.MO PROF. VINCENZO REBBA

LAUREANDA: GIULIA RENZO

MATRICOLA N. 1217942

ANNO ACCADEMICO 2021 – 2022

Dichiaro di aver preso visione del “Regolamento antiplagio” approvato dal Consiglio del Dipartimento di Scienze Economiche e Aziendali e, consapevole delle conseguenze derivanti da dichiarazioni mendaci, dichiaro che il presente lavoro non è già stato sottoposto, in tutto o in parte, per il conseguimento di un titolo accademico in altre Università italiane o straniere. Dichiaro inoltre che tutte le fonti utilizzate per la realizzazione del presente lavoro, inclusi i materiali digitali, sono state correttamente citate nel corpo del testo e nella sezione ‘Riferimenti bibliografici’.

Firma ...*Giulio Fento*....

INDICE

| | |
|---|-----------|
| INTRODUZIONE | 1 |
| CAPITOLO 1 | 2 |
| <i>Epidemiologia e costi della fibrillazione atriale nei paesi occidentali</i> | 2 |
| 1.1 La fibrillazione atriale | 2 |
| 1.2 Epidemiologia, complicanze e comorbidità | 3 |
| 1.3 Gestione della patologia | 4 |
| 1.4 Costi della patologia | 5 |
| CAPITOLO 2 | 7 |
| <i>Revisione sistematica di studi sui costi della fibrillazione atriale</i> | 7 |
| 2.1 Metodi di ricerca | 7 |
| 2.2 Risultati della ricerca | 9 |
| 2.3 Analisi dei risultati e discussione | 11 |
| 2.3.1 Tendenza dei costi a livello nazionale | 12 |
| 2.3.2 I costi indiretti della fibrillazione atriale | 13 |
| 2.3.3 L'effetto di comorbidità e complicanze sui costi della fibrillazione atriale | 14 |
| 2.3.4 L'effetto di terapie farmacologiche o chirurgiche sui costi della fibrillazione atriale | 15 |
| 2.3.5 I “costi attribuibili” della fibrillazione atriale | 19 |
| CAPITOLO 3 | 20 |
| <i>Strategie innovative per la riduzione dei costi associati alla fibrillazione atriale</i> | 20 |
| 3.1 Strategie di screening | 20 |
| 3.2 Strategie di monitoraggio della terapia farmacologica | 22 |
| 3.3 Strategie di gestione integrata: il percorso ABC | 23 |
| 3.3.1 Lo studio ATHERO-AF | 23 |
| 3.3.2 Il Progetto AFFIRMO | 25 |
| CONCLUSIONI | 27 |
| RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI | 29 |
| RIFERIMENTI SITOGRAFICI | 35 |

INTRODUZIONE

Il presente lavoro vuole analizzare i costi della fibrillazione atriale. Si tratta di una condizione patologica cronica molto diffusa soprattutto nella popolazione anziana, che rappresenta un importante problema sanitario a livello mondiale con ingenti implicazioni economiche e di salute pubblica.

Nel primo capitolo viene proposta una sintetica definizione della patologia e dell'epidemiologia della stessa; vengono specificate le principali comorbidità e complicanze associate e viene fornita una spiegazione indicativa della gestione clinica della patologia. Infine, l'attenzione si sposta sull'aspetto economico della patologia, con una rassegna delle principali analisi sui costi totali dovuti alla fibrillazione atriale in diversi paesi occidentali.

Nel secondo capitolo viene presentata una revisione sistematica della recente letteratura scientifica sui costi della fibrillazione atriale. Sono esposti i metodi attraverso i quali è stata condotta la revisione, i risultati della ricerca e le principali conclusioni che si possono trarre dall'analisi con una sintesi dei risultati degli studi in esame.

Nel terzo ed ultimo capitolo, infine, si espongono ed esaminano alcune innovative strategie di screening, monitoraggio e gestione integrata della patologia sviluppate o in fase di sviluppo, con lo scopo di rendere più efficace ed efficiente la cura dei pazienti con fibrillazione atriale contenendo i costi ad essa associati.

CAPITOLO 1

Epidemiologia e costi della fibrillazione atriale nei paesi occidentali

1.1 La fibrillazione atriale

La fibrillazione atriale è un'aritmia cardiaca dovuta a una caotica attivazione elettrica degli atri con perdita della contrazione atriale ed associata ad un'irregolare accelerazione del battito (*Hindricks et al., 2020*).

La frequenza cardiaca, in assenza di sforzo, è regolare ed è fisiologicamente varia tra i 60 e i 100 battiti al minuto; con l'insorgenza della fibrillazione atriale, invece, le pulsazioni diventano irregolari e possono superare i 100 battiti al minuto.

Il cuore ha un suo apparato di conduzione degli impulsi elettrici attraverso il quale viene stimolata la contrazione delle fibre muscolari. Fisiologicamente l'impulso origina da una struttura denominata *nodo seno atriale* situata nell'atrio destro che scandisce la regolarità delle pulsazioni. Nella fibrillazione atriale, invece, lo stimolo elettrico non origina dal nodo seno-atriale ma da altre aree; in tali condizioni la contrazione atriale non è più simultanea ma per l'appunto *fibrillante*; gli atri pulsano ad alta frequenza in maniera totalmente confusionaria, rendendo irregolare anche la contrazione ventricolare.

Tale condizione ha una durata variabile, può risultare asintomatica oppure può provocare una sintomatologia, che include capogiri, difficoltà respiratoria, astenia, fino a complicanze più severe, anche invalidanti o mortali, che vanno quindi prevenute.

La fibrillazione atriale può essere classificata, come segue, in base alla persistenza dell'aritmia:

- *fibrillazione atriale parossistica*, gli episodi hanno una durata inferiore alle 48 ore
- *fibrillazione atriale persistente*, gli episodi hanno una durata superiore ai sette giorni
- *fibrillazione atriale persistente durevole*, la fibrillazione atriale è continua per più di un anno
- *fibrillazione atriale permanente*, condizione in cui il curante e il paziente decidono di interrompere ogni tentativo di reinstaurare il ritmo regolare fisiologico.

(*Istituto Superiore di Sanità, 2022*) (*Hindricks et al., 2020*).

1.2 Epidemiologia, complicità e comorbidità

Nel mondo, la fibrillazione atriale rappresenta la più comune aritmia cardiaca nell'adulto. L'attuale prevalenza nella popolazione adulta mondiale varia tra il 2% e il 4% (*Hindricks et al., 2020*) ed è stato stimato che nel 2010 i casi prevalenti di FA fossero 33.5 milioni con un'incidenza annua di 5 milioni di nuovi casi (*Sheikh et al. 2015*).

Un modello sviluppato da *Colilla et al. (2013)* ha mostrato che negli Stati Uniti l'incidenza della fibrillazione atriale raddoppierà, da 1.2 milioni di casi nel 2010 a 2.6 milioni nel 2030 e, dato questo aumento di incidenza, la prevalenza passerà da 5.2 milioni di casi nel 2010 a 12.1 milioni nel 2030 (*Colilla et al., 2013*).

In Europa i casi prevalenti stimati di fibrillazione atriale nel 2010 erano 8.8 milioni ed è stato previsto che entro il 2060 circa 18 milioni di persone soffriranno di tale patologia (*Krijthe et al., 2013*).

Anche l'Italia è in linea con le tendenze di queste macroaree, infatti, grazie al progetto FAI (La Fibrillazione Atriale in Italia) è stato stimato che il numero di casi di nella popolazione over 65 nel 2016, era pari a 1.08 milioni e da successive previsione è emerso che entro il 2060 è atteso un incremento della prevalenza della patologia del 23% con riguardo alla popolazione totale (*Di Carlo et al., 2019*).

Inoltre la prevalenza varia considerevolmente a seconda della fascia d'età, infatti si assesta al 12.7% nella popolazione anziana (≥ 65 anni) mentre allo 0.9% nella restante popolazione (< 65 anni) (*Gregory et al., 2021*) e a seconda del sesso, infatti è generalmente più prevalente negli uomini, anche se tale differenza va annullandosi con l'avanzare dell'età (*Michelena et Ezekowitz, 2000*).

Dato il previsto univoco e diffuso aumento di prevalenza, dovuto sia all'allungamento dell'aspettativa di vita ma anche ad un'intensificazione dei programmi di screening (*Hindricks et al., 2020*), la fibrillazione atriale rappresenta una questione sanitaria critica emergente che merita attenzione dal punto di vista medico ma anche dal punto di vista dei costi che comporta alla società.

Oltre all'età avanzata che è il fattore di rischio principale, tra le principali predisposizioni a sviluppare tale aritmia, e quindi tra le più diffuse comorbidità, si annoverano anche l'ipertensione, il diabete mellito, lo scompenso cardiaco, le patologie coronariche, l'insufficienza renale cronica, l'obesità e le apnee ostruttive del sonno. Un intervento precoce ed un controllo dei fattori di rischio modificabili può ridurre l'incidenza della fibrillazione atriale e i conseguenti costi per l'individuo e per la società.

Le complicanze più severe della fibrillazione atriale sono lo scompenso cardiaco, malattie renali croniche e malattie tromboemboliche in particolare l'ictus tromboembolico; quest'ultimo rappresenta la complicanza più grave e si verifica come conseguenza della ridotta contrazione atriale: il sangue ristagna nell'atrio sinistro e può coagulare formando trombi che, immessi nel circolo sanguigno, possono fermarsi a livello di una arteria del cervello ostruendola (*Istituto Superiore di Sanità, 2022*). Le persone che soffrono di fibrillazione atriale hanno un rischio di sviluppare l'ictus di cinque volte superiore rispetto ai pazienti che non ne soffrono (*Migdady et al. 2021*) e questa complicanza, per gravità e incidenza è tra i maggiori responsabili degli alti costi di questa patologia, originati sia dalla prevenzione che dalla gestione della stessa.

1.3 Gestione della patologia

Attualmente i trattamenti disponibili e maggiormente praticati consistono in farmaci come gli antiaritmici per ripristinare il normale ritmo cardiaco e gli anticoagulanti per limitare l'insorgenza di ictus, oppure interventi chirurgici come l'ablazione transcatetere e la cardioversione (*Gutierrez et al., 2016*); tuttavia eventi tromboembolici possono incorrere anche sotto trattamento e gli stessi farmaci anticoagulanti possono a loro volta causare complicanze gravi come emorragie interne (*Harter et al., 2015*). Vista la criticità sia clinica che economica della fibrillazione atriale, le diverse terapie, farmacologiche e chirurgiche, sono state oggetto negli anni di numerosi studi di costo-efficacia al fine garantire una corretta, efficace e sicura allocazione delle risorse.

Per esempio, la terapia anticoagulante per la prevenzione dell'ictus ischemico può essere condotta con diversi farmaci. Per molti anni, il warfarin è stato il farmaco anticoagulante di riferimento; tuttavia, nell'ultimo decennio è sempre meno frequente il suo utilizzo poiché al suo impiego spesso si preferiscono i nuovi anticoagulanti orali (NAO) come dabigatran, rivaroxaban, and apixaban a seguito della loro approvazione da parte delle principali autorità regolatorie (EMA in Europa e FDA negli Stati Uniti) per la prevenzione di tromboembolismo. Diversi studi clinici randomizzati hanno dimostrato che warfarin e NAO si equivalgono in termini di efficacia e sicurezza. Tuttavia, per confrontare l'efficacia ai costi delle alternative terapeutiche sono state condotte molte analisi di costo-efficacia con l'obiettivo principale di misurare lo *incremental cost-effectiveness ratios* (ICER) ovvero il rapporto incrementale di costo-efficacia definito nel modo seguente:

$$ICER = \Delta C / \Delta E$$

dove ΔC rappresenta il differenziale di costo tra l'alternativa terapeutica oggetto di analisi e l'alternativa preesistente o comparatore (nel caso specifico il warfarin) mentre ΔE rappresenta il differenziale di efficacia tra l'alternativa terapeutica oggetto di analisi e il comparatore. In molte analisi di costo-efficacia l'indicatore di efficacia E viene misurato in termini di *quality-adjusted life years* (QALYs), ovvero in termini di anni di vita guadagnati grazie all'intervento terapeutico ponderati per la qualità della vita attraverso opportuni coefficienti che tengono conto delle preferenze individuali (pazienti, clinici, popolazione in generale). In tal caso l'analisi di costo-efficacia assume le caratteristiche di una analisi costo-utilità. (Drummond et al., 2015).

Complessivamente i risultati di tali studi portano a concludere che:

- (1) i NAO sono in generale più costo-eficaci (ovvero presentano un ICER più basso) rispetto al warfarin;
- (2) i pazienti trattati con i NAO godono di un maggior numero di QALYs;
- (3) i benefici derivati dall'uso dei NAO tendono a diminuire con l'età dei pazienti e si registrano ICER più bassi (maggiore costo-efficacia dei NAO) nella popolazione più giovane, probabilmente dovuti alla più lunga aspettativa di vita residua e alla conseguente maggiore opportunità di evitare eventi avversi dovuti alla malattia (Sheikh et al., 2015).

1.4 Costi della patologia

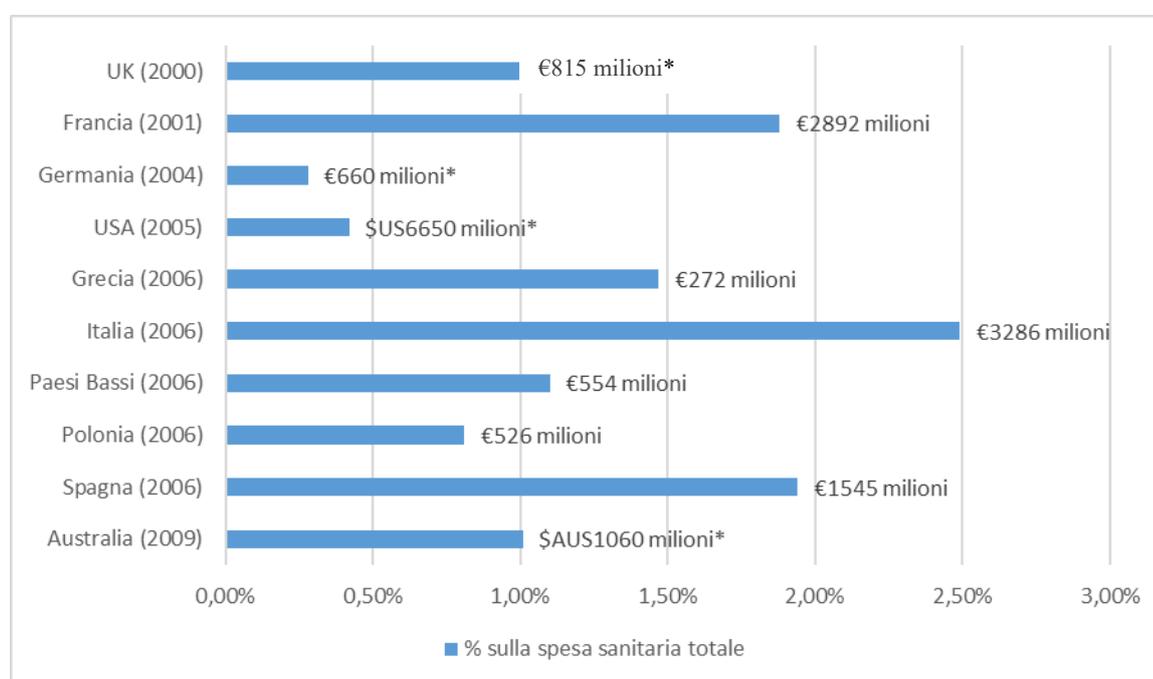
I costi imputabili alla fibrillazione atriale si possono suddividere in costi diretti, medici e non medici, indiretti e intangibili:

- I costi diretti medici sono i costi relativi alle risorse sanitarie impiegate per prevenire, diagnosticare e trattare la patologia, ad esempio i costi di ospedalizzazioni, visite mediche, test diagnostici, farmaci, interventi, riabilitazione etc.
- I costi diretti non medici, invece, sono quelli relativi al consumo di risorse non sanitarie connesso al trattamento; rientrano in questa categoria di costi, ad esempio, le spese dovute al trasporto, all'assistenza sociale, all'assistenza domestica informale.
- I costi indiretti, si riferiscono alla perdita di produttività e di tempo, che deriva dal trattamento della malattia, dalla disabilità e dall'eventuale morte prematura (Jo, 2014). Questo tipo di costi viene quantificato solo nelle valutazioni economiche svolte nella prospettiva della società.

- I costi intangibili infine sono quelli legati alla sofferenza e alla perdita di benessere causati dalla malattia che per la loro natura sono di difficile quantificazione e per questo non rientrano nelle valutazioni economiche.

In letteratura non sono molti gli studi recenti che analizzino i costi totali della fibrillazione atriale a livello nazionale. La **Figura 1**, tratta da una revisione sistematica della letteratura (*Ball et al., 2012*), fornisce una panoramica delle stime dei costi annuali totali della fibrillazione atriale in alcuni paesi occidentali calcolati per diversi anni, tra il 2000 e il 2009, a seconda dello studio analizzato.

Figura 1 Costi della fibrillazione atriale stimati in alcuni paesi e incidenza percentuale sul totale delle spese sanitarie (vari anni)



* indica che le stime comprendono solo i costi diretti

Fonte: *Ball et al., 2012*.

Queste stime forniscono un'idea generale dell'ingente impatto economico della fibrillazione atriale. Attualmente l'impatto economico della patologia tende ad essere più elevato rispetto a questi valori, oltre che a causa della dinamica generale dei prezzi rispetto alla prima metà degli anni 2000, anche per una serie di fattori rilevanti quali, in particolare, i costi più elevati delle terapie farmacologiche di più recente introduzione, i NAO, rispetto alle alternative terapeutiche preesistenti (il warfarin) e il progressivo aumento della prevalenza della malattia (approfondito nel paragrafo 1.2).

CAPITOLO 2

Revisione sistematica di studi sui costi della fibrillazione atriale

Per meglio indagare i costi imputabili alla fibrillazione atriale è stata effettuata una revisione sistematica della recente letteratura scientifica inerente a tale argomento.

2.1 Metodi di ricerca

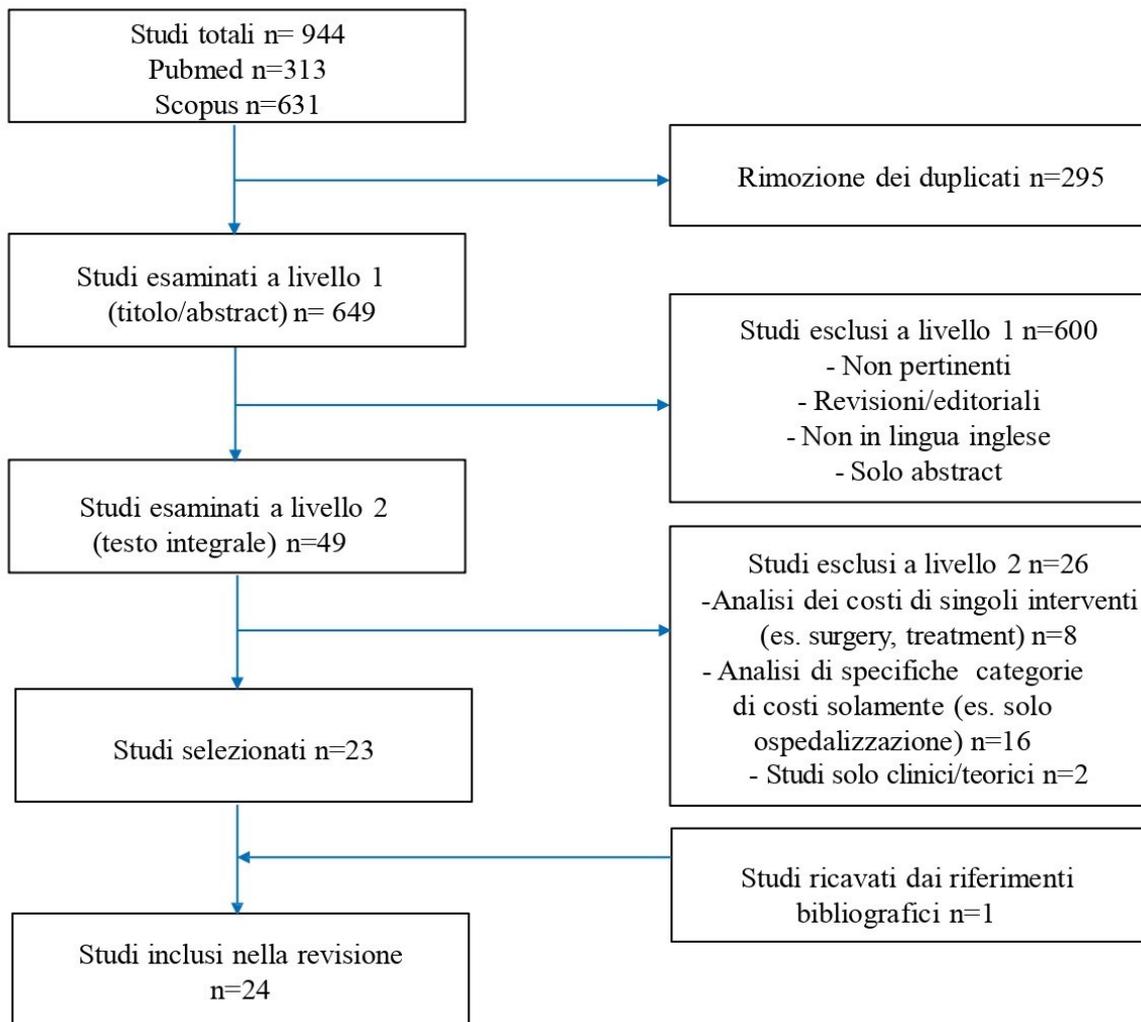
La ricerca degli studi da includere nella revisione è stata condotta in PubMed e Scopus, due banche dati bibliografiche, con lo scopo di identificare tutti gli studi riguardo i costi della fibrillazione atriale (*studi di cost-of-illness*), pubblicati dal 2010 a maggio 2022.

La ricerca è stata effettuata attraverso una stringa ottenuta combinando i termini “atrial fibrillation” con i termini “cost*”, “health expenditures”, “spending”, “cost of illness” “economic burden”, usando gli operatori booleani AND/OR ed escludendo alcuni termini forvianti come “cost-effectiveness”, “cost-benefit”, “cost-utility” con l’operatore booleano NOT.

Nonostante l’obiettivo iniziale fosse la revisione di studi *cost-of-illness*, ovvero studi che quantificassero tutti i costi, diretti, medici e non medici, indiretti e intangibili, legati alla patologia; tuttavia, vista la scarsità di quest’ultimi, sono stati inclusi anche studi meno comprensivi, purché quantificassero almeno i costi diretti medici.

A partire da tutti gli studi risultanti dalla ricerca effettuata è stato condotto un processo di selezione degli studi da includere nella revisione, strutturato, come illustrato attraverso il diagramma di flusso in **Figura 2**, in vari passaggi e livelli, ognuno dei quali porta determinati articoli all’esclusione dalla revisione a causa di motivi specificati in figura.

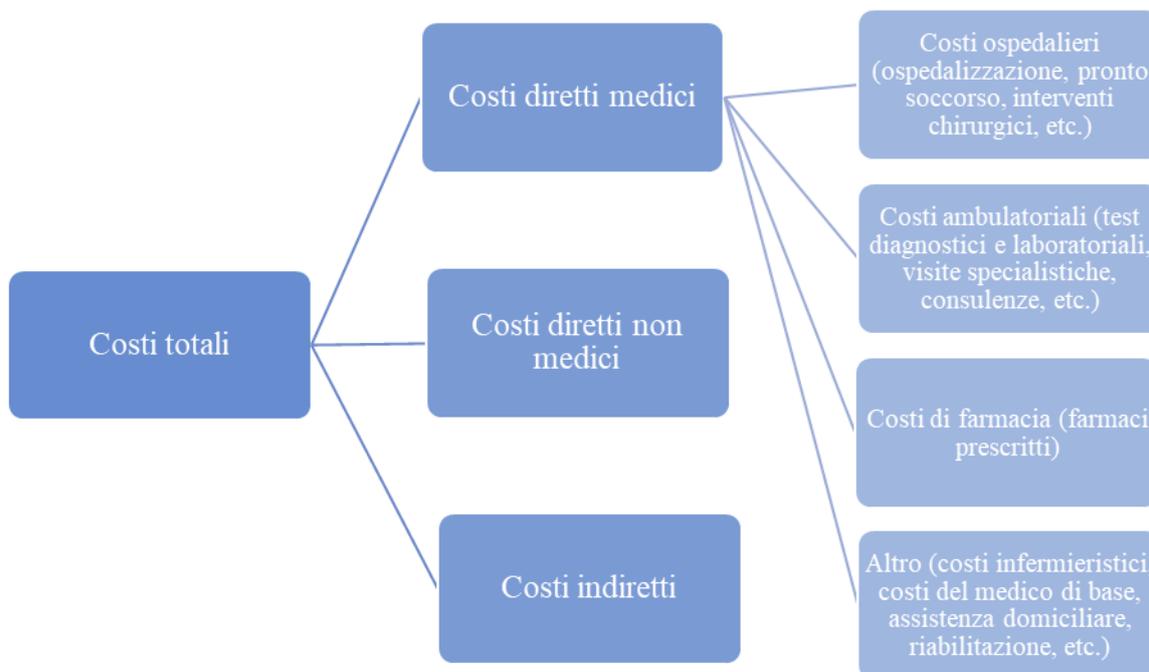
Figura 2 Processo di selezione degli studi da includere nella revisione.



Gli studi che hanno superato il processo di selezione sono stati analizzati ricavando, dove presenti, le seguenti informazioni: tipo di studio (modello o *cohort study*), paese e anno di valutazione, tipo di prospettiva adottata (del pagante, della società ecc.), valuta e rispettivo anno di riferimento, tasso di sconto, approccio epidemiologico (casi incidenti, casi prevalenti), definizione di fibrillazione atriale (ovvero in base a quale classificazione o metodo di diagnosi sono stati definiti i casi di fibrillazione atriale), metodo di campionamento, numerosità e caratteristiche (età, genere, presenza di comorbidità) del campione, costi totali, costi attribuibili alle complicanze, eventuali analisi di sensitività e di sottogruppi di pazienti, limitazioni e conclusioni dello studio considerate dagli autori.

I costi totali sono stati sottoposti ad un'analisi più approfondita; infatti, i dati relativi sono stati suddivisi, quando possibile, secondo le categorie presentate in **Figura 3**.

Figura 3 Classificazione dei costi seguita per l'analisi degli studi inclusi nella revisione.



2.2 Risultati della ricerca

Gli studi inclusi nella revisione sono stati condotti in un'ampia varietà di stati tra cui Messico (*Stevens et al., 2018*), Portogallo (*Gouveia et al., 2015*), Svezia (*Ericson et al., 2011*) (*Jönsson et al., 2010*), Paesi Bassi (*Heemstra et al., 2011*) (*Holstenson et al., 2011*), Regno Unito (*Kassianos et al., 2014*) (*Burdett et al., 2022*), Scozia (*Ciminata et al., 2020*), Spagna (*Casajuana et al., 2018*) (*Holstenson et al., 2011*), Polonia (*Holstenson et al., 2011*), Grecia (*Holstenson et al., 2011*), Danimarca (*Johnsen et al., 2017*), Italia (*Zoni Berisso et al., 2017*) (*Holstenson et al., 2011*), Germania (*Reinhold et al., 2011*) (*Jönsson et al., 2010*), Canada (*Bennell et al., 2015*) e Stati Uniti (*Delaney et al., 2018*) (*Turakhia et al., 2015*) (*Amin et al., 2011*) (*Kim et al., 2011*) (*Rohrbacker et al., 2010*) (*Amin et al., 2020*) (*Chowdhury et al., 2019*) (*Gilligan et al., 2018*) (*Jain et al., 2018*) (*Ladapo et al., 2012*). Nonostante siano stati pubblicati tra il 2010 e il 2022; gli anni di valutazione vanno dal 1994 al 2015.

Quattro studi quantificano i costi solo a livello nazionale (*Stevens et al., 2018*) (*Gouveia et al., 2015*) (*Ericson et al., 2011*) (*Heemstra et al., 2011*), mentre i restanti stimano i costi anche o unicamente in termini di costi medi annuali o mensili imputabili ad un paziente affetto da fibrillazione atriale. Tra i risultati sono presenti tre modelli (*Gouveia et al., 2015*) (*Heemstra et al., 2011*) (*Burdett et al., 2022*) e uno studio non definito (*Stevens et al., 2018*), i restanti venti sono dei *cohort study*, ovvero basati sul reclutamento di una coorte di pazienti dalle caratteristiche simili e sul suo *follow-up* per un determinato intervallo di tempo.

Riguardo la prospettiva adottata dagli autori per la valutazione dei costi, emerge che un terzo degli studi (*Stevens et al., 2018*) (*Gouveia et al., 2015*) (*Ericson et al., 2011*) (*Heemstra et al., 2011*) (*Casajuana et al., 2018*) (*Johnsen et al., 2017*) (*Jönsson et al., 2010*) (*Rohrbacker et al., 2010*) è stato svolto dal punto di vista della società, ovvero considerando anche i costi indiretti derivati dalla fibrillazione atriale, mentre la restante parte degli studi è stata condotta secondo il punto di vista dei sistemi sanitari vigenti nei diversi paesi (es. NHS nel Regno Unito), del *terzo pagante* (es. assicurazioni commerciali, Medicare) oppure più in generale del *pagante*: tale prospettiva considera oltre ai costi sostenuti dal terzo pagante anche ulteriori pagamenti in capo al paziente come co-pagamenti (es. ticket), co-assicurazioni e franchigie. Riguardo l'approccio epidemiologico, undici studi hanno impiegato un approccio basato sull'incidenza (*Ciminata et al., 2020*) (*Casajuana et al., 2018*) (*Delaney et al., 2018*) (*Johnsen et al., 2017*) (*Reinhold et al., 2011*) (*Rohrbacker et al., 2010*) (*Amin et al., 2020*) (*Chowdhury et al., 2019*) (*Gilligan et al., 2018*) (*Jain et al., 2018*) (*Bennell et al., 2015*), determinando i costi dei nuovi casi di fibrillazione atriale registrati in un dato intervallo di tempo, mentre i restanti tredici studi un approccio basato sulla prevalenza, determinando i costi attribuibili a tutti i casi di fibrillazione atriale in un dato anno.

Una parte degli studi selezionati analizza i costi della patologia solo in determinati sottogruppi di pazienti, in base alla fascia d'età o a particolari terapie farmacologiche o chirurgiche intraprese, per valutare come queste influenzino i costi della fibrillazione atriale (*paragrafo 2.3.4*), specificando talvolta l'evoluzione dei costi in diversi intervalli di tempo.

Alcuni studi presentano analisi più approfondite riguardo l'effetto della presenza di comorbidità sull'ammontare dei costi, riguardo la porzione dei costi derivata dalle complicanze della patologia (*paragrafo 2.3.3*) e infine riguardo i costi effettivamente attribuibili alla fibrillazione atriale (*paragrafo 2.3.5*).

Data la mancanza di linee guida internazionali per la valutazione della qualità degli studi cost-of-illness, a tale scopo è stata utilizzata una checklist già impiegata in precedenza per la

valutazione di studi cost-of-illness da *Wang et al. (2018)*, sviluppata da *Moliner et al. (2008)*.

La checklist comprende i seguenti quesiti:

- È stata fornita una chiara definizione della patologia?
- Sono state accuratamente descritte le fonti epidemiologiche dello studio?
- Sono stati sufficientemente disaggregati costi diretti e costi indiretti?
- Sono state accuratamente descritte le fonti dei dati sulle attività sanitarie svolte?
- Sono stati appropriatamente stabiliti i dati sulle attività sanitarie?
- Sono stati analiticamente descritte tutte le fonti dei costi?
- Sono stati appropriatamente specificati i costi unitari delle risorse consumate?
- Sono stati attentamente spiegati i metodi impiegati?
- Le principali ipotesi sono state sottoposte ad un'analisi di sensitività?
- L'esposizione dei risultati dello studio è consistente con le metodologie seguite?

Per ogni studio incluso nella revisione è stato associato un punteggio tra 0 (no), 0,5 (parzialmente) e 1 (sì) ad ogni quesito. Dalla somma dei punteggi è emerso che 13 studi dimostrano una qualità ottima (*Gouveia et al., 2015*) (*Ericson et al., 2011*) (*Ciminata et al., 2020*) (*Casajuana et al., 2018*) (*Delaney et al., 2018*) (*Johnsen et al., 2017*) (*Reinhold et al., 2011*) (*Kim et al., 2011*) (*Holstenson et al., 2011*) (*Jönsson et al., 2010*) (*Rohrbacker et al., 2010*) (*Chowdhury et al., 2019*) (*Gilligan et al., 2018*) (*Jain et al., 2018*), 7 studi una qualità discreta (*Zoni Berisso et al., 2017*) (*Turakhia et al., 2015*) (*Kassianos et al., 2014*) (*Amin et al., 2011*) (*Amin et al., 2020*) (*Bennell et al., 2015*) (*Ladapo et al., 2012*) e 3 studi una qualità scarsa (*Stevens et al., 2018*) (*Heemstra et al., 2011*) (*Burdett et al., 2022*).

2.3 Analisi dei risultati e discussione

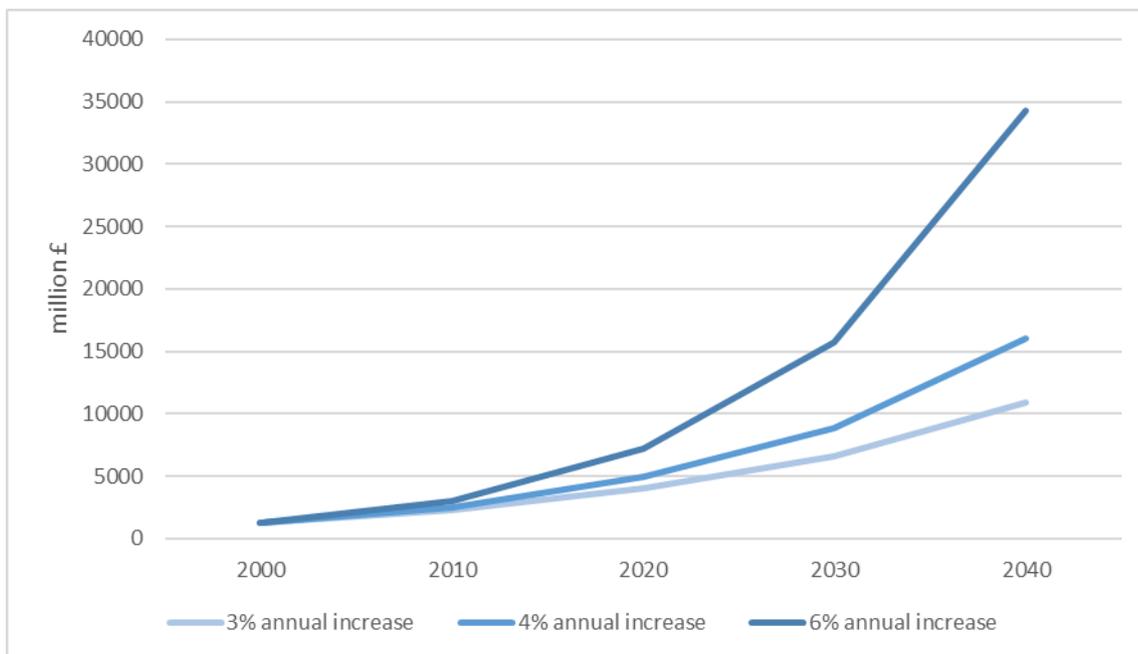
Data l'eterogeneità degli studi inclusi nella revisione, dovuta alle diverse prospettive, obiettivi, popolazioni-campione analizzate e caratteristiche intrinseche dei paesi interessati (es. demografia, servizi sociali e sanitari offerti), risulta difficile confrontare e sintetizzare i risultati di tutti gli studi per trarne delle conclusioni coerenti sul costo totale della fibrillazione atriale e sulle sue diverse componenti. Per esempio le percentuali dei costi ospedalieri, rispetto ai costi diretti medici totali, negli diversi studi inclusi nella revisione, variano tra 16% (*Delaney et al., 2018*) e il 90% (*Holstenson et al., 2011*); tale variabilità caratterizza anche i costi ambulatoriali e di farmacia, ed è dovuta al fatto che, oltre all'eterogeneità sopra citata, ogni studio quantifica diversi insiemi di voci di costo, e per diversi intervalli di tempo.

Nonostante ciò, è comunque possibile ricavare interessanti conclusioni su vari fronti, circa la composizione dei costi totali e gli elementi chiave che li determinano.

2.3.1 Tendenza dei costi a livello nazionale

Uno studio di *Burdett et al. (2022)* offre un'approfondita analisi riguardo la tendenza futura dei costi al livello nazionale nel Regno Unito, fornendo una stima puntuale dell'aumento di costi atteso nei prossimi decenni, confermando quanto accennato nel capitolo 1. Gli autori hanno inizialmente calcolato i costi diretti medici della fibrillazione atriale per gli anni 1995 e 2000, a partire dai quali hanno stimato una previsione dei costi negli anni futuri assumendo che la spesa del sistema sanitario nazionale (NHS) sia in aumento del 3% annuo a partire dal 2020 e che il tasso di inflazione sia del 2% annuo; inoltre le stime sono state calcolate sulla base di tre diversi scenari, ipotizzando un plausibile aumento annuo di prevalenza della patologia di rispettivamente 3%, 4% e 6%. La **Figura 4** fornisce una rappresentazione grafica della tendenza risultante dalle diverse stime calcolate da *Burdett et al.*

Figura 4 Stime dei costi totali diretti della fibrillazione atriale nel Regno Unito: tre diversi scenari.



Fonte: *Burdett et al., (2022)*

2.3.2 I costi indiretti della fibrillazione atriale

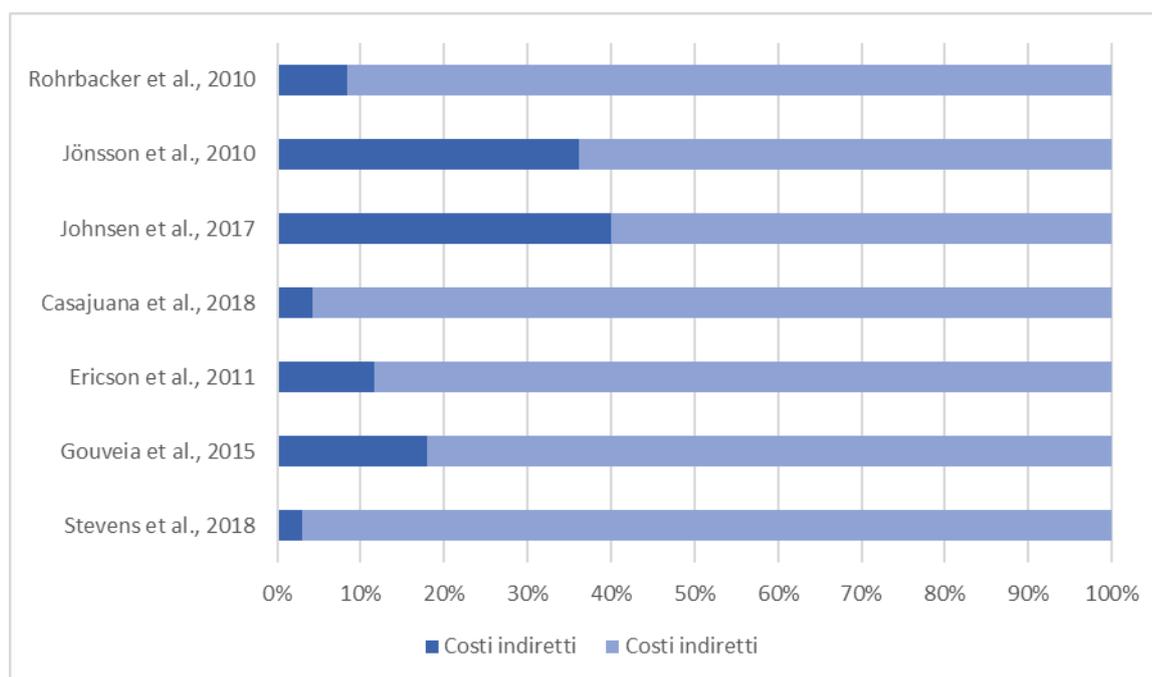
Sulla base degli studi degli autori che hanno adottato la prospettiva della società per quantificare i costi della patologia, calcolando quindi anche i costi indiretti, è possibile ricavare informazioni sulla loro natura e sull'ammontare di essi.

Come illustrato in **Figura 5**, la percentuale di costi indiretti rispetto ai costi totali varia, a seconda dello studio, tra il 3% e il 40%, tale variazione è dovuta al fatto che ogni autore ha fondato la stima su diverse categorie di costi diretti e indiretti e su diversi metodi di quantificazione di essi.

Lo studio di *Jönsson et al. (2010)*., per esempio, presenta la percentuale maggiore di costi indiretti, rispetto agli altri studi, pari al 36,2% dei costi totali; ciò può essere attribuibile al fatto che i costi indiretti calcolati da *Jönsson et al. (2010)* includono i costi derivati da pensionamento anticipato, congedo per malattia, riduzione dell'orario di lavoro (il costo del tempo perso è stato quantificato attraverso il salario medio nazionale) e cambiamenti nelle mansioni lavorative.

Al contrario dallo studio di *Casajuana et al. (2018)*, emerge una porzione di costi indiretti nettamente inferiore, pari al 4,3%. Il motivo di tale percentuale può essere ricondotto al fatto che i costi indiretti calcolati dagli autori comprendono unicamente quelli derivati dal congedo per malattia, definito come la perdita temporanea di giorni lavorativi a causa della patologia: tale informazione è stata ricavata dal SIDIAP (Banca dati contenente tutte le cartelle cliniche elettroniche riguardo l'assistenza sanitaria primaria in Spagna), in cui sono stati individuati certificati medici di congedi per malattia aventi come causa la fibrillazione atriale, secondo i codici di classificazione internazionali delle malattie *ICD-10 (International Classification of Diseases, 10th revision)*; una volta individuati tutti i congedi legati alla patologia in analisi, i costi sono stati calcolati attraverso l'indagine trimestrale sul costo del lavoro (2012) dell'ufficio statistico spagnolo.

Figura 5 Porzioni di costi indiretti e diretti compresi nei costi totali stimati negli studi condotti secondo la prospettiva della società



2.3.3 L'effetto di comorbidità e complicanze sui costi della fibrillazione atriale

Alcuni degli studi analizzati presentano un approfondimento allo scopo di stimare quanto le comorbidità, ovvero la coesistenza di più patologie diverse in uno stesso individuo, e le complicanze originatesi a causa della fibrillazione atriale, siano responsabili dell'aumento dei costi.

Jönsson et al. (2010), nel loro studio hanno valutato come le diverse comorbidità, maggiormente diffuse tra la popolazione campione, abbiano influito sul costo totale ottenuto. È emerso che le comorbidità con un'influenza maggiormente significativa e il rispettivo connesso aumento percentuale dei costi, sono: le patologie cerebrovascolari (+80%), le patologie coronariche (+51%), lo scompenso cardiaco (+50%) e l'asma (26%).

Lo studio di *Holstenson et al. (2011)*, presenta come scopo primario l'analisi dei costi legati alle malattie cardiovascolari tra i pazienti con fibrillazione atriale in cinque paesi europei. Le comorbidità identificate come indicatori di maggiori costi medi diretti annui individuali per i pazienti affetti da fibrillazione atriale sono: le valvulopatie (VHD) in Grecia, Italia e Spagna, l'angina pectoris (AP) in Italia e Spagna, l'ictus e il diabete in Polonia, lo scompenso cardiaco congestizio (CHF) in Italia, l'infarto (MI) in Spagna e altre malattie cardiache minori in

Polonia e Paesi Bassi. Nella coorte italiana, per esempio, le comorbidità VHD, CHF e AP hanno generato un aumento dei costi medi diretti annui di rispettivamente €1430, €1941 e €2181, per paziente.

Emerge dunque che il monitoraggio e la gestione delle comorbidità sono questioni strettamente legate al costo totale della fibrillazione atriale; tale aspetto verrà approfondito nel capitolo 3.

Riguardo i costi imputabili alle complicanze, dagli studi che presentano un approfondimento in tale senso (*Gouveia et al., 2015*) (*Ericson et al., 2011*), è emerso che esse sono responsabili di una significativa parte dei costi totali.

Nello studio di *Gouveia et al. (2015)* si evince che, dei 140 milioni di euro, stimati come costo totale annuale della fibrillazione atriale in Portogallo, in base ai casi prevalenti nel 2011, circa 70 milioni di euro siano da attribuire alla gestione degli ictus tromboembolici, cioè la principale e più grave complicanza della fibrillazione atriale, per la prevenzione della quale si intraprendono le terapie farmacologiche e chirurgiche.

Ericson et al. (2011) hanno invece stimato che dei 708 milioni di euro, risultanti come costo totale annuo della fibrillazione atriale in Svezia, sulla base dei casi prevalenti nel 2007, circa 415 milioni siano da imputare alla gestione dell'ictus tromboembolico per il 54% e allo scompenso cardiaco per il 46%.

Si desume quindi che gli ingenti costi per cui si caratterizza la fibrillazione atriale sono per almeno per la metà dovuti al controllo delle patologie originate come complicanze della stessa, in particolare l'ictus tromboembolico, il quale rappresenta di per sé una patologia dai costi significativi in quanto richiede spesso lunghi periodi di ospedalizzazione e di riabilitazione, generando perdita di produttività dovuta alla frequente residua disabilità o morte precoce (*Rajsic et al., 2018*).

2.3.4 L'effetto di terapie farmacologiche o chirurgiche sui costi della fibrillazione atriale

Tra gli studi in esame, quattro si propongono di analizzare i costi legati a diversi trattamenti farmacologici (*Amin et al., 2020*) (*Chowdhury et al., 2019*) (*Gilligan et al., 2018*) (*Jain et al., 2018*). Essi sono stati inclusi tra gli studi cost-of-illness in quanto non sono studi di costo-efficacia, tipici del confronto tra trattamenti, e non si limitano a quantificare unicamente i costi legati al trattamento (es. costo del farmaco, di monitoraggio o di eventuali eventi

avversi), bensì sono analisi dei costi totali della patologia, in determinati sottogruppi di pazienti definiti in base alla terapia farmacologica seguita. Tutti questi studi sono stati condotti negli Stati Uniti, tra il 2012 e il 2017, dal punto di vista del pagante, considerando quindi, a seconda dei casi, i costi imputabili a assicurazioni commerciali, Medicare, co-pagamenti, co-assicurazioni e franchigie. Inoltre, tutti questi studi sono basati sui casi incidenti, quantificano i costi diretti medi mensili individuali e, ad esclusione di uno (*Jain et al., 2018*), presentano una popolazione-campione anziana (≥ 65 anni). Tali caratteri comuni a questi studi ne permettono un confronto, seppur non esente da limitazioni.

Amin et al. (2020), con l'obiettivo di confrontare i costi tra pazienti trattati con il warfarin e quelli trattati con i NAO (apixaban, rivaroxaban e dabigatran), hanno abbinato tre coorti di pazienti relative a warfarin, rivaroxaban e dabigatran, a tre coorti di pazienti relative ad apixaban, utilizzando la tecnica del *propensity score matching*, per bilanciare le caratteristiche cliniche e demografiche delle diverse coorti (**Figura 6**).

Chowdhury et al. (2019) e *Gilligan et al. (2017)*, con il medesimo scopo dello studio precedente, attraverso la stessa tecnica hanno abbinato tre coorti relative a dabigatran a tre coorti di pazienti trattati rispettivamente con warfarin, rivaroxaban e apixaban (**Figura 7**, **Figura 8**).

Jain et al. (2018), infine, hanno confrontato i costi della patologia in pazienti curati con dabigatran o warfarin, studiando due coorti, associate ai rispettivi farmaci (**Figura 9**).

Figura 6 Costi medi mensili di coppie di alternative farmacologiche nello studio di *Amin et al (2020)* - espressi in dollari statunitensi (2014).

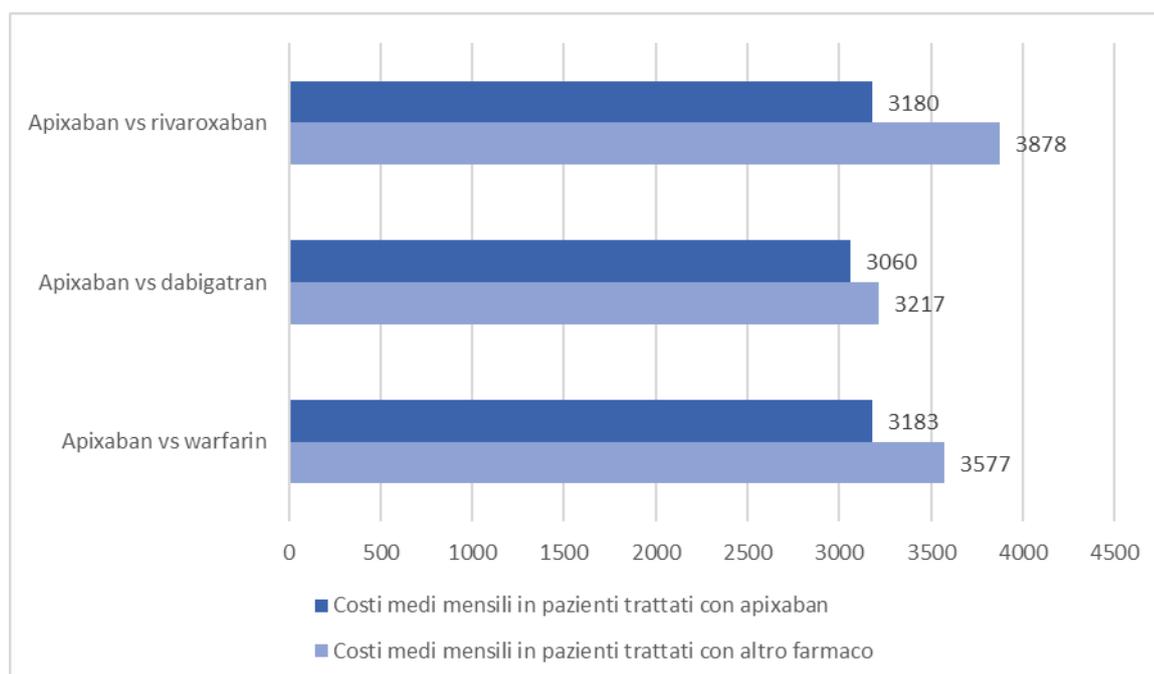


Figura 7 Costi medi mensili di coppie di alternative farmacologiche nello studio di *Chowdhury et al. (2019)* - espressi in dollari statunitensi (2017).

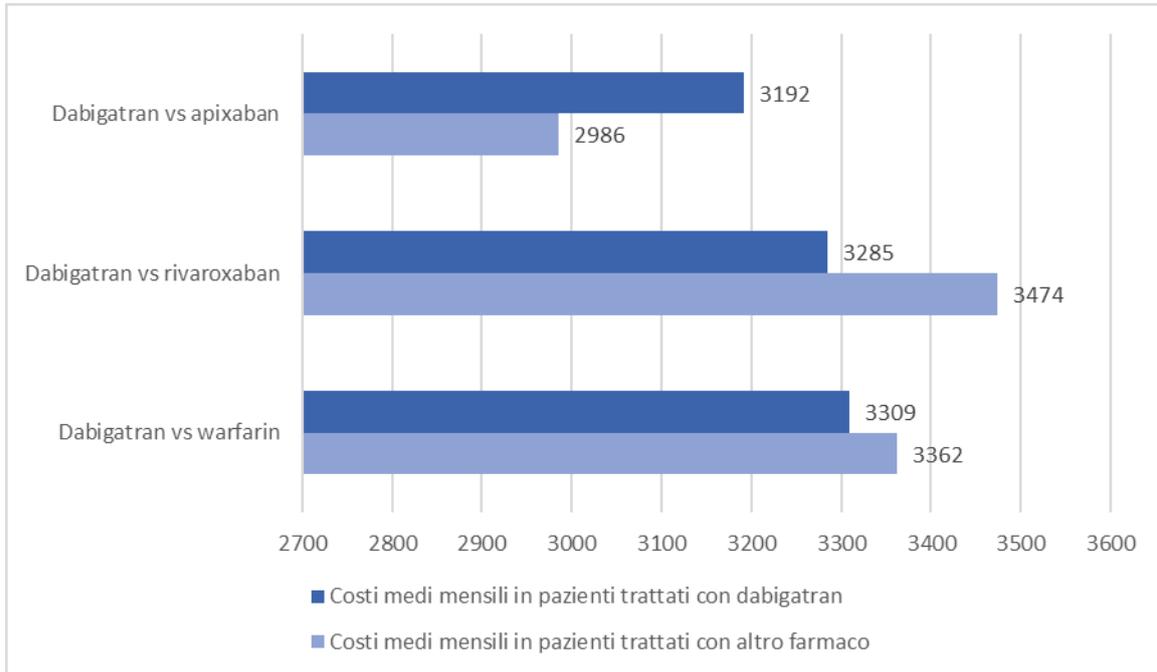


Figura 8 Costi medi mensili di coppie di alternative farmacologiche nello studio di *Gilligan et al. (2017)* - espressi in dollari statunitensi (2015).

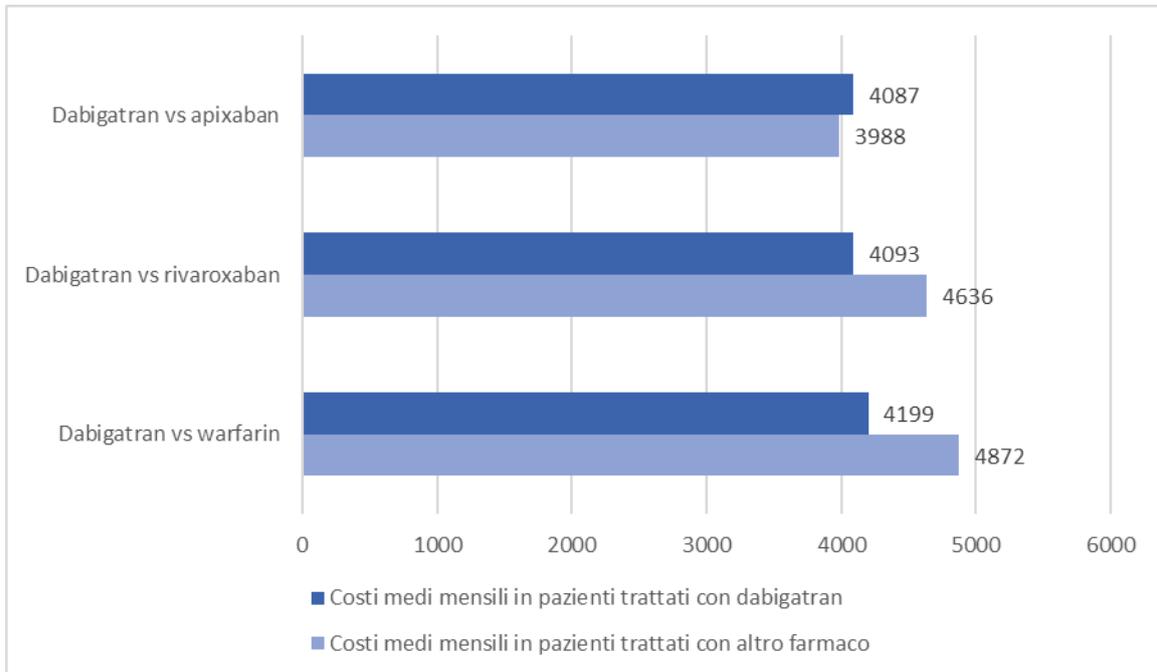
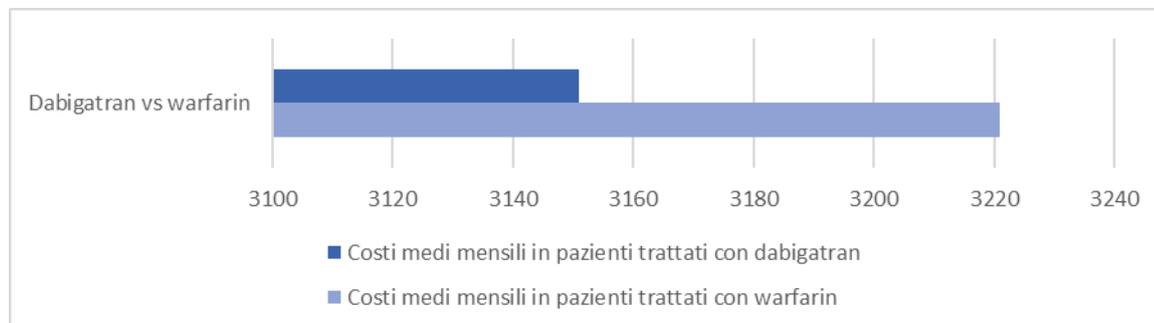


Figura 9 Costi medi mensili di Dabigatran vs Warfarin nello studio di *Jain et al. (2018)* - espressi in dollari statunitensi (2012).



Dalla sintesi dei risultati dei quattro studi oggetto di questa analisi emergono due conclusioni univoche:

- 1) La terapia farmacologica basata sulla somministrazione di warfarin risulta, in tutti i casi, in costi medi mensili individuali superiori se confrontata con terapie a base di NAO (dabigatran, apixaban, rivaroxaban). Tale differenza di costo è dovuta al fatto che la somministrazione di NAO, farmaci di per sé più costosi del warfarin, non necessita dei frequenti esami laboratoriali per il monitoraggio della coagulazione e consulenze per l'eventuale aggiustamento delle dosi da assumere, che sono al contrario indispensabili per una sicura somministrazione del warfarin. Inoltre, il warfarin se da un lato è efficace al pari dei NAO nella prevenzione dell'ictus tromboembolico, dall'altro presenta un maggiore rischio di eventi avversi, come emorragie, i quali si traducono in maggiori costi (*Jain et al., 2018*).
- 2) L'apixaban risulta essere il NAO che comporta costi medi mensili individuali minori.

Soltanto uno studio, quello di *Ladapo et al. (2012)*, pone in relazione i costi totali derivati dalla fibrillazione atriale e una terapia chirurgica intrapresa. In particolare, gli autori analizzano come i costi della patologia varino a seguito di un intervento denominato *ablazione transcateretere*, ovvero una procedura mininvasiva, svolta attraverso una sonda, che, attraverso la distruzione di una piccola area del tessuto cardiaco, ha lo scopo di ripristinare il regolare ritmo del cuore, senza danneggiare i tessuti cardiaci sani. I costi medi diretti individuali sono stati calcolati per sei intervalli di tempo di 6 mesi ciascuno, di cui uno

relativo ai 6 mesi precedenti all'ablazione e cinque relativi ai 6-12 mesi, 12-18 mesi, 18-24 mesi, 24-30 mesi e 30-36 mesi successivi all'intervento. Rispetto ai 6 mesi antecedenti all'ablazione, in tutta la popolazione-campione si sono verificate significative riduzioni nel numero di visite ambulatoriali, giorni di ospedalizzazione e accessi in pronto soccorso con conseguente diminuzione delle spese sanitarie totali in quattro dei sei intervalli di tempo analizzati, con un risparmio annuo, derivato dall'intervento, compreso tra \$3300 e \$920. Anche il consumo di farmaci è significativamente diminuito a seguito dell'intervento, generando un risparmio annuale compreso tra \$670 to \$890.

2.3.5 I “costi attribuibili” della fibrillazione atriale

Tre studi (*Johnsen et al., 2017*) (*Amin et al., 2011*) (*Kim et al., 2011*), infine, presentano un tipo di analisi dei costi particolarmente accurato e auspicabile quando si tratta di valutazione dei costi di una patologia, ovvero l'analisi dei *costi attribuibili*, in senso stretto, alla malattia. I costi attribuibili si ottengono, attraverso la tecnica del *propensity score matching*, dalla differenza tra i costi totali, calcolati per una coorte di pazienti affetti dalla patologia, e i costi totali, calcolati per una coorte *di controllo* formata da pazienti non affetti dalla patologia ma aventi le medesime caratteristiche (età, genere, comorbidità, ecc.) dei pazienti affetti; in tal modo si ricavano i costi attribuibili alla fibrillazione atriale senza rischio di bias dovuti alle caratteristiche intrinseche dal campione.

Nei tre studi in esame la percentuale di costi attribuibili rispetto ai costi totali varia tra il 42,1% e il 71,1%. In particolare, nello studio di *Johnsen et al. (2017)*, i costi medi annui totali nei primi tre anni post-indicizzazione sono pari a 7874 euro (2013) mentre quelli attribuibili sono pari a 7234 euro (2013) e rappresentano dunque il 71,1%. Gli studi di *Amin et al. (2011)* e *Kim et al. (2011)* presentano costi medi annui nel primo anno post-indicizzazione, totali e attribuibili, rispettivamente di 22490 e 12341 dollari (54,9%) e di 20670 e 8705 dollari (42,1%). Questi due studi sono uguali per paese e anno di valutazione (2008), per prospettiva e approccio epidemiologico adottato e per i costi inclusi nell'analisi; si differenziano per metodo di campionamento e quindi caratteristiche del campione, l'età media risulta infatti maggiore nel secondo studio, ciò può essere alla base dei costi lievemente più elevati ottenuti.

CAPITOLO 3

Strategie innovative per la riduzione dei costi associati alla fibrillazione atriale

3.1 Strategie di screening

I costi della fibrillazione atriale sono strettamente legati al tempismo con cui viene diagnosticata la patologia, in quanto un tempestivo intervento terapeutico può prevenire importanti complicanze della patologia, come l'ictus tromboembolico o lo scompenso cardiaco, che, come visto nel capitolo 2, sono responsabili di circa il 50% dei costi totali della patologia. Secondo quanto stimato da *Turakhia et al. (2015)*, nel 2009, negli Stati Uniti, l'ammontare di costi imputabili alla fibrillazione atriale non diagnosticata, era pari a circa 3100 milioni di dollari statunitensi (2014).

Purtroppo, la fibrillazione atriale spesso non viene diagnosticata prima del primo ictus. Circa il 5% dei pazienti che accedono in pronto soccorso per ictus presentano una fibrillazione atriale evidente (di solito cronica) al momento del ricovero. L'identificazione della fibrillazione atriale prima del primo ictus dovrebbe quindi essere una priorità per la salute pubblica. L'aumento della prevalenza della fibrillazione atriale, l'alta prevalenza di soggetti con FA asintomatica e l'aumento della disponibilità di strumenti che possano individuare tale aritmia, hanno aumentato l'interesse nella ricerca di programmi di screening attuabili nella pratica clinica ed economicamente sostenibili (*Kirchof et al., 2017*).

Le linee guida della *Società Europea di Cardiologia (ESC)* raccomandano lo screening della FA mediante rilevazione del polso periferico, effettuata manualmente da un medico, seguita da un eventuale monitoraggio più approfondito dell'elettrocardiogramma (ECG), nei pazienti di età superiore ai 65 anni o con caratteristiche indicative di un aumentato rischio di ictus (*Hindricks et al., 2020*).

La rilevazione del polso periferico non presenta costi apprezzabili e ha una sensibilità (probabilità che un soggetto malato risulti positivo al test) del 92% e specificità (probabilità che un soggetto sano risulti negativo al test) del 82% se paragonate alla rilevazione mediante ECG continuo, la quale, seppur molto attendibile, è caratterizzata da consumo di risorse e

costi significativi, che ne rendono insostenibile l'applicazione sistematica a tutta la popolazione anziana.

In un recente studio di *Hill et al. (2022)* è stato valutato, attraverso due modelli di simulazione, il rapporto costo-efficacia di uno screening mediante ECG mirato, basato su un algoritmo di previsione del rischio, in alternativa allo screening sistematico suggerito da *Hindricks et al (2020)* per l'identificazione dei pazienti con fibrillazione atriale. La valutazione è stata effettuata in pazienti adulti di età superiore ai 50 anni, adottando la prospettiva del sistema sanitario britannico NHS. L'analisi è stata condotta attraverso due modelli per la simulazione degli esiti e dei costi associati alle due alternative modalità di screening.

Lo screening mirato con l'algoritmo di previsione del rischio è risultato in un numero inferiore di pazienti da sottoporre a screening (61 per 1.000 pazienti, rispetto a una media di 605 per 1000 nelle strategie sistematiche) e ha rilevato più casi di fibrillazione atriale (11 per 1000 pazienti, rispetto a 7 per 1000 pazienti nelle strategie di screening sistematiche). Inoltre, l'approccio mirato ha dimostrato un ICER di 4.847£/QALY, rispetto a 5.544£/QALY risultante dallo screening sistematico, qualificandosi dunque per una maggior costo-efficacia. *Hill et al. (2022)* hanno dimostrato quindi che lo screening mirato mediante l'algoritmo di previsione del rischio di fibrillazione atriale ha il potenziale per rivoluzionare in modo costo-efficace lo screening della fibrillazione atriale, migliorando gli esiti sanitari ed economici attraverso l'uso efficiente di risorse sanitarie limitate.

Un'altra possibile frontiera futura dello screening per la fibrillazione atriale, attualmente oggetto di studio, è rappresentata dall'uso di smartphone e smartwatch. Negli ultimi anni, infatti, sono state sviluppate delle applicazioni apposite con algoritmi per la diagnosi della patologia mediante fotopleiometria e monitoraggio ECG. Tali strategie di screening, analizzate in particolare negli studi *Apple Heart* e *Huawei Heart*, presentano il vantaggio di interessare un ampio numero di pazienti in assenza di costi per il sistema sanitario. Tuttavia, negli studi che valutano l'efficacia di tale approccio, molti partecipanti, in quanto auto-iscritti volontariamente presentano un basso rischio di sviluppare la fibrillazione atriale (es. giovane età) aumentando così la probabilità di falsi positivi e riducendo la costo-efficacia di questa modalità di diagnosi (*Hindricks et al., 2020*).

Dunque, anche se il ruolo dei dispositivi mobili di uso quotidiano nello screening della fibrillazione atriale è ancora agli inizi e necessita di ulteriori valutazioni, rappresenta una potenziale via percorribile in modo sistematico in un futuro prossimo (*Bhat et al., 2020*).

3.2 Strategie di monitoraggio della terapia farmacologica

Nonostante la maggior parte dei costi diretti associati alla fibrillazione atriale sia imputabile ai costi di ospedalizzazione (Sheikh et al., 2016); una significativa parte dei costi è legata alla terapia farmacologica seguita che, come visto nei precedenti capitoli, risulta essere più costosa se basata sulla somministrazione di warfarin.

L'efficacia del warfarin, infatti, è limitata dalla necessità di un monitoraggio laboratoriale e ambulatoriale periodico, per i necessari aggiustamenti della dose, e da importanti interazioni farmaco-farmaco.

Tuttavia, nell'ultimo decennio, per limitare l'ingente parte di costi legata al monitoraggio dell'anticoagulazione tradizionalmente effettuato ambulatorialmente, sono state sviluppate modalità alternative per perseguire il medesimo scopo, una di queste l'automonitoraggio effettuabile al domicilio mediante dispositivi appositi detti *point-of-care*.

In uno studio di costo-efficacia condotto nel Regno Unito (*Craig et al., 2014*), attraverso un modello di Markov, sono stati confrontati l'automonitoraggio domiciliare e l'assistenza clinica abituale in una coorte di pazienti con fibrillazione atriale trattati con warfarin, quantificando gli ictus e la mortalità evitabili, i relativi costi e le relative utilità in termini di QALY. È stata adottata una prospettiva di Servizio Sanitario Nazionale (SSN) e Servizi Sociali Personali su un orizzonte temporale di 10 anni. I costi e i benefici sono stati attualizzati al 3,5%.

Dallo studio è risultato che, nell'arco di 10 anni, l'automonitoraggio permetterebbe di risparmiare 1.187 sterline a persona rispetto all'assistenza clinica abituale.

I pazienti che hanno effettuato l'automonitoraggio hanno avuto un numero notevolmente inferiore di ictus e di decessi. Se il 10% dei 950.000 pazienti interessati, nel 2014, avesse adottato dispositivi *point-of-care*, in 10 anni, il servizio sanitario nazionale avrebbe risparmiato oltre 112 milioni di sterline riducendo il numero di ictus tromboembolici con successo.

I risultati ottenuti da *Craig et al. (2014)* sono stati ulteriormente confermati da quanto è successivamente emerso da una revisione sistematica condotta da *Sharma et al. (2015)*, i quali, con lo scopo di sintetizzare i risultati della letteratura inerente a studi standardizzati sull'efficacia e sostenibilità dell'automonitoraggio; hanno concluso che, rispetto al monitoraggio standard, questa innovativa modalità appare sicura, efficace ed economicamente vantaggiosa. Tuttavia, nel caso in cui l'automonitoraggio non produca riduzioni significative degli eventi tromboembolici, è improbabile che sia economicamente vantaggioso, sulla base di un confronto dei soli costi di monitoraggio annuali. Inoltre, per confermare quanto

affermato, gli autori manifestano la necessità di studi ulteriori che valutino la costo-efficacia sul lungo periodo.

3.3 Strategie di gestione integrata: il percorso ABC

I sistemi sanitari di tutto il mondo sono messi alla prova dal crescente numero di persone, in aumento a causa dell'invecchiamento della popolazione, che vivono con multimorbidità, ovvero con condizioni croniche multiple (≥ 2), e dalle loro complesse esigenze sanitarie. Le malattie coesistenti riflettono il coinvolgimento di vari organi e sistemi che aumentano la vulnerabilità degli individui anziani agli eventi acuti, portando a uno stato di fragilità. La multimorbidità aumenta dunque lo sviluppo di esiti negativi per la salute, come ricoveri, disabilità e morte. Un'altra conseguenza della multimorbidità è la “polifarmacia”, che identifica l'utilizzo di più farmaci, aumentando la possibilità di incorrere in interazioni farmaco-farmaco e farmaco-malattia, le quali sono cause comuni di reazioni avverse.

L'attuale pratica medica si è tradizionalmente concentrata sulle singole malattie, senza dimostrarsi efficace nella cura dei pazienti con multimorbidità, che spesso ricevono trattamenti frammentati e incompleti. Tali osservazioni giustificano un approccio più olistico o integrato anche alla gestione dei pazienti con fibrillazione atriale.

I pazienti con fibrillazione atriale, infatti, data l'elevata età media, sono spesso caratterizzati da multimorbidità (circa un terzo dei pazienti con FA ha almeno tre malattie croniche associate) (*Pastori et al., 2019*).

Per rendere operativo il concetto di gestione integrata nell'ambito della fibrillazione atriale è stato sviluppato il *percorso ABC (Atrial fibrillation Better Care)* per una più globale, efficace ed efficiente gestione dei pazienti (*Lip, 2017*). Il percorso ABC si fonda su tre aspetti fondamentali:

- A. Anticoagulazione per evitare l'ictus tromboembolico (mediante warfarin o NAO);
- B. Migliore gestione dei sintomi grazie al controllo della frequenza o del ritmo, con decisioni condivise e centrate sul paziente;
- C. Gestione del rischio cardiovascolare e delle comorbidità, compresi i fattori legati allo stile di vita.

Tale modalità di gestione della patologia è stata ed è attualmente oggetto di studi che si propongono di valutarne l'efficacia e la sostenibilità, due dei quali sono brevemente presentati in seguito.

3.3.1 Lo studio ATHERO-AF

Pastori et al. (2019) hanno valutato i costi relativi agli eventi cardiovascolari verificatisi nei pazienti con fibrillazione atriale dello studio preesistente “ATHERO-AF” gestiti o meno secondo il percorso ABC (*ABC-compliant, ABC non-compliant*), attraverso un modello di simulazione del percorso, assumendo che il campione di pazienti considerati nel gruppo di studio ATHERO-AF sia rappresentativo della popolazione italiana di pazienti con fibrillazione atriale.

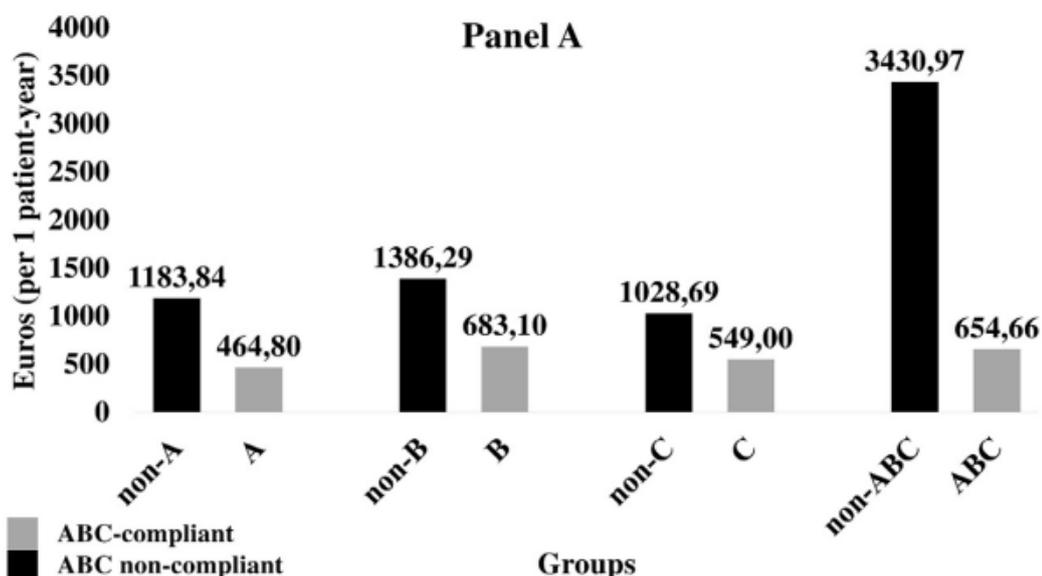
In Italia, il costo medio per un ricovero ospedaliero legato a una complicanza cardiaca è stato di 5.540 euro, che aumentano a 13.050 euro se si considera la riabilitazione cardiaca.

Analogamente, il costo medio per un ictus ischemico è stato di 6.073 euro, che sale a 11.218 euro se si considera la riabilitazione neurologica.

Per stimare i costi sanitari, è stato assegnato un codice diagnostico (*DRG code*) a ciascuno dei 118 eventi cardiovascolari verificatisi all'interno dello studio ATHERO-AF. I codici sono forniti dal Ministero della Salute italiano e rappresentano i costi ufficiali per il rimborso medico dei pazienti ambulatoriali e ricoverati che accedono ai servizi del Sistema Sanitario Nazionale italiano attraverso il pagamento della relativa tariffa DRG.

Il costo annuale per gli eventi fatali e non fatali nel gruppo di pazienti *ABC-compliant* è stato stimato stimato pari a 14.010.841 euro, rispetto ai 121.342.329 euro dei pazienti *ABC non-compliant*. La **Figura 10** specifica i costi individuali per ogni componente del percorso ABC. L'ottimizzazione della gestione dei pazienti ad alto rischio secondo l'approccio ABC, dunque, si tradurrebbe in un risparmio annuo, in Italia; di 72.773.496 euro, dovuto a una riduzione del tasso di eventi cardiovascolari.

Figura 10 Costi individuali stimati per ogni componente del percorso ABC, rispettivamente per pazienti *ABC-compliant* e *ABC non-compliant*.



3.3.1 Il Progetto AFFIRMO

Un'altra iniziativa per studiare il possibile impatto clinico ed economico dell'adozione del percorso ABC è un'analisi di simulazione retrospettiva, ancora in corso, che prende il nome di Progetto AFFIRMO (*Atrial fibrillation integrated approach in frail, multimorbid and polymedicated older people*).

L'obiettivo finale di AFFIRMO è quello di migliorare, attraverso un intervento sanitario integrato, importanti risultati fondamentali, tra cui la qualità della vita, la salute mentale, la mortalità e i comportamenti riferiti dai pazienti (ad esempio, l'onere del trattamento, i livelli di responsabilizzazione e di impegno e l'autogestione), l'attività fisica e l'autosufficienza, i risultati legati alla consultazione (comunicazione, processo decisionale condiviso e definizione delle priorità) e i risultati relativi ai sistemi sanitari (costi e utilizzo delle risorse) (AFFIRMO, 2020).

In primo luogo, il progetto mira a identificare diversi cluster di multimorbilità nei pazienti anziani con fibrillazione atriale. In secondo luogo, AFFIRMO mira a valutare le esigenze di pazienti, caregiver e operatori sanitari e a esaminare i modi per ottimizzare l'assistenza e l'autogestione. In terzo luogo, AFFIRMO svilupperà, implementerà e testerà l'efficacia di un

approccio incentrato sul paziente e sulla sua educazione nella pratica clinica. Un obiettivo specifico sarà quello di sviluppare un quadro assistenziale interoperabile che possa facilitare l'applicazione di questo percorso assistenziale personalizzato, che assicuri un continuum tra cure primarie e secondarie, con il coinvolgimento attivo dei pazienti con un processo decisionale condiviso. Un ulteriore obiettivo sarà quello di modellare l'impatto della multimorbilità, compresa la fibrillazione atriale, sui costi sanitari e sui benefici economici per la salute derivanti dal percorso di cura integrato proposto. Infine, le analisi di sottogruppo valuteranno le differenze sugli esiti in relazione al genere e alle disuguaglianze sociali.

Tralasciando gli aspetti più clinici del progetto, è interessante approfondire le metodologie di valutazione economica impiegate. La modellazione dei costi sanitari, guidato dall'Università di Liverpool (Regno Unito), sarà infatti mediato da un software per la microsimulazione denominato "IMPACTFIB". L'approccio di microsimulazione si basa su un modello precedentemente sviluppato (*Kypridemos et al., 2018*) e consente di integrare le complesse combinazioni di più fattori e di simulare diversi scenari "what if" che rappresenteranno i punti di vista e i suggerimenti delle parti interessate in termini di implementazioni specifiche dei percorsi, potenzialmente estendibili alla popolazione nazionale.

Per sviluppare il modello di simulazione per stimare l'impatto degli interventi sui percorsi della fibrillazione atriale (IMPACTAFIB), saranno seguiti i seguenti passaggi:

- (1) reperimento dei dati per gli input del modello, ovvero i dati demografici, l'epidemiologia della fibrillazione atriale e le tendenze dei fattori di rischio, l'incidenza e la prevalenza delle comorbidità, oltre ai dati relativi all'utilizzo di risorse e ai costi derivati dall'assistenza sanitaria;
- (2) sviluppo e test del modello IMPACTAFIB per l'implementazione del percorso integrato, sulla base del framework del modello più generico IMPACT NCD 73;
- (3) ideazione di scenari di implementazione rilevanti "del mondo reale" con i principali stakeholder ed esperti per cogliere le questioni chiave o critiche relative all'implementazione del percorso ABC;
- (4) stima dell'impatto sulla morbilità, sulla mortalità, sull'equità sociale e del rapporto costo-efficacia dei diversi scenari;
- (5) condivisione dei risultati emergenti della modellazione con i principali stakeholder.

IMPACTAFIB sarà composto da tre componenti: una popolazione sintetica, modellata in base alle statistiche relative alla popolazione reale, un motore epidemiologico (*epidemiologic engine*) e un motore di economia sanitaria (*health economics engine*).

Il motore epidemiologico utilizzerà un approccio di microsimulazione completamente stocastico per simulare le traiettorie di vita degli individui della popolazione sintetica su orizzonti temporali compresi tra dieci anni e l'intera durata della vita.

Il motore di economia sanitaria, invece, integrerà i risultati della simulazione epidemiologica con i dati sui costi della patologia, ottenuti da revisioni della letteratura. Questi dati permetteranno di stimare i rapporti incrementali di costo-efficacia (ICER) e di calcolare la probabilità che un determinato intervento diventi costo-efficace al variare delle soglie di disponibilità a pagare (*Willingness-to-pay threshold*).

L'implementazione di questo progetto è solamente alla fase iniziale, dunque non sono disponibili risultati; tuttavia, a prescindere da ciò che emergerà, al progetto AFFIRMO è attribuibile particolare interesse anche per le innovative strategie di valutazione economica che verranno impiegate, basate sulla microsimulazione.

CONCLUSIONI

Il presente studio ha indagato, non solo l'entità dei costi della fibrillazione atriale, ma anche le cause, le componenti, gli andamenti di questi e in ultimo le diverse strategie, presenti e future, messe a punto per rispondere a questa patologia con rilevanti implicazioni in termini di sanità pubblica.

Nel primo capitolo sono state descritte le principali caratteristiche, epidemiologiche e cliniche, della patologia. È emerso che la prevalenza della fibrillazione atriale è molto significativa, si attesta infatti tra il 2% e il 4% della popolazione a livello mondiale, ed è destinata aumentare considerevolmente nei prossimi decenni, generando un progressivo aumento anche dei costi associati. Per la gestione della patologia si intraprendono terapie farmacologiche e chirurgiche principalmente per prevenire le complicanze, tra cui si evidenzia l'ictus tromboembolico per gravità e diffusione, e come maggiore responsabile di mortalità e disabilità. Infine, sono stati esposti alcuni dati relativi ai costi della malattia in alcuni paesi occidentali, da cui si evince che la fibrillazione atriale è responsabile di una percentuale variabile tra lo 0,3% e il 2,5% della spesa sanitaria totale.

In seguito, la revisione sistematica della letteratura proposta nel secondo capitolo ha permesso di trarre informazioni utili a comprendere l'andamento, la struttura, le componenti e le specificità dei costi della fibrillazione atriale. La sintesi degli studi si è focalizzata solo su alcune voci di costo o fattori chiave, approfonditi in determinati studi, ed è stato possibile concludere che:

- I costi indiretti presentano estrema variabilità a seconda del contesto dell'analisi variando tra il 3% e il 40% dei costi totali.
- Alcune comorbidità come le patologie cerebrovascolari, coronariche e lo scompenso cardiaco possono generare un aumento di costi tra il 50% e l'80%.
- Le complicanze sono responsabili di almeno il 50% dei costi totali.
- I costi totali dipendono anche dalle terapie farmacologiche e chirurgiche a cui sono sottoposti i pazienti: la terapia farmacologica a base di warfarin determina costi totali maggiori rispetto alle terapie a base di nuovi anticoagulati orali, tra cui l'apixaban che risulta essere il meno oneroso; l'ablazione transcateretere chirurgica, per il trattamento della patologia, risulta efficace e capace di generare significativi risparmi ma riguarda solo una parte dei pazienti.
- I costi realmente attribuibili alla fibrillazione atriale, e quindi non legati alle caratteristiche del campione di studio selezionato nei diversi studi, risultano variare, tra il 42,1% e il 71,1% dei costi totali generalmente stimati.

Infine, nel capitolo 3, sono state presentate alcune strategie sviluppate recentemente per una gestione più efficace, efficiente ed economica della fibrillazione atriale. Nel campo dello screening, due frontiere future, ancora oggetto di studio, sono: l'impiego di dispositivi mobili, come smartphone e smartwatch, e lo screening approfondito e mirato, grazie ad algoritmi per la previsione del rischio, applicati solo a determinati individui, in contrapposizione allo screening sistematico, ma meno approfondito, suggerito attualmente dalle linee guida europee. Relativamente al monitoraggio della terapia anticoagulante a base di warfarin, origine di notevoli costi, una strategia innovativa è rappresentata dall'automonitoraggio domiciliare dei pazienti. Infine, con riguardo alla gestione globale della malattia, per il necessario controllo delle multimorbidity spesso legate ad essa, sono in via di sviluppo modelli di gestione integrata e intersettoriale, che si ritengono in grado di migliorare gli esiti clinici e di conseguenza economici del trattamento della patologia.

Queste nuove strategie, la cui costo-efficacia è già stata dimostrata dai primi e iniziali studi dedicati, e la ricerca di ulteriori strategie innovative saranno fondamentali in futuro per far fronte nel modo più sostenibile ed efficiente alla fibrillazione atriale.

RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI

AFFIRMO (Atrial Fibrillation integrated approach in Frail, MultimoRbid and PolyMedicated Older people). AFFIRMO Project. Proposal Submission Forms. Horizon 2020. Call: H2020-SC1-BHC-2018-2020 (Better Health and care, economic growth and sustainable health systems).

Amin A, Keshishian A, Trocio J, Dina O, Le H, Rosenblatt L, Liu X, Mardekian J, Zhang Q, Baser O, Nadkarni A, Vo L. 2020. A Real-World Observational Study of Hospitalization and Health Care Costs Among Nonvalvular Atrial Fibrillation Patients Prescribed Oral Anticoagulants in the U.S. Medicare Population. *J Manag Care Spec Pharm*, 26(5), 639-51.

Amin AN, Jhaveri M, Lin J. 2011. Incremental cost burden to US healthcare payers of atrial fibrillation/atrial flutter patients with additional risk factors. *Adv Ther*, 28(10), 907-26.

Ball J, Carrington MJ, McMurray JJ, Stewart S. 2013. Atrial fibrillation: profile and burden of an evolving epidemic in the 21st century. *Int J Cardiol*, 167(5), 1807-24.

Bennell MC, Qiu F, Micieli A, Ko DT, Dorian P, Atzema CL, Singh SM, Wijeyesundera HC. 23 aprile 2015. Identifying predictors of cumulative healthcare costs in incident atrial fibrillation: a population-based study. *J Am Heart Assoc*, 4(4), e001684.

Bhat A, Khanna S, Chen HHL, Gan GCH, MacIntyre CR, Tan TC. 2020. Drivers of hospitalization in atrial fibrillation: A contemporary review. *Heart Rhythm*, 17(11), 1991-99.

Burdett P, Lip GYH. 2 marzo 2022. Atrial fibrillation in the UK: predicting costs of an emerging epidemic recognizing and forecasting the cost drivers of atrial fibrillation-related costs. *Eur Heart J Qual Care Clin Outcomes*, 8(2), 187-94.

Casajuana M, Giner-Soriano M, Roso-Llorach A, Vedia C, Violan C, Morros R. 2018. Annual costs attributed to atrial fibrillation management: cross-sectional study of primary healthcare electronic records. *Eur J Health Econ*, 19(8), 1129-36.

Chowdhury R, Franchino-Elder J, Wang L, Yuce H, Wang C, Hartaigh BO. 2019. Healthcare resource utilization and expenditures among newly-diagnosed elderly non-valvular atrial fibrillation patients initiating oral anticoagulants. *J Med Econ*, 22(12), 1338-50.

Ciminata G, Geue C, Langhorne P, Wu O. 2020. A two-part model to estimate inpatient, outpatient, prescribing and care home costs associated with atrial fibrillation in Scotland. *BMJ Open*, 10(3), e028575.

- Colilla S, Crow A, Petkun W, Singer DE, Simon T, Liu X. 2013. Estimates of current and future incidence and prevalence of atrial fibrillation in the U.S. adult population. *Am J Cardiol*, 112(8), 1142-47.
- Craig JA, Chaplin S, Jenks M. 2014. Warfarin monitoring economic evaluation of point of care self-monitoring compared to clinic settings. *Journal of Medical Economics*, 17(3), 184-90.
- Delaney JA, Yin X, Fontes JD, Wallace ER, Skinner A, Wang N, Hammill BG, Benjamin EJ, Curtis LH, Heckbert SR. 2020. Hospital and clinical care costs associated with atrial fibrillation for Medicare beneficiaries in the Cardiovascular Health Study and the Framingham Heart Study. *SAGE Open Medicine*.
- Di Carlo A, Bellino L, Consoli D, Mori F, Zaninelli A, Baldereschi M, Baldereschi M, Cattarinussi A, D'Alfonso MG, Gradia C, Sgherzi B, Pracucci G, Piccardi B, Polizzi B, Inzitari D. 2019. National Research Program: Progetto FAI. La Fibrillazione Atriale in Italia. Prevalence of atrial fibrillation in the Italian elderly population and projections from 2020 to 2060 for Italy and the European Union: the FAI Project. *Europace*, 21, 1468-75.
- Drummond MF, Sculpher MJ, Claxton K, Stoddart GL, Torrance GW. 2015. *Methods for the Economic Evaluation of Health Care Programmes*. Fourth Edition. Oxford University Press, London.
- Ericson L, Bergfeldt L, Björholt I. 2011. Atrial fibrillation: the cost of illness in Sweden. *Eur J Health Econ*, 12(5), 479-87.
- Gallagher C, Hendriks JM, Middeldorp ME, Elliott AD, Lau DH, Sanders P. 2019. Reducing the Burden of Atrial Fibrillation Cost: Is Integrated Care the Answer? *Can J Cardiol*, 35(9), 1094-96.
- Gilligan AM, Franchino-Elder J, Song X, Wang C, Henriques C, Sainski-Nguyen A, Wilson K, Smith DM, Sander S. 2018. Comparison of all-cause costs and healthcare resource use among patients with newly-diagnosed non-valvular atrial fibrillation newly treated with oral anticoagulants. *Curr Med Res Opin*, 34(2), 285-95.
- Gouveia M, Costa J, Alarcão J, Augusto M, Caldeira D, Pinheiro L, Vaz Carneiro A, Borges M. 2015. Burden of disease and cost of illness of atrial fibrillation in Portugal. *Rev Port Cardiol*, 34(1), 1-11.

- Gutierrez, C., & Blanchard, D. G. 2016. Diagnosis and Treatment of Atrial Fibrillation. *American family physician*. 94(6), 442–52.
- Harter, K., Levine, M., & Henderson, S. O. 2015. Anticoagulation drug therapy: a review. *The western journal of emergency medicine*, 16(1), 11–17.
- Heemstra HE, Nieuwlaat R, Meijboom M, Crijns HJ. 2011. The burden of atrial fibrillation in the Netherlands. *Neth Heart J*, 19(9), 373-78.
- Hill NR, Groves L, Dickerson C, Boyce R, Lawton S, Hurst M, Pollock KG, Sugrue DM, Lister S, Arden C, Davies DW, Martin AC, Sandler B, Gordon J, Farooqui U, Clifton D, Mallen C, Rogers J, Camm AJ, Cohen AT. 2022. Identification of undiagnosed atrial fibrillation using a machine learning risk prediction algorithm and diagnostic testing (PULsE-AI) in primary care: cost-effectiveness of a screening strategy evaluated in a randomized controlled trial in England. *J Med Econ*, 25(1), 974-83.
- Hindricks G., et al. Tatjana Potpara, Nikolaos Dagres, Elena Arbelo, Jeroen J. Bax, Carina Blomstrom-Lundqvist, Giuseppe Boriani, Manuel Castella, Gheorghe-Andrei Dan, Polychronis E. Dilaveris, Laurent Fauchier, Gerasimos Filippatos, Jonathan M. Kalman, Mark La Meir, Deirdre A. Lane, Jean-Pierre Lebeau, Maddalena Lettino, Gregory Y. H. Lip, Fausto J. Pinto, G. Neil Thomas, Marco Valgimigli, Isabelle C. Van Gelder, Bart P. Van Putte, Caroline L. Watkins. 2020. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *European Heart Journal*, 42, 373-498.
- Holstenson E, Ringborg A, Lindgren P, Coste F, Diamand F, Nieuwlaat R, Crijns H. 2011. Predictors of costs related to cardiovascular disease among patients with atrial fibrillation in five European countries. *Europace*, 13(1), 23-30.
- Jain R, Fu AC, Lim J, Wang C, Elder J, Sander SD, Tan H. 2018. Health Care Resource Utilization and Costs Among Newly Diagnosed and Oral Anticoagulant-Naive Nonvalvular Atrial Fibrillation Patients Treated with Dabigatran or Warfarin in the United States. *J Manag Care Spec Pharm*, 24(1), 73-82.
- Jo C. 2014. Cost-of-illness studies: concepts, scopes, and methods. *Clinical and molecular hepatology*, 20(4), 327–337.
- Johnsen SP, Dalby LW, Täckström T, Olsen J, Fräschke A. 2017. Cost of illness of atrial fibrillation: a nationwide study of societal impact. *BMC Health Serv Res*, 17(1), 714.

- Jönsson L, Eliasson A, Kindblom J, Almgren O, Edvardsson N. 2010. Cost of illness and drivers of cost in atrial fibrillation in Sweden and Germany. *Appl Health Econ Health Policy*, 2010, 8(5), 317-25.
- Kassianos G, Arden C, Hogan S, Baldock L, Fuat A. 2014. The non-anticoagulation costs of atrial fibrillation management: findings from an observational study in NHS Primary Care. *Drugs Context*, 3, 2122-54.
- Kim MH, Johnston SS, Chu BC, Dalal MR, Schulman KL. 2011. Estimation of total incremental health care costs in patients with atrial fibrillation in the United States. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*, 4(3), 313-20.
- Kirchhof P. 2017. The future of atrial fibrillation management: integrated care and stratified therapy. *Lancet*, 390(10105), 1873-87.
- Krijthe, B. P., Kunst, A., Benjamin, E. J., Lip, G. Y., Franco, O. H., Hofman, A., Witteman, J. C., Stricker, B. H., & Heeringa, J. 2013. Projections on the number of individuals with atrial fibrillation in the European Union, from 2000 to 2060. *European heart journal*, 34(35), 2746–51.
- Kypridemos C, Collins , McHale P, Bromley H, Parvulescu P, Capewell S, O’Flaherty M. 2018. Future cost-effectiveness and equity of the NHS Health Check cardiovascular disease prevention programme: Microsimulation modelling using data from Liverpool, UK. *PLoS Medicine*, 15(5), e1002573.
- Ladapo JA, David G, Gunnarsson CL, Hao SC, White SA, March JL, Reynolds MR. 2012. Healthcare utilization and expenditures in patients with atrial fibrillation treated with catheter ablation. *J Cardiovasc Electrophysiol*, 23(1), 1-8.
- Lip GYH. 2017. The ABC pathway: an integrated approach to improve AF management. *Nature Reviews, Cardiology*; 14, 627-628.
- Lip GYH, Tran G, Genaidy A, Marroquin P, Estes C, Harrell T. 2021. Prevalence/incidence of atrial fibrillation based on integrated medical/pharmacy claims, and association with co-morbidity profiles/multi-morbidity in a large US adult cohort. *Int J Clin Pract*, 75(5), e14042.
- Michelen HI, Ezekowitz MD. 2000. Atrial fibrillation: are there gender differences? *J Gend Specif Med*, 3(6), 44-9.

- Migdady I, Russman A, Buletko AB. 2021. Atrial Fibrillation and Ischemic Stroke: A Clinical Review. *Semin Neurol*, 41(4), 348-64.
- Molinier L, Bauvin E, Combescure C, Castelli C, Rebillard X, Soulié M, Daurès JP, Grosclaude P. 2008. Methodological considerations in cost of prostate cancer studies: a systematic review. *Value Health*, 11(5), 878–85.
- Pastori D, Farcomeni A, Pignatelli P, Violi F, Lip GY. 2019. ABC (Atrial fibrillation Better Care) Pathway and Healthcare Costs in Atrial Fibrillation: The ATHERO-AF Study. *Am J Med*, 132(7), 856-61.
- Rajsic S, Gothe H, Borba HH, Sroczynski G, Vujicic J, Toell T, Siebert U. 2019. Economic burden of stroke: a systematic review on post-stroke care. *Eur J Health Econ*, 20(1), 107-34.
- Reinhold T, Lindig C, Willich SN, Brüggenjürgen B. 2011. The costs of atrial fibrillation in patients with cardiovascular comorbidities--a longitudinal analysis of German health insurance data. *Europace*, 13(9), 1275-80.
- Ringborg A., Robby Nieuwlaat, Peter Lindgren, Bengt Jönsson, Dogan Fidan, Aldo P. Maggioni, Jose Lopez-Sendon, Janina Stepinska, Dennis V. Cokkinos, Harry J.G.M. Crijns, 2008. Costs of atrial fibrillation in five European countries: results from the Euro Heart Survey on atrial fibrillation. *EP Europace*, 10(4), 403–11.
- Rohrbacker NJ, Kleinman NL, White SA, March JL, Reynolds MR. 2010. The burden of atrial fibrillation and other cardiac arrhythmias in an employed population: associated costs, absences, and objective productivity loss. *J Occup Environ Med*, 52(4), 383-91.
- Sharma P, Scotland G, Cruickshank M, Tassie E, Fraser C, Burton C, Croal B, Ramsay CR, Brazzelli M. 2015. The clinical effectiveness and cost-effectiveness of point-of-care tests (CoaguChek system, INRatio2 PT/INR monitor and ProTime Microcoagulation system) for the self-monitoring of the coagulation status of people receiving long-term vitamin K antagonist therapy, compared with standard UK practice: systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess*, 19(48), 1-172.
- Sheikh A, Patel NJ, Nalluri N, Agnihotri K, Spagnola J, Patel A, Asti D, Kanotra R, Khan H, Savani C, Arora S, Patel N, Thakkar B, Patel N, Pau D, Badheka AO, Deshmukh A, Kowalski M, Viles-Gonzalez J, Paydak H. 2015. Trends in hospitalization for atrial fibrillation: epidemiology, cost, and implications for the future. *Prog Cardiovasc Dis*, 58(2), 105-16.

- Sheikh AB, Felzer JR, Munir AB, Morin DP, Lavie CJ. 2016. Evaluating the benefits of home-based management of atrial fibrillation: current perspectives. *Pragmat Obs Res*, 7, 41-53.
- Stevens B, Pezzullo L, Verdian L, Tomlinson J, Estrada-Aguilar C, George A, Verdejo-París J. 2018. The economic burden of hypertension, heart failure, myocardial infarction, and atrial fibrillation in Mexico. *Arch Cardiol Mex*, 88(3), 241-44.
- Turakhia MP, Shafrin J, Bognar K, Goldman DP, Mendys PM, Abdulsattar Y, Wiederkehr D, Trocio J. 2015. Economic Burden of Undiagnosed Nonvalvular Atrial Fibrillation in the United States. *Am J Cardiol*, 116(5), 733-9.
- Walter P, Wodchis, R, Sacha Bhatia, Kori Leblanc, Nazanin Meshkat, Dante Morra, A. 2012. Review of the Cost of Atrial Fibrillation. *Value in Health*, 15(2), 240-48.
- Wang L, Si L, Cocker F, Palmer AJ, Sanderson K. 2018. A Systematic Review of Cost-of-Illness Studies of Multimorbidity. *Appl Health Econ Health Policy*, 16(1), 15-29.
- Zoni Berisso M, Landolina M, Ermini G, Parretti D, Zingarini GL, Degli Esposti L, Cricelli C, Boriani G. 2017. The cost of atrial fibrillation in Italy: a five-year analysis of healthcare expenditure in the general population. From the Italian Survey of Atrial Fibrillation Management (ISAF) study. *Eur Rev Med Pharmacol Sc*, 21(1), 175-83.

RIFERIMENTI SITOGRAFICI

Istituto Superiore di Sanità. 2022. ISSalute. www.issalute.it/index.php/la-salute-dalla-a-alla-z-menu/f/fibrillazione-atriale. [Ultimo accesso: 03/08/2022]

