
IMPATTO DELLE LINEE GUIDA TOSCANE SULL'UTILIZZO DI ANDEXANET ALFA CIRCA MORTALITÀ ED EVENTI TROMBOEMBOLICI SUCCESSIVI A EMORRAGIA GRAVE IN PAZIENTI TRATTATI CON APIXABAN O RIVAROXABAN

Anna Girardi, Giuseppe Roberto, Rosa Gini, Fabrizio Gemmi – ARS Toscana

*Ersilia Lucenteforte, Sabrina Giometto, Gianni Virgili, Rossella Marcucci, Edoardo Mannucci, Guido Mannaioni, Stefano Fumagalli, Francesco Sera, Alfredo Vannacci, Giada Crescioli, Lorenzo Parmeggiani
Università di Firenze*

Claudio Marinai, Giulia Burchini, Stefano Grifoni – Regione Toscana

DOMANDA

Qual è stato l'impatto dell'introduzione delle linee guida regionali per l'utilizzo di andexanet alfa sulla mortalità ed eventi tromboembolici a seguito di emorragia grave in pazienti trattati con apixaban o rivaroxaban in Toscana?

CONTESTO DELLA DOMANDA

Nonostante i NAO, a differenza degli antagonisti della vitamina K, non necessitano di uno stretto monitoraggio terapeutico, il sanguinamento correlato all'uso di questi farmaci rappresenta ancora la causa di un numero significativo di accessi al pronto soccorso e ospedalizzazioni. Uno studio basato su dati di accesso ai reparti di pronto soccorso degli Stati Uniti tra il 2016 e il 2020 ha riportato circa 6 accessi al pronto soccorso per sanguinamento ogni 100 pazienti-anno trattati con NAO, dei quali circa il 50% risultava in una ospedalizzazione [1]. Studi pubblicati in letteratura hanno mostrato come il rischio di sanguinamento maggiore negli utilizzatori di NAO si aggiri intorno al 2-4% l'anno con mortalità a 30 giorni compresa tra il 7 e il 20% [3, 4].

Ad oggi sono disponibili due antidoti NAO-specifici: idarucizumab, anticorpo monoclonale in grado di legare con elevata affinità e specificità il dabigatran [5], e andexanet alfa, fattore Xa ricombinante privo di attività enzimatica in grado di sequestrare gli inibitori diretti del fattore Xa [6] e autorizzato al commercio, in Italia a partire dal 09/07/2019, per il trattamento di sanguinamenti potenzialmente fatali o incontrollati in pazienti in terapia con apixaban o rivaroxaban. Sebbene tali agenti abbiano dimostrato un'elevata efficacia nel bloccare l'attività anticoagulante dei NAO, sulla base delle evidenze disponibili non è possibile escludere che la loro somministrazione possa associarsi ad un possibile effetto protrombotico di rimbalzo [7]. In particolare

per quanto riguarda andexanet alfa, a causa dei dati di letteratura ancora limitati sulla sicurezza ed efficacia comparativa rispetto ai complessi protrombinici concentrati a 4 fattori, dell'elevato costo di acquisto da parte degli ospedali e la non rimborsabilità da parte del SSN (determina AIFA 2013/2022 08/03/2022 - GU 68 22/03/2022), a fronte della possibilità di rimborso, invece, dei più economici complessi protrombinici concentrati a 4 fattori per la stessa indicazione (determina n. 20012/2023 - GU54 4/3/2023, rimborsabilità poi sospesa con comunicato AIFA 15/09/2023 GU 221 21/09/2023), il 1 agosto 2023 la Regione Toscana ha implementato delle linee guida per l'uso appropriato di andexanet alfa. Tali Linee guida, da un lato, forniscono un supporto nel processo decisionale dei clinici riguardo l'uso appropriato del farmaco, dall'altro lato ne limitano l'utilizzo ad una casistica selezionata.

Al fine di valutare l'impatto dell'introduzione di tali Linee guida, l'Organismo Toscano del Governo Clinico (OTGC) ha richiesto all'Agenzia regionale di Sanità Toscana (ARS), in collaborazione con il dipartimento di statistica dell'Università di Firenze e il Centro Regionale di Farmacovigilanza della Toscana, di condurre uno studio che avesse come obiettivo quello di descrivere l'andamento degli esiti di mortalità ed occorrenza di eventi tromboembolici a seguito di emorragia grave in pazienti trattati con apixaban o rivaroxaban prima e dopo l'introduzione delle succitate Linee guida.

COME SIAMO ARRIVATI ALLA RISPOSTA

Per rispondere alla domanda di studio, sono stati analizzati i dati amministrativi sanitari custoditi presso ARS. Si tratta di dati pseudoanonimizzati riguardanti tutti i servizi erogati agli assistibili toscani rimborsati dal Sistema Sanitario Nazionale (SSN). La registrazione presso il servizio sanitario regionale toscano determina l'inserimento nell'anagrafe sanitaria che può essere collegata alle banche dati in cui sono registrate informazioni su specifiche tipologie di servizi sanitari rimborsati (e.g. ospedalizzazioni, erogazione di farmaci). L'uscita dall'anagrafe sanitaria è determinata invece dal decesso o dal trasferimento fuori regione.

Ai fini di questo studio, sono state utilizzate le seguenti banche dati:

- (i) Anagrafe sanitaria: contiene le informazioni demografiche (ad es., età e sesso, data dell'eventuale decesso);
- (ii) Scheda di dimissione ospedaliera (SDO): contiene date di accesso e dimissione ospedaliera, diagnosi primarie e secondarie alla dimissione e procedure eseguite durante l'ospedalizzazione codificate secondo la classificazione internazionale ICD9-CM (International Classification of Diseases, Ninth Revision, Clinical Modification). Le diagnosi possono essere, inoltre, distinte in base alla loro esistenza o meno al momento dell'accesso in ospedale;
- (iii) Accessi al pronto soccorso (PS): contiene la data di accesso, le diagnosi e procedure codificate come ICD9-CM;

- (iv) Farmaci erogati direttamente dalle strutture (FED): contiene data di dispensazione, principio attivo e classificazione ATC dei farmaci dispensati ai pazienti sia direttamente dalle farmacie ospedaliere (erogazione diretta), sia dalle farmacie territoriali per conto dell’Azienda territoriale di competenza (distribuzione per conto), e farmaci per uso ospedaliero;
- (v) Prestazioni farmaceutiche erogate in regime di convenzione SSN (SPF): contiene data di dispensazione, principio attivo e classificazione ATC dei farmaci erogati dalle farmacie, pubbliche e private, presenti nel territorio regionale dispensati in regime di convenzione SSN;
- (vi) Farmaci erogati alle strutture (FES): contiene data di dispensazione, principio attivo e classificazione ATC dei farmaci distribuiti dalle farmacie interne delle aziende sanitarie a strutture/reparti.

Dato che nei flussi di dati amministrativi regionali la somministrazione di andexanet non è registrata a livello di paziente, è stato condotto uno studio di coorte ecologico retrospettivo. Lo studio è stato condotto nel periodo compreso tra il 01/06/2017 e il 31/03/2024. All’interno di questo periodo è stata identificata la data di inizio della disponibilità di andexanet alfa in Toscana. Per valutare il possibile impatto delle Linee guida sulle restrizioni agli spostamenti nel periodo di emergenza sanitaria dovuta alla pandemia da COVID-19, il periodo precedente l’inizio dell’utilizzo di andexanet alfa (AA) in Toscana è stato ulteriormente suddiviso in tre periodi, ovvero: prima, durante e dopo l’emergenza pandemica, mentre per valutare l’impatto delle Linee guida regionali il periodo successivo all’inizio della disponibilità di andexanet alfa è stato suddiviso in pre-Linee guida e post-Linee guida (**Tabella 1**).

Tabella 1
Descrizione dei periodi di interesse dello studio

Periodo di interesse	Durata
Periodo 1: Pre-andexanet alfa andexanet alfa non in commercio in Toscana	da 01/01/2018 a 31/08/2021
Pre-andexanet alfa pre-COVID-19 ("Pre-AA, pre-COVID-19") andexanet alfa non in commercio in Toscana, prima del periodo di emergenza da COVID-19	da 01/01/2018 a 28/02/2020
Pre-andexanet alfa, COVID-19 ("Pre-AA, COVID-19") andexanet alfa non in commercio in Toscana, durante il periodo di emergenza da COVID-19	da 01/03/2020 a 31/05/2021
Pre-andexanet alfa, post- COVID-19 ("Pre-AA, post-COVID-19") andexanet alfa non in commercio in Toscana, dopo il periodo di restrizioni per COVID-19 in Toscana	da 01/06/2021 a 31/08/2021
Periodo 2: Andexanet alfa andexanet alfa disponibile in Toscana	da 01/09/2021 al 31/03/2024
Andexanet alfa in uso prima delle Linee guida ("AA pre-LG")	da 01/09/2021 al 31/07/2023
Andexanet alfa in uso con Linee guida ("AA con LG")	da 01/08/2023 a 31/03/2024

È stata definita popolazione sorgente l'insieme di tutti i soggetti registrati in anagrafe sanitaria nel periodo di studio e che fossero in trattamento con rivaroxaban o apixaban. La data di ingresso nella popolazione sorgente è corrisposta al primo giorno di esposizione a rivaroxaban o apixaban nel periodo di interesse dello studio (**Figura 1**).

Per identificare i periodi di esposizione a rivaroxaban o apixaban sono state considerate le dispensazioni registrate a partire da 180 giorni precedenti l'inizio del periodo di studio nei flussi FED e SPF utilizzando i seguenti codici ATC: B01AF02 (apixaban), B01AF01 (rivaroxaban). La durata di ciascuna dispensazione di apixaban e rivaroxaban è stata calcolata considerando la dose giornaliera raccomandata nel riassunto delle caratteristiche dei medicinali contenenti apixaban e rivaroxaban e alla specifica confezione di medicinale dispensata. L'episodio di trattamento è stato definito come un periodo di trattamento continuativo con intervalli tra la fine della durata di una dispensazione e l'inizio della dispensazione successiva inferiore a 30 giorni. Nel caso di sovrapposizione dei giorni di esposizione associati a due o più dispensazioni consecutive dello stesso farmaco, i giorni di sovrapposizione sono stati considerati nel calcolo della durata totale dell'episodio di trattamento. La durata dell'episodio di trattamento è stata censurata nei seguenti casi: occorrenza di evento emorragico grave, dispensazione di un anticoagulante orale diverso da rivaroxaban/apixaban, fine del periodo di interesse.

Ogni persona inclusa nella popolazione sorgente ha avuto la possibilità di contribuire a ciascun periodo di interesse dello studio con uno o più episodi di trattamento.

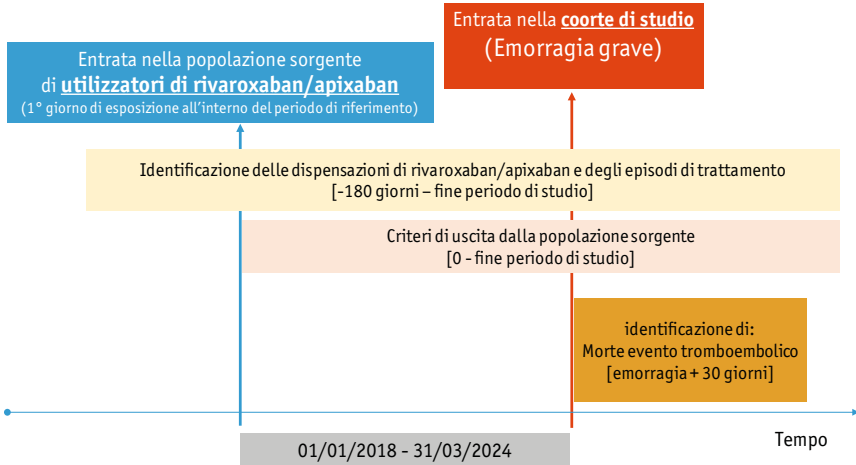
In caso di occorrenza di emorragia grave, a partire dal 31esimo giorno successivo alla data dell'evento, il paziente poteva nuovamente contribuire alla popolazione sorgente se ancora/nuovamente esposto a rivaroxaban/apixaban. L'uscita dall'anagrafe sanitaria regionale toscana è stata criterio di uscita dalla popolazione di studio.

La popolazione sorgente così selezionata corrispondeva ad una coorte dinamica di 112.493 pazienti trattati con rivaroxaban o apixaban per almeno un giorno durante il periodo di studio.

A partire dalla popolazione sorgente, sono stati identificati i pazienti con evento emorragico grave (coorte di studio). L'entrata nella coorte di studio è avvenuta alla data di registrazione dell'evento emorragico. A partire da questa data, i pazienti sono stati osservati per 30 giorni per l'occorrenza di: morte, ictus ischemico o qualsiasi evento tromboembolico (Figura 1).

Il decesso è stato identificato dalla registrazione della morte in anagrafe assistiti o la dimissione con modalità "deceduto" in SDO.

Figura 1
Disegno dello studio



L'emorragia grave è stata definita come sanguinamento in sede critica identificato attraverso i codici di diagnosi registrati in SDO o PS. La selezione dei codici di diagnosi si è basata sulle definizioni fornite dalla Società Internazionale di Trombosi ed Emostasi [8] e sulla lista di codici validata da ricercatori canadesi e quella utilizzata in uno studio precedente basato su dati amministrativi americani [9, 10, 11]. La lista è stata poi revisionata dai medici specializzati in emergenza-urgenza coinvolti nello studio (**Appendice 1**). Al fine di identificare quelle emorragie in sede critica più verosimilmente di elevata gravità ed eleggibili al trattamento con andexanet alfa, sono state considerate soltanto le diagnosi di PS con codice di dimissione 2 (ricovero in reparto di degenza), 3 (trasferimento ad altro istituto), 4 (deceduto in PS), 8 (dimissione a strutture ambulatoriali) o 9 (giunto cadavere), e le diagnosi di dimissione ospedaliera registrate in posizione primaria, o in posizione secondaria limitatamente a quelle già presenti all'ammissione).

All'interno della coorte di studio sono stati osservati 1.238 episodi totali di emorragia grave, così suddivisi nei periodi di interesse: 311 nel "Pre-AA, pre-COVID-19", 245 nel periodo "Pre-AA COVID-19", 53 nel periodo "Pre-AA, post-COVID-19", 447 nel periodo "AA, pre-LG", 182 nel periodo "AA, post-LG". I soggetti inclusi nella coorte di studio erano in prevalenza di sesso maschile (54,4%) e con età media al momento dell'emorragia di 81,2 anni (deviazione standard 8,6) con differenze nella distribuzione nelle classi 60-79 e 80+ più marcate nel periodo "Pre-AA, COVID-19" rispetto agli altri periodi d'interesse. Inoltre, il 5,6% della coorte di studio aveva avuto almeno un altro episodio di emorragia in sede critica nei tre anni precedenti (**Tabella 2**).

Tabella 2
Caratteristiche della coorte di studio

	Pre-andexanet alfa			Andexanet alfa		Totale
	pre-COVID-19	COVID-19	post-COVID-19	pre-LG	post-LG	
Numero di eventi di emorragia in sede critica	311	245	53	447	182	1238
Donne (N, %)	142 (45.7%)	122 (49.8%)	24 (45.3%)	195 (43.6%)	82 (45.1%)	565 (45.6%)
Età (media, ds)	80.9 (9.1)	80.6 (9)	81.8 (8.4)	81.5 (8)	81.4 (8.5)	81.2 (8.6)
Classe di età (N, %)						
0-17	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
18-39	1 (0.3%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (0.1%)
40-49	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
60-79	96 (30.9%)	92 (37.6%)	17 (32.1%)	152 (34%)	57 (31.3%)	414 (33.4%)
80+	206 (66.2%)	149 (60.8%)	35 (66%)	289 (64.7%)	120 (65.9%)	799 (64.5%)
Numero di sanguinamenti nei 3 anni precedenti (N, %)						
0	294 (94.5%)	228 (93.1%)	48 (90.6%)	427 (95.5%)	171 (94%)	1168 (94.3%)
1	15 (4.8%)	0 (0%)	4 (7.5%)	16 (3.6%)	10 (5.5%)	62 (5%)
≥2	2 (0.6%)	0 (0%)	1 (1.9%)	4 (0.9%)	1 (0.5%)	8 (0.6%)

Gli eventi tromboembolici sono stati selezionati sulla base dei risultati dello studio ANNEXA-4 [12] e il riassunto delle caratteristiche del prodotto medicinale a base di andexanet alfa [6], risultando essere: infarto del miocardio, ictus ischemico, trombosi venosa profonda, attacco ischemico transitorio, embolia polmonare. I codici di diagnosi utilizzati per identificare tali eventi sono stati ulteriormente verificati rispetto alle liste di codici di diagnosi mantenute dell'organizzazione internazionale VAC4EU [13] (**Appendice 2**). Tali codici sono stati ricercati nelle banche dati di ARS all'interno delle diagnosi registrate in SDO e in PS. L'andamento temporale della frequenza di eventi tromboembolici a 30 giorni dall'emorragia ha mostrato un forte impatto della pandemia passando dall'1,9% nel periodo "Pre-AA, pre-COVID-19", allo 0,8% nel periodo "Pre-AA, COVID-19", allo 0% nel periodo "Pre-AA, post-COVID-19" per poi risalire all'1,3% nel periodo "AA, pre LG", durante il quale era ancora in corso l'ondata della variante omicron [14], e successivamente all'1,6% nel periodo "AA, post-LG".

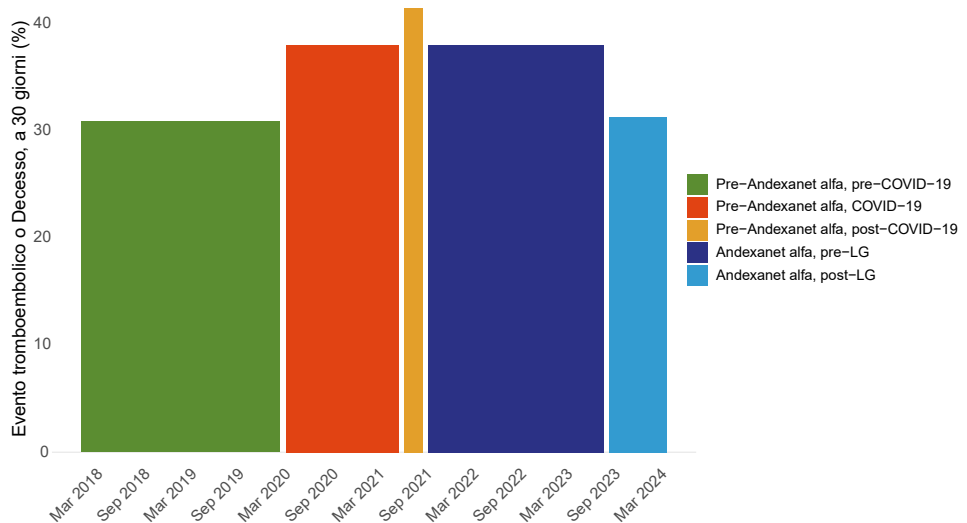
Per quanto riguarda la mortalità, il 34,1% di tutti i soggetti con emorragia grave è deceduto nei 30 giorni successivi l'evento. Anche l'andamento temporale della mortalità nei diversi periodi considerati ha mostrato un impatto significativo dell'emergenza pandemica per cui si è passati dal 28,9% nel periodo "Pre-AA,

pre-COVID-19”, al 37,1% e 41,5% rispettivamente nel periodo concomitante e immediatamente successivo la fine delle restrizioni dovute all'emergenza pandemica (i.e. “Pre-AA, COVID-19” e “Pre-AA, post-COVID-19”), per riprendere a calare periodi successivi, con una frequenza di 36,7% nel periodo “AA, pre-LG”, durante il quale l'ondata della variante omicron era ancora in corso [14] e di 30,2% nel periodo “AA, post-LG”. In media, il decesso è occorso 4 giorni dopo l'evento emorragico (Tabella 3, Figura 2).

Tabella 3
Descrittiva degli esiti dello studio

	Periodo 1 “Pre-AA, pre-COVID-19”	Periodo 2 “AA senza LG”	Periodo 3 “AA con LG”	Totale
N	449	471	106	1366
Trombosi	13 (2,9%)	10 (2,1%)	5 (4,7%)	37 (2,7%)
Decesso	79 (17,6%)	107 (22,7%)	21 (19,8%)	283 (20,7%)
Trombosi o decesso	91 (20,3%)	115 (24,4%)	26 (24,5%)	315 (23,1%)
Giorni dal sanguinamento al decesso	6 (2-11,5)	7 (2-15)	4 (1-7)	6 (2-12)

Figura 2
Frequenza degli eventi tromboembolici o decesso nei 30 giorni successivi l'emorragia grave



È stato inoltre descritto il consumo di andexanet alfa in Regione Toscana in termini di numero di erogazioni e numero di fiale dispensate nel periodo di studio, ricercando il codice ATC V03AB38 in FES. Il numero medio di dispensazioni al mese è risultato

essere inferiore nel periodo successivo all'implementazione delle Linee guida (6,2 dispensazioni/mese) rispetto al periodo precedente (7,4 dispensazioni/mese).

RISPOSTA ALLA DOMANDA

Dalla valutazione complessiva dei risultati di questo studio descrittivo ecologico non si osserva un segnale di aumentata mortalità né di aumentata frequenza di eventi tromboembolici nei pazienti con sanguinamento grave in trattamento con rivaroxaban o apixaban successivamente all'introduzione delle Linee guida regionali sull'utilizzo di andexanet alfa. Queste evidenze forniscono una rassicurazione circa l'impatto delle Linee guida regionali che, pur riducendo il consumo complessivo di andexanet alfa e restringendo l'utilizzo ad una casistica selezionata, non appaiono aver avuto un impatto negativo sugli esiti considerati.

Nel condurre questo studio abbiamo inoltre osservato un risultato contrario alle aspettative: nel periodo immediatamente successivo l'introduzione di andexanet alfa in Regione Toscana e precedente l'implementazione delle Linee guida regionali, la frequenza di mortalità ed eventi tromboembolici a 30 giorni è risultata più alta rispetto al periodo pre-COVID-19. Questo risultato va però interpretato con cautela, considerando che l'andamento temporale sia della mortalità sia della frequenza di eventi tromboembolici a 30 giorni dall'evento emorragico è apparso fortemente influenzato dalle concomitanti ondate epidemiche da COVID-19. Queste ultime hanno interessato sia il periodo di restrizioni associate all'emergenza sanitaria sia quello immediatamente successivo, come anche il periodo corrispondente all'inizio dell'utilizzo dell'antidoto precedente l'introduzione delle Linee guida regionali.

Riferimenti bibliografici

- [1] Geller AI, Shehab N, Lovegrove MC, et al. Bleeding related to oral anticoagulants: Trends in US emergency department visits, 2016-2020. *Thromb Res.* 2023 May;225:110-115. doi: 10.1016/j.thromres.2023.03.010. Epub 2023 Mar 29
- [2] Lamberts M, Staerk L, Olesen JB, et al. Major Bleeding Complications and Persistence With Oral Anticoagulation in Non-Valvular Atrial Fibrillation: Contemporary Findings in Real-Life Danish Patients. *J Am Heart Assoc.* 2017 Feb 14;6(2):e004517. doi: 10.1161/JAHA.116.004517
- [3] S. Cormie et al. A framework for managing severe DOAC-related bleeding: Recognize, Reverse, Resume, Reduce Thrombosis update. Volume 15, June 2024, 100165

- [4] Xu Y, Schulman S, Dowlathshahi D, et al. Direct Oral Anticoagulant- or Warfarin-Related Major Bleeding: Characteristics, Reversal Strategies, and Outcomes From a Multicenter Observational Study. *Chest*. 2017 Jul;152(1):81-91. doi: 10.1016/j.chest.2017.02.009. Epub 2017 Feb 17.
- [5] Idarucizumab, Riassunto delle caratteristiche del prodotto. https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2015/20151120133203/anx_133203_it.pdf
- [6] Andexanet alfa, Riassunto delle caratteristiche del prodotto. https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2022/20220429154893/anx_154893_it.pdf
- [7] Rodrigues AO, David C, Ferreira JJ, et al. The incidence of thrombotic events with idarucizumab and andexanet alfa: A systematic review and meta-analysis. *Thromb Res*. 2020 Dec;196:291-296. doi: 10.1016/j.thromres.2020.09.003. Epub 2020 Sep 3.
- [8] Schulman S, Kearon C; Subcommittee on Control of Anticoagulation of the Scientific and Standardization Committee of the International Society on Thrombosis and Haemostasis. Definition of major bleeding in clinical investigations of antihemostatic medicinal products in non-surgical patients. *J Thromb Haemost*. 2005 Apr;3(4):692-4. doi: 10.1111/j.1538-7836.2005.01204.x.
- [9] Xu Y, Ballew SH, Chang AR, et al. Risk of Major Bleeding, Stroke/Systemic Embolism, and Death Associated With Different Oral Anticoagulants in Patients With Atrial Fibrillation and Severe Chronic Kidney Disease. *J Am Heart Assoc*. 2024 Aug 20;13(16):e034641. doi: 10.1161/JAHA.123.034641. Epub 2024 Aug 9.
- [10] Arnason T, Wells PS, van Walraven C, Forster AJ. Accuracy of coding for possible warfarin complications in hospital discharge abstracts. *Thromb Res*. 2006;118(2):253-62. doi: 10.1016/j.thromres.2005.06.015. Epub 2005 Aug 2.
- [11] Jun M, James MT, Manns BJ, et al. The association between kidney function and major bleeding in older adults with atrial fibrillation starting warfarin treatment: population based observational study. *BMJ*. 2015 Feb 3;350:h246. doi: 10.1136/bmj.h246
- [12] Connolly SJ, Crowther M, Eikelboom JW, et al. Full Study Report of Andexanet Alfa for Bleeding Associated with Factor Xa Inhibitors. *N Engl J Med*. 2019 Apr 4;380(14):1326-1335. doi: 10.1056/NEJMoa1814051. Epub 2019 Feb 7.
- [13] Vaccine monitoring collaboration for Europe (VAC4EU) <https://vac4eu.org/>
- [14] ARS Toscana, I dati del COVID-19 in Toscana e in Italia - https://www.ars.toscana.it/banche-dati/dati-sintesi-sintcovid-aggiornamenti-e-novita-sul-numero-dei-casi-deceduti-tamponi-per-provincia-e-per-asl-della-regione-toscana-e-confronto-con-italia-con-quantitativo-decessi-per-comune?provenienza=home_ricerca&dettaglio=ric_geo_covid&par_top_geografia=090

Appendice 1

Elenco dei codici di diagnosi per l'identificazione di emorragia in sede critica

Sede del sanguinamento	Codici ICD9CM
Gastrointestinale	455.2, 455.5, 455.8, 456.0, 456.20, 530.7, 530.8, 530.82, 531.0, 531.00, 531.01, 531.2, 531.20, 531.21, 531.4, 531.40, 531.41, 531.6, 531.60, 531.61, 532.0, 532.00, 532.01, 532.2, 532.20, 532.21, 532.4, 532.40, 532.41, 532.6, 532.60, 532.61, 533.0, 533.00, 533.01, 533.2, 533.20, 533.21, 533.4, 533.40, 533.41, 533.6, 533.60, 533.61, 534.0, 534.00, 534.01, 534.2, 534.20, 534.21, 534.4, 534.40, 534.41, 534.6, 534.60, 534.61, 535.01, 535.11, 535.21, 535.31, 535.41, 535.51, 535.61, 535.71, 537.83, 537.84, 562.02, 562.12, 562.03, 562.13, 568.81, 569.3, 569.85, 569.86, 578, 578.0, 578.1, 578.9
Intracranico	430, 431, 432.0, 432.1, 432.9, 852.2, 852.4
Altro (spinale, intraoculare pericardico, renale, emottisi)	336.1, 363.6, 376.32, 377.42, 379.23, 423.0, 599.70, 866.01, 866.02, 866.11, 866.12, 786.9

Appendice 2

Elenco dei codici di diagnosi per l'identificazione di eventi tromboembolici

Evento tromboembolico	Codici ICD9CM
Infarto del miocardio	410, 410.0, 410.00, 410.01, 410.1, 410.10, 410.11, 410.2, 410.20, 410.21, 410.3, 410.30, 410.31, 410.4, 401.40, 410.41, 410.5, 410.50, 410.51, 410.6, 410.60, 410.61, 410.7, 410.70, 410.71, 410.8, 410.80, 410.81, 410.9, 401.90, 401.91
Ictus ischemico	346.6, 346.61, 346.62, 346.63, 433.01, 433.11, 433.21, 433.31, 433.81, 433.91, 434, 434.01, 434.11, 434.91
Trombosi venosa profonda	451.1, 451.19, 451.2, 453.2, 453.4, 453.4, 453.8, 453.9
Attacco ischemico transitorio	435, 435.8, 435.9
Embolia polmonare	415.1, 415.19