



# RAPPORTI ISTISAN 23|18

ISSN: 1123-3117 (cartaceo) • 2384-8936 (online)

## **Valutazione impatto Nota AIFA 97 sul consumo dei farmaci anticoagulanti orali nella Regione Umbria**

A. Annunziata, G. Marano, I. Ippoliti, F. Menniti Ippolito,  
P. Ruggeri, P. Casucci, R.E. Rocchi, G. Bucaneve, M. Rossi, R. Da Cas



EPIDEMIOLOGIA  
E SANITÀ PUBBLICA



# ISTITUTO SUPERIORE DI SANITÀ

## **Valutazione impatto Nota AIFA 97 sul consumo dei farmaci anticoagulanti orali nella Regione Umbria**

Arianna Annunziata (a), Giuseppe Marano (a), Ilaria Ippoliti (a),  
Francesca Menniti Ippolito (a), Paola Ruggeri (a), Paola Casucci (b),  
Rosalba Elisabetta Rocchi (c), Giampaolo Bucaneve (c),  
Mariangela Rossi (d), Roberto Da Cas (a)

*(a) Centro Nazionale per la Ricerca e la Valutazione preclinica e clinica del Farmaco,  
Istituto Superiore di Sanità, Roma*

*(b) Servizio "Gestione flussi del sistema informativo sanitario e sociale,  
mobilità sanitaria, sistema tariffario", Regione Umbria, Perugia*

*(c) Centro Regionale di Farmacovigilanza dell'Umbria, Perugia*

*(d) Servizio programmazione socio-sanitaria dell'assistenza distrettuale,  
Regione Umbria, Perugia*

ISSN: 1123-3117 (cartaceo) • 2384-8936 (online)

**Rapporti ISTISAN  
23/18**

Istituto Superiore di Sanità

**Valutazione impatto Nota AIFA 97 sul consumo dei farmaci anticoagulanti orali nella Regione Umbria.**

Arianna Annunziata, Giuseppe Marano, Ilaria Ippoliti, Francesca Menniti Ippolito, Paola Ruggeri, Paola Casucci, Rosalba Elisabetta Rocchi, Giampaolo Bucaneve, Mariangela Rossi, Roberto Da Cas  
2023, 43 p. Rapporti ISTISAN 23/18

Nel presente rapporto viene fornito un quadro della prescrizione farmaceutica degli anticoagulanti orali –antagonisti della vitamina K (*Vitamin K Antagonists*, AVK) e Nuovi Anticoagulanti Orali (NAO) – in Italia e nella Regione Umbria, con un approfondimento sull’andamento dei consumi nel periodo precedente e successivo all’introduzione della Nota 97 dell’AIFA (Agenzia Italiana del Farmaco), con l’obiettivo di valutare se c’è stata una modifica del pattern prescrittivo dei farmaci anticoagulanti orali in medicina generale. Inoltre, sono state approfondite le caratteristiche degli utilizzatori prevalenti e incidenti di AVK e NAO nella Regione Umbria nel triennio 2019-2021.

*Parole chiave:* Anticoagulanti orali; Fibrillazione atriale non valvolare; Prescrizione farmaceutica; Studi descrittivi; Farmacoepidemiologia

Istituto Superiore di Sanità

**Impact assessment AIFA Note 97 on the oral anticoagulants consumption in Umbria.**

Arianna Annunziata, Giuseppe Marano, Ilaria Ippoliti, Francesca Menniti Ippolito, Paola Ruggeri, Paola Casucci, Rosalba Elisabetta Rocchi, Giampaolo Bucaneve, Mariangela Rossi, Roberto Da Cas  
2023, 43 p. Rapporti ISTISAN 23/18 (in Italian)

This report provides an overview of the pharmaceutical prescription of oral anticoagulants – Vitamin K Antagonists (AVKs) and Direct Oral Anticoagulants (DOACs) – in Italy and in the Umbria region, with an in-depth analysis of the consumption trend in the period before and after the introduction of Note 97 of AIFA (*Agenzia Italiana del Farmaco*, Italian Medicines Agency) with the aim of assessing whether there has been a change in the prescribing pattern of oral anticoagulant drugs in general medicine. In addition, the characteristics of the prevalent and incidents users of AVKs and DOACs in the Umbria region in the period 2019-2021 were evaluated.

*Key words:* Oral anticoagulants; Non valvular atrial fibrillation; Pharmaceutical prescription; Descriptive studies; Pharmacoepidemiology

Il presente rapporto è effettuato all’interno delle attività previste dalla convenzione fra Istituto Superiore di Sanità e Regione Umbria “Analisi della prescrizione farmaceutica nella Regione Umbria”.

Per informazioni su questo documento scrivere a: roberto.dacas@iss.it

Il rapporto è accessibile online dal sito di questo Istituto: [www.iss.it](http://www.iss.it)

Citare questo documento come segue:

Annunziata A, Marano G, Ippoliti I, Menniti Ippolito F, Ruggeri R, Casucci P, Rocchi RE, Bucaneve G, Rossi M, Da Cas R. *Valutazione impatto Nota AIFA 97 sul consumo dei farmaci anticoagulanti orali nella Regione Umbria*. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2023. (Rapporti ISTISAN 23/18).

---

Legale rappresentante dell’Istituto Superiore di Sanità: *Silvio Brusaferrò*  
Registro della Stampa - Tribunale di Roma n. 114 (cartaceo) e n. 115 (online) del 16 maggio 2014

Direttore responsabile della serie: *Paola De Castro*

Redazione: *Sandra Salinetti*

La responsabilità dei dati scientifici e tecnici è dei singoli autori, che dichiarano di non avere conflitti di interesse.

# INDICE

<b>Introduzione</b> .....	1
<b>Metodi</b> .....	4
Popolazione in studio e <i>setting</i> .....	4
Fonte dei dati .....	4
Farmaci in studio .....	4
Misure e indicatori.....	4
Popolazione nazionale e standardizzazione della popolazione regionale .....	5
Analisi dei dati.....	6
<b>Uso degli anticoagulanti orali in Italia dal 2016 al 2021</b> .....	7
<b>Uso degli anticoagulanti orali in Umbria dal 2018 al 2021</b> .....	20
Caratteristiche degli utilizzatori di AVK e NAO nel periodo precedente e successivo alla Nota 97....	23
Caratteristiche degli utilizzatori incidenti nel periodo 2019-2021 .....	26
<b>Conclusioni</b> .....	32
<b>Bibliografia</b> .....	34
<b>Appendice A</b>	
Definizione degli indicatori .....	37
<b>Appendice B</b>	
Popolazione residente e pesata.....	41



## INTRODUZIONE

Il presente rapporto fornisce un quadro della prescrizione farmaceutica territoriale di anticoagulanti orali in Italia, con particolare riguardo alla valutazione dell'impatto della Nota 97 dell'AIFA (Agenzia Italiana del Farmaco) (1) sull'andamento del consumo, della prevalenza e incidenza d'uso dei NAO (Nuovi Anticoagulanti Orali) in Umbria. Questa attività si inquadra nella convenzione scientifica tra Istituto Superiore di Sanità (ISS) e Regione Umbria relativa alla valutazione dell'uso dei farmaci nella popolazione (2).

Nella prima parte dopo un'introduzione sulla Fibrillazione Atriale Non Valvolare (FANV), sui farmaci in studio e sulla Nota 97, vengono presentate le fonti di dati, le principali misure e gli indicatori utilizzati nel Rapporto. A seguire, viene fornito un inquadramento della prescrizione a livello nazionale, con particolare riferimento alla valutazione della variabilità temporale, in relazione all'introduzione della Nota 97, e alla variabilità geografica. Queste analisi, permettono di evidenziare eventuali differenze tra le Regioni derivanti da una applicazione non omogenea della Nota e dalle diverse attitudini prescrittive nella gestione della FANV. Nell'ultima sezione è approfondito l'uso degli anticoagulanti orali nella popolazione dell'Umbria. Sono state valutate le caratteristiche demografiche degli utilizzatori e stimata sia la prevalenza che l'incidenza d'uso per i NAO e gli AVK (Antagonisti della Vitamina K) e per singolo principio attivo. Per comprendere le modalità di utilizzo, sono state inoltre calcolate alcune misure di intensità d'uso stratificate per età e sesso.

La FANV (3-5) è una fibrillazione atriale in assenza di stenosi mitralica reumatica, protesi valvolare cardiaca meccanica o biologica o riparazione valvolare mitralica ed è una delle più importanti patologie croniche del paziente anziano e tra le principali cause di morte cardiovascolare in Italia.

È correlata all'età (prevalenza del 5% negli over 65), ed è un fattore di rischio per l'ictus, patologia che in metà dei pazienti sopravvissuti porta a disabilità.

Le differenze legate al sesso, nell'epidemiologia della Fibrillazione Atriale (FA), possono influenzare l'efficacia del suo trattamento e quindi nella pratica clinica, andrebbe considerato un approccio personalizzato per la gestione della FA.

Le donne che si presentano con FA sono più anziane, hanno una maggiore prevalenza di ipertensione, VHD (*Valvular Heart Disease*, malattia valvolare cardiaca) e HFpEF (*Heart Failure with Preserved Ejection Fraction*, scompenso cardiaco con frazione di eiezione preservata), hanno una minore prevalenza di CAD (*Coronary Artery Disease*, malattia arteriosa coronarica), sono più spesso sintomatiche e con una maggiore gravità dei sintomi rispetto agli uomini. Le ragioni del più alto rischio di *stroke* delle donne sono da ricercare nella maggiore incidenza di ipertensione arteriosa, spesso meno controllata in confronto agli uomini e la maggiore incidenza di insufficienza cardiaca.

La terapia anticoagulante è un trattamento medico che ha lo scopo di evitare che si formino coaguli, mantenere il sangue fluido ed evitare che il soggetto possa andare incontro a complicanze trombotiche. Gli anticoagulanti possono essere distinti in due classi principali:

- *parenterali* (6-9) che comprendono eparina sodica e calcica, Eparine a Basso Peso Molecolare (EBPM), fondaparinux;
- *orali* (8-12) che comprendono gli AVK (warfarin e acenocumarolo) e i NAO ad azione diretta (dabigatran, rivaroxaban, apixaban ed edoxaban).

Nell'ambito degli anticoagulanti orali, gli AVK interferiscono con la produzione epatica dei fattori della coagulazione K-dipendenti, impedendo, indirettamente, la  $\gamma$ -carbossilazione di alcuni residui glutammici della Protrombina e dei fattori VII, IX, X e delle proteine C e S, inibitrici della coagulazione, mediante l'inibizione competitiva dell'enzima epossido reduttasi. Dato il loro meccanismo d'azione, non hanno alcun effetto su un trombo già formato poiché non hanno un'azione fibrinolitica. Gli AVK sono farmaci a basso indice terapeutico, la cui appropriata gestione prevede che la posologia venga periodicamente rivalutata in funzione dell'esito della determinazione dell'attività anticoagulante (*International Normalized Ratio*, INR). Il valore normale fisiologico dell'INR in un soggetto sano è tra 0,8 e 1,2; invece nei pazienti che assumono anticoagulanti orali è necessario che il valore sia più alto, in genere è posto tra 2,0 e 3,0 (11); maggiore è il valore, più il sangue è fluido.

Nella pratica clinica, gli AVK sono indicati per la profilassi e terapia dell'Embolia Polmonare (EP), della Trombosi Venosa Profonda (TVP), della tromboembolia arteriosa associata a fibrillazione atriale cronica, a protesi valvolari cardiache meccaniche o biologiche, a trombosi murale intracardiaca e a infarto miocardico acuto.

Sono generalmente preferibili per i pazienti con grave riduzione della funzionalità renale (Velocità di filtrazione glomerulare o VFG <15 mL/min) e per i pazienti che assumono farmaci che potrebbero interferire con i NAO. Gli AVK presentano le seguenti limitazioni:

- stretta finestra terapeutica tra efficacia anticoagulante e rischio emorragico;
- necessità di frequente monitoraggio della capacità della coagulazione del sangue;
- ritardata insorgenza d'azione anticoagulante;
- influenza del polimorfismo genetico (es. CYP2C9 e VKORC1);
- risposta variabile e imprevedibile;
- frequenti interazioni con altri farmaci (soprattutto quelli che aumentano l'effetto anticoagulante e quindi comportano un aumentato rischio di emorragie), preparati erboristici e alimenti ricchi di vitamina K.

Allo scopo di superare le limitazioni degli anticoagulanti orali tradizionali, la ricerca farmacologica e clinica si è quindi indirizzata allo sviluppo e la verifica di nuovi agenti anticoagulanti orali (NAO). I NAO attualmente autorizzati in Italia sono:

- dabigatran autorizzato da giugno 2013;
- rivaroxaban autorizzato da settembre 2013;
- apixaban autorizzato da gennaio 2014;
- edoxaban autorizzato da agosto 2016.

I NAO inibiscono direttamente l'attività biologica del fattore X attivato oppure fattore II attivato (trombina), in particolare, apixaban, rivaroxaban e edoxaban inibiscono in modo reversibile il fattore X attivato, mentre dabigatran inibisce la trombina sempre in modo reversibile e selettivo. Rivaroxaban, apixaban ed edoxaban sono in grado di inibire la formazione di trombina da entrambe le vie, portando ad una completa ed efficace azione anticoagulante. Diversamente da questi, dabigatran agisce ad un livello più basso della cascata coagulativa, ovvero inibendo l'attività della trombina. Esistono differenze nell'eliminazione renale tra i vari NAO, ma per tutti si rendono necessari periodici controlli (almeno semestrali) della funzionalità renale per consentire eventuali adeguamenti della dose o la sospensione del trattamento stesso. La funzionalità renale è valutata in base alla *clearance* della creatinina (CrCl). La somministrazione di una dose fissa favorisce il rischio di accumulo in caso di ridotta eliminazione del farmaco e tale rischio è particolarmente importante nei pazienti anziani in cui la funzione renale può essere ridotta o fluttuante in rapporto alla presenza di più patologie.

I NAO sono indicati nella prevenzione del TromboEmbolismo Venoso (TEV) nei pazienti sottoposti a chirurgia ortopedica maggiore (protesi d'anca e di ginocchio), nel trattamento della

TVP e dell'EP, nella prevenzione delle recidive di TVP ed EP nell'adulto e nella prevenzione dell'ictus e dell'embolia sistemica nei pazienti adulti affetti da FANV con uno o più fattori di rischio. Nonostante presentino alcune limitazioni quali il basso indice terapeutico oppure necessità di controlli periodici della funzionalità renale (*clearance* della creatinina), essi sono caratterizzati da numerosi vantaggi quali:

- non necessitano di monitoraggio periodico dell'attività anticoagulante;
- assunzione di dosi giornaliere fisse;
- ridotto rischio emorragico;
- scarse interazioni farmacologiche con farmaci o cibi;
- maneggevolezza grazie alla loro breve emivita (inizio e termine d'azione rapidi).

L'introduzione della Nota 97 (1) ha reso possibile ai Medici di Medicina Generale (MMG) di prescrivere i NAO, poiché in passato era permessa solo la prescrizione degli AVK mentre i NAO erano prescrivibili dagli specialisti tramite la redazione di un Piano Terapeutico (PT) *web-based* dell'AIFA. Nell'impianto della Nota 97 il PT è stato sostituito dal sistema TS (Tessera Sanitaria), così da dare la possibilità agli MMG di assicurare la continuità terapeutica del trattamento anticoagulante. La Nota 97 è stata pubblicata in *Gazzetta Ufficiale* a giugno 2020, a seguito della Determina dell'AIFA del 12 giugno 2020 “Adozione della Nota 97 relativa alla prescrivibilità dei nuovi anticoagulanti orali ai pazienti con fibrillazione atriale non valvolare (FANV)”, avente validità di 120 giorni. A questa ha fatto seguito la Determina del 14 ottobre 2020, riguardante “l'adozione definitiva della Nota 97”: al fine di consentire la prescrizione da parte degli specialisti e degli MMG dei NAO (dabigatran, apixaban, edoxaban, rivaroxaban) e degli AVK (warfarin e acenocumarolo), limitatamente alle confezioni autorizzate per il trattamento della FANV (secondo le modalità previste).

In base alla Nota AIFA 97, gli anticoagulanti orali possono essere prescritti anche dagli MMG in regime SSN (Servizio Sanitario Nazionale) limitatamente al trattamento di pazienti con FANV. La decisione di iniziare un trattamento anticoagulante per la prevenzione primaria o secondaria di ictus ed embolia sistemica in pazienti adulti con FANV deve però avvenire dopo un'accurata valutazione sul singolo paziente.

Pertanto, la terapia anticoagulante nella FANV deve essere personalizzata considerando innanzitutto il rischio trombo-embolico ed emorragico individuale, ma anche le caratteristiche di ciascun paziente tenendo conto in particolare della presenza di fattori in grado di influenzare la scelta terapeutica (es. le terapie farmacologiche concomitanti, la storia clinica, le patologie concomitanti e la *compliance* al trattamento).

In particolare, la prescrizione di una terapia anticoagulante richiede una più accurata valutazione nei soggetti anziani/grandi anziani: si tratta infatti di una popolazione ad alto rischio sia embolico sia emorragico, a maggior rischio di repentine variazioni nella funzionalità renale anche di notevole entità, per condizioni intercorrenti (febbre, disidratazione, scompenso cardiaco) e per gli effetti di trattamenti concomitanti – ad esempio ACE (*Angiotensin-Converting Enzyme*) inibitori, sartani, diuretici.

In questi soggetti è necessario uno stretto monitoraggio clinico e di laboratorio per cogliere tempestivamente variazioni che richiedano una rivalutazione del tipo e/o del dosaggio del farmaco anticoagulante utilizzato.

## METODI

### Popolazione in studio e *setting*

L'analisi condotta è relativa all'andamento della prescrizione nella popolazione italiana e in quella residente nella Regione Umbria. Sono state identificate tutte le prescrizioni di anticoagulanti orali (AVK e NAO) effettuate a carico dell'SSN nel periodo 2016-2021 ed erogate attraverso le farmacie pubbliche e private (farmaceutica convenzionata) e le erogazioni in distribuzione diretta e per conto.

### Fonte dei dati

La fonte dei dati a livello nazionale è il Rapporto OsMed sull'uso dei farmaci in Italia pubblicato dall'AIFA che fornisce i dati relativi ai consumi e spesa dei medicinali erogati a carico dell'SSN (13). I dati relativi all'Umbria derivano dal sistema di monitoraggio delle prescrizioni farmaceutiche territoriali a carico dell'SSN.

### Farmaci in studio

Nelle analisi sono stati considerati i farmaci appartenenti alle categorie Anatomico, Terapeutiche e Chimiche (ATC):

- NAO
  - apixaban (ATC B01AF02),
  - dabigatran (ATC B01AE07),
  - rivaroxaban (ATC B01AF01),
  - edoxaban (ATC B01AF03);
- AVK
  - warfarin (ATC B01AA03),
  - acenocumarolo (ATC B01AA07).

### Misure e indicatori

Le analisi sono state condotte per categoria terapeutica, per singolo principio attivo e per caratteristiche demografiche degli utilizzatori.

È stata analizzata la quantità di farmaci prescritti in termini sia di DDD (*Defined Daily Dose*, dose definita giornaliera) per 1000 abitanti *die*, che di prevalenza e incidenza d'uso.

Per standardizzare la quantità di farmaci prescritti si è fatto riferimento alla dose definita giornaliera. Per ciascuna delle sostanze analizzate le DDD (WHO *Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology* di Oslo) (14) sono riportate di seguito:

- acenocumarolo 5 mg;
- warfarin 7,5 mg;

- apixaban 10 mg;
- dabigatran etexilato 300 mg;
- edoxaban 60 mg;
- rivaroxaban 20 mg.

La DDD rappresenta la dose di mantenimento per giorno di terapia, in soggetti adulti, relativamente all'indicazione terapeutica principale della sostanza (si tratta, quindi, di una unità standard e non della dose raccomandata per il singolo paziente). La DDD è generalmente assegnata a un principio attivo già classificato con uno specifico codice ATC. Il numero di DDD prescritte viene rapportato a 1000 abitanti per ciascun giorno del periodo temporale in esame (settimana, mese, anno, ecc.). La DDD consente di aggregare le prescrizioni indipendentemente dalla sostanza prescritta, dalla via di somministrazione, dal numero di unità posologiche e dal dosaggio della singola confezione. Per il calcolo degli indicatori si è fatto riferimento in maniera specifica alla popolazione pesata (fonte ISTAT, Istituto Nazionale di Statistica) in Italia nell'anno di analisi (si rimanda all'Appendice A per un dettaglio riguardante gli indicatori utilizzati).

## Popolazione nazionale e standardizzazione della popolazione regionale

La variabilità di spesa e di consumo dei medicinali nelle Regioni, pur essendo prevalentemente influenzata dalle differenti attitudini prescrittive dei medici e dai profili epidemiologici delle popolazioni, è in parte dipendente anche dalle caratteristiche demografiche (composizione per età e sesso). Per tenere conto del diverso livello di consumo di farmaci per fascia d'età e sesso, le popolazioni di ciascuna Regione sono state pesate in base alla loro struttura demografica. A tale scopo è stato utilizzato il sistema di pesi predisposto dal Dipartimento della Programmazione del Ministero della Salute (Tabella 1).

**Tabella 1. Sistema di "pesi" predisposto dal Dipartimento della Programmazione del Ministero della Salute per la ripartizione della quota capitaria del Fondo Sanitario Nazionale**

	Fascia d'età in anni							
	0	1-4	5-14	15-44		45-64	65-74	+ di 74
				maschi	femmine			
Peso	1	0,969	0,695	0,693	0,771	2,104	4,176	4,29

Il procedimento seguito per il calcolo della popolazione pesata per ciascuno degli anni oggetto dell'analisi è stato il seguente: la popolazione di ciascuna Regione (fonte dei dati: <http://demo.istat.it/>) è stata suddivisa per anno di età; il numero di soggetti di ciascun anno di età è stato moltiplicato per il peso corrispondente; la somma dei valori ottenuti è stata proporzionalmente riportata alla popolazione italiana dell'anno di riferimento (es. nell'anno 2021: 59.236.213 abitanti). L'applicazione di questo procedimento di standardizzazione della popolazione implica che una Regione con una popolazione più anziana della media nazionale avrà una popolazione pesata superiore a quella residente e viceversa.

In Appendice B è riportata la popolazione pesata ISTAT per gli anni 2016-2021 e la popolazione residente in Umbria negli anni 2018-2021.

## Analisi dei dati

Le analisi sono state condotte utilizzando Microsoft Access, un programma di Microsoft specifico per la gestione di basi di dati e Microsoft Excel per l'analisi dei dati.

Inizialmente è stata effettuata un'estrazione dei dati attraverso la selezione dal database nazionale OsMed e della Regione Umbria di tutte le prescrizioni farmaceutiche identificate tramite codice ATC al V livello; a questo scopo sono state predisposte *query ad hoc* e la gestione dei dati selezionati è stata effettuata con il database Microsoft Access:

- circa 30.000 record selezionati a livello nazionale;
- oltre 1,1 milioni di record selezionati per la Regione Umbria.

Le informazioni contenute nel database OsMed si riferiscono ai consumi e alla spesa aggregate per singola specialità medicinale (codice AIC - Autorizzazione all'Immissione in Commercio), Regione e mese di erogazione.

Nel flusso informativo delle prescrizioni farmaceutiche del sistema di monitoraggio della Regione Umbria sono riportati i dati per singolo paziente (codice individuale anonimizzato), specialità medicinale (codice AIC), data di erogazione, pezzi prescritti e spesa lorda.

Le informazioni sui farmaci (in particolare la classificazione ATC e le DDD) sono state identificate tramite *record linkage* con l'anagrafica delle specialità utilizzando il codice AIC, che identifica in maniera univoca tutti farmaci autorizzati all'immissione in commercio in Italia. Per quanto riguarda la Regione Umbria, attraverso il codice individuale anonimizzato è stato possibile recuperare i dati demografici (età e sesso) degli utilizzatori di anticoagulanti.

Per l'elaborazione dei dati sono stati calcolati gli indicatori epidemiologici attraverso la creazione di query con il database Microsoft Access e, una volta ottenuti i dati sintetizzati, sono stati gestiti attraverso Microsoft Excel, dove sono stati ottenuti grafici e tabelle riepilogative.

Inoltre, è stato utilizzato il programma IBM® SPSS® Statistics per la valutazione dell'impatto della Nota 97 tramite un modello di analisi delle serie temporali interrotte denominato *Interrupted Time Series Analysis*, e costruito un grafico esemplificativo sul confronto tra consumo atteso e quello osservato, in termini di differenza statisticamente significativa sia per AVK che per i NAO, nel periodo precedente e successivo all'introduzione della Nota AIFA 97.

L'*Interrupted Time Series* è utilizzata per la valutazione di un intervento a livello di popolazione, che è stato attuato in un momento definito nel tempo dopo il quale si ipotizza una discontinuità netta rispetto al periodo precedente. L'idea alla base di questo metodo è quella di utilizzare l'andamento del consumo nel periodo pre-intervento (in questo caso la pubblicazione della Nota 97), per predire l'andamento post-intervento. In questo modo l'effetto è stimato come differenza tra ciò che si è osservato nel periodo post-intervento e la proiezione ottenuta dalla serie storica.

## USO DEGLI ANTICOAGULANTI ORALI IN ITALIA DAL 2016 AL 2021

L'analisi dell'andamento temporale del consumo nel periodo 2016-2021 evidenzia un aumento costante dei NAO, passati da una media di 5 DDD/1000 abitanti *die* nel 2016 ad oltre 15 DDD nel 2021 (Figura 1). Dall'andamento consumo si può notare come nel primo anno di osservazione il consumo dei NAO è sostanzialmente simile a quello dei AVK, per poi aumentare progressivamente a partire dal 2017. Gli antagonisti della vitamina K invece, a partire dal 2018, hanno subito una lenta riduzione.

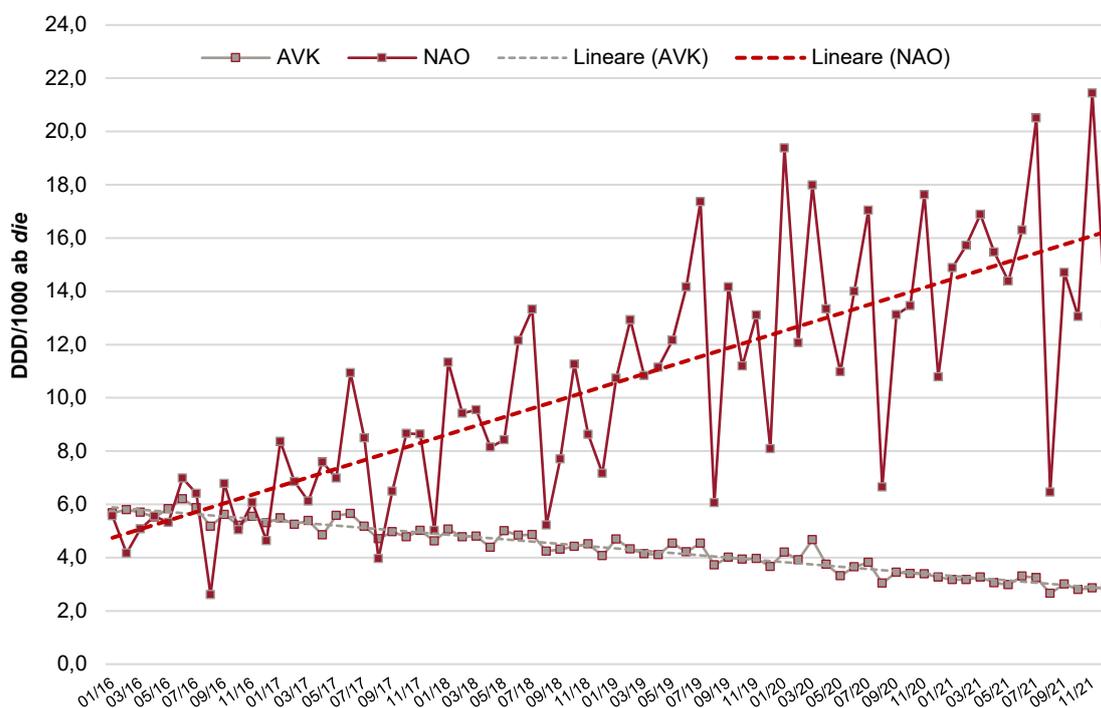
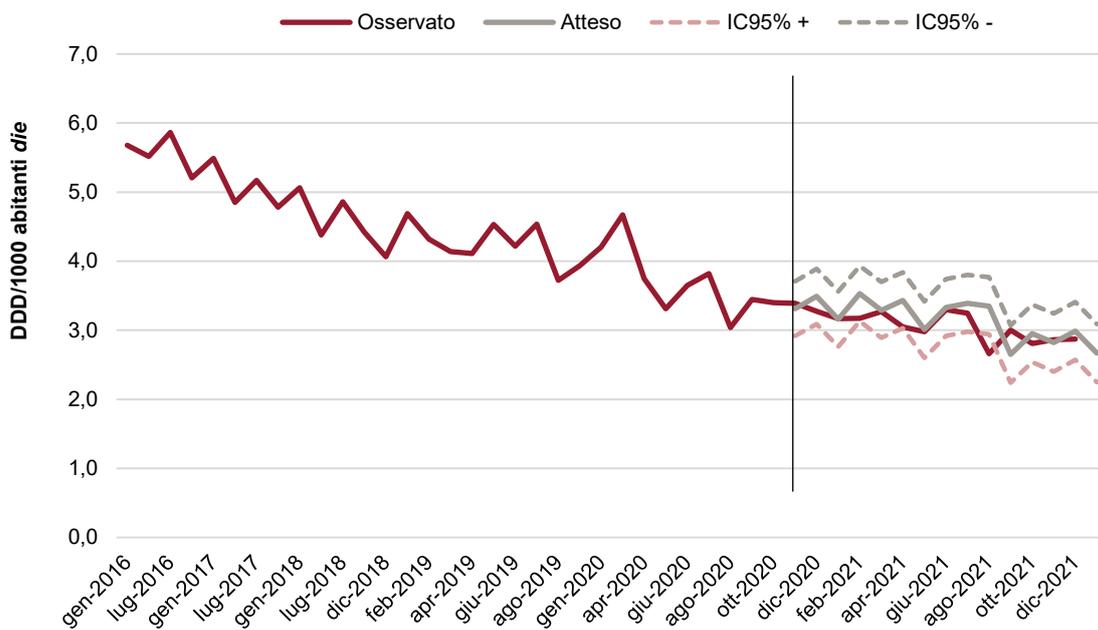
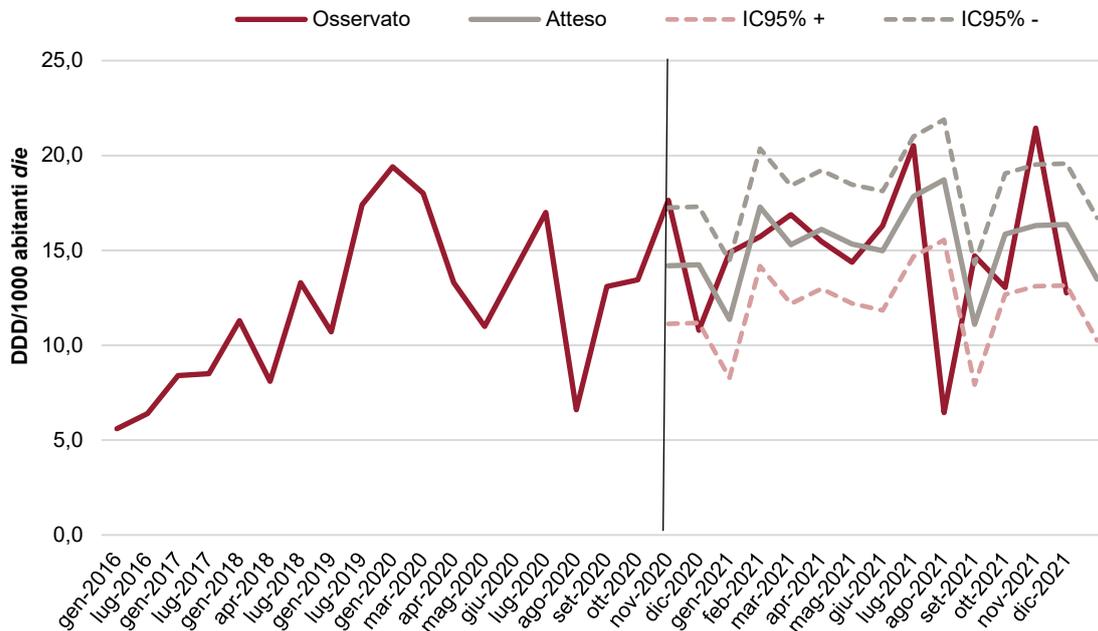


Figura 1. AVK e NAO: andamento del consumo in Italia (gennaio 2016-dicembre 2021)

Nel confronto rappresentato dalle Figure 2 e 3, è stato valutato l'impatto dell'introduzione della Nota AIFA 97 sull'andamento del consumo di AVK e NAO. Attraverso l'applicazione del modello di *Interrupted Time Series* è stato stimato il livello di consumo atteso (e il relativo Intervallo di Confidenza al 95%, IC95%) da novembre 2020 a novembre 2021 (periodo post-intervento). Dall'analisi emerge che per gli AVK non c'è stato una modifica evidente del consumo a seguito dell'introduzione definitiva della Nota 97; anche per i NAO il consumo post-intervento è compreso nell'intervallo di confidenza ad eccezione dei mesi di agosto e novembre 2021.



**Figura 2. AVK: confronto del consumo in Italia nel periodo precedente e successivo all'introduzione della Nota AIFA 97**

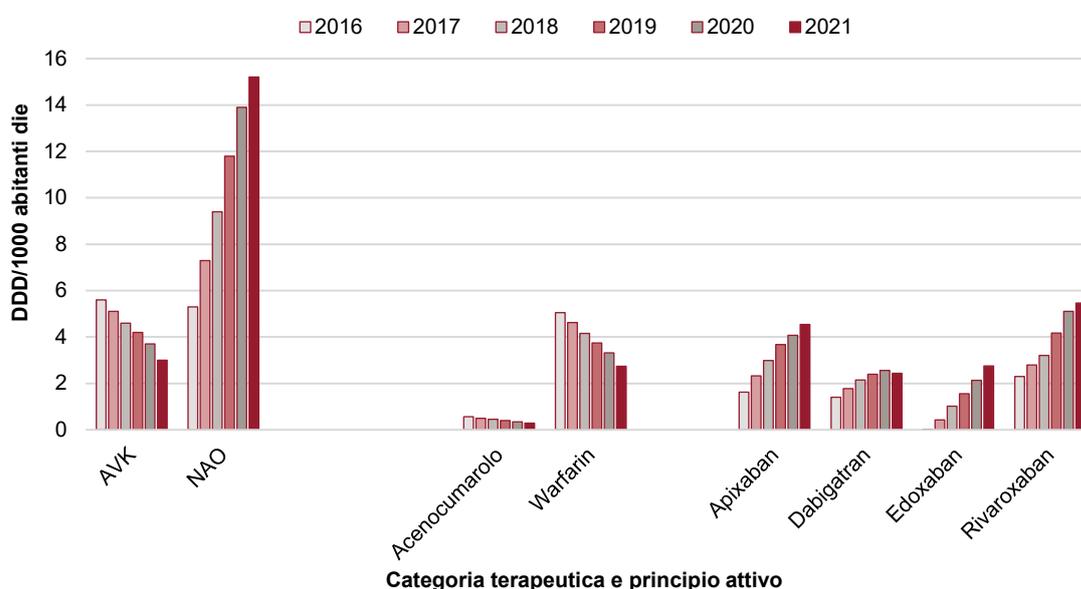


**Figura 3. NAO: confronto del consumo in Italia nel periodo precedente e successivo all'introduzione della Nota AIFA 97**

L'andamento temporale delle DDD/1000 abitanti *die* per classe terapeutica e sostanza riportato nella Tabella 2 e nella Figura 4, mostra un consumo significativo dei NAO già a partire dal 2016, che dal 2017 supera quello degli AVK, con un marcato incremento negli anni successivi; dal 2017, infatti, i NAO sono la categoria a maggior utilizzo e spesa *pro capite*. Nel corso del periodo in studio, il consumo dei NAO ha registrato una variazione media annuale (*Compound Annual Growth Rate, CAGR*) pari al 23%, per gli AVK si è invece osservato un valore del CAGR del -12%. Il rivaroxaban è la molecola a maggior consumo tra i NAO, con un aumento negli anni (da 2,30 nel 2016 a 5,46 DDD nel 2021) e una variazione media annuale (CAGR) del +19%; ma è l'edoxaban la sostanza che ha registrato l'incremento delle dosi più elevato dal 2016 al 2021 (CAGR: +163%), in particolare tra il 2021 e il 2020 è stato rilevato un aumento del 29%. Tra gli AVK il warfarin ha un consumo di circa 10 volte superiore all'acenocumarolo (2021: 2,74 DDD vs. 0,29), anche se ha mostrato un'evidente riduzione di utilizzo dopo l'immissione in commercio dei NAO (CAGR 16-21: -12%).

**Tabella 2. NAO e AVK: andamento dei consumi (DDD/1000 abitanti *die*) per categoria terapeutica e principio attivo (Italia, 2016-2021)**

Categoria terapeutica principio attivo	DDD/1000 abitanti <i>die</i>							
	2016	2017	2018	2019	2020	2021	CAGR % 2016-21	Var % 2021-20
<b>NAO</b>	<b>5,3</b>	<b>7,3</b>	<b>9,4</b>	<b>11,8</b>	<b>13,9</b>	<b>15,2</b>	<b>23</b>	<b>10</b>
<i>dabigatran</i>	1,41	1,78	2,15	2,40	2,56	2,44	12	-5
<i>rivaroxaban</i>	2,30	2,80	3,21	4,17	5,10	5,46	19	7
<i>edoxaban</i>	0,02	0,43	1,02	1,56	2,14	2,75	163	29
<i>apixaban</i>	1,62	2,32	2,98	3,67	4,08	4,54	23	11
<b>AVK</b>	<b>5,6</b>	<b>5,1</b>	<b>4,6</b>	<b>4,2</b>	<b>3,7</b>	<b>3,0</b>	<b>-12</b>	<b>-17</b>
<i>warfarin</i>	5,05	4,62	4,16	3,75	3,31	2,74	-12	-17
<i>acenocumarolo</i>	0,57	0,50	0,45	0,40	0,35	0,29	-13	-16



**Figura 4. NAO e AVK: consumo per categoria terapeutica e principio attivo in termini di DDD/1000 abitanti *die* (Italia, 2016-2021)**

La spesa *pro capite* dei NAO si è attestata nel 2020-2021 ad un valore superiore ai 9 euro doppio rispetto a quello osservato nel 2016 e pari ad una variazione media annuale del +15%. Nel periodo 2016-2021 la spesa degli AVK si è dimezzata passando da 0,23 euro *pro capite* del 2016 a 0,12 nel 2021. Il rivaroxaban è la sostanza a maggior spesa (3,06 euro *pro capite* nel 2021), seguita da edoxaban (1,80 euro), quest'ultima ha fatto rilevare un aumento medio annuale (CAGR) pari al +146% (Tabella 3).

**Tabella 3. NAO e AVK: andamento della spesa *pro capite* per categoria terapeutica e principio attivo (Italia, 2016-2021)**

Categoria terapeutica principio attivo	Spesa pro capite							
	2016	2017	2018	2019	2020	2021	CAGR % 2016-21	Var % 2021-20
<b>NAO</b>	<b>4,59</b>	<b>6,25</b>	<b>7,36</b>	<b>8,19</b>	<b>9,33</b>	<b>9,08</b>	<b>15</b>	<b>-3</b>
<i>dabigatran</i>	1,30	1,59	1,50	1,45	1,50	1,31	0,1	-13
<i>rivaroxaban</i>	1,64	1,92	2,17	2,64	3,15	3,06	13	-3
<i>edoxaban</i>	0,02	0,39	1,01	1,39	1,80	1,80	146	0,2
<i>apixaban</i>	1,63	2,35	2,68	2,72	2,88	2,92	12	1
<b>AVK</b>	<b>0,23</b>	<b>0,21</b>	<b>0,19</b>	<b>0,17</b>	<b>0,15</b>	<b>0,12</b>	<b>-12</b>	<b>-17</b>
<i>warfarin</i>	0,20	0,18	0,16	0,14	0,13	0,11	-12	-17
<i>acenocumarolo</i>	0,03	0,03	0,03	0,02	0,02	0,02	-13	-16

Il diverso andamento della prescrizione tra AVK e NAO è indice di una maggiore propensione nella pratica clinica all'utilizzo dei NAO, farmaci non inferiori in efficacia rispetto agli AVK nella prevenzione di ictus/tromboembolia sistemica in individui con FANV che nella profilassi del TEV e nel trattamento della TVP, ma di più pratico utilizzo per i pazienti poiché non necessitano di un monitoraggio dello stato emocoagulativo attraverso periodiche determinazioni dell'INR. Inoltre, la prescrizione dei NAO consentita dalla Nota 97 anche al medico di medicina generale sembra aver inciso su questi andamenti.

Il costo medio per giornata di terapia dei NAO si è attestato nel 2021 a 1,64 euro rispetto a 0,11 euro degli AVK (valore stabile nel corso degli ultimi 6 anni), mentre per i NAO vi è stata una riduzione media annuale del 7%. Dal 2018 l'edoxaban è il principio attivo con il maggior costo medio di giornata di terapia (1,79 euro nel 2021), anche se rispetto all'anno precedente si è ridotto del 22% (Tabella 4).

**Tabella 4. NAO e AVK: costo medio per DDD per categoria terapeutica e principio attivo (Italia, 2016-2021)**

Categoria terapeutica principio attivo	Costo medio DDD							
	2016	2017	2018	2019	2020	2021	CAGR % 2016-21	Var % 2021-20
<b>NAO</b>	<b>2,35</b>	<b>2,33</b>	<b>2,15</b>	<b>1,90</b>	<b>1,84</b>	<b>1,64</b>	<b>-7,0</b>	<b>-11,0</b>
<i>dabigatran</i>	2,53	2,44	1,91	1,65	1,60	1,47	-10,0	-8,0
<i>rivaroxaban</i>	1,95	1,88	1,86	1,73	1,69	1,54	-5,0	-9,0
<i>edoxaban</i>	2,46	2,46	2,70	2,43	2,30	1,79	-6,0	-22,0
<i>apixaban</i>	2,76	2,77	2,47	2,03	1,93	1,76	-8,6	-8,8
<b>AVK</b>	<b>0,11</b>	<b>0,11</b>	<b>0,11</b>	<b>0,11</b>	<b>0,11</b>	<b>0,11</b>	<b>-0,1</b>	<b>0,2</b>
<i>warfarin</i>	0,11	0,11	0,11	0,11	0,11	0,11	0,03	0,08
<i>acenocumarolo</i>	0,17	0,17	0,17	0,17	0,16	0,16	-0,3	0,4

Le Tabelle 5 e 6 riportano i dati sulle DDD/1000 abitanti *die*, il CAGR 2016-2021 e la variazione 2021-2020 per singola Regione e Provincia Autonoma (PA) e per macroarea (Nord, Centro, Sud e Isole) per AVK e NAO, rispettivamente. In tutte le Regioni italiane si registra una riduzione significativa del consumo di AVK, caratterizzata dai valori negativi del CAGR che vanno dal -18% in Sicilia al -18% in Puglia. Nel 2021 le Regioni del Nord presentano un consumo maggiore (3,84 DDD/1000 ab *die*) rispetto a quelle del Centro e del Sud (2,96 e 1,91 DDD, rispettivamente) e superiore del 27% alla media nazionale. Nell'ultimo anno il consumo della PA di Bolzano è di circa 5 volte quello osservato in Sicilia (5,96 vs. 1,26 DDD) (Tabella 5).

**Tabella 5. AVK: consumo (DDD/1000 abitanti *die*) per Regione nel periodo 2016-2021**

Regioni	DDD/1000 abitanti <i>die</i>							
	2016	2017	2018	2019	2020	2021	CAGR % 2016-21	Var % 2021-20
Piemonte	6,71	6,14	5,45	4,82	4,18	3,42	-13	-18
Valle d'Aosta	6,96	6,04	5,18	4,35	3,72	3,03	-15	-19
Lombardia	6,00	5,42	4,84	4,32	3,84	3,32	-11	-13
PA Bolzano	9,96	9,31	8,64	7,95	7,22	5,96	-10	-17
PA Trento	8,96	8,93	8,39	7,78	6,92	5,68	-9	-18
Veneto	8,53	7,93	7,15	6,43	5,44	4,28	-13	-21
Friuli Venezia Giulia	9,28	8,70	7,93	7,25	6,97	5,08	-11	-27
Liguria	5,02	4,41	3,76	3,22	2,76	2,24	-15	-19
Emilia-Romagna	7,98	7,40	6,83	6,22	5,52	4,71	-10	-15
Toscana	5,93	5,34	4,71	4,19	3,63	3,06	-12	-16
Umbria	6,25	5,37	4,57	3,80	3,30	2,74	-15	-17
Marche	6,34	5,66	5,04	4,41	3,85	3,31	-12	-14
Lazio	4,13	3,71	3,31	2,97	2,61	2,20	-12	-16
Abruzzo	4,89	4,48	4,03	3,64	3,27	2,76	-11	-16
Molise	5,32	4,94	4,52	4,09	3,78	3,30	-9	-13
Campania	2,46	2,24	2,04	1,85	1,64	1,40	-11	-15
Puglia	5,05	4,62	4,25	4,00	3,70	3,27	-8	-12
Basilicata	4,54	4,04	3,58	3,20	2,87	2,54	-11	-12
Calabria	4,04	3,66	3,38	3,10	2,88	2,34	-10	-19
Sicilia	3,30	2,95	2,63	2,41	1,85	1,26	-18	-32
Sardegna	5,00	4,44	3,98	3,57	3,33	2,79	-11	-16
<b>Italia</b>	<b>5,62</b>	<b>5,12</b>	<b>4,61</b>	<b>4,15</b>	<b>3,65</b>	<b>3,03</b>	<b>-12</b>	<b>-17</b>
Nord	7,10	6,52	5,87	5,27	4,64	3,84	-12	-17
Centro	5,70	5,11	4,52	4,01	3,51	2,96	-12	-16
Sud e Isole	3,48	3,15	2,86	2,63	2,32	1,91	-11	-18

La PA di Bolzano ha un livello di consumo di AVK quasi doppio rispetto alla media nazionale, seguita dalla PA di Trento (+90% dalla media). Diversamente, la Campania è la Regione a minor consumo nel 2020 (-55% dalla media) e la Sicilia nel 2021 (-58%) (Figura 5).

I NAO viceversa mostrano valori positivi del CAGR tra il 2016 e il 2021 per tutte le Regioni, in particolare nella PA di Trento e nel Friuli-Venezia Giulia (+49% e +44% rispettivamente). Nel 2021, in Italia, la differenza tra la Regione a maggiore consumo di NAO rispetto a quella a minore consumo è di circa il 160%, con un range di valori che passa da 7,81 DDD/1000 ab *die* della PA Bolzano a 20,29 DDD dell'Umbria (Tabella 6). Tale variabilità non è unicamente attribuibile a differenze geografiche nella prevalenza delle indicazioni cliniche all'utilizzo di tali farmaci, quanto principalmente alla diversa attitudine prescrittiva nella profilassi tromboembolica da FA, condizione clinica prevalente rispetto alla TEV.

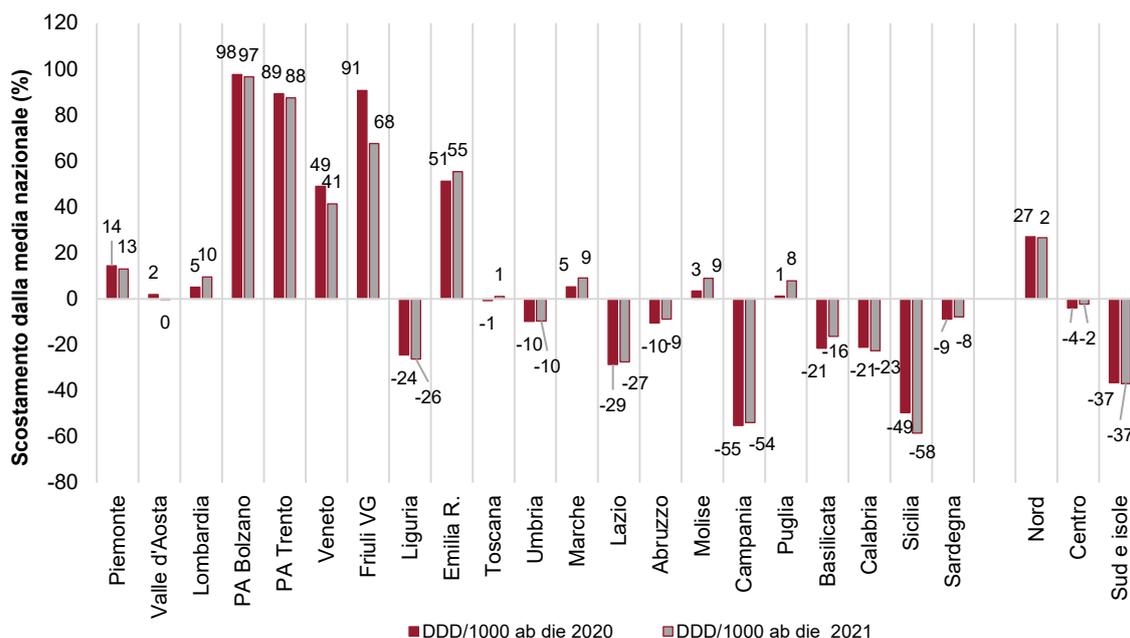
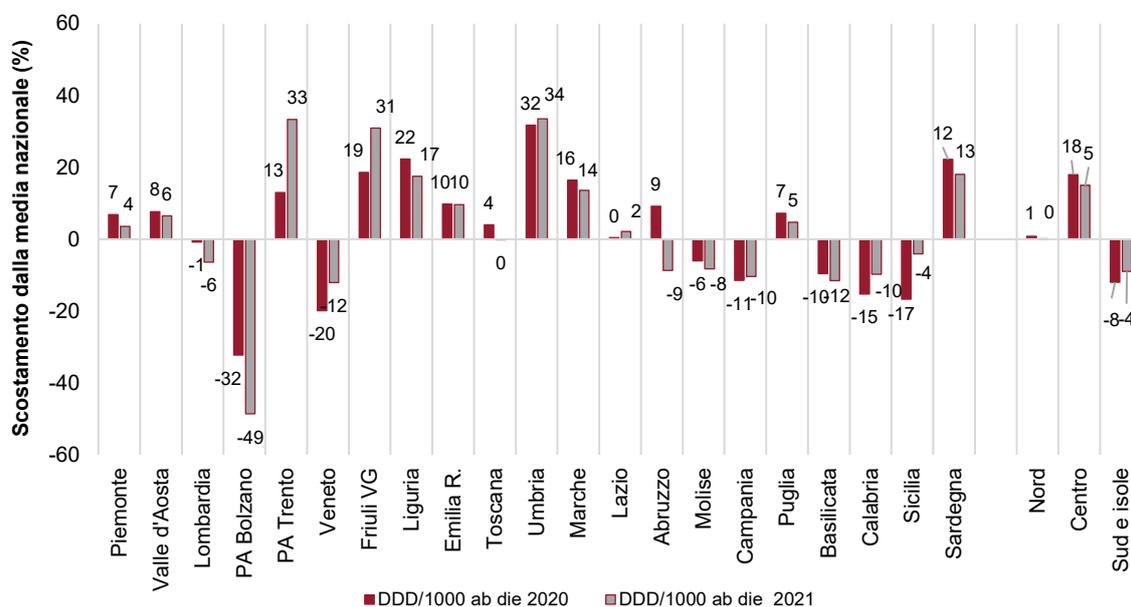


Figura 5. AVK: variazione % dalla media nazionale delle DDD/1000 ab die, confronto 2020-2021

Tabella 6. NAO: consumo (DDD/1000 abitanti die) per Regione nel periodo 2016-2021

Regioni	DDD/1000 abitanti die							CAGR % 2016-21	Var % 2021-20
	2016	2017	2018	2019	2020	2021			
Piemonte	5,03	7,42	9,25	11,70	14,83	15,74	26	6	
Valle d'Aosta	5,40	7,55	9,81	12,44	14,93	16,17	25	8	
Lombardia	5,00	6,39	8,88	11,02	13,77	14,22	23	3	
PA Bolzano	2,83	8,78	5,79	7,86	9,40	7,81	23	-17	
PA Trento	2,78	3,68	7,69	10,92	15,67	20,25	49	29	
Veneto	4,20	6,08	9,39	12,90	11,11	13,35	26	20	
Friuli Venezia Giulia	3,19	4,55	6,71	12,66	16,45	19,89	44	21	
Liguria	7,20	9,12	12,09	14,60	16,97	17,85	20	5	
Emilia-Romagna	5,34	7,89	9,94	12,39	15,23	16,65	26	9	
Toscana	5,79	8,16	10,02	12,52	14,43	15,17	21	5	
Umbria	7,32	10,23	13,07	15,62	18,27	20,29	23	11	
Marche	5,85	8,21	7,77	12,29	16,16	17,25	24	7	
Lazio	5,76	8,24	9,96	12,10	13,93	15,51	22	11	
Abruzzo	5,01	6,79	8,36	11,41	15,15	13,87	23	-8	
Molise	4,30	6,17	8,04	8,89	13,03	13,94	27	7	
Campania	5,59	7,24	8,80	11,00	12,29	13,61	19	11	
Puglia	6,65	8,02	10,85	12,17	14,87	15,90	19	7	
Basilicata	6,25	8,60	10,04	10,96	12,54	13,44	17	7	
Calabria	5,13	7,12	8,92	11,08	11,75	13,71	22	17	
Sicilia	4,64	6,81	7,47	9,79	11,56	14,58	26	26	
Sardegna	7,61	9,14	12,51	14,01	16,96	17,93	19	6	
<b>Italia</b>	<b>5,35</b>	<b>7,34</b>	<b>9,36</b>	<b>11,80</b>	<b>13,87</b>	<b>15,19</b>	<b>23</b>	<b>10</b>	
Nord	4,90	6,83	9,23	11,92	13,99	15,19	25	9	
Centro	6,45	9,11	10,85	13,78	16,37	17,50	22	7	
Sud e Isole	5,32	7,43	8,64	10,43	12,16	13,76	21	13	

La Regione Umbria mantiene negli 2020-2021 un consumo, in confronto alla media nazionale, superiore al 30%, così come la PA di Bolzano registra invece valori inferiori (-32% nel 2020 e -49% nel 2021). Tra le diverse macroaree, il Sud evidenzia nel 2021 una differenza dalla media nazionale del -9% mentre al Centro si osservano valori superiori del 15% (Figura 6).



**Figura 6. NAO: scostamento % dalla media nazionale delle DDD/1000 ab die, confronto 2020-2021**

Nel 2021 la spesa *pro capite* in Italia degli AVK si riduce, rispetto al 2020, del 20% attestandosi a 0,12 euro *pro capite* (erano 0,15 euro nel 2020). Nel periodo 2016-2021 la variazione media annuale (CAGR) è stata pari al -12%. Tra le diverse macroaree si registrano valori più elevati nelle Regioni del Nord (0,15 euro) in confronto al Centro (0,11 euro) e soprattutto al Sud (0,09 euro), con decrementi compresi dal 15% (Centro) al 18% (Sud) (Tabella 7).

La PA di Bolzano rileva una spesa di oltre quattro superiore a quella di Campania e Sicilia (0,25 vs. 0,06 euro); quest'ultima è la Regione con la maggior contrazione in confronto al 2020 (-33%) e anche quella con la variazione più elevata tra il 2016 e il 2021 (CAGR: -17%).

Come già evidenziato in precedenza la spesa *pro capite* della PA di Bolzano è il doppio della media nazionale (0,25 vs. 0,12), senza significative differenze tra 2020 e 2021. Importanti scostamenti dalla media sono presenti anche per la PA di Trento (+80%) e Friuli Venezia Giulia (+73%, nel 2020 era superiore del 95%) (Figura 7). Al contrario, il livello di spesa della Campania e della Sicilia è inferiore di oltre il 50%.

Le Regioni del Centro presentano valori di spesa *pro capite* dei NAO superiori alle altre aree geografiche (Centro: 9,53 euro; Nord: 9,16 euro e Sud 8,69 euro) e variazioni in confronto all'anno precedente comprese tra il -6% al Nord al +2% al Sud (Tabella 8). L'Umbria è la Regione con la spesa maggiore (12,43 euro, +14% rispetto al 2020), seguita dalla PA di Trento (12,22 euro), al contrario, la PA di Bolzano registra la spesa minore (4,64 euro; -25% in confronto al 2020), attribuibile principalmente ad una maggiore contrazione dei consumi (-17%). Altre Regioni che presentano importanti riduzioni di spesa rispetto all'anno precedente sono la Lombardia e l'Abruzzo (-17%), viceversa la PA di Trento e la Sicilia registrano aumenti superiori al 10% (+18% e +11% rispettivamente).

Tabella 7. AVK: spesa *pro capite* di per Regione nel periodo 2016-2021

Regioni	Spesa <i>pro capite</i>							
	2016	2017	2018	2019	2020	2021	CAGR % 2016-21	Var % 2021-20
Piemonte	0,27	0,24	0,21	0,19	0,16	0,13	-14	-19
Valle d'Aosta	0,29	0,25	0,22	0,19	0,16	0,13	-15	-19
Lombardia	0,25	0,22	0,20	0,18	0,16	0,14	-11	-13
PA Bolzano	0,41	0,38	0,36	0,33	0,30	0,25	-9	-17
PA Trento	0,35	0,35	0,33	0,30	0,27	0,22	-9	-19
Veneto	0,33	0,31	0,28	0,25	0,21	0,17	-12	-19
Friuli Venezia Giulia	0,39	0,37	0,33	0,30	0,29	0,21	-12	-28
Liguria	0,20	0,17	0,15	0,13	0,11	0,09	-15	-18
Emilia-Romagna	0,30	0,27	0,25	0,23	0,21	0,18	-10	-14
Toscana	0,23	0,21	0,19	0,16	0,14	0,12	-12	-14
Umbria	0,25	0,21	0,18	0,15	0,13	0,11	-15	-15
Marche	0,25	0,22	0,20	0,17	0,15	0,13	-12	-13
Lazio	0,19	0,17	0,15	0,13	0,12	0,10	-12	-17
Abruzzo	0,20	0,18	0,16	0,15	0,13	0,11	-11	-15
Molise	0,22	0,20	0,18	0,17	0,15	0,13	-10	-13
Campania	0,10	0,09	0,08	0,08	0,07	0,06	-10	-14
Puglia	0,21	0,19	0,17	0,16	0,15	0,13	-9	-13
Basilicata	0,18	0,16	0,14	0,13	0,12	0,10	-11	-17
Calabria	0,17	0,15	0,14	0,13	0,12	0,10	-10	-17
Sicilia	0,15	0,14	0,12	0,11	0,09	0,06	-17	-33
Sardegna	0,30	0,27	0,24	0,21	0,18	0,16	-12	-11
<b>Italia</b>	<b>0,23</b>	<b>0,21</b>	<b>0,19</b>	<b>0,17</b>	<b>0,15</b>	<b>0,12</b>	<b>-12</b>	<b>-20</b>
Nord	0,28	0,26	0,23	0,21	0,18	0,15	-12	-17
Centro	0,21	0,19	0,17	0,15	0,13	0,11	-12	-15
Sud e Isole	0,17	0,15	0,14	0,13	0,11	0,09	-12	-18

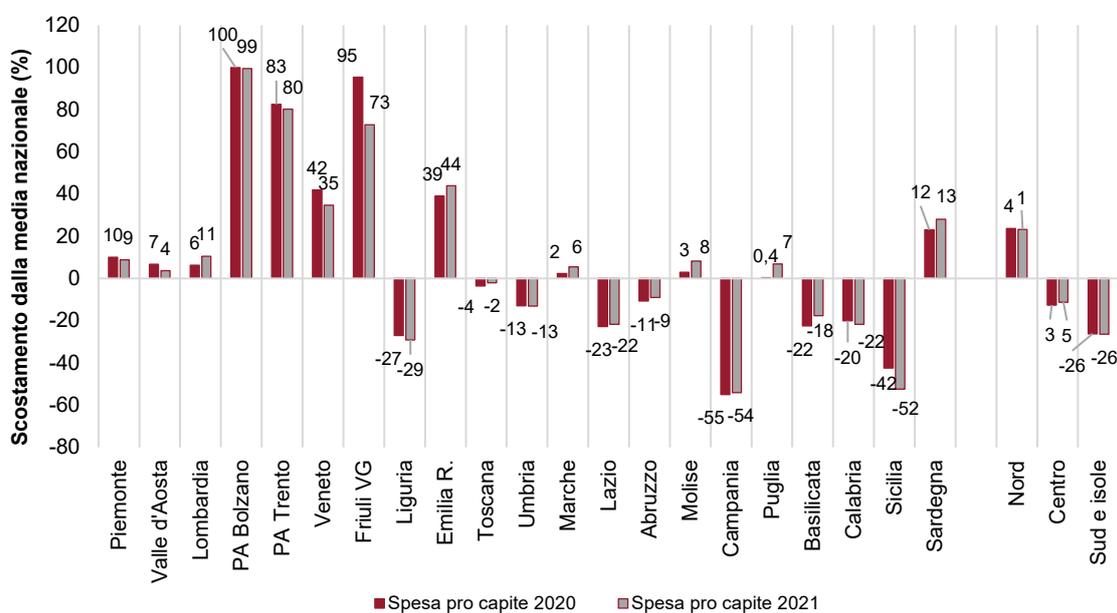
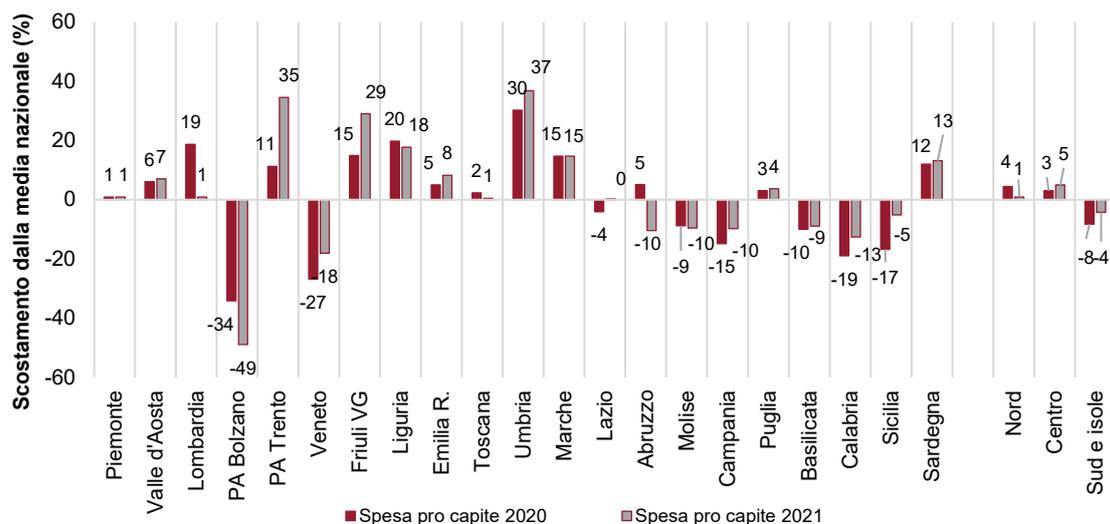
Figura 7. AVK: scostamento % dalla media nazionale della spesa *pro capite*, confronto 2020-2021

Tabella 8. NAO: spesa *pro capite* per Regione nel periodo 2016-2021

Regioni	Spesa <i>pro capite</i>							CAGR % 2016-21	Var % 2021-20
	2016	2017	2018	2019	2020	2021			
Piemonte	4,24	6,16	6,78	7,79	9,42	9,17	17	-3	
Valle d'Aosta	4,71	6,50	7,58	8,49	9,90	9,73	16	-2	
Lombardia	4,39	6,07	8,18	9,22	11,08	9,17	16	-17	
PA Bolzano	2,26	7,55	4,49	5,21	6,15	4,64	15	-25	
PA Trento	2,48	3,38	6,14	7,44	10,38	12,22	38	18	
Veneto	3,55	4,99	7,20	8,56	6,83	7,45	16	9	
Friuli Venezia Giulia	2,98	4,27	5,42	8,40	10,73	11,72	32	9	
Liguria	6,31	7,87	9,34	9,90	11,18	10,70	11	-4	
Emilia-Romagna	4,40	6,41	7,46	8,21	9,80	9,83	17	0	
Toscana	5,06	7,07	7,71	8,43	9,54	9,13	13	-4	
Umbria	6,34	8,70	9,97	10,74	12,16	12,43	14	2	
Marche	4,86	6,65	6,19	8,53	10,71	10,42	16	-3	
Lazio	4,93	6,67	7,56	7,86	8,96	9,10	13	2	
Abruzzo	4,36	5,80	6,43	7,54	9,81	8,14	13	-17	
Molise	3,52	4,92	6,28	6,04	8,51	8,21	18	-4	
Campania	4,94	6,25	6,78	7,47	7,95	8,19	11	3	
Puglia	5,78	6,78	8,19	8,15	9,62	9,42	10	-2	
Basilicata	5,24	7,28	7,86	7,47	8,41	8,27	10	-2	
Calabria	4,33	5,74	6,70	7,38	7,57	7,94	13	5	
Sicilia	3,88	5,66	5,61	6,56	7,77	8,62	17	11	
Sardegna	6,28	7,27	9,52	9,02	10,45	10,28	10	-2	
<b>Italia</b>	<b>4,59</b>	<b>6,25</b>	<b>7,36</b>	<b>8,19</b>	<b>9,33</b>	<b>9,08</b>	<b>15</b>	<b>-3</b>	
Nord	4,20	5,96	7,50	8,61	9,75	9,16	17	-6	
Centro	5,07	6,95	7,61	8,35	9,62	9,53	13	-1	
Sud e Isole	4,85	6,23	7,00	7,49	8,56	8,69	12	2	

La PA di Trento e l'Umbria sono le Regioni la cui spesa *pro capite* 2021 è superiore di oltre il 30% alla media nazionale. Mentre per la prima si registra un significativo aumento dal 2020 al 2021 (dal +11% al +35%), l'Umbria si è mantenuta sugli stessi livelli dell'anno precedente (Figura 8). All'opposto si colloca la PA di Bolzano con un valore inferiore del 49% alla media nazionale.

Figura 8. NAO: scostamento % dalla media nazionale della spesa *pro capite*, confronto 2020-2021

Nelle Tabelle 9 e 10 sono riportate le variabilità regionali annuali del costo medio DDD, rispettivamente per gli AVK e per i NAO.

Per gli AVK i valori sono pressoché simili negli anni (0,11 euro) e tra le Regioni, ad eccezione della Sardegna che riporta valori superiori (da 0,17 euro negli anni 2014-2016 a 0,15 euro nel 2021) rispetto alle altre Regioni, i cui valori medi oscillano tra 0,10 e 0,12 euro (Tabella 9).

**Tabella 9. AVK: costo medio DDD per Regione nel periodo 2016-2021**

Regioni	Costo medio DDD							
	2016	2017	2018	2019	2020	2021	CAGR % 2016-21	Var % 2021-20
Piemonte	0,11	0,11	0,11	0,11	0,11	0,11	-1,1	-0,8
Valle d'Aosta	0,11	0,11	0,11	0,12	0,12	0,12	0,6	0,0
Lombardia	0,11	0,11	0,11	0,11	0,11	0,11	0,2	1,1
PA Bolzano	0,11	0,11	0,11	0,11	0,11	0,11	0,4	1,0
PA Trento	0,11	0,11	0,11	0,11	0,11	0,11	-0,2	-0,8
Veneto	0,11	0,11	0,11	0,11	0,11	0,11	0,5	2,9
Friuli Venezia Giulia	0,12	0,12	0,12	0,11	0,11	0,12	-0,3	-0,6
Liguria	0,11	0,11	0,11	0,11	0,11	0,11	0,2	1,1
Emilia-Romagna	0,10	0,10	0,10	0,10	0,10	0,10	0,3	0,5
Toscana	0,11	0,11	0,11	0,11	0,11	0,11	0,2	1,6
Umbria	0,11	0,11	0,11	0,11	0,11	0,11	0,1	1,9
Marche	0,11	0,11	0,11	0,11	0,11	0,11	-0,1	0,8
Lazio	0,12	0,12	0,12	0,12	0,12	0,12	-0,2	-1,1
Abruzzo	0,11	0,11	0,11	0,11	0,11	0,11	-0,6	0,2
Molise	0,11	0,11	0,11	0,11	0,11	0,11	-1,0	-0,8
Campania	0,11	0,11	0,11	0,11	0,11	0,11	1,1	0,8
Puglia	0,11	0,11	0,11	0,11	0,11	0,11	-0,9	-2,0
Basilicata	0,11	0,11	0,11	0,11	0,11	0,11	-0,1	-5,7
Calabria	0,11	0,11	0,11	0,11	0,11	0,11	0,3	2,5
Sicilia	0,12	0,13	0,13	0,13	0,13	0,13	0,9	-2,2
Sardegna	0,17	0,17	0,17	0,16	0,15	0,15	-0,9	6,1
<b>Italia</b>	<b>0,11</b>	<b>0,11</b>	<b>0,11</b>	<b>0,11</b>	<b>0,11</b>	<b>0,11</b>	<b>-0,7</b>	<b>-3,5</b>
Nord	0,11	0,11	0,11	0,11	0,11	0,11	-0,2	0,8
Centro	0,10	0,10	0,10	0,10	0,10	0,10	0,3	0,2
Sud e Isole	0,13	0,13	0,13	0,13	0,13	0,13	-0,8	-1,0

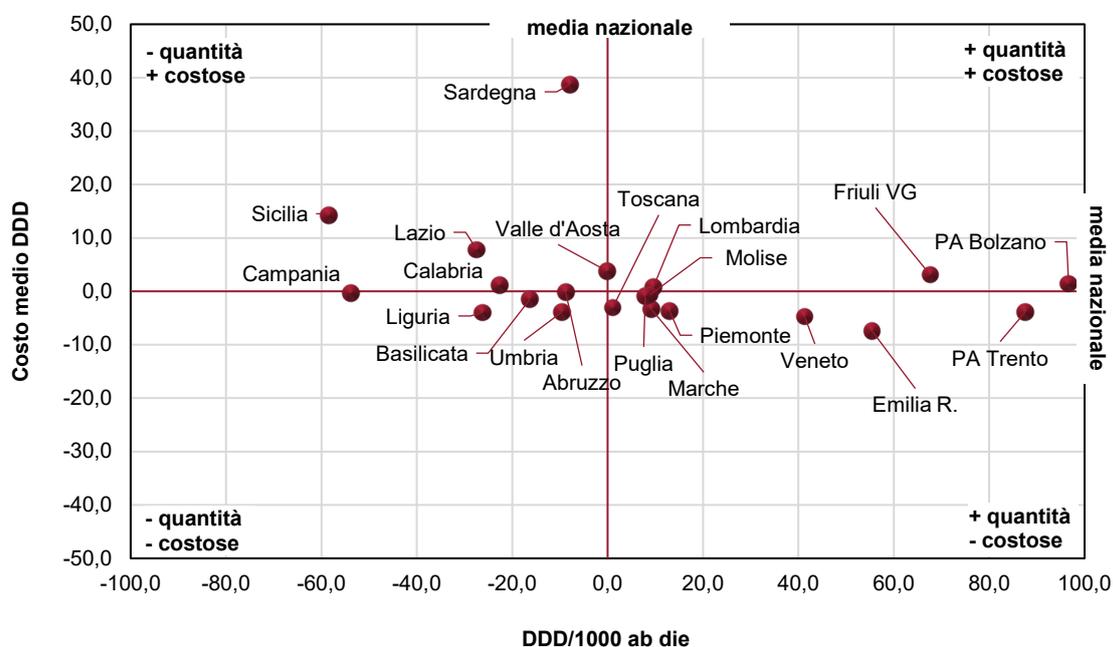
In generale, in Italia, per i NAO c'è stata una riduzione significativa del costo medio per giornata di terapia a partire dal 2019 per attestarsi nel 2021 a 1,64 euro in riduzione dell'11% in confronto all'anno precedente e con una variazione media annuale (CAGR) del -7% (Tabella 10). Nel 2021 si registra nelle Regioni del Centro un costo medio pari a 1,49 euro del 9% inferiore alla media nazionale, viceversa al Sud tale valore (1,73 euro) è superiore di circa il 6%. La Lombardia è la Regione che presenta il costo medio per giornata di terapia più elevato (1,77 euro, in riduzione del 20% in confronto al 2020), mentre il Veneto ha il valore minore 1,53 euro (Tabella 10).

In generale, sia per gli AVK che per i NAO, le Regioni del Nord e del Centro tendono a maggiori consumi rispetto a quelle del Sud.

Nel 2021, per gli AVK, la PA di Bolzano ha un consumo quasi doppio della media e un costo medio DDD leggermente superiore alla media nazionale e, insieme al Friuli Venezia Giulia, si colloca nel quadrante delle Regioni che utilizzano più farmaci e ad un costo più elevato. La Sardegna ha il maggior costo medio DDD (+40% dalla media nazionale) mentre il minor consumo si è registrato in Sicilia (Figura 9). Liguria e Umbria sono le Regioni che utilizzano meno farmaci e ad un costo inferiore.

Tabella 10. NAO: costo medio DDD per Regione nel periodo 2016-2021

Regioni	Costo medio DDD							
	2016	2017	2018	2019	2020	2021	CAGR % 2016-21	Var % 2021-20
Piemonte	2,30	2,27	2,01	1,82	1,74	1,60	-7	-8
Valle d'Aosta	2,38	2,36	2,12	1,87	1,81	1,65	-7	-9
Lombardia	2,40	2,60	2,52	2,29	2,20	1,77	-6	-20
PA Bolzano	2,18	2,36	2,12	1,82	1,79	1,63	-6	-9
PA Trento	2,44	2,52	2,19	1,87	1,81	1,65	-8	-9
Veneto	2,31	2,25	2,10	1,82	1,68	1,53	-8	-9
Friuli Venezia Giulia	2,55	2,57	2,21	1,82	1,78	1,61	-9	-10
Liguria	2,40	2,36	2,12	1,86	1,80	1,64	-7	-9
Emilia-Romagna	2,25	2,22	2,06	1,82	1,76	1,62	-6	-8
Toscana	2,39	2,37	2,11	1,85	1,81	1,65	-7	-9
Umbria	2,36	2,33	2,09	1,88	1,82	1,68	-7	-8
Marche	2,27	2,22	2,18	1,90	1,81	1,65	-6	-9
Lazio	2,34	2,22	2,08	1,78	1,76	1,61	-7	-9
Abruzzo	2,38	2,34	2,11	1,81	1,77	1,61	-8	-9
Molise	2,23	2,19	2,14	1,86	1,78	1,61	-6	-10
Campania	2,41	2,36	2,11	1,86	1,77	1,65	-7	-7
Puglia	2,37	2,31	2,07	1,83	1,77	1,62	-7	-8
Basilicata	2,29	2,32	2,14	1,87	1,83	1,69	-6	-8
Calabria	2,31	2,21	2,06	1,82	1,76	1,59	-7	-10
Sicilia	2,29	2,28	2,06	1,84	1,84	1,62	-7	-12
Sardegna	2,25	2,18	2,09	1,76	1,68	1,57	-7	-7
<b>Italia</b>	<b>2,35</b>	<b>2,33</b>	<b>2,15</b>	<b>1,90</b>	<b>1,84</b>	<b>1,64</b>	<b>-7</b>	<b>-11</b>
Nord	2,35	2,39	2,23	1,98	1,90	1,65	-7	-13
Centro	2,15	2,09	1,92	1,66	1,60	1,49	-7	-7
Sud e Isole	2,49	2,45	2,22	1,97	1,92	1,73	-7	-10

Figura 9. AVK: variabilità regionale del costo medio DDD e del consumo (DDD/1000 abitanti *die*) nel 2021 (scostamenti % dalla media nazionale)

Nel 2021, per i NAO, l'Umbria e la PA di Trento risultano essere le Regioni con il maggior consumo ma con un costo per DDD simile alla media nazionale. Invece, la PA Bolzano registra la spesa *pro capite* più bassa attribuibile principalmente a un minor livello di consumo (Figura 10). Nel complesso non si osserva un'elevata variabilità regionale per quanto concerne il costo per giornata di terapia, laddove i consumi, come già descritto in precedenza mostrano viceversa ampie differenze.

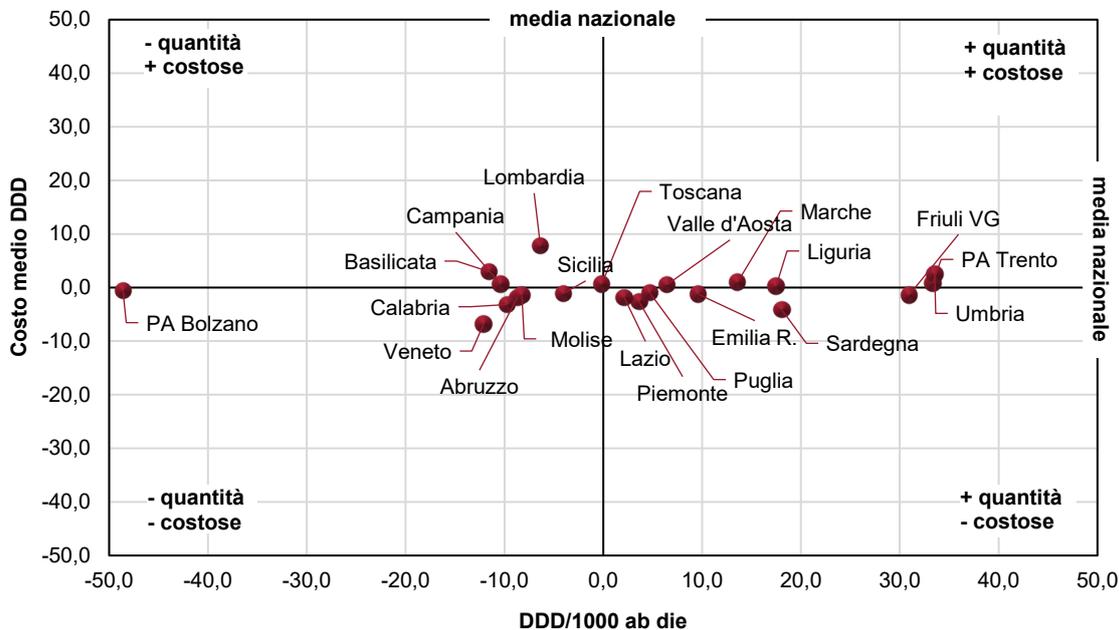


Figura 10. NAO: variabilità regionale del costo medio DDD e del consumo (DDD/1000 abitanti *die*) nel 2021 (scostamenti % dalla media nazionale)

Come mostrato dalle Figure 11 e 12 relative all'incidenza dei consumi di AVK e NAO per Regione, nel 2019, prima dell'introduzione della Nota AIFA 97, la percentuale di NAO andava da un minimo del 50% nella PA di Bolzano ad oltre l'80% in Liguria e Campania, con una media del 70% nelle altre Regioni.

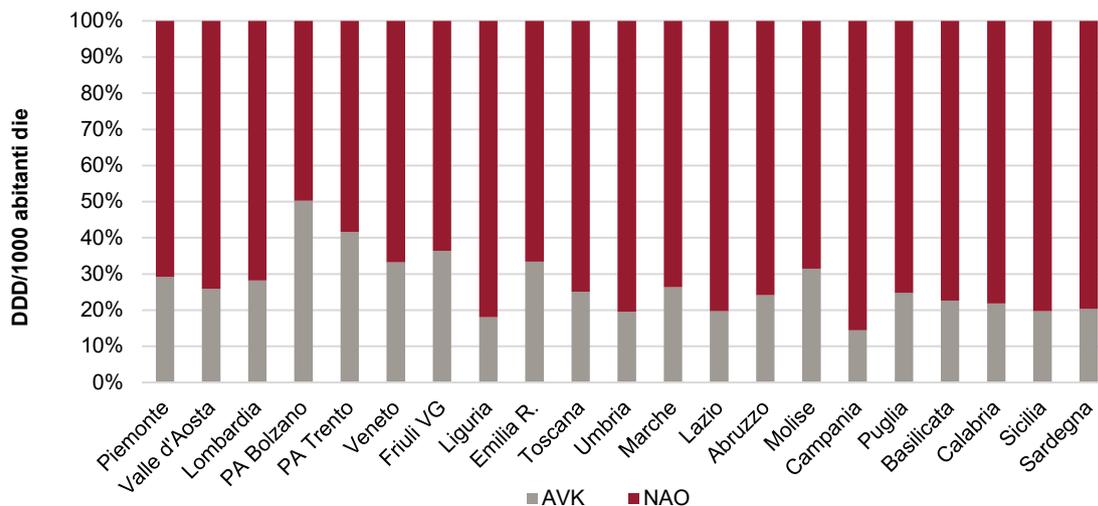
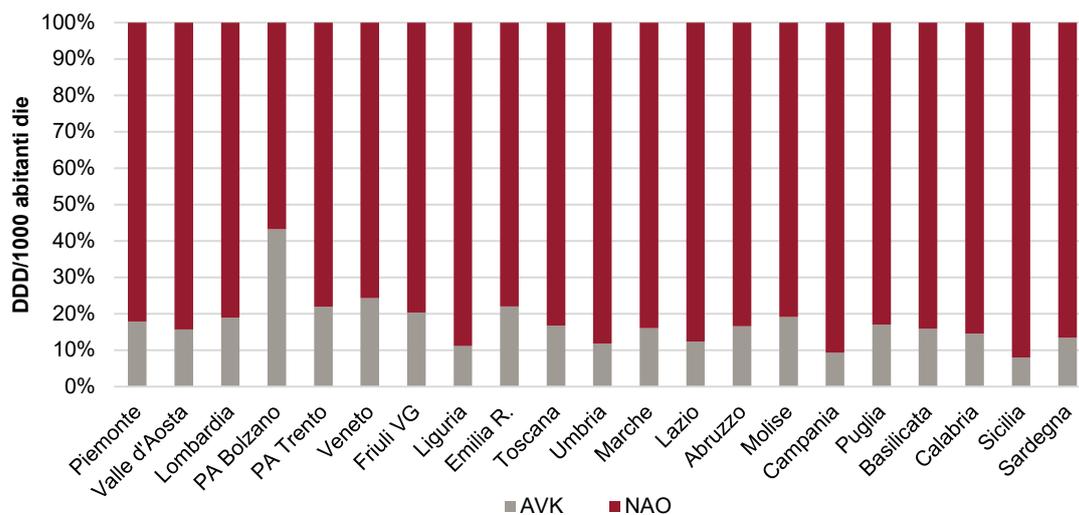


Figura 11. AVK e NAO: incidenza (%) del consumo regionale nel 2019



**Figura 12. AVK e NAO: incidenza (%) del consumo regionale nel 2021**

Mentre nel 2021, a un anno dall'introduzione della Nota AIFA 97, la PA di Bolzano è l'unica a mantenere valori di consumo di NAO inferiori al 60% mentre nelle altre Regioni vi è una media dell'80% e in alcune si raggiunge il 90%. Questo andamento indica una sempre maggior propensione dei medici (specialisti ma anche di medicina generale) ad un uso quasi esclusivo dei NAO per la prevenzione degli eventi tromboembolica nei pazienti con FANV.

## USO DEGLI ANTICOAGULANTI ORALI IN UMBRIA DAL 2018 AL 2021

Come evidenziato dall'analisi dei dati a livello nazionale, nel 2021 la Regione Umbria risulta essere tra le Regioni con il più elevato consumo e spesa per i NAO, con valori pari rispettivamente a 20,29 DDD/1000 abitanti *die* e ad una spesa *pro capite* di 12,43 euro.

Partendo da tali evidenze, è stato condotto un approfondimento sulla prescrizione farmaceutica degli anticoagulanti orali in Umbria nel quadriennio 2018-2021.

Le Tabelle 11 e 12 riportano le principali informazioni sull'uso degli anticoagulanti distinti tra AVK e NAO. Nel periodo considerato l'utilizzo degli AVK si è ridotto drasticamente, con un numero di utilizzatori del 2021 dimezzato rispetto al 2018 e una prevalenza d'uso che nel 2021 si attesta allo 0,8%, e che nei maschi risulta essere leggermente superiore a quella delle femmine in tutti gli anni presi in esame.

L'età mediana degli utilizzatori è pressoché simile per gli AVK e per i NAO ed è pari a 80 anni, la spesa *pro capite* degli AVK è passata da 0,18 euro nel 2018 a 0,10 nel 2021 (-44%), mentre nello stesso periodo quella dei NAO è aumentata da 10,91 a 12,56 euro (+15%).

Per quanto concerne gli AVK, non ci sono differenze significative sulla distribuzione degli utilizzatori per sesso, con un rapporto maschi/femmine che rimane sostanzialmente stabile nel periodo di osservazione con valori compresi dall'1,09 nel 2019 all'1,28 nel 2021.

**Tabella 11. AVK: caratteristiche degli utilizzatori (Umbria, 2018-2021)**

Caratteristica	2018	2019	2020	2021
Utilizzatori	10261	8482	6982	5729
Prevalenza d'uso (%)	1,4	1,1	0,9	0,8
Età mediana	80	81	80	80
DDD/1000 ab <i>die</i>	4,64	3,89	3,35	2,54
Spesa <i>pro capite</i>	0,18	0,15	0,13	0,10
Costo medio DDD	0,11	0,11	0,11	0,11
<b>Maschi</b>				
Utilizzatori	5261	4395	3657	3050
Prevalenza % (PM)	1,5	1,2	1,0	0,9
<b>Femmine</b>				
Utilizzatori	5000	4087	3325	2679
Prevalenza % (PF)	1,3	1,1	0,9	0,7
<b>Rapporto M/F (PM/PF)</b>	1,15	1,09	1,11	1,28

Analogamente a quanto è emerso per gli AVK, anche per i NAO non si evidenziano differenze significative sulla distribuzione degli utilizzatori per sesso con il rapporto maschi/femmine che rimane sostanzialmente stabile nel periodo di osservazione con valori che vanno dall'1,08 nel 2018 all'1,14 nel 2019.

La prevalenza d'uso mostra un trend in aumento nei quattro anni raggiungendo nel 2021 una prevalenza del 3,7% e nei maschi risulta essere leggermente superiore a quella delle femmine in tutti gli anni presi in esame (2021: maschi 3,9%; femmine 3,5%) (Tabella 12).

Nella Tabella 13 sono riportati i dati relativi all'intensità d'uso di AVK e NAO con un confronto tra il sesso maschile e femminile nel corso dei quattro anni oggetto dell'analisi.

Tabella 12. NAO: caratteristiche degli utilizzatori (Umbria, 2018-2021)

Caratteristica	2018	2019	2020	2021
Utilizzatori	18561	22141	24537	27225
Prevalenza d'uso (%)	2,5	3,0	3,3	3,7
Età mediana	80	80	80	81
DDD/1000 ab die	13,55	16,59	18,96	20,33
Spesa <i>pro capite</i>	10,91	11,68	12,63	12,56
Costo medio DDD	2,21	1,93	1,82	1,69
<b>Maschi</b>				
Utilizzatori	9331	11174	12472	13864
Prevalenza % (PM)	2,6	3,2	3,5	3,9
<b>Femmine</b>				
Utilizzatori	9234	10967	12067	13361
Prevalenza % (PF)	2,4	2,8	3,1	3,5
<b>Rapporto M/F (PM/PF)</b>	1,08	1,14	1,13	1,11

Tabella 13. Intensità d'uso per categoria terapeutica e sesso (Umbria, 2018-2021)

Anno	Categoria terapeutica	DDD/Ut			DDD mediana			Ut 1 pr %		
		M	F	Tot	M	F	Tot	M	F	Tot
2018	AVK	156,49	134,99	146,02	140	120	140	5,85	6,88	6,35
	NAO	242,09	229,20	235,74	264	242	252	5,33	4,94	5,13
2019	AVK	156,40	135,07	146,12	140	120	140	5,64	6,75	6,18
	NAO	246,01	231,59	238,91	264	242	252	4,73	4,78	4,76
2020	AVK	162,34	142,80	153,03	160	120	140	4,87	5,74	5,29
	NAO	253,20	238,57	246,09	279	252	264	4,51	4,53	4,52
2021	AVK	148,95	129,98	140,08	140	120	120	5,41	5,26	5,34
	NAO	243,41	227,99	235,92	264	224	252	4,78	4,81	4,79

DDD/Ut: DDD per utilizzatore; Ut 1 pr: utilizzatori con una sola prescrizione

Nell'interpretazione di questi dati va tenuto conto che la DDD per utilizzatore (DDD/Ut) è un indicatore del numero medio di giorni di terapia, che può essere influenzato dai valori estremi della distribuzione, per tale motivo è stata considerata anche la DDD mediana. La proporzione degli utilizzatori sporadici (Utilizzatori con una prescrizione, Ut 1 pr %) rappresenta il numero di soggetti con una sola prescrizione in un periodo di tempo rapportato al totale degli utilizzatori. Considerando i risultati degli indicatori riportati nella Tabella 13, si può concludere che l'intensità d'uso risulta essere sempre maggiore per il sesso maschile rispetto al femminile, sia per gli AVK che per i NAO e per tutti gli anni considerati. Ad esempio, per quanto riguarda i NAO nel 2019 la differenza dell'intensità d'uso tra maschi e femmine è stata del 6,2% (246,01 vs. 231,59 DDD), tale differenza è leggermente aumentata (+6,7%) nel 2021 (243,41 vs. 227,99 DDD). Negli stessi

due anni, la differenza nella DDD mediana dei NAO nei due sessi è passata da 22 a 40 giorni. L'intensità d'uso totale è sempre superiore nei NAO rispetto agli AVK di oltre il 60%, anche se resta piuttosto costante negli anni (2021: 235,92 DDD per utilizzatore e 252 giorni DDD mediana). La proporzione di utilizzatori sporadici è piuttosto limitata per entrambe le categorie e, nel 2021, è stata del 5,3% per gli AVK e del 4,8% per i NAO.

La prevalenza d'uso di warfarin e acenocumarolo si è notevolmente ridotta tra il 2018 e il 2021, in particolare per il warfarin, che nel 2018 era il principio attivo maggiormente utilizzato (prevalenza d'uso: 1,12%), mentre nel 2021 ha quasi dimezzato il numero degli utilizzatori (prevalenza d'uso: 0,63%). Dal 2019 il farmaco ha maggior utilizzo con una prevalenza dello 0,98% è diventato l'apixaban che resta il più utilizzato anche nel 2021 (prevalenza d'uso: 1,17%), seguito poi dal rivaroxaban (prevalenza 1,05%). L'età mediana degli utilizzatori (circa 80 anni) rimane costante nei quattro anni, ed è minore per l'acenocumarolo con un valore di 72 anni (ad eccezione del 2019 con un valore di 73 anni), mentre è più elevata per i NAO, in particolare per l'apixaban e per l'edoxaban con un valore di poco superiore agli 80 anni (Tabella 14).

**Tabella 14. Principali indicatori di prescrizione per principio attivo (Umbria, 2018-2021)**

Anno	Principio attivo	Utilizzatori	Prevalenza d'uso %	DDD/1000 ab die	DDD/Ut	Età mediana	Rapporto M/F
2018	acenocumarolo	371	0,04	0,18	155,26	72	1,56
	warfarin	9906	1,12	4,46	145,43	81	1,04
	apixaban	6952	0,79	4,68	217,37	81	0,90
	dabigatran	3654	0,41	2,75	242,96	79	1,23
	edoxaban	1823	0,21	0,95	168,38	81	0,87
	rivaroxaban	6658	0,75	5,17	250,79	79	1,06
2019	acenocumarolo	340	0,04	0,17	160,82	73	1,43
	warfarin	8161	0,93	3,71	145,17	81	1,06
	apixaban	8571	0,98	5,86	217,91	81	0,92
	dabigatran	3843	0,44	3,03	251,06	79	1,28
	edoxaban	2702	0,31	1,58	186,53	81	0,82
	rivaroxaban	7649	0,88	6,12	255,36	79	1,10
2020	acenocumarolo	316	0,04	0,17	172,59	72	1,47
	warfarin	6675	0,77	3,18	151,90	81	1,09
	apixaban	9388	1,08	6,81	231,18	82	0,96
	dabigatran	3883	0,45	3,16	259,39	80	1,31
	edoxaban	3593	0,41	2,16	191,79	81	0,84
	rivaroxaban	8169	0,94	2,88	265,85	79	1,10
2021	acenocumarolo	281	0,03	0,14	159,09	72	1,46
	warfarin	5456	0,63	2,40	138,89	80	1,13
	apixaban	10121	1,17	7,19	224,43	82	0,96
	dabigatran	3880	0,45	3,06	248,92	80	1,30
	edoxaban	4841	0,56	2,88	188,21	82	0,85
	rivaroxaban	9048	1,05	7,20	251,39	79	1,15

DDD/Ut: DDD per utilizzatore

In generale, gli utilizzatori di acenocumarolo presentano un'età mediana di circa dieci anni inferiore rispetto a quella del warfarin e dei NAO.

L'andamento temporale delle DDD/1000 abitanti *die* per singolo anticoagulante mostra che tra gli AVK, il consumo del warfarin è notevolmente diminuito negli anni (da 4,46 DDD nel 2018 a 2,40 DDD nel 2019), mentre il consumo di acenocumarolo mostra un trend costante anche se resta il principio attivo meno utilizzato.

Per la categoria dei NAO, l'apixaban e il rivaroxaban mostrano una tendenza opposta al warfarin, in quanto negli ultimi anni il loro utilizzo è aumentato notevolmente. Il consumo di apixaban è passato da un valore di 4,68 DDD nel 2018 a 7,19 DDD nel 2021 (+53,6%) mentre quello del rivaroxaban è passato da un valore di 5,17 DDD nel 2018 a 7,20 DDD nel 2021 (+39,3%) (vedi Tabella 14).

L'edoxaban, anche se è il principio attivo meno utilizzato, ha avuto un evidente aumento rispetto al 2018; il consumo in termini di DDD/1000 abitanti *die* è passato da un valore di 0,95 nel 2018 a 2,88 nel 2021 (+203%). Il dabigatran è il principio attivo tra i NAO che ha registrato una sostanziale stabilità del consumo nel quadriennio, passando da 2,75 DDD/1000 abitanti *die* nel 2018 a 3,06 DDD nel 2021 (+11,2%).

Si può concludere che attualmente, nella Regione Umbria, i NAO si confermano la categoria a maggior utilizzo con una netta prevalenza dell'apixaban e del rivaroxaban (Figura 13).

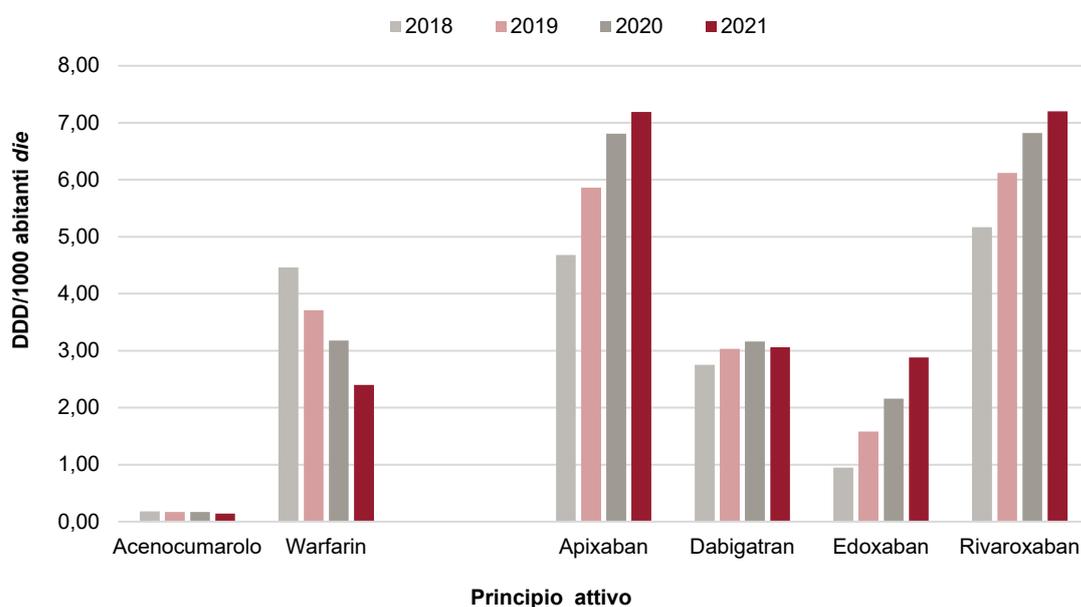


Figura 13. Consumo (DDD/1000 abitanti *die*) per principio attivo (Umbria, 2018-2021)

## Caratteristiche degli utilizzatori di AVK e NAO nel periodo precedente e successivo alla Nota 97

Nelle Figure 14 e 15 sono riportate le DDD/1000 utilizzatori *die* e la prevalenza d'uso per 100 abitanti degli utilizzatori di AVK in rapporto alla popolazione per fascia di età e sesso.

Nel 2019 (Figura 16), il consumo degli AVK nei maschi è leggermente superiore a quello delle femmine in tutte le fasce d'età ad eccezione della fascia tra i 65 e i 69 anni.

Analogamente la prevalenza d'uso nei maschi è sempre superiore, in particolare dopo gli 85 anni la differenza rispetto alle femmine si amplia negli ultra-novantacinquenni. In questa fascia d'età per i maschi si raggiunge il valore più elevato pari al 12% mentre per le femmine è del 6%. Per quest'ultime il massimo si raggiunge nella fascia tra i 90 e i 94 anni (7,1%).

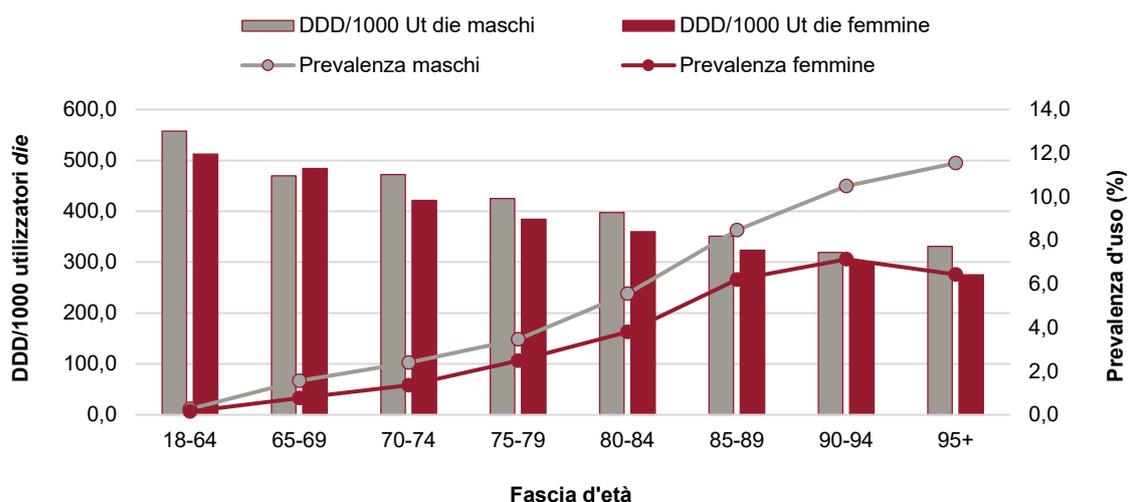


Figura 14. AVK: consumo (DDD/1000 Utilizzatori die) e prevalenza d'uso per fascia d'età e sesso (Umbria, 2019)

Nel 2021 (Figura 15), come nel 2019, il consumo di AVK per i maschi risulta essere leggermente superiore a quello delle femmine in tutte le fasce d'età ad eccezione di quella tra i 65 e i 69 anni. La prevalenza d'uso è sempre maggiore nei maschi con un massimo nella fascia di età superiore ai 95 anni (circa 8%) anche se inferiore al 12% osservato nel 2019. Per le femmine invece il valore più elevato si raggiunge nella fascia tra i 90 e i 94 anni come nel 2019 ma con un valore inferiore (4,9 rispetto a 7,1%).

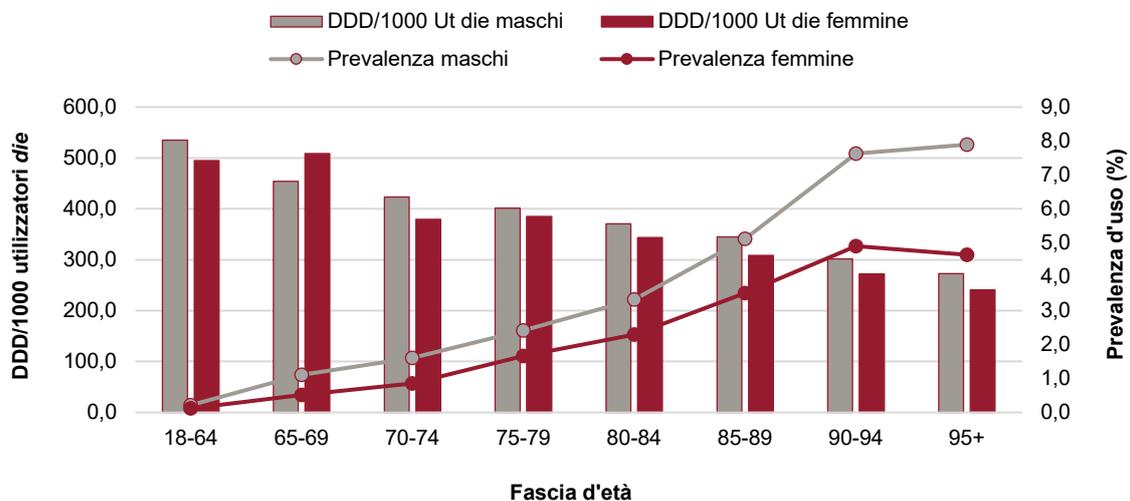


Figura 15. AVK: consumo (DDD/1000 Utilizzatori die) e prevalenza d'uso per fascia d'età e sesso (Umbria, 2021)

Nelle Figure 16 e 17 sono riportati le DDD/1000 utilizzatori die e la prevalenza d'uso per 100 abitanti degli utilizzatori di NAO in rapporto alla popolazione per la fascia di età e sesso.

Nel 2019 (Figura 16), le DDD/1000 Ut *die* di NAO si mantengono simili tra maschi e femmine con valori massimi per entrambi i sessi nella fascia compresa tra 65 e 79 anni. La prevalenza d'uso è sempre superiore nei maschi rispetto alle femmine, con un massimo tra i 90 e i 94 anni (circa il 21%). Anche nelle femmine la prevalenza maggiore si raggiunge nella fascia 90-94 anni (16%) per poi diminuire in quella successiva.

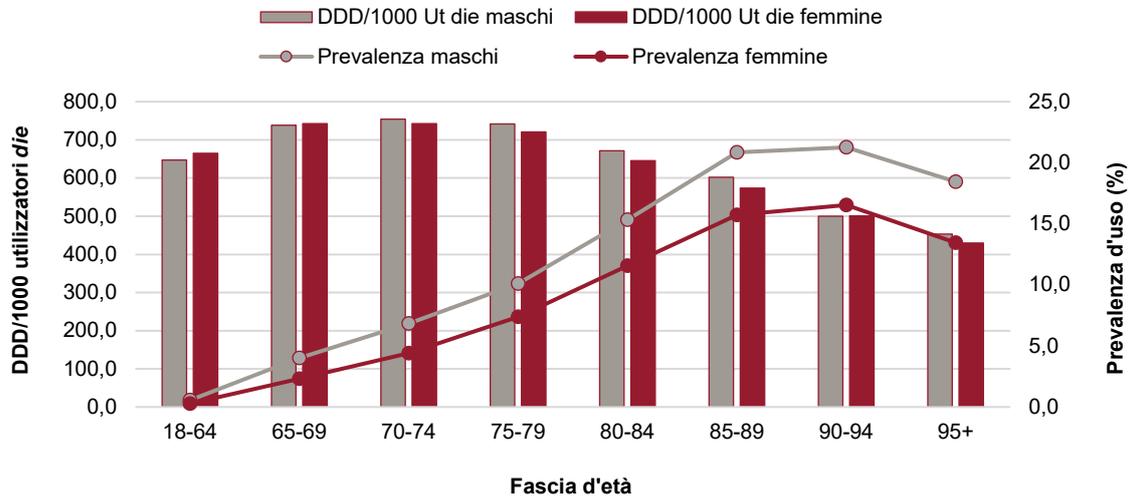


Figura 16. NAO: consumo (DDD/1000 Utilizzatori die) e prevalenza d'uso per fascia d'età e sesso (Umbria, 2019)

Nel 2021 le DDD/1000 Ut *die* rimangono molto simili tra i due sessi (analogamente al 2019), con un maggiore utilizzo nei maschi rispetto alle femmine per tutte le fasce d'età (Figura 17). Come per il 2019, si nota una maggiore prevalenza d'uso nella fascia di età tra i 90 e i 94 anni (maschi: 28,5%; femmine: 21,6%), con la maggiore differenza che si registra nella fascia 95+ anni.

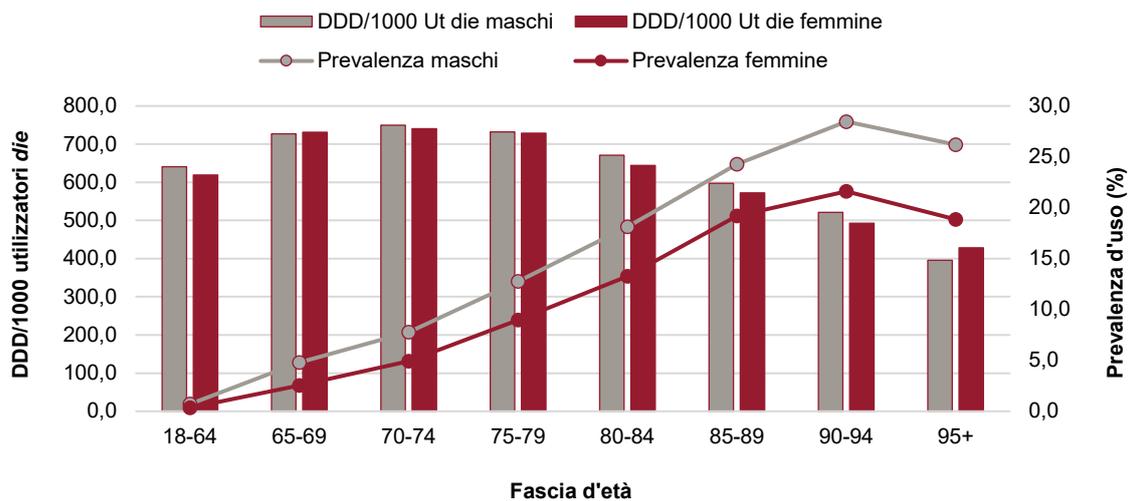


Figura 17. NAO: consumo (DDD/1000 Utilizzatori die) e prevalenza d'uso per fascia d'età e sesso (Umbria, 2021)

Dalla comparazione dei dati negli anni 2019 e 2021, emerge che sia nei maschi che nelle femmine, per entrambe le categorie di farmaci, la fascia di età compresa tra 18 e 64 anni è quella in cui si è registrato sempre il minor consumo. Per i NAO si è registrato un consumo per utilizzatore stabile in tutte le fasce d'età, al contrario la prevalenza d'uso è aumentata in particolare nella fascia di età superiore agli 85 anni. Questo andamento conferma come, negli ultimi anni sulla base delle evidenze scientifiche, i NAO vengano utilizzati con sempre maggiore frequenza nella popolazione molto anziana.

Tale riscontro è confermato anche dal rapporto OsMed 2021 (13), nel quale è riportato che complessivamente in Italia l'esposizione a farmaci anticoagulanti nella popolazione generale tende ad aumentare con l'età dei pazienti per entrambi i sessi, fino a raggiungere una prevalenza d'uso del 35,1% nei maschi con più di 85 anni, con un utilizzo maggiore nei maschi rispetto alle femmine per tutte le fasce d'età.

## Caratteristiche degli utilizzatori incidenti nel periodo 2019-2021

L'analisi condotta ha valutato le caratteristiche degli utilizzatori incidenti, cioè i nuovi utilizzatori che non hanno ricevuto una prescrizione di AVK o NAO nell'anno precedente e analizzato i dati di incidenza d'uso per 10.000 abitanti per sesso.

Ai fini dell'analisi sono stati considerati gli anni 2019, il 2020 e il 2021 perché rappresentano rispettivamente l'anno precedente, contemporaneo e successivo all'introduzione della Nota 97.

In Tabella 15 sono riportati i dati relativi alle caratteristiche degli utilizzatori incidenti e i relativi tassi stratificati per sesso in base alla categoria terapeutica.

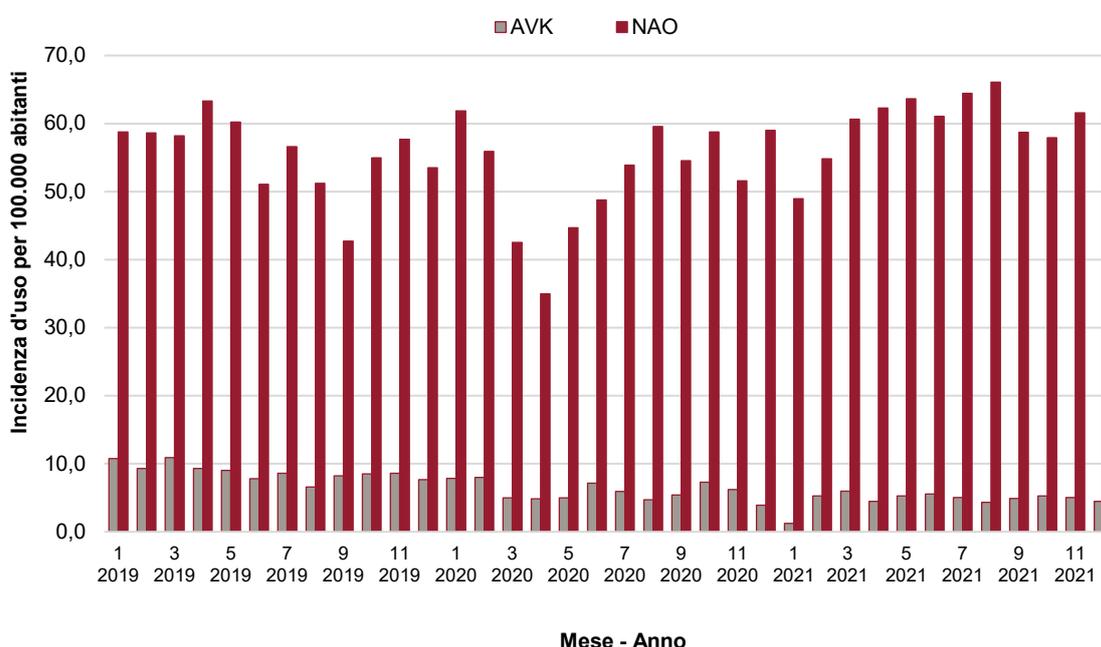
**Tabella 15. AVK e NAO: caratteristiche degli utilizzatori incidenti per categoria terapeutica e sesso (Umbria, 2019-2021)**

Caratteristica	2019		2020		2021	
	AVK	NAO	AVK	NAO	AVK	NAO
<b>Utilizzatori totali</b>	782	4949	528	4636	419	5322
Incidenza d'uso (per 10.000 ab)	10,54	66,68	7,13	62,60	5,68	72,19
Età mediana	75	78	73	78	72	78
<b>Maschi</b>	430	2509	299	2366	260	2709
Incidenza d'uso (per 10.000 ab)	12,15	70,91	8,46	66,96	7,39	77,01
<b>Femmine</b>	352	2436	229	2263	159	2606
Incidenza d'uso (per 10.000 ab)	9,06	62,73	5,91	58,45	4,13	67,61
<b>Rapporto M/F</b>	1,34	1,13	1,43	1,15	1,79	1,14

Nei tre anni l'andamento dell'incidenza d'uso per 10.000 abitanti è risultato nettamente diverso tra AVK e NAO. Per i primi, infatti, si passa da 10,54 nel 2019 a 5,68 nel 2021 con una riduzione del 46%, mentre per i NAO si registra un aumento dell'8% con valori compresi tra 66,7 nel 2019 e 72,2 del 2021. Nel 2021, l'età mediana degli utilizzatori incidenti è stata di 72 anni per gli AVK e di 78 anni per i NAO senza variazioni di rilievo nei tre anni di osservazione (vedi Tabella 15).

Come atteso, si osserva una maggiore incidenza nei maschi rispetto alle femmine sia per gli AVK che per i NAO. In particolare per i NAO la differenza tra i due sessi si è mantenuta costante nei 3 anni in studio, con un valore di poco superiore a 8 per 10.000 abitanti (2019: 70,91 vs. 62,73; 2020: 66,96 vs. 58,45; 2021: 77,01 vs. 67,61).

In riferimento al triennio preso in esame, è stato valutato l'andamento mensile dell'incidenza d'uso. Dalla valutazione dei risultati emerge che già dal mese di gennaio 2019 è evidente un utilizzo predominante dei NAO, anche se l'andamento non è sempre costante. Ad esempio, i mesi di marzo-aprile 2020 mostrano un'incidenza d'uso minore rispetto agli altri mesi per l'effetto delle misure di contenimento della pandemia da SARS-CoV-2, che hanno di fatto limitato l'accesso alle strutture sanitarie e di conseguenza determinato un numero minore di nuove diagnosi. Per quanto riguarda gli AVK l'incidenza è rimasta costantemente bassa, con valori che non superano 10 per 100.000 abitanti, in particolare il mese di gennaio 2021 è quello con l'incidenza minore pari a 1,22. Tra il periodo precedente e quello successivo all'introduzione della Nota 97 non emergono cambiamenti significativi nell'andamento dell'incidenza (Figura 18).



**Figura 18. AVK e NAO: andamento mensile dell'incidenza d'uso (per 100.000 abitanti) (Umbria, 2019-2021)**

Nel periodo 2019-2021 è stata anche valutata l'incidenza d'uso per AVK e NAO, suddivisa per fascia d'età. In tutti gli anni esaminati, si riscontra un incremento degli utilizzatori incidenti di NAO all'aumentare dell'età, con un picco tra i 90 e i 94 anni (da 340 per 10 mila abitanti nel 2019 a 374 nel 2021) (Figure 19 e 20). L'andamento dell'incidenza degli AVK, invece, rimane costante e molto contenuta in tutte le fasce di età, in particolare quella dai 18 ai 64 anni (Figure 19-21).

La differenza più evidente negli anni è che nel 2019 l'incidenza d'uso di AVK nelle due fasce 85-89 e 90-94 anni era maggiore rispetto al 2021, in cui si è notevolmente ridotta (da 50 a 14 per 10 mila abitanti). Questi dati mostrano chiaramente come da alcuni anni via via si accentua la preferenza ad iniziare la terapia anticoagulante con NAO nei pazienti con fibrillazione atriale.

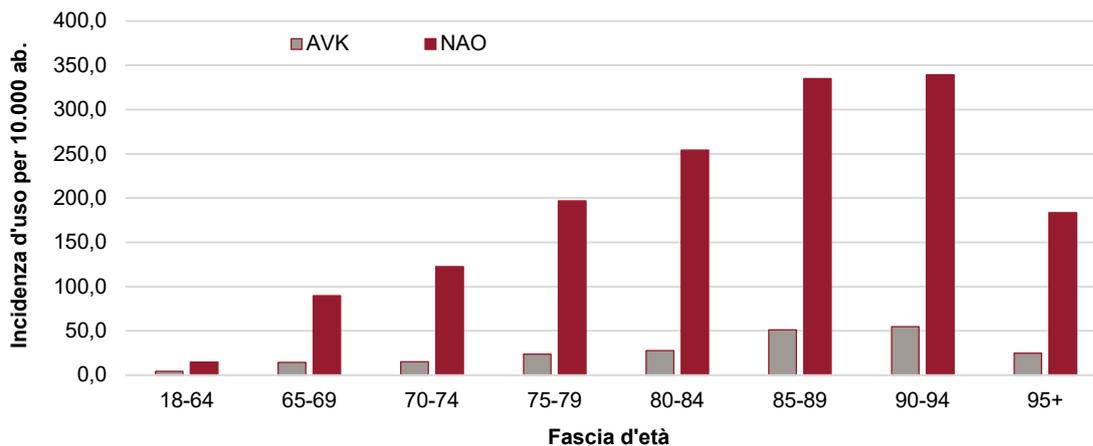


Figura 19. AVK e NAO: incidenza d'uso (per 10.000 abitanti) per fascia di età (Umbria, 2019)

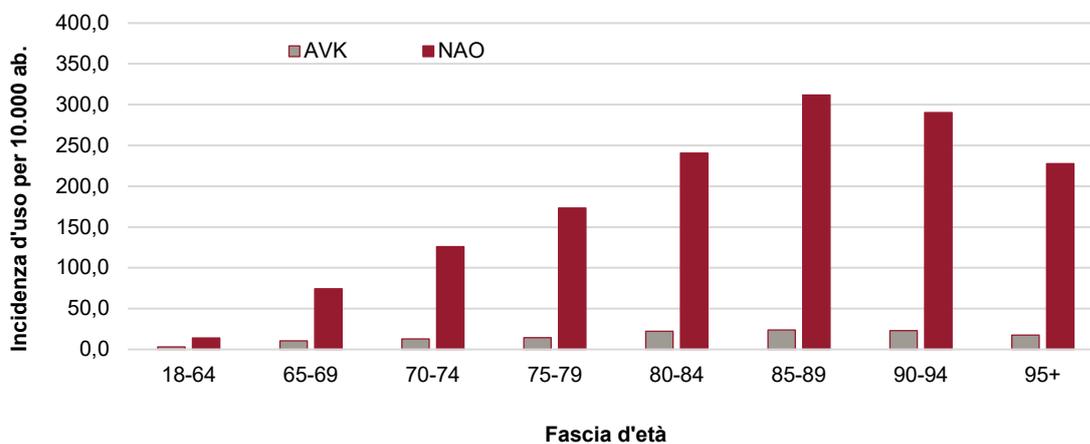


Figura 20. AVK e NAO: incidenza d'uso (per 10.000 abitanti) per fascia di età (Umbria, 2020)

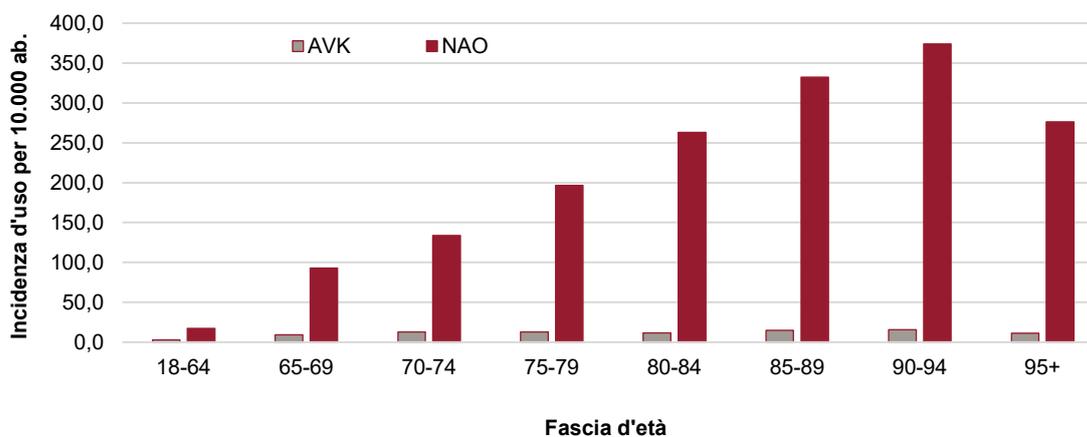


Figura 21. AVK e NAO: incidenza d'uso (per 10.000 abitanti) per fascia di età (Umbria, 2021)

Per quanto riguarda l'incidenza degli utilizzatori per singolo NAO, è evidente come l'apixaban è la molecola con l'incidenza maggiore (Figure 22 e 23), soprattutto nella fascia superiore ai 90 anni (140 per 10 mila abitanti nel 2021 ma in riduzione rispetto al 2019: 160 per 10 mila abitanti), tranne che nel 2021 dove l'edoxaban (150 per 10 mila abitanti) supera l'apixaban nella fascia 90-94 anni (Figura 24).

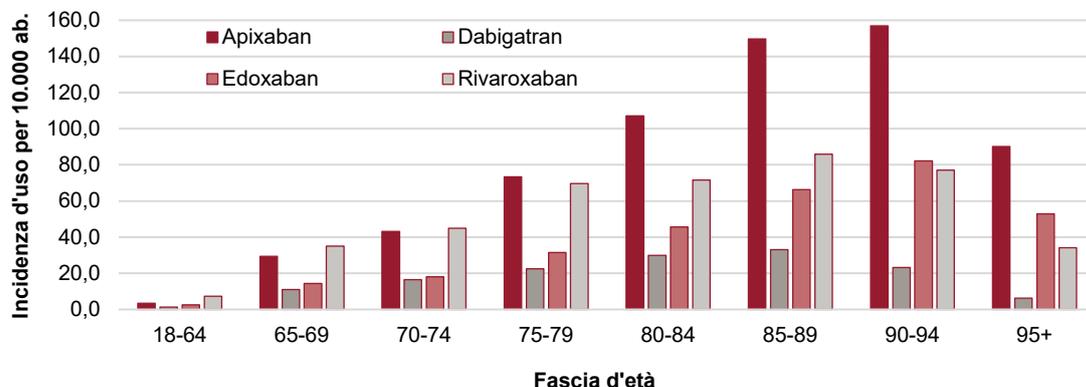


Figura 22. NAO: incidenza d'uso (per 10.000 abitanti) per principio attivo e fascia di età (Umbria, 2019)

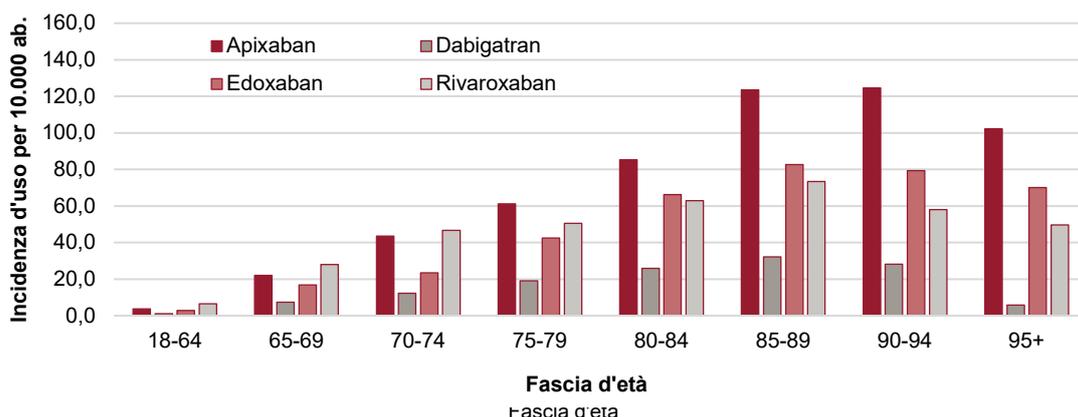


Figura 23. NAO: incidenza d'uso (per 10.000 abitanti) per principio attivo e fascia di età (Umbria, 2020)

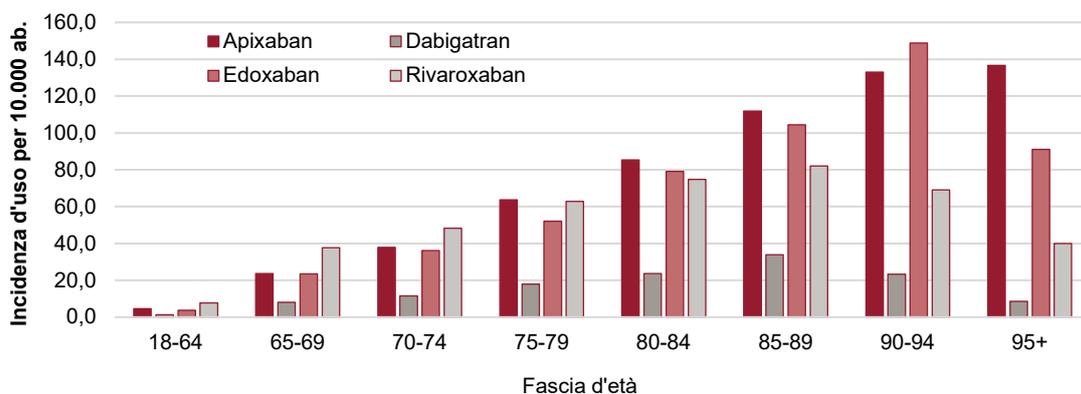


Figura 24. NAO: incidenza d'uso (per 10.000 abitanti) per principio attivo e fascia di età (Umbria, 2021)

Il rivaroxaban mostra un'incidenza d'uso minore rispetto all'apixaban e all'edoxaban, mantenendo negli anni il valore maggiore nella fascia di età 85-89 anni. Il dabigatran è quello, invece, con incidenza notevolmente minore per tutte le fasce d'età e in tutti e tre gli anni rispetto agli altri farmaci, con un valore di incidenza d'uso leggermente più alto nella fascia d'età 85-89 anni.

Nelle Figure 25, 26 e 27 viene presentata l'incidenza d'uso per 10 mila abitanti suddivisa per singolo AVK e per fascia d'età.

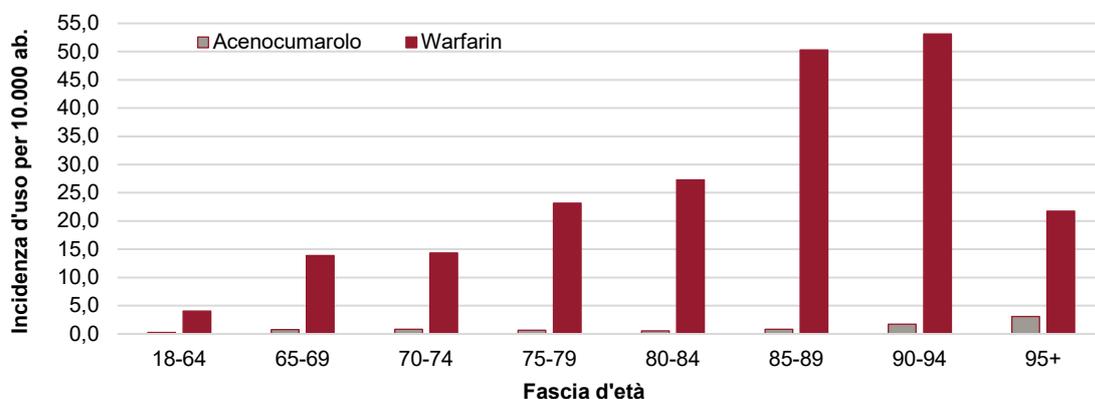


Figura 25. AVK: incidenza d'uso (per 10.000 abitanti) per principio attivo e fascia di età (Umbria, 2019)

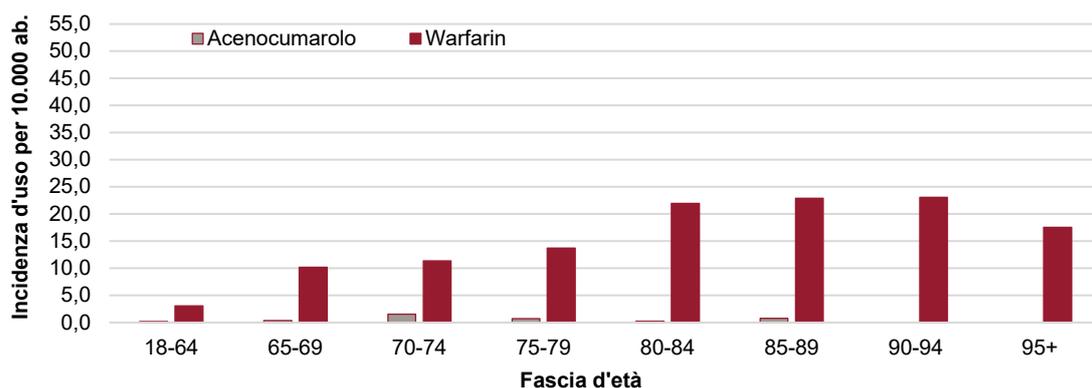


Figura 26. AVK: incidenza d'uso (per 10.000 abitanti) per principio attivo e fascia di età (Umbria, 2020)

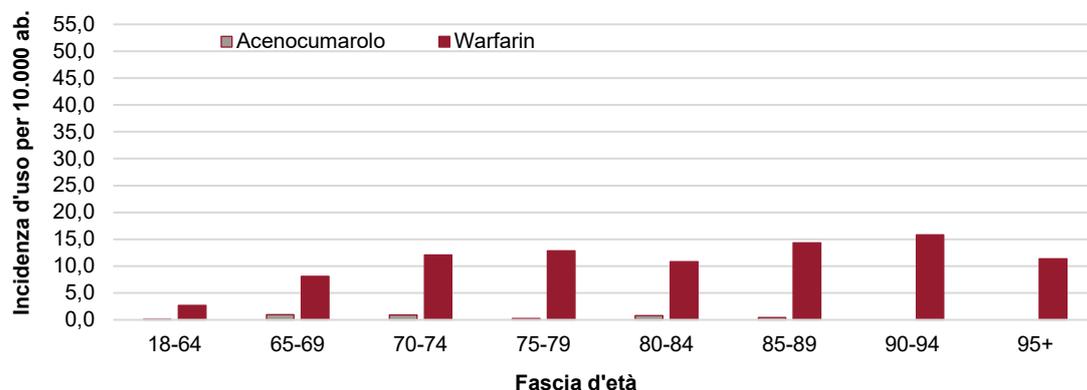


Figura 27. AVK: incidenza d'uso (per 10.000 abitanti) per principio attivo e fascia di età (Umbria, 2021)

Si nota chiaramente la marcata riduzione dell'incidenza dal 2019 al 2021.

In particolare, nelle fasce di età 85-89 e 90-94 anni il warfarin è passato da 50 per 10 mila abitanti del 2019 a circa 15 per 10 mila abitanti del 2021.

L'acenocumarolo si conferma il principio attivo meno utilizzato, tanto che dal 2020 non vi sono casi incidenti con età superiore ai 90 anni.

## CONCLUSIONI

Gli anticoagulanti orali sono utilizzati nella prevenzione degli eventi tromboembolici e stroke tromboembolici nei soggetti affetti da FANV, patologia cronica del paziente anziano e tra le principali cause di morte cardiovascolare in Italia.

La Nota 97 dell'AIFA, introdotta nel 2020, ha esteso la prescrizione dei NAO agli MMG per la FANV con un significativo impatto sull'attitudine prescrittiva dei farmaci anticoagulanti orali, portando ad un maggiore coinvolgimento degli MMG nella gestione dei pazienti con FANV.

Come emerge dai dati contenuti nel Rapporto OsMed relativo all'anno 2021, l'uso dei NAO è diventato oramai maggioritario rispetto agli AVK. L'analisi dell'andamento temporale del consumo nel periodo 2016-2021 evidenzia, infatti, un aumento costante dei NAO, passati da una media di 5 DDD/1000 abitanti *die* nel 2016 ad oltre 15 DDD nel 2021. È da sottolineare che il livello di consumo degli anticoagulanti orali varia notevolmente tra le diverse Regioni. In particolare, per gli AVK nel 2021 le Regioni del Nord presentano un consumo maggiore (3,84 DDD) rispetto a quelle del Centro e del Sud/Isole. Il valore massimo di DDD è quello della PA di Bolzano con 5,96 mentre il valore minimo è di 1,26 per la Sicilia. I NAO, invece, mostrano una differenza tra la Regione a maggiore consumo rispetto a quella a minore consumo di circa il 160%, con un range di valori che passa da 7,81 DDD della PA Bolzano a 20,29 DDD dell'Umbria.

Partendo dalle considerazioni sovraespresse e dai dati a livello nazionale, si è proceduto con un'analisi sull'uso degli anticoagulanti orali nella Regione Umbria nel periodo 2018-2021 con particolare riferimento alla valutazione del potenziale impatto della Nota AIFA 97 sul consumo dei NAO in tale Regione.

Dall'analisi condotta emerge che l'utilizzo degli AVK si è ridotto drasticamente, con un numero di utilizzatori del 2021 dimezzato rispetto al 2018 e una prevalenza d'uso che si attesta allo 0,8%. Diversamente, per i NAO il numero degli utilizzatori è aumentato in misura consistente, raggiungendo nel 2021 una prevalenza del 3,7% (era pari a 2,5% nel 2018). Contestualmente la spesa *pro capite* degli AVK è passata da 0,18 euro nel 2018 a 0,10 nel 2021, mentre nello stesso periodo quella dei NAO è aumentata da 10,91 a 12,56 euro.

Non emergono differenze significative sulla distribuzione degli utilizzatori per sesso anche se la prevalenza d'uso dei maschi risulta essere leggermente superiore a quella delle femmine, analogamente l'intensità d'uso è sempre maggiore per il sesso maschile rispetto al femminile, sia per gli AVK che per i NAO. L'età mediana per gli AVK e per i NAO è pressoché simile ( $\approx 80$  anni), mentre l'intensità d'uso totale è maggiore per i NAO, anche se resta piuttosto costante negli anni (235,92 DDD per utilizzatore e DDD mediana = 252 giorni). La proporzione di utilizzatori sporadici è piuttosto limitata per entrambe le categorie e, nel 2021, è stata del 5,3% per gli AVK e del 4,8% per i NAO.

Per quanto concerne l'utilizzo dei diversi principi attivi, si rileva come il warfarin nel 2018 fosse il principio attivo maggiormente utilizzato (prevalenza 1,12%), dal 2019 sostituito dall'apixaban, che risulta la molecola più utilizzata anche nel 2021, seguito dal rivaroxaban (prevalenza 1,17% e 1,05% rispettivamente). L'edoxaban, anche se è il principio attivo meno utilizzato, ha avuto un evidente aumento rispetto al 2018.

Per quanto concerne la distribuzione, in base all'età e al sesso, degli utilizzatori di AVK e NAO nel periodo precedente e successivo alla Nota 97, l'analisi rileva che nei due anni presi in esame (2019 vs. 2021), il consumo degli AVK tra maschi e femmine è pressoché simile. Fa eccezione la fascia d'età tra i 65 e i 69 anni, nella quale sia nel 2021 che nel 2019, il consumo di

AVK per le femmine risulta essere superiore a quello dei maschi. Relativamente al consumo di NAO, nel 2019 i valori delle dosi per utilizzatore si mantengono simili tra maschi e femmine, mentre la prevalenza d'uso di NAO è sempre superiore nei maschi, con un massimo del 21% tra i 90 e i 94 anni. Similmente, anche nelle femmine il valore massimo di prevalenza si raggiunge nella fascia 90-94 anni (16%), per poi diminuire in quella successiva. I consumi per utilizzatore si mantengono molto simili tra maschi e femmine anche nel 2021, al contrario la prevalenza d'uso è sempre superiore nei maschi, soprattutto nella fascia di età tra i 90 e i 94 anni (maschi: 28,5%; femmine: 21,6%).

Per quanto concerne l'andamento dell'incidenza d'uso (per 100mila abitanti) di AVK e NAO nel periodo compreso tra gennaio 2019 e dicembre 2021, l'analisi mostra un elevato livello di incidenza nei NAO con valori medi compresi tra i 50 e i 60 per 100mila abitanti, anche se l'andamento non è sempre costante nel periodo. Al contrario, l'incidenza degli AVK è rimasta costantemente bassa (non supera mai il valore di 10). Va rilevato come, nei mesi precedenti e successivi alla introduzione Nota 97, non vi siano stati cambiamenti significativi nell'incidenza d'uso di entrambe le categorie.

In conclusione, l'introduzione della Nota AIFA 97 non ha determinato una variazione significativa del consumo di anticoagulanti orali nella Regione Umbria. Tale riscontro è dimostrabile anche a livello nazionale, mentre le diverse modalità organizzative adottate dalle Regioni, soprattutto in corso di pandemia di COVID-19, potrebbero aver avuto un impatto sulla definizione dei percorsi diagnostico terapeutici assistenziali per la gestione della FANV. D'altro canto, la prescrizione degli anticoagulanti orali da parte degli MMG è stata applicata in maniera parziale e differenziata sul territorio nazionale, sia per mancanza di informazioni sui percorsi clinico-assistenziali definiti a livello regionale sia per non aver ricevuto una formazione specifica per la piena attuazione della Nota 97.

Appare dunque fondamentale operare un attento monitoraggio del consumo degli anticoagulanti orali, al fine di poter valutare e quantificare il potenziale impatto derivante dall'applicazione della Nota 97 nel prossimo futuro.

## BIBLIOGRAFIA

1. AIFA. Determina AIFA 14/10/2020, Adozione definitiva della Nota 97 relativa alla prescrivibilità dei nuovi anticoagulanti orali ai pazienti con fibrillazione atriale non valvolare (FANV). (Determina n. DG/1034/2020). *Gazzetta Ufficiale* n. 255 del 15-10-2020.
2. Da Cas R, Ruggeri R, Ippoliti I, Traversa G, Bucaneve G, Casucci P, De Giorgi M, Franchini D, Rocchi RE, Rossi M. *Prescrizione farmaceutica in Umbria. Analisi dei dati relativi al 2018*. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2020. (Rapporti ISTISAN 20/11).
3. Hindricks G, Potpara T, Dagres N, Arbelo E, Bax JJ, Blomström-Lundqvist C, Boriani G, Castella M, Dan GA, Dilaveris PE, Fauchier L, Filippatos G, Kalman JM, La Meir M, Lane DA, Lebeau JP, Lettino M, Lip GYH, Pinto FJ, Thomas GN, Valgimigli M, Van Gelder IC, Van Putte BP, Watkins CL; ESC Scientific Document Group. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS): The Task Force for the diagnosis and management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA) of the ESC. *Eur Heart J* 2021 Feb 1;42(5):373-498. doi: 10.1093/eurheartj/ehaa612.
4. Wolf PA, Abbott RD, Kannel WB. Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: the Framingham Study. *Stroke* 1991 Aug;22(8):983-8.
5. Boriani G, Cimaglia P, Fantecchi E, Mantovani V, Ziacchi M, Valzania C, Martignani C, Biffi M, Diemberger I. Non-valvular atrial fibrillation: potential clinical implications of the heterogeneous definitions used in trials on new oral anticoagulants. *J Cardiovasc Med* 2015 July 16(7):491-6. doi: 10.2459/JCM.0000000000000236.
6. Goodman & Gilman. *Le basi farmacologiche della terapia, Coagulazione e farmaci anticoagulanti*. 12e edizione, Zanichelli; 2012.
7. Umerah Co, Momodu II. Anticoagulation. [Updated 2023 Jul 17]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island, FL: StatPearls Publishing; 2023 Jan-. Disponibile all'indirizzo: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK560651/>; ultima consultazione 7/7/23.
8. Rossi F, Cuomo V, Riccardi C. *Farmacologia. Principi di base e applicazioni terapeutiche*. Torino: Edizioni Minerva Medica; 2005.
9. Garcia DA, Baglin TP, Weitz JI, Samama MM. Parenteral anticoagulants: antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed: American College of chest physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 2012 Feb;141(2 Suppl):e24S-e43S. doi: 10.1378/chest.11-2291. Erratum in: *Chest* 2012 May;141(5):1369. Dosage error in article text. Erratum in: *Chest* 2013 Aug;144(2):721.
10. You JJ, Singer DE, Howard PA, Lane DA, Eckman MH, Fang MC, Hylek EM, Schulman S, Go AS, Hughes M, Spencer FA, Manning WJ, Halperin JL, Lip GY. Antithrombotic therapy for atrial fibrillation: antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed: American College of chest physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 2012;141(2 Suppl):e531S-75.
11. Hart RG, Pearce LA, Aguilar MI. Meta-analysis: antithrombotic therapy to prevent stroke in patients who have nonvalvular atrial fibrillation. *Ann Intern Med* 2007;146(12):857-67.
12. Chen A, Stecker E, A Warden BA. Direct oral anticoagulant use: a practical guide to common clinical challenges. *J Am Heart Assoc* 2020 Jul 7;9(13):e017559. doi: 10.1161/JAHA.120.017559. Epub 2020 Jun 15. PMID: 32538234; PMCID: PMC7670541.

13. Osservatorio Nazionale sull'impiego dei Medicinali. *Rapporto OsMed 2021. L'uso dei Farmaci in Italia. Rapporto Nazionale Anno 2021*. Roma: Agenzia Italiana del Farmaco, 2022.
14. WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. *Direct factor Xa inhibitors*. Oslo: Norwegian Institute of Public Health; 2023. Disponibile all'indirizzo: [https://www.whocc.no/atc\\_ddd\\_index/?code=B01AF&showdescription=no](https://www.whocc.no/atc_ddd_index/?code=B01AF&showdescription=no); ultima consultazione 7/7/23.



**APPENDICE A**  
**Definizione degli indicatori**



## Definizione degli indicatori

- *Costo medio DDD*: indica il costo medio di una DDD (o di una giornata di terapia). È calcolato come rapporto tra spesa totale e numero complessivo di dosi consumate.

$$\text{Costo medio DDD} = \text{spesa totale} / \text{DDD}$$

- *DDD/1000 abitanti (o utilizzatori) die*: numero medio di dosi di farmaco consumate giornalmente da 1000 abitanti (o utilizzatori).

$$\frac{\text{n. totale di DDD consumate nel periodo}}{\text{n. di abitanti (o utilizzatori)} \times \text{n. giorni nel periodo}} \times 1000$$

- *DDD per utilizzatore (DDD/Ut)*: è un indicatore del numero medio di giorni di terapia. È calcolato come rapporto tra il totale delle DDD consumate e il totale dei soggetti che hanno ricevuto almeno una prescrizione durante un periodo di tempo (utilizzatori nel periodo).

$$\text{DDD per utilizzatore} = \text{n. DDD consumate nel periodo} / \text{n. utilizzatori nel periodo}$$

- *Incidenza*: rapporto tra il numero di nuovi utilizzatori di farmaci nel periodo di tempo considerato e la popolazione di riferimento in un precisato periodo di tempo, cioè la frequenza con la quale compaiono nuovi utilizzatori in un determinato lasso di tempo.

$$I = \text{n. nuovi utilizzatori nel periodo} / \text{popolazione in esame} \times 10.000 \text{ (o } 100.000 \text{ abitanti)}$$

- *Indice medio di variazione annua* o *Compound Annual Growth Rate (CAGR)*: viene calcolato attraverso la radice n-esima del tasso percentuale complessivo dove n è il numero di anni del periodo considerato. Quindi:

$$CAGR = \left( \frac{x_f}{x_i} \right)^{\left( \frac{1}{n} \right)} - 1$$

dove  $x_f$  rappresenta l'indicatore calcolato nel periodo finale,  $x_i$  rappresenta l'indicatore calcolato nel periodo iniziale e n rappresenta il numero di anni considerati.

- *Mediana*: relativamente ad una distribuzione ordinata di valori in una popolazione (DDD, spesa *pro capite*) la mediana rappresenta quel valore che divide la popolazione in due parti uguali.
- *Prescrizioni per utilizzatore (Pr/Ut)*: è un indicatore dell'intensità di uso di un farmaco. È calcolato come rapporto tra il totale delle prescrizioni e i soggetti che hanno ricevuto almeno una prescrizione durante un periodo di tempo (utilizzatori nel periodo).

$$\text{Pr/Ut} = \text{n. prescrizioni} / \text{utilizzatori nel periodo}$$

- *Prevalenza d'uso*: la prevalenza (P) di una determinata condizione in una popolazione è la proporzione di popolazione che presenta la condizione o malattia di interesse. La prevalenza d'uso dei farmaci è il rapporto tra il numero di soggetti che hanno ricevuto almeno una prescrizione e la popolazione di riferimento (potenziali utilizzatori) in un precisato periodo di tempo:

$$P = (\text{n. totale utilizzatori} / \text{popolazione in esame}) \times 100 \text{ (o } \times 1000 \text{ abitanti)}$$

- *Scostamento % dalla media*: lo scostamento % della Regione  $i$  dalla media, relativamente a un indicatore  $x$  (spesa *pro capite*, DDD/1000 abitanti *die*, ecc.), è costruito come:

$$\frac{x_i - Media}{Media} \times 100$$

dove  $x_i$  rappresenta l'indicatore calcolato nella Regione  $i$  e  $Media$  e rappresenta la media dell'indicatore calcolato su tutte le Regioni.

- *Spesa pro capite*: rappresenta la media della spesa per farmaci per assistibile. È calcolata come spesa totale (lorda o netta) divisa per la popolazione pesata.

$$Spesa\ pro\ capite = Spesa\ lorda / popolazione\ di\ riferimento$$

- *Utilizzatori con una sola prescrizione (Ut 1 pr %)*: percentuale di soggetti con solo una prescrizione nel periodo rispetto agli utilizzatori totali

$$(Utilizzatori\ con\ 1\ prescrizione / Utilizzatori\ totali) \times 100$$

**APPENDICE B**  
**Popolazione residente e pesata**



Tabella B1. Popolazione pesata nazionale e regionale, anni 2016-2021

Regione	2016	2017	2018	2019	2020	2021
Piemonte	4.645.463	4.628.131	4.607.636	4.552.854	4.526.583	4.473.927
Valle d'Aosta	130.312	129.972	129.445	128.798	128.252	126.972
Lombardia	9.993.892	10.001.573	10.015.557	9.977.368	9.973.090	9.882.363
Bolzano	490.273	492.592	495.399	496.691	497.505	496.421
Trento	529.341	529.986	531.348	534.906	536.117	530.427
Veneto	4.940.728	4.939.756	4.941.080	4.917.763	4.913.136	4.894.740
Friuli Venezia Giulia	1.305.330	1.300.822	1.297.253	1.289.391	1.283.315	1.273.005
Liguria	1.762.617	1.750.237	1.735.087	1.701.425	1.686.057	1.668.564
Emilia-Romagna	4.582.406	4.573.207	4.564.671	4.560.001	4.549.392	4.500.362
Toscana	3.949.692	3.939.500	3.926.459	3.882.065	3.865.341	3.849.418
Umbria	934.645	931.326	925.670	914.808	910.263	905.703
Marche	1.599.699	1.592.874	1.584.588	1.572.624	1.563.830	1.547.811
Lazio	5.792.951	5.795.347	5.795.831	5.692.069	5.678.841	5.663.187
Abruzzo	1.350.063	1.346.187	1.340.023	1.323.923	1.318.465	1.307.686
Molise	321.589	319.877	317.614	313.093	311.012	306.192
Campania	5.352.678	5.350.258	5.345.218	5.270.790	5.260.415	5.210.556
Puglia	3.967.082	3.964.110	3.957.455	3.891.756	3.881.368	3.881.453
Basilicata	573.442	570.681	567.939	559.909	555.673	550.111
Calabria	1.904.997	1.901.631	1.894.077	1.853.287	1.842.325	1.822.155
Sicilia	4.858.421	4.849.243	4.826.747	4.716.968	4.696.516	4.687.728
Sardegna	1.679.930	1.682.136	1.684.876	1.666.184	1.663.991	1.657.433
<b>Italia</b>	<b>60.665.551</b>	<b>60.589.445</b>	<b>60.483.973</b>	<b>59.816.673</b>	<b>59.641.488</b>	<b>59.236.213</b>
Nord	28.380.361	28.346.276	28.317.477	28.159.197	28.093.448	27.846.781
Centro	12.276.987	12.259.047	12.232.548	12.061.567	12.018.276	11.966.118
Sud e isole	20.008.202	19.984.122	19.933.949	19.595.909	19.529.764	19.423.314

Tabella B2. Popolazione residente in Umbria, anni 2018-2021

Regione	2018	2019	2020	2021
Maschi	356.272	353.823	353.348	351.766
Femmine	393.340	388.351	387.179	385.430
<b>Totale</b>	<b>749.612</b>	<b>742.174</b>	<b>740.527</b>	<b>737.196</b>



*Serie Rapporti ISTISAN  
numero di settembre 2023*

*Stampato in proprio  
Servizio Comunicazione Scientifica – Istituto Superiore di Sanità*

*Roma, ottobre 2023*