

AZIENDA SANITARIA
OSPEDALIERA



S. GIOVANNI BATTISTA
DI TORINO

La Terapia Antitrombotica nella Fibrillazione Atriale non Valvolare

Linee Guida Aziendali

Giugno 2003

Autori

Maria Carmen Azzolina	Direzione Sanitaria
Mario Bo	Geriatria
Simona Bo	Medicina interna
Marco Bobbio	Cardiologia
Giuliano Bono	Medico di famiglia
Paolo Cerrato	Neurologia
Giovannino Ciccone	Epidemiologia
Alessandra Comba	Medicina d'urgenza
Gabriele Croce	Medicina interna
Giovanna Gallo	Neurologia
Generosa Aida Macrì	Medicina interna
Cecilia Marcarino	Medicina interna
Simona Maule	Medicina interna
Luca Scaglione	Medicina interna
Piercarla Schinco	Ematologia
Marco Sicuro	Cardiologia
Andrea Todisco	Direzione Sanitaria
Susanna Valpreda	Medicina interna
Patrizia Vitolo	Medicina d'Urgenza

Legenda della sigle

!	Note di buona pratica clinica, basate sull'esperienza clinica del gruppo di lavoro
ACC/AHA/ESC	American College of Cardiology/American Heart Association/European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines and Policy Conferences
ACCP	American College of Chest Physicians
ARI	Incremento assoluto del rischio
ASA	Acido acetilsalicilico
FA	Fibrillazione striale
FANV	Fibrillazione atriale non valvolare
FdR	Fattori di rischio
GdL	Gruppo di Lavoro
GdR	Grado delle Raccomandazioni
IC	Intervallo di confidenza
LdE	Livelli di Evidenza
LG	Linea guida
NNH	Numero dei pazienti da trattare per indurre un effetto emorragico
NNT	Numero dei pazienti da trattare per prevenire un ictus ischemico
OR	Odd ratio
RCT	Trial randomizzato controllato
RRI	Incremento relativo del rischio
RRR	Riduzione relativa del rischio
SIGN	Scottish Intercollegiate Guidelines Network
SPREAD	LG italiane sull'ictus (Stroke Prevention and Educational Awareness Diffusion)
TAO	Terapia anticoagulante orale
TIA	Attacco ischemico transitorio
W	Warfarin

Note per gli utilizzatori

Le Linee Guida (LG), a differenza dei protocolli, non vincolano i sanitari ad un comportamento obbligato od al rispetto di una norma; tuttavia, basandosi su una valutazione sistematica e critica della letteratura medica, tendono a limitare la variabilità dei comportamenti, dissuadendo dalle pratiche di non provata efficacia o addirittura dannose, e favoriscono una comunicazione con i pazienti più coerente e trasparente, riducendo anche la possibilità che nascano dei conflitti.

Le raccomandazioni contenute in questo documento sono formulate per gruppi di pazienti; quindi, la decisione di somministrare o no la terapia antitrombotica e la scelta tra aspirina e anticoagulante orale nel singolo paziente deve essere presa dal medico, previa adeguata informazione e consenso del paziente, combinando le conoscenze espresse dalle raccomandazioni di questa Linea Guida con il giudizio clinico. In quest'ottica la decisione può discostarsi dalle raccomandazioni fornite da una Linea Guida, tuttavia, l'allontanarsi in modo significativo dalle raccomandazioni, in particolare da quelle di grado A, dovrebbe essere documentato e giustificato nella cartella clinica.

Le raccomandazioni, scritte in grassetto, sono accompagnate dalla gradazione della raccomandazione (GdR) e dall'indicazione della LG da cui sono tratte (al termine, fra parentesi). Le raccomandazioni sono graduate secondo lo schema proposto dalla LG dello Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN) (1). Ogni raccomandazione è preceduta da una breve descrizione accompagnata dal Livello di Evidenza (LdE).

Livelli di evidenza e Gradazione delle raccomandazioni

Livelli di evidenza

Gradazione delle raccomandazioni

Ia	Metanalisi di multipli studi controllati randomizzati	A	Richiede almeno un trial controllato randomizzato e, comunque, letteratura complessivamente di buona qualità, concorde sulla specifica raccomandazione (<i>livelli di evidenza Ia e Ib</i>)
Ib	Almeno 1 studio controllato randomizzato		
Ila	Almeno uno studio sperimentale controllato di buona qualità, senza randomizzazione	B	Richiede studi clinici di buona qualità, ma non randomizzati (<i>livelli di evidenza Ila, I Ib, III</i>)
I Ib	Almeno 1 studio quasi-sperimentale di buona qualità		
III	Studi descrittivi non sperimentali di buona qualità, come studi comparativi, di correlazione e case reports.		
IV	Reports di commissioni di esperti o opinioni e/o esperienze cliniche da fonti autorevoli	C	Reports di commissioni di esperti o opinioni e/o esperienze cliniche da fonti autorevoli; indica l'assenza di studi clinici di buona qualità.

Inoltre, sono state inserite delle note su alcuni aspetti che sono stati ritenuti importanti ai fini pratici (Note di buona pratica clinica).

CAPITOLO

1.	Introduzione	4
2.	Dimensione del problema	5
3.	Obiettivi e destinatari	8
4.	Metodi	9
5.	Valutazione dell'impatto della Linea Guida	11
6.	Definizione	12
7.	Raccomandazioni	13
7.1	Valutazione del rischio cardioembolico	14
7.2	Controindicazioni all'uso degli anticoagulanti orali	15
7.3	Effetto della profilassi antitrombotica sul rischio di ictus	16
7.4	Valutazione del rischio emorragico della terapia antitrombotica	17
7.5	Pazienti a rischio molto alto e alto di ictus	20
7.6	Pazienti a rischio basso di ictus	21
7.7	Pazienti a rischio moderato di ictus	21
7.8	FANV ricorrente e flutter atriale	22
7.9	FANV e tireotossicosi	23
7.10	Terapia anticoagulante e episodio cerebrale acuto	23
8.	Terapia antitrombotica e cardioversione	24
8.1	Terapia antitrombotica e cardioversione in elezione	24
8.2	Terapia antitrombotica e cardioversione in emergenza	27
9.	Note di buona pratica clinica in merito all'uso della TAO	28
9.1	Anticoagulanti orali: interferenze/precauzioni	28
9.2	Anticoagulanti orali: informazioni del paziente	28
9.3	Anticoagulanti orali: dosi del warfarin e monitoraggio INR	29
9.4	Anticoagulanti orali: gestione della TAO	30
9.5	Gestione degli INR non terapeutici	31
10.	Bibliografia	33
Allegati		37
1 -	Effetti warfarin vs placebo nei pazienti ad alto rischio di ictus	38
2 -	Effetti ASA vs placebo nei pazienti ad alto rischio di ictus	39
3 -	Effetti warfarin vs ASA nei pazienti ad alto rischio di ictus	40
4 -	Rischio trombotico/emorragico della terapia antitrombotica	41
5 -	Farmaci interferenti con il warfarin	42
6 -	Foglio informativo per il paziente	43
7 -	Modulo da consegnare al paziente alla dimissione	45
8 -	Elenco centri TAO regionali	47
9 -	Scheda utilizzata per la raccolta dei dati inerenti l'uso della terapia antitrombotica nell'Azienda	48

I. Introduzione

La fibrillazione atriale (FA) è un'aritmia comune, più frequente nell'anziano, e rappresenta un rilevante fattore di rischio per tromboembolie arteriose, in particolare cerebrali. Il tasso di ictus ischemico tra pazienti con FA non valvolare (FANV) è di circa il 5% per anno con ampie variazioni a seconda della co-presenza di altri fattori di rischio.

La terapia anticoagulante determina una riduzione relativa del rischio di ictus di circa il 70% nei pazienti ad alto rischio nei confronti del placebo, con un incremento moderato di sanguinamenti maggiori (Allegato 1).

La terapia antiaggregante determina una riduzione relativa del rischio di ictus del 20% nei pazienti ad alto rischio con un incremento non significativo del rischio emorragico (Allegato 2).

Un'indagine eseguita nel primo semestre 2000 tra i dimessi dell'Azienda Molinette con diagnosi di FANV, ad alto rischio di ictus e senza controindicazioni alla terapia antitrombotica, ha evidenziato come circa la metà dei pazienti venivano dimessi con terapia anticoagulante orale (TAO), il 30% con acido acetilsalicilico (ASA) e più del 20% senza TAO né ASA. La percentuale di pazienti non sottoposti ad alcun trattamento antitrombotico aumentava con l'età (vedi paragrafo successivo).

Tali dati evidenziano uno scostamento tra la pratica clinica e le evidenze scientifiche e suggeriscono tra le cause possibili la difficoltà di valutare il rapporto rischio/beneficio della terapia antitrombotica. Il medico, spesso, attribuisce un peso maggiore all'evento avverso da trattamento (emorragia cerebrale) rispetto all'evento prevenuto (ictus ischemico).

Ne consegue l'interesse di sviluppare una linea guida aziendale sull'utilizzo della terapia antitrombotica nella FANV.

2. Dimensione del problema

È stata svolta un'indagine nel primo semestre 2000 tra i dimessi da reparti non chirurgici di questa Azienda con diagnosi di FANV (codice ICD-9: 427.31) come diagnosi secondaria e non principale, per escludere i pazienti con verosimile recente insorgenza di FA, per i quali la cardioversione e la TAO devono essere considerate secondo specifici protocolli, in assenza di stenosi mitralica o protesi valvolari meccaniche o biologiche (in cui la TAO è raccomandata in modo routinario da anni).

Sono stati identificati 313 pazienti rispondenti a questi criteri: 207 (66.1%) non presentavano controindicazioni al warfarin (emorragia intracranica, diatesi emorragica o discrasia ematica, sanguinamento maggiore, cioè richiedente trasfusioni o ricovero negli ultimi sei mesi, creatinina > 3mg/dl, cirrosi epatica, gravi malattie psichiatriche, alcolismo, demenza o scarsa compliance, aspettativa di vita \leq 12 mesi, difficoltà nel monitoraggio della TAO, ipertensione grave non controllata, storia recente di cadute ripetute -almeno 2). La TAO era indicata secondo i criteri del SIGN in 168 soggetti; dei rimanenti 39: 15 (38.5%) erano in TAO all'ingresso in ospedale (Figura 1).

Dei 168 soggetti senza controindicazioni e ad alto rischio di ictus meno del 30% era trattato al momento del ricovero. La situazione si modificava durante il ricovero, ma in modo non sostanziale: circa la metà di questi pazienti venivano dimessi con TAO, il 30% con ASA e più del 20% senza TAO né ASA. La percentuale di pazienti non sottoposti ad alcun trattamento antitrombotico aumentava con l'età (Figura 2).

Centosei soggetti (33.9%) presentavano controindicazioni all'uso del warfarin: tra quelli considerati ad alto rischio secondo i criteri del SIGN (n=95), circa il 13% era in trattamento con warfarin all'ingresso e questa percentuale non si modificava alla dimissione. In questo gruppo, invece, aumentava la percentuale dei trattati con ASA (dal 30% all'ingresso al 40% alla dimissione).

Le ragioni della scelta terapeutica di non utilizzare la TAO, quando indicata per rischio cardioembolico e non controindicata per condizioni associate, erano precisate sulla cartella solo in una minoranza dei casi (10.8%) e l'età avanzata era la causa principale.

Questi dati sottolineano l'attuale scostamento della pratica clinica ospedaliera (e verosimilmente sul territorio) dalle evidenze scientifiche in merito all'uso della terapia antitrombotica nella FANV, sia nei termini di un mancato utilizzo, in presenza di chiara indicazione, che di un utilizzo improprio, in presenza di controindicazioni o efficacia non documentata.

FIGURA 1. TERAPIA ANTITROMBOTICA AL MOMENTO DEL RICOVERO E ALLA DIMISSIONE, IN BASE ALLA PRESENZA DI CONTROINDICAZIONI ALL'USO DEL WARFARIN E AL LIVELLO DI RISCHIO TROMBOEMBOLICO (MOLINETTE 2000).

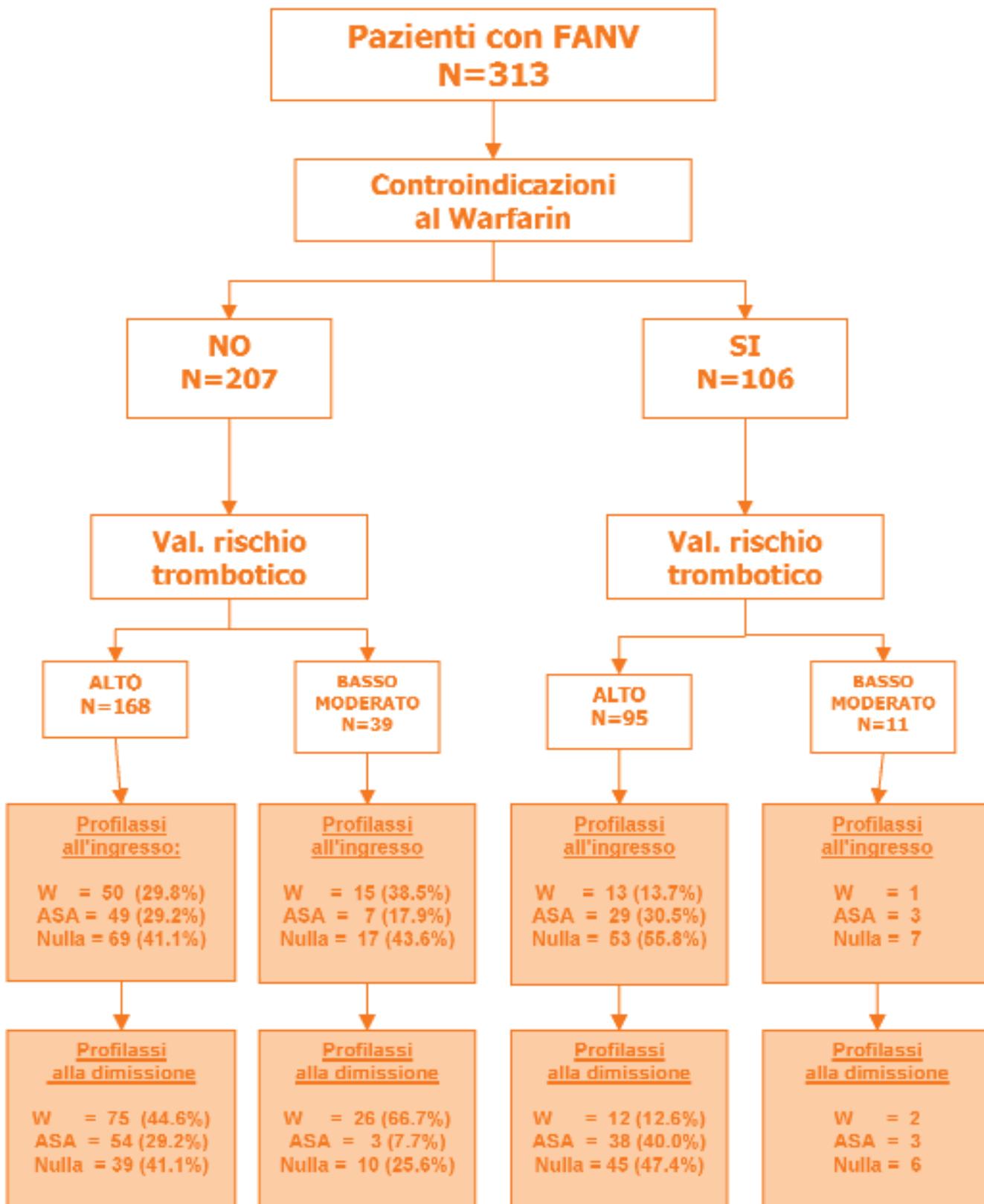
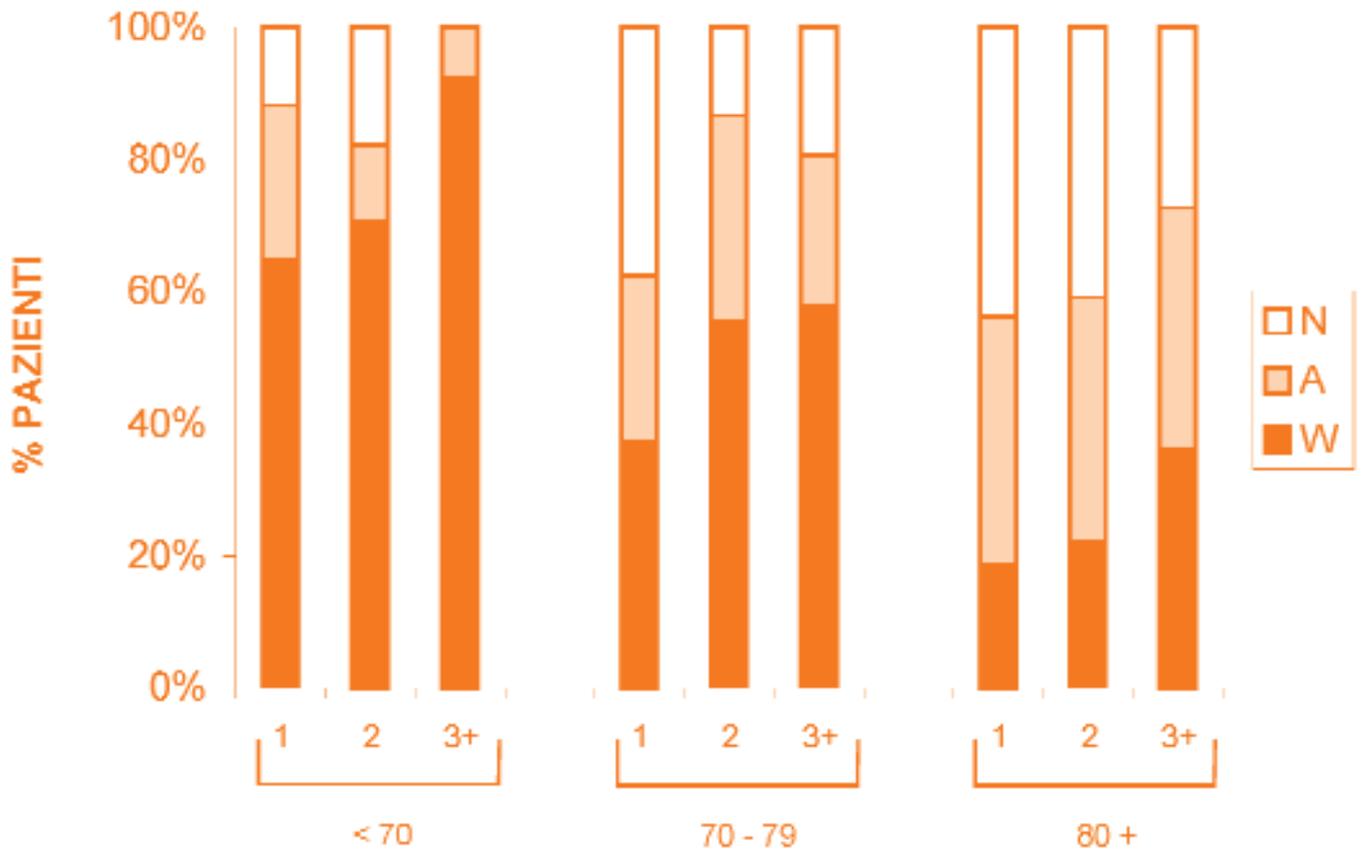


FIGURA 2. TERAPIA ANTITROMBOTICA ALLA DIMISSIONE, PER NUMERO DI FATTORI DI RISCHIO E GRUPPI DI ETÀ.

(N= nessuna terapia antitrombotica; A=ASA;W= warfarin;
Fattori di rischio= ipertensione, diabete mellito, cardiopatia ischemica, precedente TIA o stroke, scompenso cardiaco).



3. Obiettivi e destinatari

3.1 Destinatari della Linea Guida

Medici ed infermieri coinvolti nella gestione clinica dei pazienti ricoverati nei reparti di degenza dell'Azienda Ospedaliera S. Giovanni Battista di Torino, Ospedale Molinette;

Medici di Medicina Generale coinvolti nella gestione ambulatoriale di pazienti affetti da FANV.

3.2 Pazienti cui è diretta la Linea Guida

- Pazienti ricoverati nei reparti di medicina (generale e specialistica), di chirurgia (generale e specialistica) e unità di terapia intensiva dell'Azienda Ospedaliera S. Giovanni Battista di Torino, Ospedale Molinette
- Pazienti afferenti ad ambulatori aziendali che si occupano di patologie cardiologiche, internistiche e coagulative (centri TAO)
- Pazienti seguiti ambulatorialmente dai medici di medicina generale.

3.3 Obiettivi

L'obiettivo principale di queste Linee Guida è quello di ottenere il massimo risultato clinico nella prevenzione delle complicanze cardioemboliche della FANV, utilizzando in modo appropriato le conoscenze disponibili e le risorse, tenendo in considerazione il punto di vista del paziente.

Gli obiettivi specifici sono:

- Ridurre lo scostamento del comportamento terapeutico in questa Azienda (direttamente misurato) e sul territorio (presunto dai dati ottenuti nei pazienti al momento del ricovero ospedaliero) rispetto a quanto raccomandato dalle evidenze scientifiche in merito alla terapia antitrombotica nella FANV
- Rendere disponibile agli operatori sanitari uno strumento di aggiornamento basato sulle prove di efficacia riguardo le indicazioni alla terapia antitrombotica nella FANV
- Disporre di uno strumento condiviso e dinamico, aggiornabile sulla base delle evidenze cliniche e sull'impatto delle LG
- Migliorare la qualità delle informazioni da fornire ai pazienti sui benefici, sui rischi e sulle modalità del trattamento.

4. Metodi

4.1 Costituzione di un gruppo multidisciplinare

È stato costituito un gruppo di lavoro aziendale composto da:

- Medici dell'Azienda: cardiologi, ematologi, epidemiologi, internisti, neurologi
- Medico di famiglia
- Medico della direzione sanitaria
- Infermiere professionale.

4.2 Identificazione di quesiti clinici per i quali si è ritenuto opportuno fornire raccomandazioni specifiche

- Quali sono gli effetti della terapia con warfarin nei confronti del placebo e dell'ASA nei pazienti con FANV e rischio alto/moderato/basso di ictus?
- Quali sono gli effetti della terapia con ASA nei confronti del placebo nei pazienti con FANV e rischio alto/moderato/basso di ictus?
- Quali sono i rischi emorragici della terapia con warfarin rispetto all'ASA e al placebo nei pazienti con FANV e rischio alto/moderato/basso di ictus?

4.3 Metodo di lavoro.

Data la disponibilità di Linee Guida di buona qualità sull'argomento, si è scelto di adattare una Linea Guida già pubblicata e di utilizzarne altre per sviluppare aree non coperte dal documento originale. Si è limitata la ricerca di fonti primarie al minimo indispensabile.

4.4 Raccolta della letteratura disponibile sull'argomento.

Per la ricerca di Linee Guida sono stati utilizzati i seguenti database:

SIGN - Scottish Intercollegiate Guidelines Network - Scozia; **ACC/AHA/ESC** - American College of Cardiology/American Heart Association/European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines and Policy Conferences - Stati Uniti d'America/Europa; **ACCP** - American College of Chest Physicians - Stati Uniti d'America; **SISET** - Società Italiana Studio Emostasi e Trombosi - Italia; **eMJA** - Medical Journal of Australia - Australia; National Guidelines Clearinghouse ; CMA infobase; ANAES.

La ricerca delle fonti primarie è stata limitata ai seguenti argomenti:

- Valutazione del rischio emorragico dei pazienti in TAO

È stata eseguita una ricerca bibliografica sulla Cochrane Library e su MEDLINE utilizzando la seguente striscia di ricerca:

(warfarin [mh] OR anticoagulants [mh]) AND (hemorrhage [mh] OR bleeding [ti]) AND (risk [tw] OR risk assessment [mh]).

Limiti: ultimi 10 anni; human. Sono stati identificati 808 articoli e selezionati come pertinenti: 10 editoriali/reviews, 14 studi clinici. Sono stati ricercati i "related articles" degli articoli rilevanti trovati con questa prima ricerca.

4.5 Valutazione metodologica della letteratura

Gli studi della letteratura sono stati valutati tramite le griglie di valutazione del manuale metodologico (*Manuale metodologico per l'elaborazione di linee guida aziendali*, Novembre 2002).

Sono state trovate 5 LG; queste sono state valutate da 13 componenti del gruppo utilizzando lo strumento AGREE. Il gruppo ha deciso per consenso, sulla base della valutazione metodologica, di utilizzare il documento SIGN come documento principale di riferimento e le altre 2 LG sotto riportate (ACC/AHA/ESC e ACCP) per integrare gli argomenti non trattati da SIGN:

SIGN - Scottish Intercollegiate Guidelines Network (1);

ACC/AHA/ESC - American College of Cardiology/American Heart Association/European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines and Policy Conferences (2);

ACCP - CHEST 2001 (3).

4.6 Adattamento

Si è posta particolare attenzione per evitare che ostacoli locali compromettessero i contenuti scientifici delle raccomandazioni. Tuttavia alcune modifiche si sono rese necessarie per adattare il documento alla realtà locale. Le variazioni apportate, chiaramente descritte nel documento, sono state discusse all'interno del gruppo e si è ottenuto il consenso.

4.7 Revisione

Una versione preliminare di questo documento è stata inviata nel mese di Maggio 2003 a tutti i responsabili di unità operative, con la richiesta di discuterne all'interno del reparto e di fornire commenti, critiche e suggerimenti utilizzando un apposito schema. Tutti i commenti pervenuti sono stati analizzati dal gruppo di lavoro che ha provveduto ad introdurre alcune modifiche nelle linee-guida.

Il documento è stato infine revisionato da 3 esperti esterni al gruppo di lavoro:

- Dr. Francesco Baudo (Ematologo)
- Dr. Luigi Libero (Cardiologo)
- Dr. Angelo Penna (Metodologo)

4.8 Officializzazione

L'Ufficio Qualità aziendale ha approvato l'esecuzione della presente Linea Guida, che è stata riconosciuta ufficialmente dalla Direzione Generale di questa Azienda Ospedaliera.

4.9 Diffusione e promozione

La linea guida è stata presentata e discussa in una riunione tenutasi nell'Aula Magna dell'ospedale in data 27/05/03 e copia del documento è stata inviata a tutte le unità operative. Inoltre ne verranno informati tutti i medici di medicina generale della provincia di Torino.

Per facilitare l'applicazione della linea guida sono stati inoltre predisposti:

- Un nuovo modulo di informazioni e raccomandazioni per il paziente
- Un documento tascabile con le raccomandazioni più importanti
- Progetto di clinical audit

Per migliorare l'applicazione della linea guida è stata richiesta l'individuazione all'interno di ciascuna unità operativa di figure di riferimento che si occupino di agevolare diffusione e utilizzo delle LG.

Il gruppo che ha elaborato il documento è disponibile a partecipare presso le singole UU.OO. a riunioni di discussione e di approfondimento, e a farsi carico di eventuali difficoltà pratiche di attuazione delle raccomandazioni.

4.10 Revisione

La revisione del presente documento è prevista nel 2006.

5. Valutazione dell'impatto della LG

5.1 Valutazione dell'impatto della LG

La valutazione delle variazioni indotte dalla linea guida sull'uso della terapia antitrombotica rappresenta un elemento essenziale del progetto.

La valutazione sarà orientata a misurare:

- variazioni dell'uso della terapia antitrombotica rispetto alla precedente valutazione compiuta a livello aziendale nel primo semestre 2000.

La valutazione sarà condotta compilando lo schema precedentemente usato ([Allegato 9](#)) utilizzando:

- i dati disponibili attraverso le SDO e le cartelle cliniche, confrontando le variazioni degli indicatori tra il 1° semestre 2004 ed il 1° semestre 2000.

La raccolta ed analisi dei dati avverrà nel II semestre 2004 ed i risultati verranno comunicati alle unità operative.

6. Definizione e classificazione

La FA è un'aritmia sopraventricolare caratterizzata da una attivazione atriale non coordinata che si esprime all'elettrocardiogramma con la sostituzione delle onde P da parte di oscillazioni rapide (onde di fibrillazione) e con una risposta ventricolare irregolare, di frequenza variabile a seconda delle proprietà elettrofisiologiche del nodo atrio-ventricolare, del livello del tono vagale e simpatico, dell'azione dei farmaci.

Classificazione clinica.

1) FA primitiva: episodio di aritmia non correlato a cause scatenanti o patologie acute reversibili:

- parossistica:* aritmia transitoria con spontanea remissione (durata ≤ 7 giorni; generalmente < 24 ore);
- persistente:* aritmia sostenuta (durata > 7 giorni) non regredita spontaneamente; l'eventuale remissione con terapia farmacologica o cardioversione elettrica non ne modifica la definizione;
- ricorrente:* aritmia recidiva (episodio successivo al primo); sia la FA *parossistica* che la FA *persistente* possono essere ricorrenti;
- permanente:* quando la cardioversione fallisce (o non viene attuata);

2) FA secondaria: se si verifica in concomitanza di altre condizioni, quali infarto miocardico acuto, chirurgia cardiaca, pericardite, miocardite, ipertiroidismo, embolia polmonare, polmonite, malattia polmonare acuta (la FA può regredire con la risoluzione della condizione precipitante e solitamente non recidiva).

Viene inoltre definita:

FA isolata (lone FA): dei soggetti giovani (< 60 anni), senza evidenza clinica o ecocardiografica di malattia cardiopolmonare;

FA di primo riscontro: prima diagnosi dell'aritmia, indipendentemente dal fatto che possa essere parossistica, persistente o permanente.

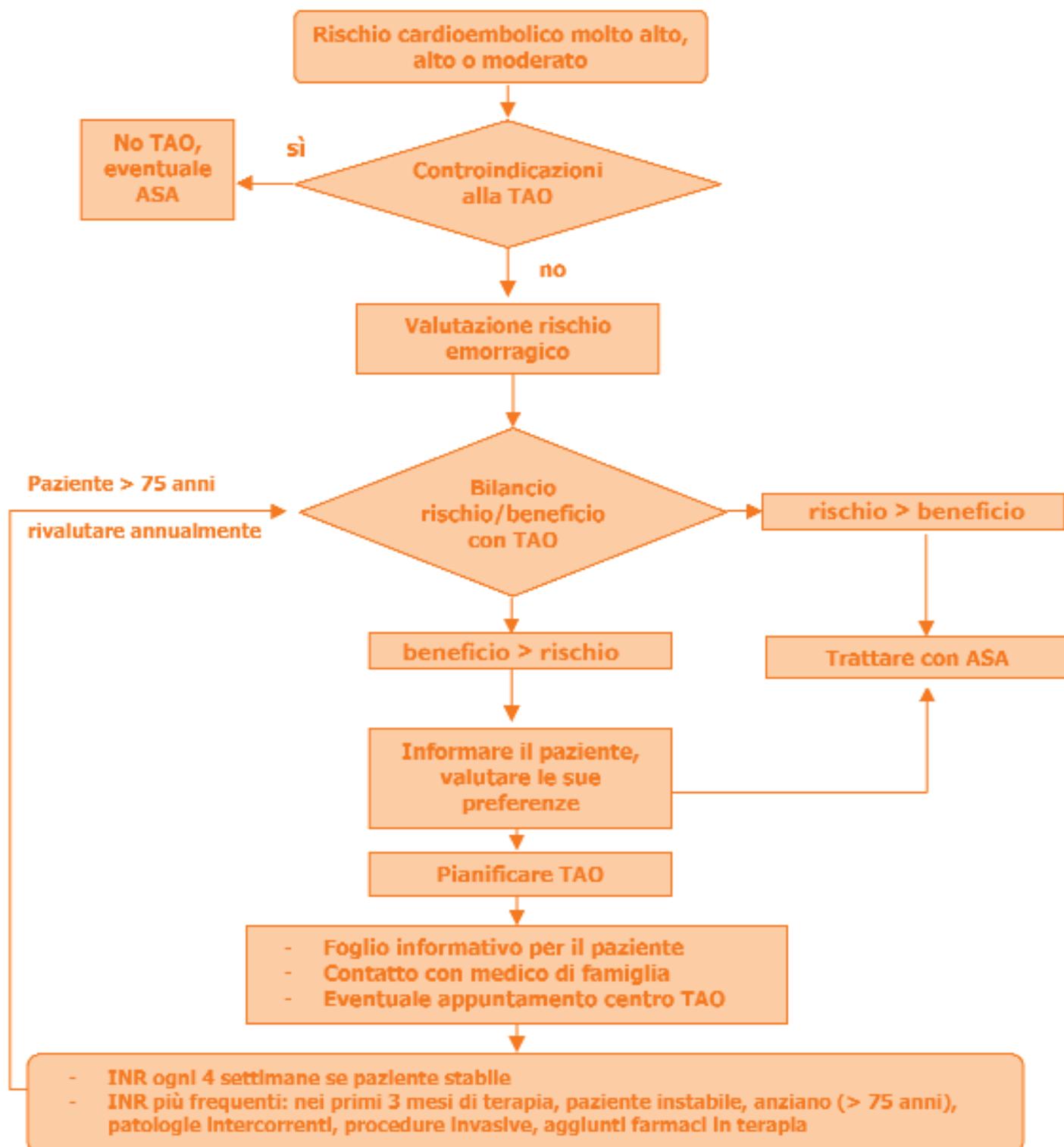
La FA spesso si verifica in presenza di malattia valvolare mitralica e/o in pazienti portatori di protesi valvolari. In questa LG ci occuperemo di FA non valvolare (FANV) persistente o permanente (cronica), con un breve accenno alla ricorrente (cap 9.8).

Non sarà esplicitamente citato il flutter atriale (aritmia sopraventricolare più organizzata della FA caratterizzata da una attività atriale sincronizzata e rapida che si esprime elettrocardiograficamente con la presenza di onde f), ma le LG per il trattamento della FA definiscono che la terapia antitrombotica del flutter deve seguire gli stessi criteri utilizzati per la FANV.

7. Raccomandazioni

Il percorso decisionale che conduce alla scelta di un tipo di profilassi antitrombotica rispetto all'altro nel paziente con FANV, prevede alcune tappe riassunte nella **Figura 3**, che saranno successivamente analizzate in dettaglio nei capitoli seguenti.

FIGURA 3. FLUSSO DECISIONALE DELLA TERAPIA ANTITROMBOTICA NELLA FANV



7.1. Valutazioni del rischio cardioembolico

Il rischio individuale di ictus nel paziente con FANV varia molto a seconda della presenza o meno di patologie concomitanti; in particolare sono stati identificati nei vari studi alcuni fattori di rischio per tromboembolia la cui presenza determina un rischio aggiuntivo di ictus.

Il rischio assoluto di ictus ed altri eventi cardioembolici nei pazienti con FANV varia notevolmente a seconda della presenza o assenza di fattori di rischio per tromboembolia (3,4).	LdE III
Si raccomanda di valutare il rischio di ictus di tutti i pazienti con FANV (SIGN)	GdR B

Esistono diverse classificazioni del rischio cardioembolico (1-3), ciascuna delle quali presenta dei pregi e dei limiti (5). Il GdL ha scelto di adottare la classificazione del SIGN, basata sostanzialmente sullo schema proposto dallo studio AFI (4), perché meglio consente di valutare la riduzione del rischio cardioembolico con i diversi tipi di trattamento (Tabella 1) (1). Questa classificazione stratifica i pazienti in base alla presenza dei seguenti fattori di rischio: età (< 65 aa versus > 65 aa), anamnesi di ipertensione, di diabete, di scompenso cardiaco/riduzione frazione di eiezione, di TIA, di ictus o di embolia sistemica. È stata inoltre recentemente pubblicata una meta-analisi di dati individuali che analizzando 6 trials clinici per un totale di 2500 pazienti ha identificato uno schema predittivo del rischio cardioembolico nei pazienti con FANV: in tale lavoro è emerso che anche la cardiopatia ischemica è un fattore di rischio indipendente per ictus, che conferisce un rischio elevato (6).

TABELLA 1.

Classi di Rischio	Ictus ischemici/1000 pazienti-anno
MOLTO ALTO Anamnesi di Ictus/TIA/Embolia sistemica	120
ALTO Età \geq 65 più almeno un FdR ¹	50-80
MODERATO Età < 65 più almeno un FdR ¹ oppure Età > 65 senza FdR ¹	30-50
BASSO Età < 65 no FdR ¹	12

¹FdR = ipertensione, diabete, scompenso cardiaco*
(anamnesi o riduzione della frazione di eiezione di entità moderata/grave), cardiopatia ischemica*

*non consistenti in tutte le LG

Note di buona pratica clinica



Il rischio di ictus può variare nel tempo per la comparsa di fattori di rischio prima non esistenti: andrebbe quindi rivalutato annualmente o al momento della comparsa di nuove condizioni di rischio.

Benefici attesi dall'osservazione di queste raccomandazioni: individualizzazione della terapia anti-trombotica nella FANV.

Indicazioni di monitoraggio e verifica: identificazione e segnalazione sulla cartella o altro documento clinico della categoria di rischio in cui il paziente si colloca.

7.2 Controindicazioni all'uso degli anticoagulanti orali

Le controindicazioni all'uso degli anticoagulanti orali sono elencate nella [Tabella 2](#).

Note di buona pratica clinica



Prima dell'inizio del trattamento **devono** essere valutate le controindicazioni all'uso del warfarin.

TABELLA 2. CONTROINDICAZIONI ALL'USO DEL WARFARIN.

1. PATOLOGIE ASSOCIATE A RISCHIO DI SANGUINAMENTO
Sanguinamento maggiore * (per un periodo di 1 mese dall'evento, specie se ha comportato rischio di vita)
Cirrosi epatica
Trombocitopenia grave o disfunzione piastrinica
Diatesi emorragica congenita nota
Ipertensione non controllata dalla terapia medica (>200/120 mmHg)
2. ALLERGIA O INTOLLERANZA AL WARFARIN
Comparsa di rash, epatite, diarrea o nausea dopo l'utilizzo del warfarin
3. NON COMPLIANCE/IMPOSSIBILITA' A ESEGUIRE I CONTROLLI
Malattia psichiatrica
Tossicodipendenza
Etilismo
Demenza o grave compromissione cognitiva
Non volontà del paziente
Distante da laboratori di analisi, vive solo e non è raggiungibile tramite telefono, non ha medico di famiglia
Altri motivi personali/abitativi/geografici/sociali
4. GRAVIDANZA (primo trimestre; ultime settimane)
5. CONDIZIONI CHE ESPONGONO IL PAZIENTE A RISCHIO DI TRAUMI/CADUTE RIPETUTE
Attività lavorativa o sportiva che esponga il paziente a traumi maggiori o ripetuti
Condizioni cliniche che esponga il paziente a cadute ripetute: sincopi recidivanti, grave instabilità nella deambulazione, ecc.
6. CONTROINDICAZIONI TEMPORANEE ALLA TAO (possono richiedere di posticipare l'inizio del trattamento)
Recente evento cerebrale acuto
Recente intervento chirurgico o procedura invasiva

NOTA: queste controindicazioni vanno valutate in ciascun singolo individuo e possono non essere assolute.

- * a) tutti gli eventi emorragici (indipendentemente dalla loro entità):
 - intracranici (con conferma TC o RMN)
 - oculari (con riduzione del visus)
 - articolari
 - retroperitoneali
- b) tutti gli eventi emorragici che hanno richiesto una soluzione chirurgica o manovre invasive
- c) gli eventi emorragici che hanno determinato la riduzione dell'Hb ≥ 2 g/dl o per i quali è stato necessario trasfondere 2 o più unità di sangue.

7.3 Effetto della profilassi antitrombotica sul rischio di ictus

Il beneficio del warfarin o dell' ASA nella profilassi del rischio di ictus varia sostanzialmente a seconda della classe di rischio cui il paziente appartiene. Nella successiva **Tabella 3** sono riportati il numero di ictus ischemici ogni 1000 pazienti per anno con i due tipi di trattamenti. Come è evidente il warfarin riduce in modo sostanziale il rischio di ictus nelle classi di rischio alto/molto alto, ed il NNT con il warfarin rispetto all'ASA in queste due classi è piccolo. Nella classe di rischio basso la profilassi antitrombotica non riduce in modo significativo il numero di eventi cardioembolici, e quindi il NNT è molto elevato. Nella classe di rischio moderato la situazione è intermedia ed il beneficio della profilassi è meno evidente, pur essendo superiore rispetto ai pazienti a basso rischio.

TABELLA 3. EFFETTO DELLA PROFILASSI ANTITROMBOTICA SUL RISCHIO DI ICTUS

Classi di Rischio	Ictus Ischemici/1000 pazienti-anno			NNT§
	No Terapia	No Terapia vs ASA	No Terapia vs warfarin	
MOLTO ALTO Anamnesi di Ictus/TIA/Embolia sistemica	120	100	40	20
ALTO Età ≥ 65 più almeno un FdR ¹	50-80	40-64	20-30	30-50
MODERATO Età < 65 più almeno un FdR ¹ oppure Età > 65 senza FdR ¹	30-50	24-40	10-20	50-80
BASSO Età < 65 no FdR ¹	12	10	4	200

¹FdR = ipertensione, diabete, scompenso cardiaco* (anamnesi o riduzione della frazione di eiezione di entità moderata/grave), cardiopatia ischemica *

§ Numero di pazienti da trattare per 1 anno per prevenire 1 ictus ischemico

* non consistenti in tutte le LG

Non esistono evidenze robuste sull'efficacia della profilassi di altri farmaci nella FA. Un unico studio randomizzato ha confrontato l'indobufene con il warfarin in prevenzione secondaria, evidenziando un'efficacia complessivamente superiore, ma non significativa per il warfarin (7). Non esistono studi di confronto tra indobufene ed aspirina, ed essendo l'efficacia dell'aspirina molto ben documentata, l'indobufene dovrebbe essere preso in considerazione solo in quei pazienti con indicazione a profilassi con ASA e che per qualche motivo (es. allergia) non possono assumere il farmaco.

7.4 Valutazione del rischio emorragico della terapia antitrombotica

Ogni qual volta si tratta un paziente con una terapia profilattica è indispensabile fare un bilancio tra i benefici attesi ed i rischi di eventi avversi. Il rischio maggiore della profilassi con ASA o warfarin è rappresentato dai sanguinamenti. Il **warfarin rispetto al placebo** determina un modesto incremento del rischio di sanguinamenti maggiori (cioè quelli che richiedono trasfusioni/ricovero/procedure chirurgiche) nei pazienti senza storia di TIA/ictus (ARI 0.8%, NNH 125) ed un aumento maggiore se si considerano anche i pazienti con TIA/ictus (ARI 1.3%, NNH 77) (8) (Allegato 1). La profilassi con **ASA rispetto al placebo** determina un aumento del rischio di sanguinamento maggiore di circa 1.6 volte rispetto ai pazienti con FANV che non assumono nessuna terapia antitrombotica (8-10) (Allegato 2). Una recente metanalisi di dati individuali (11) permette di stimare con maggiore precisione il rischio di sanguinamenti provocati dal **warfarin rispetto all'ASA**: il warfarin determina un aumento del rischio di sanguinamento di circa il 70% rispetto all'ASA (RR 1.7; ARI 0.9%, NNH 111). Se però si stratificano i pazienti secondo l'età emerge che nei pazienti con età uguale o superiore a 75 anni il warfarin conferisce un rischio relativo di sanguinamenti maggiori rispetto all'ASA di 2.13 (ARI 1.7%, NNH 59) e nei pazienti con età inferiore ai 75 anni l'aumento del rischio è inferiore (RR 1.5, ARI 0.6, NNH 166). Nei pazienti con età inferiore a 65 anni e senza fattori di rischio (diabete, ipertensione, TIA/ictus) il rischio di sanguinamenti è molto basso (1%/anno con warfarin, 0.3%/anno con ASA, ARI 0.7%, NNH 143).

Il rischio di sanguinamenti intracranici nei pazienti affetti da FANV e trattati con warfarin è basso (0.3%/anno rispetto a 0.1%/anno nei pazienti trattati con placebo, ARI 0.2%, NNH 500) (9) e quello di sanguinamenti letali è simile (0.4%/anno rispetto a 0.2%/anno nei pazienti trattati con ASA, ARI 0.2% NNH 500) (11) (Tabella 4).

Questi dati provengono da studi randomizzati e controllati, con una selezione accurata dei pazienti, pertanto potrebbero non riflettere la pratica clinica quotidiana. Tuttavia, uno studio osservazionale italiano condotto su 34 centri TAO, ha rilevato una frequenza di sanguinamenti maggiori simile a quella degli studi controllati e randomizzati (12).

Il rischio annuo di emorragie cerebrali aumenta da 0,1% nei controlli a 0,3% nei pazienti trattati con warfarin; parimenti il rischio di sanguinamenti maggiori è circa doppio nei pazienti trattati con warfarin (13-14): il rischio aumenta con l'età e con la presenza di concomitanti condizioni di rischio (12).	LdE Ia, Ib, IIa
Si raccomanda di valutare il rischio emorragico di tutti i pazienti con FANV candidati alla terapia antitrombotica (GdL)	GdR B

Note di buona pratica clinica

!	In pazienti di età superiore a 75 anni il bilancio tra rischio (emorragico) e beneficio (riduzione del rischio di ictus) deve essere attentamente valutato e discusso con il paziente; tale valutazione va ripetuta annualmente in tutti i pazienti. La preferenza del paziente è parimenti importante.
!	Per minimizzare il rischio di emorragia intracranica o altro sanguinamento maggiore da warfarin nei pazienti con FANV è utile mantenere un buon controllo dei valori pressori, rivalutare la compliance del paziente al trattamento, e rivalutare annualmente la presenza di comorbidità associate (es. ulcera peptica, epatopatia, insufficienza renale, ecc), soprattutto nei pazienti di età superiore a 75 anni.

Benefici attesi dall'osservazione di queste raccomandazioni: riduzione dell'incidenza di sanguinamenti maggiori nei pazienti trattati con la TAO.

Indicazioni di monitoraggio e verifica: valutazione dell'appropriatezza dell'uso della TAO tramite disamina di cartella o altro documento clinico.

TABELLA 4

Classi di Rischio	Eventi trombotici/1000 pazienti-anno					Sanguinamenti maggiori/1000 pazienti-anno					
	No Terapia	ASA (*)	Warfarin (**)	No Terapia (\$)	ASA (§§)	TAO (#)	No Terapia (§)	ASA (§§)	TAO (#)	ASA (§§)	TAO (#)
	<75 anni						≥75 anni				
MOLTO ALTO Anamnesi di Ictus/TIA/Embolia sistemica	120	100	50	7	12	18	9	15	32	15	32
ALTO Età ≥ 65 più almeno un FdR ¹	50-80	40-64	20-32	7	12	18	9	15	32	15	32
MODERATO Età < 65 più almeno un FdR ¹ oppure Età > 65 senza FdR ¹	30-50	24-40	12-20	7	12	18	9	15	32	15	32
BASSO Età < 65 no FdR ¹	12	10	5	2	3	10	na	na	na	na	na

¹FdR = ipertensione, diabete, scompenso cardiaco (anamnesi o riduzione della frazione di eiezione di entità moderata/grave), cardiopatia ischemica (scompenso cardiaco e cardiopatia ischemica non consistenti in tutte le LG).

* La frequenza di ictus ischemici durante terapia con ASA è stata calcolata considerando che l'ASA determina una riduzione relativa del rischio di eventi cardioembolici del 20% (9)

** La frequenza di ictus ischemici con warfarin rispetto all'ASA è stata calcolata considerando che il warfarin, rispetto all'ASA, determina una riduzione del rischio del 50% (11)
§ Il numero di sanguinamenti maggiori /1000 pazienti-anno senza terapia è stata calcolata considerando che l'ASA determina un aumento del rischio di sanguinamento del 60% (10)

§§ Numero di sanguinamenti maggiori/1000 pazienti-anno con ASA: nei pazienti con età inferiore a 75 anni l'ASA provoca 12 sanguinamenti maggiori ogni 1000 pazienti trattati; nei pazienti con età superiore o uguale a 75 anni l'ASA provoca 15 sanguinamenti maggiori ogni 1000 pazienti trattati. Nei pazienti con età inferiore a 65 anni e senza fattori di rischio l'ASA provoca 3 sanguinamenti maggiori ogni 1000 pazienti trattati (11)

Numero di sanguinamenti maggiori/1000 pazienti-anno con warfarin : nei pazienti con età inferiore a 75 anni il warfarin provoca 18 sanguinamenti maggiori ogni 1000 pazienti trattati; nei pazienti con età superiore o uguale a 75 anni il warfarin provoca 32 sanguinamenti maggiori ogni 1000 pazienti trattati. Nei pazienti con età inferiore a 65 anni e senza fattori di rischio il warfarin provoca 10 sanguinamenti maggiori ogni 1000 pazienti trattati (11)

Assunzioni:

- Il rischio trombotico non varia sopra i 75 anni
- L'efficacia della terapia è uniforme nei pazienti con età maggiore o minore di 75 anni
- L'efficacia della terapia è uniforme in prevenzione primaria e secondaria

TABELLA 5. BILANCIO RISCHIO/BENEFICIO DELLA PROFILASSI ANTITROMBOTICA

Classi di rischio	BILANCIO TRA EVENTI PROVOCATI – EVENTI EVITATI Eventi / 1000 pazienti-anno	
	<75 anni Warfarin vs ASA	≥75 anni warfarin vs ASA
MOLTO ALTO Anamnesi di Ictus/TIA/Embolia sistemica	-44	-33
ALTO Età ≥65 più almeno un FdR ¹	da - 14 a -26	da -3 a -15
MODERATO Età <65 più almeno un FdR ¹ Oppure Età > 65 senza FdR ¹	da - 6 a -14	da -3 a +5
BASSO Età <65 no FdR ¹	+2	

¹ FdR = Ipertensione, diabete, scompenso cardiaco (anamnesi o riduzione della frazione di elezione di entità moderata/grave)
 se bilancio ha segno - = Eventi evitabili (ictus) > eventi provocati (sanguinamenti maggiori)
 se bilancio ha segno + = Eventi provocati (sanguinamenti maggiori) > eventi evitabili (ictus)

Se non ci sono controindicazioni usare il warfarin

La scelta terapeutica tra ASA e warfarin deve essere individualizzata

La profilassi antitrombotica non è consigliata

7.5 Pazienti a rischio alto e molto alto di ictus

I pazienti compresi in questa categoria hanno un rischio di ictus >5% (vedi [Tabella 1](#)). Il rischio è molto alto nei pazienti con pregresso TIA/ictus/embolia sistemica (12%/anno). Il rischio è alto in presenza di un'età superiore a 65 anni associata ad anamnesi di ipertensione, di diabete mellito, di scompenso cardiaco o di disfunzione ventricolare sinistra moderata/grave (5-8%/anno).

I pazienti con pregresso ictus/TIA hanno un rischio/annuo di ictus molto elevato, che viene ridotto in modo sostanziale dal warfarin: 11.7% nei pazienti non trattati e 5.1% nei trattati con warfarin (ARR= 6.6, NNT= 15) (4). Due altre metanalisi hanno dimostrato delle RRR rispetto al placebo variabili tra il 64 e 68% (NNT= 12) (13, 15) (Allegato 1). Risultati simili sono stati ottenuti in trial randomizzati di prevenzione secondaria (15).	LdE Ia e Ib
Il warfarin dovrebbe essere somministrato come profilassi antitrombotica nei pazienti con FANV e storia di pregresso TIA/ictus/embolia sistemica (SIGN)	GdR A
Nei pazienti con FANV di età > 65 che presentano almeno un'altra condizione di rischio (storia di ipertensione, diabete, scompenso cardiaco o disfunzione ventricolare sinistra, cardiopatia ischemica) il warfarin determina una riduzione relativa del rischio di ictus compresa tra il 59 ed il 70% (NNT= 33 e 37, rispettivamente) (8-9, 16) (Allegato 1)	LdE Ia e Ib
Il warfarin dovrebbe essere somministrato come profilassi antitrombotica nei pazienti con FANV e età > 65 che presentano almeno un'altra condizione di rischio (storia di ipertensione, diabete, scompenso cardiaco o disfunzione ventricolare sinistra, cardiopatia ischemica) (SIGN)	GdR A
Il rischio di ictus è minimo con livelli di INR compresi tra 2.0 e 3.0; parimenti il rischio emorragico incrementa in modo significativo per valori di INR > 3.0 (3-4).	LdE Ia e Ib
Il warfarin dovrebbe essere somministrato in modo da ottenere range di INR compresi tra 2,0-3,0 (valore medio=2,5) (SIGN)	GdR A
Per i pazienti di età > 75 anni (e non in prevenzione secondaria) esistono LG che raccomandano range di INR compresi tra 1,6 - 2,5, per ridurre il rischio emorragico (2).	
L'ASA determina, rispetto a nessuna terapia, una RRR di ictus del 20% circa nei diversi studi (7-8, 13, 15) (Allegato 2). Il warfarin determina, rispetto all'ASA, una RRR di ictus variabile tra il 46% ed il 65% (8-9, 11) (Allegato 3) ed è significativamente più efficace dell'ASA nella prevenzione secondaria (4, 9, 11, 15). L'ASA si è dimostrato efficace nella maggior parte dei trial al dosaggio di 325 mg (15, 17-19).	LdE Ia e Ib
Se il warfarin non è utilizzabile per la presenza di controindicazioni o elevato rischio emorragico o non volontà del malato, dovrebbe essere utilizzato l'ASA, quale alternativa più sicura, ma meno efficace, al dosaggio di 325 mg* (SIGN)	GdR A
*Ai fini pratici il GdL ritiene possa considerarsi equivalente il dosaggio di 300 mg/die.	
L'associazione di ASA e warfarin a basse dosi fisse (INR 1.2-1.5) non si è dimostrata più efficace dell' ASA da solo (18-19)	LdE Ia
L'associazione di ASA e warfarin a basse dosi fisse non è raccomandabile (ACCP)	GdR A

Benefici attesi dall'osservazione di queste raccomandazioni: ottimizzazione dell'uso della TAO nei pazienti ad alto rischio con FANV, con riduzione dell'incidenza di ictus ischemici (spesso invalidanti).

Indicazioni di monitoraggio e verifica: valutazione dell'appropriatezza dell'uso della TAO tramite disamina di cartella o altro documento clinico.

7.6 Pazienti a rischio basso di ictus

I pazienti con FANV a basso rischio di ictus sono quelli che non presentano condizioni patologiche associate alla FA e hanno un'età inferiore a 65 anni; in questi soggetti il rischio annuo di ictus è pari a 1-2% (Tabella 1). L'ASA e il warfarin non modificano in modo rilevante il rischio cardioembolico (Tabella 3), mentre comportano un incremento del rischio emorragico (Tabelle 4-5, Allegato 4). Pertanto il GdL ha scelto di adottare la raccomandazione di SIGN e di discostarsi da quelle dell'ACCP e diell'ACC/AHA/ESC che consigliano la terapia con ASA in questo gruppo di pazienti.

Meta-analisi di studi randomizzati controllati che includevano pazienti in prevenzione primaria hanno dimostrato che i pazienti a basso rischio di ictus ($\leq 2\%$ /anno) non richiedono profilassi antitrombotica, a meno che non siano presenti altre patologie (cardiopatía ischemica o arteriopatia periferica) che necessitano di trattamento con ASA (3-4, 14, 20)	LdE la e IB
Nei pazienti con FANV e basso rischio di ictus non è indicata alcuna profilassi antitrombotica, a meno che l'ASA sia necessario per la presenza di altre condizioni (SIGN).	GdR A

Note di buona pratica clinica



I pazienti a basso rischio di ictus sono coloro il cui rischio cardioembolico maggiormente deve essere rivalutato nel tempo, per la possibile comparsa di fattori di rischio prima non esistenti.

Benefici attesi dall'osservazione di queste raccomandazioni: evitare l'uso improprio della TAO o dell'ASA nei pazienti a basso rischio con FANV.

Indicazioni di monitoraggio e verifica: valutazione dell'appropriatezza dell'uso della TAO o dell'ASA tramite disamina di cartella o altro documento clinico.

7.7 Pazienti a rischio moderato di ictus

I pazienti che non hanno le caratteristiche cliniche dei gruppi a rischio alto/molto alto e basso hanno un rischio di ictus del 3-5%/anno. Il loro rischio cardioembolico non è così elevato da richiedere chiaramente il warfarin, né così basso da non avere indicazione al trattamento anticoagulante. Essi vengono pertanto definiti a rischio moderato. In questi casi la scelta del tipo di trattamento (warfarin vs ASA) è molto difficile ed i dati della letteratura (Allegati 1-3) non sono dirimenti nell'orientare la scelta. Diventa importante, in questi casi, individualizzare il trattamento, tenendo presente il rischio emorragico e le preferenze del paziente (Tabelle 4-5, Allegato 4).

IL GdL fa riferimento alla raccomandazione dell'ACCP che sottolinea l'importanza di valutare ogni singolo caso. In particolare la presenza di più di un fattore di rischio ha un effetto additivo che rende il paziente a rischio più elevato (3). Inoltre l'età è un fattore di rischio indipendente che emerge da tutte le meta-analisi (AFI [4], SPAF [21]); le LG ACCP e ACC/AHA/ESC, a differenza delle LG SIGN, identificano i pazienti con età ≥ 75 anni come pazienti a rischio alto (con indicazione alla TAO), anche in assenza di altri fattori di rischio. La stima dei dati più recenti della letteratura, d'altra parte, ha messo in evidenza l'elevato rischio emorragico proprio di questi soggetti più anziani (vedi Tabelle 4-5, Allegato 4). Per sottolineare l'importanza di questi aspetti il GdL ha deciso pertanto di inserire una norma di buona pratica clinica.

Alcuni pazienti hanno un rischio di eventi cardioembolici che è intermedio rispetto alle categorie a rischio elevato e basso; il beneficio del warfarin rispetto all'ASA in questi soggetti è meno chiaro (3-4, 21).	LdE Ia
--	-------------------

Il rapporto rischio/beneficio della profilassi antitrombotica nei pazienti a rischio moderato è meno evidente che nelle classi a rischio alto/molto alto. La decisione di utilizzare l'ASA o la TAO va pertanto presa considerando le preferenze del paziente ed il rischio di sanguinamento del singolo caso (GdL).	GdR A
---	------------------

Note di buona pratica clinica



La coesistenza di più fattori di rischio o un'età superiore a 75 anni verosimilmente aumentano il rischio di ictus ma anche quello emorragico. In particolare i pazienti di età > 75 anni dovrebbero essere adeguatamente informati sul rapporto rischio/beneficio dei vari farmaci, comprendendo anche l'assenza di trattamento antitrombotico.

7.8 FANV ricorrente e flutter atriale

Il rischio di ictus nella FANV ricorrente è simile a quello della forma cronica di aritmia. Nello studio SPAF la frequenza di ictus/anno è stata del 3,3% per la forma permanente e 3,2% per la forma ricorrente (22). Il documento ACC/AHA/ESC raccomanda il trattamento antitrombotico nella FANV indipendentemente dalla forma di manifestazione. Il documento SIGN segnala che il rischio di ictus è simile nella forma cronica e nella forma parossistica ricorrente di FA, citando lo studio AFI (4), ma tale affermazione non è poi corredata da una specifica raccomandazione.

È esperienza comune che alcuni pazienti non avvertono l'insorgenza dell'aritmia ed il riscontro di questa è quindi casuale. Dopo l'eventuale ripristino del ritmo sinusale (spontaneo o indotto) può non essere sufficiente lo sporadico controllo clinico o elettrocardiografico, anche se con registrazione Holter, per escludere del tutto che si possano essere verificati episodi parossistici ricorrenti di aritmia.

Il rischio di ictus nella FANV ricorrente è simile a quello della forma cronica di aritmia (4, 22).	LdE IIa
---	--------------------

La scelta della profilassi antitrombotica della FANV deve seguire gli stessi criteri, indipendentemente dal fatto che essa sia cronica o ricorrente (ACC/AHA/ESC)	GdR B
--	------------------

Note di buona pratica clinica



Se al primo riscontro il paziente non ha percezione dell'aritmia, considerare la possibilità che l'episodio non sia il primo e che, dopo l'eventuale ripristino del ritmo, possano verificarsene altri.

Il rischio assoluto di ictus nei pazienti con flutter atriale è simile a quello dei pazienti con FANV (23).	LdE III
---	--------------------

Si raccomanda di considerare la TAO nel flutter atriale nello stesso modo della FANV (ACC/AHA/ESC)	GdR B
---	------------------

7.9 FANV e tireotossicosi

È attualmente controverso il fatto che i pazienti con FANV e tireotossicosi siano ad incrementato rischio di eventi cardioembolici (2).

Non esistono trials che specificamente si siano occupati di gruppi di pazienti con tireotossicosi. Il documento SIGN propone di trattare i pazienti con FANV e ipertiroidismo allo stesso modo dei pazienti con protesi valvolare cardiaca, trombi intracardiaci o tromboembolie periferiche (GdR C). Le LG ACC/AHA/ESC definiscono che il paziente con FA in corso di tireotossicosi sia da considerare ad alto rischio e quindi da trattare fino al raggiungimento dello stato di eutiroidismo ed alla correzione dello scompenso cardiaco che spesso si associa. Il GdL condivide la raccomandazione fornita dal documento ACC/AHA/ESC che suggerisce l'uso della TAO nel paziente con FA associata a tireotossicosi, come raccomandato per i pazienti con FA ed altri fattori di rischio per ictus (2).

È attualmente controverso il fatto che i pazienti con FANV e tireotossicosi siano ad incrementato rischio di eventi cardioembolici.	LdE IV
Nei pazienti con FA associata a tireotossicosi, è raccomandato l'uso della TAO per prevenire il tromboembolismo, come raccomandato per i pazienti con FA ed altri fattori di rischio per ictus. Una volta ripristinato l'eutiroidismo, l'uso della TAO deve seguire gli stessi criteri usati nei pazienti senza ipertiroidismo (ACC/AHA/ESC)	GdR C

7.10 Terapia anticoagulante e episodio cerebrale acuto

La terapia anticoagulante nell'ictus acuto aumenta il rischio di trasformazione emorragica per la riperfusione vasale conseguente alla lisi dell'embolo nell'ictus acuto. È pertanto critica la tempistica di introduzione del warfarin in fase acuta. Esistendo in questa azienda delle LG mirate al trattamento dell'ictus ischemico in fase acuta, si riporta la raccomandazione ivi contenuta (derivante dalle LG italiane SPREAD) e si rimanda al documento stesso per una trattazione più dettagliata dell'argomento (LG sull'ictus ischemico; settembre 2002).

Nei pazienti con ictus cardioembolico da FANV è indicata la terapia anti-coagulante orale, precocemente (dopo 48 ore), qualora una TC abbia documentato una lesione minore del 30% dell'emisfero colpito senza trasformazione emorragica in forma di ematoma (SPREAD)	GdR C
--	----------

8.1 Terapia antitrombotica e cardioversione in elezione

FA DI DURATA > 48 ORE.

Nei casi in cui vi è l'indicazione alla cardioversione elettrica o farmacologica (in particolare primo episodio di FA, pazienti sintomatici, giovani con cuori strutturalmente normali, ecc.), bisogna considerare il rischio cardioembolico che la cardioversione comporta.

Il maggior numero degli eventi cardioembolici dopo cardioversione nel paziente non scoagulato si verifica entro 72 ore dalla procedura e si presume che questi eventi siano la conseguenza di trombi presenti nell'atrio sinistro al momento della cardioversione (3, 24-25). La maggior parte dei dati esistenti si riferiscono alla cardioversione elettrica, mentre sono molto limitati quelli relativi alla cardioversione farmacologica o spontanea.

Note di buona pratica clinica



In mancanza di dati specifici, sembra prudente estendere le sotto riportate raccomandazioni a tutti i tipi di cardioversione (elettrica, farmacologica e spontanea).

Mancano studi randomizzati circa la durata del periodo di scoagulazione pre-cardioversione; è stato dimostrata tramite ecocardiogramma transesofageo la risoluzione dei trombi atriali dopo circa 4 settimane di terapia anticoagulante nella maggior parte dei soggetti (26). Le diverse LG raccomandano 3 settimane di TAO pre-cardioversione (1-3); in considerazione dei sopracitati dati della letteratura, il GdL sceglie di estendere a 4 settimane il periodo di scoagulazione raccomandato pre-cardioversione, in modo da offrire la massima sicurezza al paziente.

Il periodo immediatamente dopo il ripristino del ritmo sinusale, ottenuto con cardioversione elettrica o con farmaci, oppure avvenuto spontaneamente, si associa ad un incrementato rischio di formazione di trombi. Tale fenomeno è dovuto sia alla depressione della contrattilità atriale dopo la cardioversione (stunning atriale) della durata di alcune settimane (in genere in relazione alla durata della FA, di solito almeno 4 settimane), sia alla possibile ricorrenza precoce dell'aritmia (27-29). Pertanto al momento le varie LG raccomandano di protrarre la scoagulazione per almeno 4 settimane dopo la cardioversione.

La cardioversione comporta un rischio moderato di eventi embolici nei pazienti con FA persistente per più di 48 ore; la TAO eseguita prima della cardioversione nei pazienti con FA riduce il rischio di tromboembolia manifesta dal 5-7% a 0.8-2% (1, 3, 24).	LdE III
Se la FA persiste per più di 48 ore, il paziente deve essere scoagulato continuamente con il warfarin per quattro settimane prima della cardioversione (INR 2.0 - 3.0), per ridurre il rischio cardioembolico (SIGN)	GdR B
Il periodo immediatamente dopo la cardioversione comporta un incrementato rischio di formazione di trombi (27-29).	LdE III
Dopo la cardioversione, il paziente deve essere scoagulato continuamente per almeno 4 settimane per ridurre il rischio cardioembolico (SIGN)	GdR B

Due recentissimi studi pubblicati sul New England Journal of Medicine, che confrontavano gli effetti a lungo termine del trattamento della FA con ripristino del ritmo e successivo mantenimento con antiaritmici, rispetto al solo controllo della frequenza ventricolare, hanno evidenziato, come risultato che non rientrava negli obiettivi dello studio, che anche nei pazienti riportati in ritmo sinusale il rischio di ictus ischemico sia aumentato al momento della sospensione della TAO nei pazienti ad alto rischio, per età e co-morbidità (30-31). È ipotizzabile che episodi di FA parossistica asintomatica si verificano nei pazienti sottoposti a cardioversione, episodi molto brevi o asintomatici, e che questi siano responsabili degli ictus segnalati (32). Sono necessari ulteriori dati in proposito; nel frattempo il GdL sceglie di adottare la seguente considerazione tratta dalle LG ACCP.

Note di buona pratica clinica



Potrebbe essere indicata una scoagulazione protratta dopo la cardioversione (oltre le 4 settimane) per quei pazienti che presentano un alto rischio di ictus o sono ad alto rischio di recidiva di FA (atrio sinistro dilatato; disfunzione ventricolare sinistra significativa).

Uso dell'ecocardiogramma transesofageo.

In alcune situazioni, l'alternativa a 4 settimane di scoagulazione continuativa pre-cardioversione nei pazienti con FA di durata > 48 ore o sconosciuta, può essere l'utilizzo dell'ecocardiogramma transesofageo, che permette di identificare con grande accuratezza i trombi localizzati a livello dell'atrio sinistro (in particolare nell'auricola) (33), e quindi consente una immediata cardioversione nei pazienti che non presentano trombi (34). L'assenza di trombi dimostrabili tuttavia non preclude il tromboembolismo dopo la cardioversione se il paziente non riceve adeguata scoagulazione. Per ridurre il rischio della formazione di nuovi trombi nel periodo peri- e post-cardioversione, bisogna quindi scoagulare comunque il paziente con eparina, durante la procedura, e con warfarin, successivamente (vedi sotto).

I dati della letteratura che supportano questo tipo di approccio alternativo alla FA di durata > 48 ore non sono tutti concordi (35-37) e allo studio più importante (ACUTE) che supporta questa procedura (38) sono stati riscontrati alcuni limiti (39-41).

I limiti della procedura che comprendono il disagio per il paziente, le rare complicanze legate all'esame, l'impossibilità delle unità operative che la eseguono in questa azienda di coprire tutte le possibili richieste, nonché i costi della procedura stessa, fanno sì che tale approccio sia attuabile nella nostra struttura in una minoranza di pazienti. È quindi opinione del GdL che l'utilizzo di questo approccio alternativo alla FA di durata > 48 ore sia riservata a casi particolari (es. se più difficile o controindicato effettuare la scoagulazione pre-cardioversione, necessità di ripristinare precocemente il ritmo sinusale, ecc.).

La cardioversione precoce, nei pazienti con ecocardiogramma transesofageo negativo per trombi è associata a percentuali di tromboembolia sovrapponibili a quelle della terapia standard (28, 33-34, 38).	LdE III
I pazienti in FA persistente da più di 48 ore, possono essere sottoposti a ecocardiogramma transesofageo (e eparina) e, in assenza di trombi, a immediata cardioversione Dopo la cardioversione, bisogna protrarre la scoagulazione per almeno 4 settimane per ridurre il rischio cardioembolico (ACCP)	GdR B

Note di buona pratica clinica

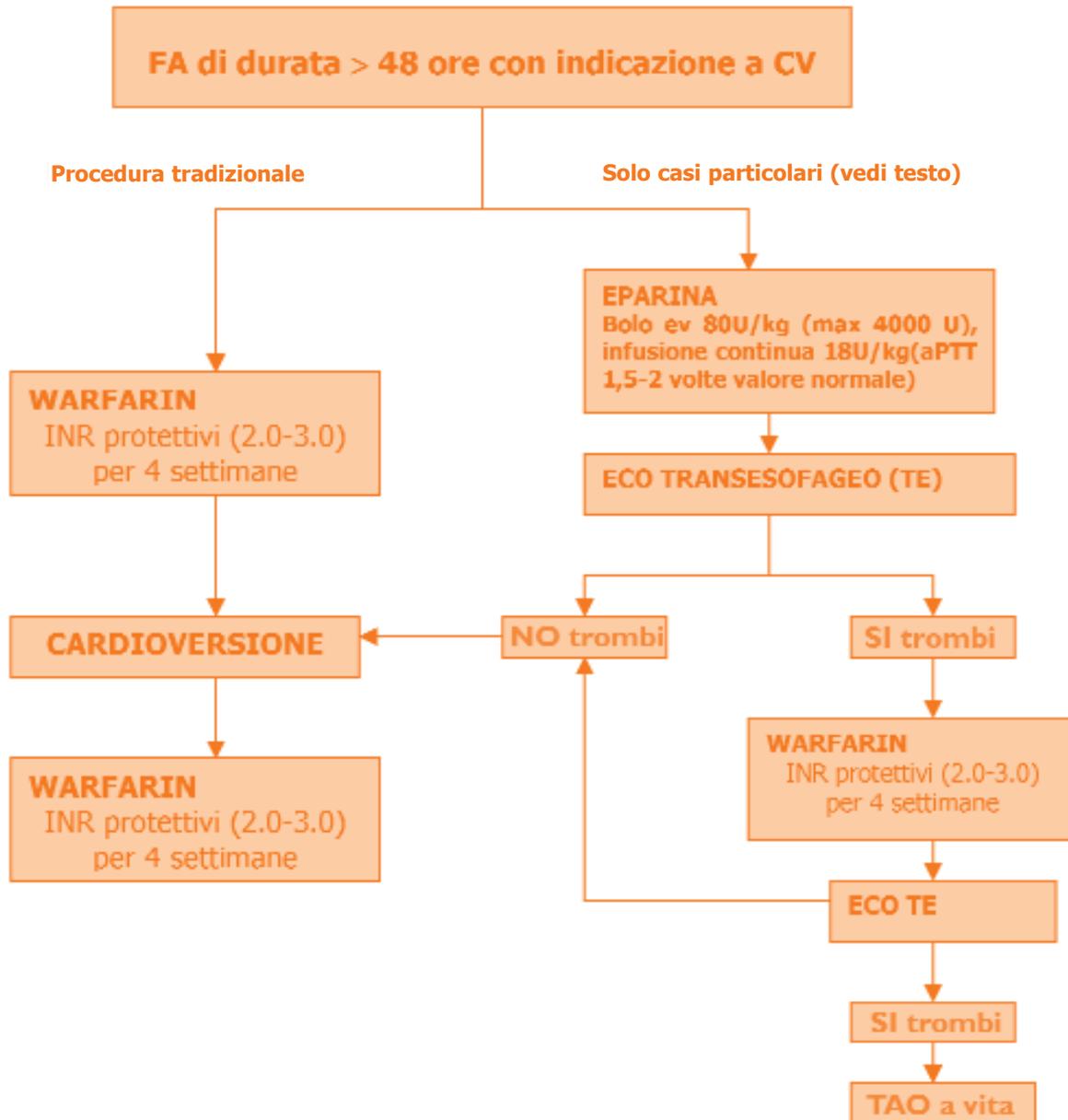


L'utilizzo della cardioversione precoce guidata da ecocardiogramma transeesofageo nella FA di durata > 48 ore va riservata a casi particolari (es. più difficile o controindicato effettuare la coagulazione pre-cardioversione, necessità di ripristinare prima il ritmo sinusale, ecc.).

In presenza di un trombo all'ecocardiogramma transesofageo (vedi successivo algoritmo) l'approccio terapeutico rimane controverso; in assenza di dati randomizzati è preferibile garantire la massima sicurezza al paziente e, scoagulare per 4 settimane continuative con il warfarin il paziente (39, 42) o, in caso di ulteriore persistenza di trombo, per tutta la vita (39, 43)

Si propone di seguito un diagramma di approccio al paziente con FA di durata >48 ore nel quale è stata posta indicazione alla cardioversione che prevede anche l'impiego dell'ecocardiogramma transesofageo.

8. TERAPIA ANTITROMBOTICA E CARDIOVERSIONE



FA DI DURATA < 48 ORE.

Nei pazienti con FA di durata < 48 ore, il rischio cardioembolico sembra basso (44), per cui non è richiesta la scoagulazione protratta prima della procedura o il ricorso all'ecocardiogramma transesofageo. Nondimeno, è prudente usare l'eparina al momento della cardioversione, e scoagulare il paziente per 4 settimane dopo la cardioversione. Quest'ultima raccomandazione è tratta dalla LG ACCP, ed è in disaccordo con il documento SIGN (nessun trattamento con warfarin, se la cardioversione è stata efficace; GdR C) e ACC/AHA/ESC (scoagulazione opzionale, in base al rischio del paziente; GdR C). Il GdL alla luce delle segnalazioni in letteratura della presenza di trombi documentati all'ecocardiogramma transesofageo e dell'esistenza del fenomeno dello stunning atriale anche nei pazienti con FA di durata inferiore alle 48 ore, e della segnalazione di complicanze emboliche nei pazienti con ecocardiogramma transesofageo negativo non scoagulati dopo la cardioversione, propone le seguenti raccomandazioni (45-46).

Sebbene i dati siano limitati, il rischio embolico nei pazienti con FA < 48 ore sembra basso (44)	LdE IV
---	-------------------

I pazienti in FA esistente da meno di 48 ore, possono essere sottoposti a immediata cardioversione (ACCP)	GdR C
--	------------------

Note di buona pratica clinica

!

È prudente, dato che non si può del tutto escludere la presenza di trombi in questi pazienti ed è comunque presente il fenomeno dello stunning atriale, usare l'eparina al momento della cardioversione, e dopo, scoagulare il paziente continuativamente con il warfarin (INR 2.0 - 3.0) per 4 settimane.

È utile, inoltre, eseguire l'ecocardiogramma transesofageo o posticipare la cardioversione dopo 4 settimane di warfarin in quei pazienti a rischio molto elevato di embolismo (precedenti eventi embolici, grave disfunzione sistolica del ventricolo sinistro, altri fattori di rischio).

8.2 Terapia antitrombotica e cardioversione in emergenza

FA DI DURATA > 48 ORE.

In presenza di FA di durata > 48 ore, anche se l'aritmia determina segni di instabilità emodinamica (vedi sotto), in considerazione dell'elevato rischio embolico non è prudente procedere a cardioversione in emergenza (elettrica o farmacologica), ma bisogna limitarsi a rallentare la frequenza ventricolare ed iniziare la profilassi antiembolica.

FA DI DURATA < 48 ORE.

La cardioversione di emergenza viene attuata per terminare una FA acuta ad alta penetranza che determina angina, scompenso cardiaco, ipotensione, sincope, ecc, o in pazienti in cui la rapida frequenza ventricolare potrebbe comportare un rapido deterioramento clinico o in presenza di V.P.V. Analogamente a quanto detto nel paragrafo precedente (cardioversione in elezione) la terapia eparinica al momento della cardioversione può essere utile per prevenire la formazione di trombi, dovuta alla depressione della contrattilità atriale peri-cardioversione (3). Poiché dopo la cardioversione, vi è comunque un incrementato rischio di formazione di trombi, bisogna sottoporre il paziente a scoagulazione con warfarin per almeno 4 settimane (27-29).

Se la FA ad insorgenza acuta determina instabilità emodinamica (angina, infarto, shock, scompenso cardiaco, ecc.), bisogna eseguire immediatamente la cardioversione (3)	LdE IV
I pazienti con FA acuta, emodinamicamente instabili, devono essere sottoposti ad immediata cardioversione, con la somministrazione concomitante di eparina, e, successiva di warfarin (INR 2.0-3.0) per 4 settimane (ACC/AHA/ESC)	GdR C

Riportiamo di seguito i dosaggi dell'eparina nelle condizioni che ne prevedono l'uso (vedi sopra) come proposto dal documento ACC/AHA/ESC.

Somministrare l'eparina come bolo endovenoso iniziale, seguito da infusione continua, aggiustando la dose in modo da determinare un valore di APTT (tempo di attivazione parziale della tromboplastina) pari a 1,5-2 volte il valore di riferimento normale (ACC/AHA/ESC)	GdR C
Solo dati limitati supportano al momento l'utilizzo dell'eparina a basso peso molecolare sottocute (ACC/AHA/ESC)	GdR C

9.1 Interferenze/precauzioni

Il warfarin (*Coumadin*) è l'anticoagulante orale di scelta, che agisce antagonizzando l'effetto della vitamina K, determinando una ridotta produzione epatica di fattori attivi della coagulazione (II, VII, IX, X) e quindi un prolungamento del tempo di protrombina e dell'INR. Sono necessarie 48-72 ore perché il pieno effetto terapeutico venga raggiunto. In Italia esiste in commercio anche l'acenocumarolo (*Sintrom*), che però ha una finestra terapeutica più limitata.

Note di buona pratica clinica

!

Si deve valutare con particolare attenzione:

- la storia clinica;
- la compliance;
- la storia farmacologica. Molti farmaci interferiscono con la farmacocinetica e il rischio di sanguinamento del warfarin, la maggior parte incrementando, alcuni riducendo l'effetto anti-coagulante (**Allegato 5**). La terapia domiciliare del paziente dovrebbe, se possibile, essere semplificata, i farmaci a rischio di interagire cambiati con altri non interferenti, e l'ASA o gli altri antinfiammatori non steroidei sospesi (se non altrimenti indicati in associazione).

Note di buona pratica clinica

!

Prima dell'inizio del trattamento **devono** essere eseguiti i seguenti esami ematochimici:

INR, APTT
Emocromocitometrico
Creatinina
AST, ALT, GGT

Le complicanze non emorragiche della TAO sono poco frequenti e non gravi: reazioni da ipersensibilità, eritemi cutanei, alopecia, anoressia, diarrea. Molto più rare, ma gravi sono: la necrosi cutanea (da trombosi delle venule del tessuto adiposo, in pazienti con deficit di proteina C o S) e la "purple toes syndrome" (lesioni purpuriche delle dita dei piedi e nefropatia, da microembolizzazione colesterinica) (47).

9.2 Informazione del paziente

La terapia anticoagulante nei pazienti con FANV va attuata tutta la vita, in assenza di eventi intercorrenti che costituiscano controindicazioni al suo utilizzo. Si tratta di un trattamento oneroso per il paziente, che ne modifica in modo rilevante la qualità di vita (48-49).

Note di buona pratica clinica

!

Prima di intraprendere il trattamento è raccomandabile prospettare chiaramente al paziente l'entità dei benefici (riduzione del rischio di ictus), l'entità dei rischi (emorragia cerebrale e altri sanguinamenti maggiori) e l'onere che la TAO comporta (monitoraggio).

Viene qui presentato un foglio esplicativo da sottoporre al paziente che rappresenta un esempio pratico e semplice di come fornire informazioni su argomenti difficili da spiegare (50) (**Allegato 6**).

9.3 Dosi del warfarin e monitoraggio dell'INR

Note di buona pratica clinica



La dose di warfarin iniziale consigliabile è 5 mg, perché si raggiunge il range di INR in tempo sovrapponibile ai 10 mg e si riduce il rischio di valori di INR al di sopra del range (51).

Note di buona pratica clinica



La dose iniziale dovrebbe essere più bassa in presenza di condizioni di aumentata sensibilità al warfarin (età > 65 anni, basso peso corporeo, nutrizione parenterale, farmaci che aumentano la sensibilità al warfarin, scompenso cardiaco, epatopatia, INR basale aumentato).

Note di buona pratica clinica



Il target terapeutico dell'INR, appropriato per il singolo paziente, dovrebbe essere segnalato sul documento clinico rilasciato alla dimissione, insieme alle indicazioni di come e dove eseguire il monitoraggio dell' INR e della TAO. Parimenti andrebbe sempre indicato sulla cartella clinica la dose di warfarin somministrata quotidianamente e, quando misurati, i valori dell'INR con la data della misurazione.

Si propone di rilasciare al paziente al momento della dimissione un foglio informativo su come assumere il farmaco, sulla utilità di eseguire i controlli, sulla necessità di consultare il medico in caso di condizioni intercorrenti che aumentino il rischio di sanguinamento, o in caso di assunzione di altri farmaci (Allegato 7).

Note di buona pratica clinica



E' raccomandabile contattare il medico di medicina generale al momento della dimissione del paziente che inizia la TAO, con lo scopo di verificare ulteriormente la fattibilità del trattamento e concordare la gestione domiciliare del paziente.

Il controllo giornaliero dell'INR in ospedale all'inizio del trattamento non è strettamente necessario. I primi tre mesi di terapia (12) e le oscillazioni dell'INR (52) sono predittori indipendenti di sanguinamento

Note di buona pratica clinica



Si consiglia di monitorare l'INR ogni 4 settimane nei pazienti stabili. Una frequenza di controlli maggiore è consigliabile nei primi 3 mesi di terapia, se il paziente è instabile, se è anziano (>75 anni), si verificano patologie intercorrenti o procedure invasive, se vengono aggiunti altri farmaci in terapia.

9.4 Gestione del paziente in TAO

Viene riportata in letteratura una percentuale inferiore di eventi avversi nei pazienti seguiti dai centri dedicati al trattamento anticoagulante orale (centri TAO) (53-54); sono tuttavia necessari ulteriori studi in merito, per i limiti della ricerca esistente sull'argomento (55-56).

È stata dimostrata nella gestione della TAO la superiorità di programmi computerizzati gestiti da personale medico esperto rispetto all'approccio medico convenzionale (57-58).

Note di buona pratica clinica



Il monitoraggio a lungo termine della TAO può essere svolto:

- dai centri ematologici deputati alla gestione della TAO (centri TAO);
- dal medico di medicina generale addestrato alla procedura.

Note di buona pratica clinica



È indispensabile che:

- venga utilizzato come parametro di monitoraggio l'INR;
- venga mantenuta traccia dei valori di INR e dei dosaggi di warfarin utilizzati;
- sia attuato un sistema agevole di contatto e rivalutazione del paziente (via preferenziale affinché il medico abbia rapidamente il dato dell'INR e possa comunicare al paziente gli eventuali necessari aggiustamenti posologici);
- i dosaggi dell'INR vengano eseguiti preferenzialmente sempre nello stesso laboratorio.

Si allega per informazione l'elenco dei centri TAO regionali ([Allegato 8](#)).

Esistono molte segnalazioni dell'efficacia dell'auto-monitoraggio dell'INR tramite dispositivi portatili (attualmente in Piemonte poco diffusi) (59-62); i maggiori svantaggi sono rappresentati da 1) minore precisione della misurazione (soprattutto per valori estremi di INR), 2) elevati costi attuali dei dispositivi.

Il GdL condivide la raccomandazione di ACCP di riservarne l'utilizzo ai soggetti più motivati e collaboranti, dopo adeguato addestramento (3).

9.5 Gestione degli INR non terapeutici

A completamento della breve trattazione relativa alla gestione della TAO, per la quale si rimanda a trattazione più estensiva (47, 63-64), si accenna molto brevemente alle modalità per antagonizzare l'effetto anticoagulante della TAO (Tabella 6). Si propongono inoltre le raccomandazioni pubblicate su Chest 2001 per l'approccio al paziente con INR non terapeutici (Tabella 7) (63).

Quando è necessario antagonizzare rapidamente l'effetto anticoagulante della TAO si possono scegliere due strategie:

- 1) ripristino pressoché immediato (poche ore) di INR normali;
- 2) ripristino più lento (3-4 giorni).

Nel primo caso, è necessario sospendere la TAO e somministrare vitamina K: alcuni trials hanno dimostrato l'efficacia di basse dosi di vitamina K per os (1- 2,5 mg) nei pazienti con INR compresi tra 4,0 e 9,0 (64-66); sono necessarie dosi più elevate (5 mg) in presenza di INR più alti (63). Tali dosi consentono di evitare la resistenza al warfarin, successivamente re-introdotta (alte dosi di vitamina K possono determinare resistenza al warfarin anche per 7 giorni) (63).

Per una correzione immediata dei valori di INR possono essere utilizzati i concentrati di fattore IX e fattore VII (Tabella 6).

Nel secondo caso è sufficiente sospendere la TAO: l'INR rientra in range in 2-4 giorni.

In entrambi i casi, se è comunque indicato un certo livello di scoagulazione (es. pazienti in FA in attesa di intervento chirurgico), si inizia subito la profilassi con eparina (63): circa 1 ora dopo la vitamina K nel primo caso, e al primo giorno di sospensione della TAO nel secondo caso.

Nella Tabella 6 si illustrano le strategie da adottare in caso di evento emorragico durante TAO (con INR in range o fuori range).

Quando si riscontra incidentalmente un INR fuori dal range prescelto, si consiglia di:

- 1) rassicurare il paziente (è rarissimo un sanguinamento spontaneo con INR < 9);
- 2) seguire le procedure terapeutiche della Tabella 7.

Note di buona pratica clinica



Tutti i pazienti che presentano INR superiori ai range terapeutici devono essere poi monitorati più frequentemente; è importante rieducarli su vari argomenti (farmaci interferenti; cosa fare in caso di sanguinamento; come e dove eseguire il monitoraggio dell'INR, ecc.).

TABELLA 6. STRATEGIE PER ANTAGONIZZARE L'EFFETTO ANTICOAGULANTE DEL WARFARIN NEL PAZIENTE CHE SANGUINA

A	Sanguinamenti pericolosi per la vita (es. intracranico o gastrointestinale)
1	Sospendere il warfarin
2	Vitamina K [*] ev (5 mg, ripetibile, se necessario)
3	Concentrati di complesso protrombinico (50 IU/kg peso corporeo) + fattore VII (50 UI/kg peso) (<i>se disponibili</i>) o plasma fresco congelato (15 ml/kg peso corporeo – circa 1 L per adulto -)
B	Sanguinamenti meno gravi (es. ematuria o epistassi)
1	Sospendere il warfarin per 1-2 giorni
2	Somministrare vitamina K (0,5-2 mg ev o 5-10 mg os)

*Vitamina K (KONAKION) disponibile in commercio:

fiale da 10 mg

confetti da 10 mg

gocce 1 gtt = 1 mg

Disponibili in Italia:

Concentrati di complesso protrombinico (UMAN-COMPLEX, PROTHROMPLEX)

Concentrati di fattore VII (PROVERTINUM)

TABELLA 7. CORREZIONE DEI VALORI DI INR SUPERIORI AL RANGE TERAPEUTICO*

SITUAZIONE	APPROCCIO TERAPEUTICO
<i>INR > range terapeutico, ma < 5,0 No sanguinamento significativo</i>	Ridurre o sospendere il warfarin; riprendere il warfarin a dosaggio più basso quando l'INR è nuovamente in range. Per valori di INR solo lievemente superiori al range non è necessaria nessuna riduzione di dosaggio (GdR C)
<i>INR >5,0 e <9,0 No sanguinamento significativo</i>	Sospendere warfarin per 1 o 2 giorni, monitorare l'INR più frequentemente e riprendere il warfarin a dosaggio più basso quando l'INR è nuovamente in range (GdR C)
<i>INR >5,0 e <9,0 Incrementato rischio di sanguinamento</i>	Sospendere il warfarin e somministrare vitamina K ₁ (1-2,5 mg per os) (GdR C)
<i>INR >5,0 e <9,0 Necessità di intervento chirurgico urgente</i>	Somministrare vitamina K ₁ (2-4 mg per os) per ottenere una riduzione dell'INR in 24 ore; se l'INR persiste elevato somministrare una dose addizionale di vitamina K ₁ (1-2 mg per os) (GdR C)
<i>INR >9,0 No sanguinamento significativo</i>	Sospendere warfarin e somministrare dosi maggiori di vitamina K ₁ (3-5 mg per os), per ottenere una riduzione dell'INR in 24-48 ore; monitorizzare l'INR più frequentemente e somministrare dosi addizionali di vitamina K ₁ se necessario. Riprendere il warfarin a dosaggio più basso quando l'INR è nuovamente in range (GdR C)

* Ansell J, et al: Managing oral anticoagulant therapy. Chest 2001; 119: 22S-38S

10. Bibliografia

1. Scottish Intercollegiate Guidelines Network: Antithrombotic therapy. A national clinical guideline. SIGN Publication No 36, Edinburgh 1999.
2. American College of Cardiology/American Heart Association/European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines and Policy Conferences : ACC/AHA/ESC guidelines for the management of patients with atrial fibrillation. *European Heart Journal* 2001;22:1852-1923
3. Albers GW, Dalen JE, Laupacis A, Manning WJ, Petersen P, Singer DE : Antithrombotic therapy in atrial fibrillation. *Chest* 2001;119:194S-206S
4. Atrial Fibrillation Investigators: Risk factors for stroke and efficacy of antithrombotic therapy in atrial fibrillation. Analysis of pooled data from five randomized controlled trials. *Arch Intern Med* 1994;154:1449-1457
5. Pearce LA, Hart RG, Halperin JL: Assessment of three schemes for stratifying stroke risk in patients with non-valvular atrial fibrillation. *Am J Med* 2000;109:45-51
6. Van Walraven C, Hart RG, Wells GA, Petersen P, Koudstaal PJ, Gullov AL, Hellemons BSP, Koefed BG, Laupacis A: A clinical prediction rule to identify patients with atrial fibrillation and a lower risk for stroke while taking aspirin. *Arch Intern Med* 2003; 163: 936-943
7. Morocutti C, Amabile G, Fattaposta F, et al: Indobufen versus warfarin in the secondary prevention of major vascular events in nonrheumatic atrial fibrillation: SIFA (Studio Italiano Fibrillazione Atriale) Investigators. *Stroke* 1997; 28: 1015-1021
8. Segal JB, McNamara RL, Miller MR, Powe NR, Goodman SN, Robinson KA, Bass EB: Anticoagulants or antiplatelet therapy for non-rheumatic atrial fibrillation and flutter. *Cochrane Library* 2002;CD001938
9. Hart RG, Benavente O, McBride R, Pearce LA: Antithrombotic therapy to prevent stroke in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis. *Ann Intern Med* 1999;131:492-501
10. Antithrombotic Trialists' Collaboration: Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *BMJ* 2002; 324: 71-86
11. Van Walraven C, Hart RG, Singer DE, Laupacis A, Connolly S, Petersen P, Koudstaal PJ, Chang Y, Hellemons B : Oral anticoagulants vs aspirin in nonvalvular atrial fibrillation. An individual patient meta-analysis. *JAMA* 2002;288:2441-2448
12. Palareti G, Leali N, Coccheri S, Poggi M, Manotti C, D'Angelo A, Pengo V, Erba N, Moia M, Ciavarella N, Devoto G, Berrettini M, Musolesi S, on the behalf of the Italian Study on Complications of Oral Anticoagulant Therapy: Bleeding complications of oral anticoagulant treatment: an inception-cohort, prospective collaborative study (ISCOAT). *Lancet* 1996;348:423-428
13. Koudstaal PJ: Anticoagulants for preventing stroke in patients with nonrheumatic atrial fibrillation and a history of stroke or transient ischemic attacks. *Cochrane Library* 2002
14. Atrial Fibrillation Investigators: The efficacy of aspirin in patients with atrial fibrillation. Analysis of pooled data from 3 randomised trials. *Arch Intern Med* 1997;157:1237-1240
15. European Atrial Fibrillation Trial Study Group: Secondary prevention in non-rheumatic atrial fibrillation after transient ischaemic attack or minor stroke. *Lancet* 1993;342:1255-1262
16. Benavente O, Hart R, Koudstaal P, Laupacis A, McBride R: Oral anticoagulants for preventing stroke in patients with non-valvular atrial fibrillation and no previous history of stroke or transient ischemic attacks. *Cochrane Library* 2002;CD001927

17. Chesebro JH, Wiebers DO, Holland AE, Linker S, Bardsley WT, Kopecky S, Litin SC, Meissner I et al: Warfarin versus aspirin for prevention of thromboembolism in atrial fibrillation: Stroke Prevention in Atrial Fibrillation II Study. *Lancet* 1994;343:687-691
18. Gullov AL; Koefoed BG, Petersen P, et al: Fixed minidose warfarin and aspirin alone and in combination vs adjusted-dose warfarin for stroke prevention in atrial fibrillation: Second Copenhagen Atrial Fibrillation, Aspirin, and Anticoagulation Study. *Arch Intern Med* 1998;158:1513-1521
19. Stroke Prevention in Atrial Fibrillation III randomised clinical trial: Adjusted-dose warfarin versus low-intensity, fixed-dose warfarin plus aspirin for high-risk patients with atrial fibrillation. *Lancet* 1996;348:633-638
20. Gage BF, Cardinali AB, Albers GW, Owens DK: Cost-effectiveness of warfarin and aspirin for prophylaxis of stroke in patients with non-valvular atrial fibrillation. *JAMA* 1995;274:1839-1845
21. Hart RG, Pearce LA, McBride R, Rothbart RM, Asinger RW, on behalf of the Stroke Prevention in Atrial Fibrillation (SPAF) Investigators. Factors associated with ischemic stroke during aspirin therapy in atrial fibrillation. *Stroke* 1999; 30:1223-1229
22. Hart RG, Pearce LA, Rothbart RM, McAnulty JH, Asinger RW, Halperin JL, for the Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Investigators: Stroke with intermittent atrial fibrillation: incidence and predictors during aspirin therapy. *J Am Coll Cardiol* 2000; 35: 183-187
23. Biblo LA, Yuan Z, Quan KJ, Mackall JA, Rimm AA: Risk of stroke in patients with atrial flutter. *Am J Cardiol* 2001; 87: 346-349
24. Berkelund C, Orning O: The efficacy of anticoagulant therapy in preventing embolism related to DC electrical cardioversion of atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 1969; 23: 208-216
25. Berger M, Schweitzer P: Timing of thromboembolic events after electrical cardioversion of atrial fibrillation or flutter: a retrospective analysis. *Am J Cardiol* 1998; 82: 1545-1547
26. Collins LJ, Silverman DI, Douglas PS, Manning WJ: Cardioversion of nonrheumatic atrial fibrillation. Reduced thromboembolic complications with 4 weeks of precardioversion anticoagulation are related to atrial thrombus resolution. *Circulation* 1995; 92: 160-163.
27. Grimm RA, Leung DY, Black IW, Stewart WJ, Thomas JD, Klein AC: Left atrial appendage "stunning" after spontaneous conversion of atrial fibrillation demonstrated by transesophageal Doppler echocardiography. *Am Heart J* 1995; 130: 174-176
28. Stoddard MF, Dawkins PR, Prince CR, Longaker RA: Transesophageal echocardiographic guidance of cardioversion in patients with atrial fibrillation. *Am Heart J* 1995; 129: 1204-1215
29. Manning WJ, Arnsdorf MF: Anticoagulation during restoration of sinus rhythm in atrial fibrillation. *UpToDate*; May 2, 2002
30. The Atrial Fibrillation Follow-up Investigation of Rhythm Management (AFFIRM) Investigators: A comparison of rate control and rhythm control in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2002, 347: 1825-1833
31. Van Gelder IC, Hagens VE, Bosker HA, Kingma JH, Kamp O, Kingma T, Said SA, Darmanata JI, Timmermans AJM, Tijssen JGP, Crijns HJGM, for the Rate Control versus Electrical Cardioversion for Persistent Atrial Fibrillation Study Group: A comparison of rate control and rhythm control in patients with recurrent persistent atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2002; 347: 1834-1840
32. Falk RH: Management of atrial fibrillation - radical reform or modest modification? *N Engl J Med* 2002; 347: 1883-1884
33. Manning WJ, Weintraub RM, Waksmonski CA, Haering JM, Rooney PS, Maslow AD, Johnson RG, Douglas PS: Accuracy of transesophageal echocardiography for identifying left atrial thrombi. A prospective, intraoperative study. *Ann Intern Med* 1995; 123: 817-822

34. Manning WJ; Silverman DI, Gordon SPF, Krumholz HM, Douglas PS: Cardioversion from atrial fibrillation without prolonged anticoagulation with use of transesophageal echocardiography to exclude the presence of atrial thrombi. *N Engl J Med* 1993; 328: 750-755
35. Black IW, Fatkin D, Sagar KB, et al: Exclusion of atrial thrombus by transesophageal echocardiography does not preclude embolism after cardioversion of atrial fibrillation. A multicenter study. *Circulation* 1994; 89: 2509-2513
36. Moreyra E, Finkelhor RS, Cebul RD: Limitation of transesophageal echocardiography in the risk assessment of patients before nonanticoagulated cardioversion from atrial fibrillation and flutter: an analysis of pooled trials. *Am Heart J* 1995; 129: 71-75
37. Seidl K, Ramekon M, Drogemuller A, Vater M, Brandt A, Schwacke H, Bergmeier C, Zahn R, Sengens J : Embolic events in patients with atrial fibrillation and effective anticoagulation: value of transesophageal echocardiography to guide direct current cardioversion. *J Am Coll Cardiol* 2002; 39: 1436-1442
38. Klein AL, Grimm RA, Murray RD, Apperson-Hansen C, Asinger RW, Black IW, Davidoff R, Erbel R, Halperin JL, Orsinelli DA, Porter TR, Stoddard MF, for the Assessment of Cardioversion Using Transesophageal Echocardiography Investigators: Use of transesophageal echocardiography to guide cardioversion in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2001; 344: 1411-1420
39. Silverman DI, Manning WJ: Strategies for cardioversion of atrial fibrillation - time for a change? *N Engl J Med* 2001; 344: 1468-1470
40. Anderson KP: Transesophageal echocardiography to guide cardioversion in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2001; 345: 837
41. Devereaux PJ, Yusuf S: Transesophageal echocardiography to guide cardioversion in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2001; 345: 837-838
42. Seto TB, Taira DA, Manning WJ: Cardioversion in patients with atrial fibrillation and left atrial thrombi on initial transesophageal echocardiography: should transesophageal echocardiography be repeated before elective cardioversion? A cost-effectiveness analysis. *J Am Soc Echocardiogr* 1999; 12: 508-516
43. Labovitz AJ, Bransford TL: Evolving role of echocardiography in the management of atrial fibrillation. *Am Heart J* 2001; 141: 518-527
44. Weigner MJ, Caulfield TA, Danias PG, Silverman DI, Manning WJ : Risk for clinical thromboembolism associated with conversion to sinus rhythm in patients with atrial fibrillation lasting less than 48 hours. *Ann Intern Med* 1997; 126: 615-620
45. Stoddard MF, Dawkins PR, Prince CR, Ammash NM: Left atrial appendage thrombus is not uncommon in patients with acute atrial fibrillation and a recent embolic event: a transesophageal echocardiographic study. *J Am Coll Cardiol* 1995; 25: 452-459
46. Mitchell MA, Hughes GS, Ellenbogen KE, et al: Cardioversion-related stroke rates in atrial fibrillation and atrial flutter. *Circulation* 1997; 96: 453
47. Federazione Centri Sorveglianza Anticoagulanti: Guida alla terapia con anticoagulanti orali. Aprile 2001
48. Gage BF, Cardinali AB, Owens DK: The effect of stroke and stroke prophylaxis with aspirin or warfarin on quality of life. *Arch Intern Med* 1996; 156: 1829-1836
49. Protheroe J, Fahey T, Montgomery AA, Peters TJ: The impact of patients' preference on the treatment of atrial fibrillation: observational study of patient based decision analysis. *BMJ* 2000; 320: 1380-1384
50. Devereaux PJ, Anderson DR, Gardner MJ, Putnam W, Flowerdew GJ, Brownell BF, Nagpal S, Cox JL: Differences between perspectives of physicians and patients on anticoagulation in patients with atrial fibrillation: observational study. *BMJ* 2001; 323: 1-7
51. Harrison L, Johnston M, Massicotte MP, Crowther M, Moffat K, Hirsh J: Comparison of 5-mg and 10-mg loading dose in initiation of warfarin therapy. *Ann Intern Med* 1997; 126: 133-136

52. Fihn SD, McDonell M, Martin D, Henikoff J, Vermes D, Kent D, White RH for the Warfarin Optimized Outpatient Follow-up Study Group: Risk factors for complications of chronic anticoagulation. A multicenter study. *Ann Intern Med* 1993; 118: 511-520
53. Chiquette E, Amato MG, Bussey HI: Comparison of an anticoagulation clinic with usual medical care: anticoagulation control, patient outcomes, and health care costs. *Arch Intern Med* 1998; 158: 1641-1647
54. Hamby L, Weeks WB, Malikowski C: Complications of warfarin therapy: causes, costs and the role of the anticoagulation clinics. *Effect Clin Pract* 2000; 3: 179-184
55. Lesho EP, Michaud E, Asquith D: Do anticoagulation clinics treat patients more effectively than physicians? *Arch Intern Med* 2000; 160: 243
56. Delaney BC, Hyde CJ, McManus RJ, Wilson S, Fitzmaurice DA, Jowett S, Tobias R, Thorpe GH, Hobbs FDR: Systematic review of near patient test evaluations in primary care. *BMJ* 1999; 319: 824-827
57. Poller L, Shiach CR, MacCallum PK, Johansen AM, Munster AM, Magalhaes A, Jespersen J: Multicentre randomised study of computerised anticoagulant dosage. European Concerted Action on Anticoagulation. *Lancet* 1998; 352: 1505-1509
58. Fitzmaurice DA, Hobbs FDR, Murray ET, Holder RL, Allan TF, Rose PE: Oral anticoagulation management in primary care with the use of computerized decision support and near-patient testing. *Arch Intern Med* 2000; 160: 2343-2348
59. Van den Besselaar AM, Meeuwisse-Braun J, Schaefer-van Mansfeld H, van Rijn C, Witteveen E: A comparison between capillary and venous blood international normalized ratio determinations in a portable prothrombin device. *Blood Coagul Fibrin* 2000; 11: 559-562
60. Beyth RJ, Quinn L, Landefeld CS: A multicomponent intervention to prevent major bleeding complications in older patients receiving warfarin. *Ann Intern Med* 2000; 133: 687-695
61. Cosmi B, Palareti G, Moia M, Carpenedo M, Pengo V, Biasiolo A, Pampazzo P, Morstabilini G, Testa S: Assessment of patient capability to self-adjust oral anticoagulant dose: a multicenter study on home use of a portable prothrombin time monitor (COAGUCHECK). *Haematol* 2000; 85: 826-831
62. Fitzmaurice DA, Murray ET, Gee KM, Allan TF, Hobbs FDR: A randomised controlled trial of patient self management of oral anticoagulation treatment compared with primary care management. *J Clin Pathol* 2002; 55: 845-849
63. Ansell J, Hirsh J, Dalen J, Bussey H, Anderson D, Poller L, Jacobson A, Deykin D, Matchar D: Managing oral anticoagulant therapy. *Chest* 2001; 119: 22S-38S
64. Blann AD, Fitzmaurice DA, Lip GYH: Anticoagulation in hospitals and general practice. *BMJ* 2003; 326: 153-156
65. Pengo V, Banzato A, Garelli E, Zasso A, Biasiolo A: Reversal of excessive effect of regular anticoagulation: low oral dose of phytonadione (vitamin K1) compared with warfarin discontinuation. *Blood Coagul Fibrinolysis* 1993; 4: 739-741
66. Weibert RT, Le DT, Kayser SR, Rapaport SI: Correction of excessive anticoagulation with low dose oral vitamin K1. *Ann Intern Med* 1997; 125: 959-962
67. Crowther MA, Julian J, McCarty D, Douketis J, Kovacs M, Biagoni L, Schnurr T, McGinnis J, Gent M, Hirsh J, Ginsberg J: Treatment of warfarin-associated coagulopathy with oral vitamin K: a randomised controlled trial. *Lancet* 2000; 356: 1551-1553

ALLEGATI

ALLEGATO 1. Quali sono gli effetti della terapia con warfarin nei confronti del placebo nei pazienti con FANV ad alto rischio di ictus?

Studio	Trial / # pazienti	Caratteristiche pazienti	# eventi gruppo controllo	OR/RRR ictus	OR/RRR sanguinamenti maggiori
Hart R et al, <i>Ann Int Med</i> 1999;131:192-501	6 RCT (2900 pazienti): AFASAK, SPAFI, EAFT, CAFA, SPINAF, BAATAF 5 RCT prev prim IRCT prev sec (EAFT)	Iperensione: 45% (media), TIA/ictus: 20% (media), diabete: 8-18%, scompenso cardiaco: 17-52%, FAP: 0-36%, età media 69 (20% con età >75 anni)	<ul style="list-style-type: none"> Prevenzione primaria: 4,6% Prevenzione second.: 12,3% 	<p>prevenzione primaria e second.: RRR 62% (IC95% 48-72) NNT 32</p> <p>prevenzione primaria: RRR 59% NNT 37</p> <p>prevenzione second.: RRR 68% NNT 12</p>	<ul style="list-style-type: none"> Cerebrali: 0,3%/anno TAO vs 0,1%/anno placebo Maggiori extracranici: 0,9%/anno TAO vs 0,6%/anno placebo (escluso data da BAAFT in cui metà dei pazienti del gruppo controllo assumeva ASA)
Segal JB et al Cochrane Library, Issue 3, 2002 (most recent update 11/2000)	5 RCT (2415 pazienti): AFASAK, SPAFI, group1, BAATAF, CAFA, SPINAF (solo RCT di prevenzione primaria)	Iperensione: 45% (media), TIA/ictus: 0-8% diabete: 8-18%, scompenso cardiaco: 17-52%, FAP: 0-36%, età 66-74	4,6%	OR 0,30 (IC95% 0,19-0,48) RRR 70% (IC95% 52%-81%) NNT 33	Extra- e intra-cranici: OR 1,9 (IC95% 0,89-4,04) NNH 167
Koudstaal P) Cochrane Library, Issue 3, 2002 (most recent update 2/1995)	2 trials (485 pazienti): EAFT e VA-SPINAF (46 pazienti) Solo prevenzione secondaria	EAFT Età 71, m 56%, ictus 100%, diabete 13% scompenso cardiaco 9%, ipertensione 42%, FAP 25%	<ul style="list-style-type: none"> EAFT 12,3% VA-SPINAF 9,3% 	OR 0,36 (IC95% 0,22 - 0,58) RRR 64% (IC95% 42%-78%) NNT 12-17	OR 4,32 (IC95% 1,55-12,1) RRI 5,2 (IC95% 0,4 - 26) ARI 4,8% (IC95% 1,5-8,2) NNH 21 (IC95%: 12 - 67) Nota: no sanguinamenti intracranici

RCT = trial randomizzato controllato; **RRR** = riduzione relativa del rischio; **RRR** = incremento relativo del rischio; **ARI** = incremento assoluto del rischio; **NNT** = numero dei pazienti da trattare per prevenire un evento; **NNH** = numero dei pazienti da trattare per indurre un' effetto emorragico; **OR** = odd ratio; **IC** = intervallo di confidenza.

ALLEGATO 2. Quali sono gli effetti della terapia con ASA nei confronti del placebo nei pazienti con FANV ad alto rischio di ictus?

Studios	Trial/# pazienti	Caratteristiche pazienti	# eventi gruppo controllo	OR/RRR ictus	OR/RRR sanguinamenti maggiori
Hart R et al. <i>Ann Int Med</i> 1999;131:492-501	6 RCT (3119 pazienti) : prevenzione primaria 3 RCT (AFASAK, SPAF, LASAF) prevenzione secondaria 3 RCT (EAFT, UK-TIA, ESPS II) ASA-Dip vs Dip (1 trial)	età media 70 (33% >75 anni) - Ipertensione: 46%, TIA/ictus: 0-5,5% nel trial di prev primaria, 40% in totale, diabete: 7-18%, scompenso cardiaco: 4-52%, FAP: 0-34% Dose ASA: 325 mg, 75 mg, 125 mg, 125 mg/48 ore, 300 mg, 25 mg/12 ore	• prevenz prim: 4,9%/anno • prevenz second: 12,5%/anno	• Combinati: RRR 22% (IC95% 2-38) ARR 1,7 NNT 59 • Prevenzione primaria: ARR 1,5% NNT 67 • Prevenzione secondaria: ARR 2,5% NNT 40	• Intracranici: 7 episodi, 4 gruppo ASA e 3 gruppo placebo (frequenza per ASA: 0,2%/anno) • Extracranici: 28 episodi (13 ASA, 15 placebo)
Segal JB et al Cochrane Library, issue 3, 2002 (most recent update 11/2000)	3 RCT (2769 pazienti) : AFASAK, SPAF I, LASAF E' stato anche considerato EAFT per alcune analisi	Età 66-74, m 51-71%, ictus 0-6,5%, diabete 7-18%, scompenso cardiaco 4-52%, Ipertensione 32-52%, FAP 0-34%	5%/anno	• Senza dati EAFT OR 0,68 (IC 95% 0,29-1,57) RRR 32% NNT 59 • Con i dati dell'EAFT: OR 0,81 (IC 95% 0,50-1,30) RRR 19%	Intra-, extra-cranici: OR 0,81 (IC95% 0,37 - 1,78)
Benavente O et al Cochrane Library, issue 3, 2002 (most recent update 8/1999)	2 RCT (1680 pazienti) AFASAK I e SPAF I Nota: sono stati utilizzati per i calcoli solo i pazienti senza precedenti ictus/TIA (escluso ca. il 6% di pazienti)	Età 67-74, m 54-71%, ictus 0%, diabete 8-18%, scompenso cardiaco 20-52%, Ipertensione 32-52%, FAP 0-34%	4,7%/anno	• Ischemici: OR 0,71 (IC95% 0,46-1,1) • Tutti (isch-emor): OR 0,70 (IC95% 0,45-1,1) • Tutti, gravi o mortali: OR 0,88 (IC95% 0,48-1,58)	Intracranici: OR 1,02 (IC95% 0,14 - 7,23) • Extracranici: OR 1,14 (IC95% 0,44 - 2,98)

RCT = trial randomizzato controllato; **RRR** = riduzione relativa del rischio; **RRR** = incremento relativo del rischio; **ARI** = incremento assoluto del rischio; **NNT** = numero dei pazienti da trattare per prevenire un evento; **NNT** = numero dei pazienti da trattare per indurre un effetto emorragico; **OR** = odd-ratio; **IC** = intervallo di confidenza

ALLEGATO 3. Quali sono gli effetti della terapia con Warfarin nei confronti dell'ASA nei pazienti con FANV ad alto rischio di ictus?

Studio	Trial/ # pazienti	Caratteristiche pazienti	# eventi gruppo ASA	OR/RRR ictus	OR/RRR sanguinamenti maggiori
Hart R et al. <i>N Engl J Med</i> 1999;331:492-501	5 RCT (2837 pazienti) : AFASAK, AFASAK II, SPAF II, EAFT, PATAF prevenzione primaria 4 RCT (AFASAK, AFASAK II, SPAF II, PATAF) prevenzione secondaria 1 RCT (EAFT)	Iperensione: 45% (media), TIA/ictus: 21% (media), età media 71	4%/anno	<ul style="list-style-type: none"> • tutti gli ictus: RRR 36% (IC95% 14-52), ARR 0,8% NNT 125 • ictus ischemici: RRR 46% (IC95% 27-60) 	<ul style="list-style-type: none"> • Cerebrali: RR 2,1 (IC 1-4,6) • Extra-craniali: RR 2 (IC 1,2-3,4)
Segal JB et al. <i>Cochrane Library</i> , issue 3, 2002 (most recent update 11/2000)	4 RCT : AFASAK II, AFASAK, SPAF II <75, SPAF II >75, PATAF Nota: EAFT è stato escluso in quanto non era possibile eseguire un paragone diretto tra ASA e Warfarin (in un gruppo venivano randomizzati i pazienti che non erano ritenuti candidabili a warfarin)	Non disponibili	2,7%/anno	OR 0,65 (IC95% 0,043-0,97)	Extra- intra-craniche: OR 1,56 (IC 0,77 - 3,18)
Van Walraven C et al. <i>JAMA</i> 2002; 288: 2441-8 Metanalisi di dati dei pazienti singoli di 6 trials	7 RCT (4052 pazienti) AFASAK, AFASAK II, SPAF I, SPAF II, SPAF III, EAFT, PATAF prevenzione primaria 6 RCT (AFASAK, AFASAK II, SPAF I-III, PATAF) prevenzione secondaria 1 RCT (EAFT)	Età media 71,7, M 60,8%, pregresso TIA/ictus 24,3%, iperensione 50,4%, scompenso cardiaco 20,6%, Diabete 14,4%, Angina/pregresso IMA 21,6%	Ictus ischemici: <ul style="list-style-type: none"> • Totali 4,3%/anno • Prev Ictus 2,7%/anno • Prev Ictus 10%/anno 	<ul style="list-style-type: none"> • TUO: RRR 53%, ARR 2,3%, NNT 43 • Alto Rischio (TIA/ictus, ipertensione, diabete): RRR 56%, ARR 1,3%, NNT 30 • Solo prevenzione Diabete: RRR 60%, ARR 6%, NNT 17 	<ul style="list-style-type: none"> • TUO RR 1,7 (IC 1,2-2,4) NNH 111 • Letali RR 2,15 (IC 0,87-5,34) NNH 500 • ≥75 aa RR 2,13 NNH 59 • ≤75 aa RR 1,5 NNH 166

RCT = trial randomizzato controllato; **RRR** = riduzione relativa del rischio; **RRR** = incremento relativo del rischio; **ARI** = incremento assoluto del rischio; **NNT** = numero dei pazienti da trattare per prevenire un evento; **NNH** = numero dei pazienti da trattare per indurre un' effetto emorragico; **OR** = odd ratio; **IC** = intervallo di confidenza.

ALLEGATO 4. RISCHIO TROMBOTICO/EMORRAGICO DELLA TERAPIA ANTITROMBOTICA

		Eventi / 1000 pz-anno					
		(-) Eventi Evitati / (+) Eventi Provocati			≥ 75 anni		
		< 75 anni					
Livelli di rischio		NT	ASA vs NT	W vs ASA	NT	ASA vs NT	W vs ASA
Molto alto Anamnesi di Ictus/TIA/Embolia sistemica	Ictus Ischemici	120	100	50	120	100	50
	Emorragie Maggiori	7	12	18	9	15	32
			-15	-44		-14	-33
Alto Età ≥ 65 più almeno un FdR ¹	Ictus Ischemici	50-80	40-64	20-32	50-80	40-64	20-32
	Emorragie Maggiori	7	12	18	9	15	32
			-5, -11	-14, -26		-4, -10	-3, -15
Moderato Età < 65 più almeno un FdR ¹ Oppure Età > 65 senza FdR ²	Ictus Ischemici	30-50	24-40	12-20	30-50	24-40	12-20
	Emorragie Maggiori	7	12	18	9	15	32
			-1, -5	-6, -14		0, -4	-3, +5
Basso Età < 65 no FdR ²	Ictus Ischemici	12	10	5			
	Emorragie Maggiori	2	3	10			
			-1	+2			

¹ FdR = ipertensione, diabete, scompenso cardiaco³, (anamnesi o riduzione della frazione di eiezione di entità moderata/grave), cardiopatia ischemica⁴

² non consistenti in tutte le LG. NT = no terapia; ASA = acido acetilsalicylico; W = warfarin. **Eventi evitati** = differenza tra eventi trombotici evitati ed eventi emorragici provocati. Il numero di eventi evitati (ictus) è maggiore degli eventi provocati (singolamente o maggiore di eventi emorragici provocati). **Eventi provocati** = differenza tra eventi trombotici evitati ed eventi emorragici provocati. Il numero di eventi provocati (sangui-

ALLEGATO 5. FARMACI INTERFERENTI CON IL WARFARIN*.

Potenziano l'effetto del warfarin	Riducono l'effetto del warfarin	Aumentano il rischio di sanguinamento
Alcool (concomitante patologia epatica), amiodarone, steroidi anabolizzanti, clofibrato, cotrimossazolo, eritromicina**, fluconazolo, isoniazide, metronidazolo, miconazolo, omeprazolo, piroxicam**, diflunisal**, propafenone, propranololo, sulfipirazone (bifasico, con inibizione tardiva), acetaminofene, ciprofloxacina**, chinidina, destropopossilone, disulfiram, feniloina** (bifasico, con inibizione tardiva), itraconazolo, lamossilone, tetracicline, vaccino antinfluenzale ac. acilil-salicilico, clotoprolone**, disopiramide, fluorouracile, lovastatina, melozalone, moricizina, ac. nalidissico, norfloxacina**, ofloxacina**, propossifene, sulindac™, salicilati topici, azitronam, cefamandolo, cloramfenicolo, sulfonamidi**, levotiroxina, allopurinolo, statine, inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina, ifosfamide	barbiturici, carbamazepina, primidone, clordiazepossido, colestiramina, griseofulvina, nafcillina, rifampicina, sucralfato, cibi/nutrizione enterale ad elevato contenuto di vit. K, diclossacillina, azatioprina, ciclosporina, etretinato, trazodone, contraccettivi orali, steroidi, aminoglutetimide	Aspirina, ticlopidina, clopidogrel, dipiridamolo, e tutti gli antinfiammatori non steroidei**

* Per una trattazione più estesa vedi: "Ministero della salute; direzione generale per la valutazione dei medicinali e della farmacovigilanza: Guida all'uso dei farmaci, sulla base del British National Formulary. 2002".

** Si segnala che in America le 5 più pericolose interazioni farmacologiche descritte riguardano tutte il warfarin e sono le seguenti:

- warfarin e antinfiammatori non steroidei
- warfarin e sulfamidici
- warfarin e macrolidi
- warfarin e chinolonici
- warfarin e fenitoina

(Fonte: American Medical Directors Association (AMDA); <http://www.scoop.net/M3Project/topten/index.htm>)

ALLEGATO 6. FOGLIO INFORMATIVO PER IL PAZIENTE Cosa comporta un ictus

	Ictus "minore"	Ictus "maggiore"
Sintomi fisici	Improvvisamente non puoi muovere o "sentire" un braccio o una gamba	ti senti improvvisamente confuso Non riesci a muovere una gamba e/o un braccio Non riesci a deglutire
Sintomi mentali	Non sei in grado di capire del tutto ciò che ti viene detto Hai difficoltà ad esprimerti	Non riesci a capire ciò che ti viene detto Non riesci a parlare
Dolore	Non senti dolore	Non senti dolore
Guarigione	Vieni ricoverato in ospedale I tuoi problemi migliorano, ma avverti ancora debolezza o intorpidimento all'arto colpito Riesci a fare quasi tutto ciò che facevi prima, sei indipendente Vieni dimesso dopo 1 settimana	Vieni ricoverato in ospedale Non riesci a vestirti e a camminare Le infermiere ti nutrono Dopo 1 mese di fisioterapia riesci a sollevare il braccio dal letto e a muovere le dita dei piedi Rimarrai così per il resto della vita
Rischi ulteriori	Hai un rischio incrementato di avere altri ictus	Un'altra malattia probabilmente causerà la tua morte

Il rischio di un ictus "minore" o "maggiore" è uguale

I farmaci che si usano per diminuire il rischio di ictus sono l'acido acetilsalicilico e il warfarin. Il warfarin riduce maggiormente il rischio di avere un ictus ma aumenta il rischio di sanguinamenti più dell'acido acetilsalicilico ed è più difficile da utilizzare.

Problemi della terapia

Warfarin	Acido acetilsalicilico
Aumenta il rischio di sanguinamenti	E' più facile da prendere del warfarin
Necessità di frequenti esami del sangue	Non si devono fare esami del sangue
Parceggio quando si va a fare il prelievo	Aumenta il rischio di sanguinamenti meno del warfarin

L'acido acetilsalicilico e il warfarin aumentano il rischio di sanguinamenti sia "minori" che "maggiori". I sanguinamenti "minori" (ematomi, sanguinamenti dal naso) sono frequenti ma non sono gravi. I sanguinamenti "maggiori" sono poco frequenti ma anche più gravi. La maggior parte di questi avvengono a livello dello stomaco, tuttavia si possono verificare anche sanguinamenti nel cervello (ancora più rari).

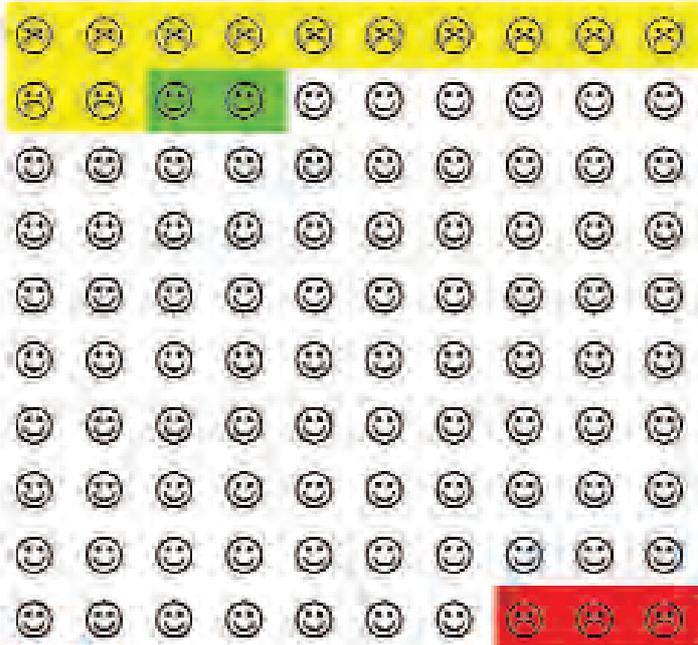
Cosa comporta un sanguinamento dallo stomaco

Sintomi fisici	Non ti senti bene per due giorni, poi improvvisamente vomiti sangue
Trattamento	Vieni ricoverato in ospedale Smetti il warfarin o l'acido acetilsalicilico Un medico infila un tubo (gastroscopio) in gola per veder dove sanguini Non è necessaria una operazione Potrebbero essere necessarie delle trasfusioni di sangue, per rimpiazzare il sangue perso Vieni ricoverato per 1 settimana Alla fine del ricovero stai bene

Usando l'acido acetilsalicilico



Numero di ictus "minore" o "maggiore" nei prossimi 2 anni: 12 su 100



Sanguinamenti maggiori nei prossimi 2 anni: 3 su 100

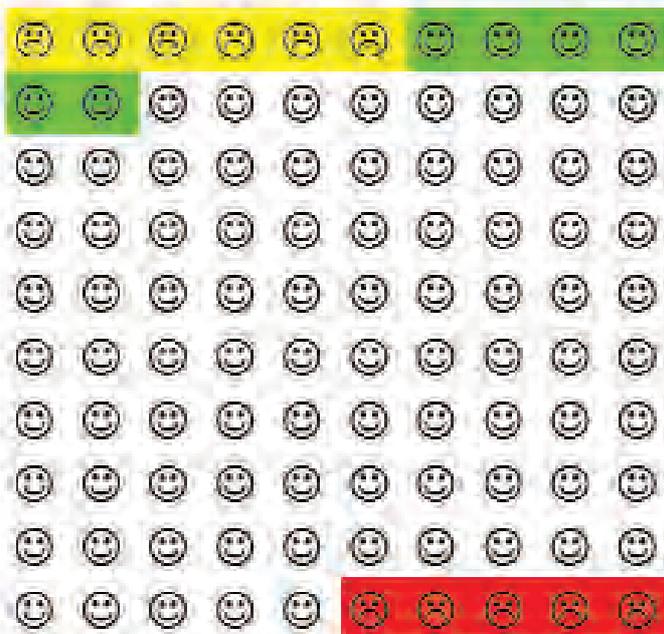


Ictus evitati con acido acetilsalicilico nei prossimi 2 anni: 2 su 100

Usando il warfarin



Ictus "minore" o "maggiore" nei prossimi 2 anni: 6 su 100



Sanguinamenti maggiori nei prossimi 2 anni: 5 su 100



Ictus evitati con warfarin invece che acido acetilsalicilico nei prossimi 2 anni: 6 su 100

ALLEGATO 7. MODULO DA CONSEGNARE AL PAZIENTE ALLA DIMISSIONE

Azienda Ospedaliera S. Giovanni Battista - Torino

Cognome Nome:..... Diagnosi:.....
 Farmaco:..... Valore di I.N.R. raccomandato: 2,0 e 3,0 2,5 e 3,5 tra..... e
 Data di inizio della terapia:...../...../..... Durata della terapia consigliata:

RACCOMANDAZIONI PER IL CORRETTO USO DELLA TERAPIA ANTICOAGULANTE ORALE (= TAO).

La terapia anticoagulante che vi è stata consigliata ha lo scopo di ridurre il rischio di trombosi e di tromboembolie; la terapia anticoagulante ha come effetto collaterale un aumento del rischio di emorragie. La risposta a questa terapia è molto variabile per fattori ambientali e individuali: questo motiva la assoluta necessità di controlli. Per ridurre al massimo i rischi di questa terapia, potenzialmente molto gravi, è bene seguire alcune regole:

- ✓ assumere l'anticoagulante sempre alla stessa ora, lontano dai pasti, non insieme ad altri farmaci (preferibilmente alle ore 17-18)
- ✓ eseguire i controlli del valore di INR regolarmente, ed almeno una volta al mese
- ✓ se viene riscontrato un valore di INR al di fuori dei livelli indicati sopra consultare un medico
- ✓ molti farmaci possono modificare l'effetto dell'anticoagulante; è buona regola consultare un medico prima di assumere qualsiasi farmaco (anche lassativi, integratori, prodotti di erboristeria, antiacidi). Se è necessario assumere un nuovo farmaco è consigliabile monitorare l'INR più frequentemente
- ✓ evitate l'uso di farmaci anti-infiammatori ed anti-dolorifici (ad esempio: aspirina, "Voltaren", "Toradol", "Feldene", ecc)
- ✓ In caso di dolori o febbre o malattie da raffreddamento utilizzare saltuariamente senza pericolo: paracetamolo ("Tachipirina", "Efferalgan")
- ✓ Non variare improvvisamente l'alimentazione abituale; soprattutto per quanto riguarda le verdure; in particolare alcune di esse (spinaci, cime di rapa, broccoli, cavoli, cavolfiori, lattuga e ortaggi simili di aspetto) possono interferire con l'effetto anticoagulante: è consigliabile, pertanto, consumarli in quantità costante e non superare i 100 grammi/die
- ✓ la terapia anticoagulante con warfarin è controindicata in gravidanza (primo trimestre, rischio di malformazioni; ultime settimane, rischio emorragico). Consultare il proprio medico riguardo i metodi anticoncezionali o se si vuole comunque pianificare una gravidanza
- ✓ evitare le iniezioni intramuscolari (possono provocare ematomi intraglutei)
- ✓ evitare sport o attività violente che possono procurare traumi o ferite
- ✓ se si dimentica di prendere la compressa nel tempo indicato, assumerla appena possibile nello stesso giorno, ma non prendere mai la dose doppia il giorno dopo; se si dimentica di assumere più di una compressa, contattare il medico
- ✓ in caso di viaggi o vacanze consultare il medico prima della partenza: può essere necessario eseguire l'INR durante il viaggio; è opportuno mantenere il più possibile le abitudini alimentari ed il livello di attività usuali
- ✓ in presenza di ipertensione arteriosa, mantenere sotto controllo i valori pressori
- ✓ se si nota la presenza di sangue nelle urine o nelle feci (o anche in presenza di feci scure, colore caffè), o un prolungato sanguinamento dal naso, o se compaiono estesi ematomi, recarsi presso il Pronto Soccorso di competenza
- ✓ ricordarsi di segnalare sempre al dentista o altro medico o chirurgo che si sta assumendo anticoagulanti
- ✓ in caso di traumi, anche lievi, è sempre consigliabile consultare un medico, e in caso di traumi al cranio, torace o all'addome recarsi al Pronto Soccorso di competenza

Nella tabella sottostante troverà i valori di INR riscontrati durante la degenza, le dosi che le sono state finora somministrate e quelle che dovrà assumere fino al prossimo controllo che dovrà fare il _____

Mese _____

Giorno	INR	Dose	Giorno	INR	Dose	Giorno	INR	Dose
1			11			21		
2			12			22		
3			13			23		
4			14			24		
5			15			25		
6			16			26		
7			17			27		
8			18			28		
9			19			29		
10			20			30		
						31		

Mese _____

Giorno	INR	Dose	Giorno	INR	Dose	Giorno	INR	Dose
1			11			21		
2			12			22		
3			13			23		
4			14			24		
5			15			25		
6			16			26		
7			17			27		
8			18			28		
9			19			29		
10			20			30		
						31		

ALLEGATO 8. ELENCO CENTRI TAO REGIONALI

NOMINATIVO	SEDE
OSPEDALE S.GIACOMO –ASL 22	NOVI LIGURE (AL)
OSPEDALE S.SALVATORE	SANTHIA' (VC)
AZIENDA OSPEDALIERA SS. ANTONIO E BIAGO	ALESSANDRIA
OSPEDALE MARIA VITTORIA –ASL 3 TO	TORINO
ASL 5 RIVOLI	RIVOLI (TO)
OSPEDALE CIVILE - ASL 9	CUORGNE' (TO)
ASO S. GIOVANNI BATTISTA	TORINO
LABORATORIO ANALISI – OSPEDALE CIVILE DI GIAVENO	GIAVENO (TO)
OSPEDALE CIVILE DI CHIVASSO	CHIVASSO (TO)
AZIENDA OSPEDALIERA S. CROCE E CARLE	CUNEO
OSPEDALE EVANGELICO VALDESE	TORINO
OSPEDALE CIVILE	ACQUI TERME (AL)
LABORATORIO PRIVATO DI ANALISI CHIMICHE	ALESSANDRIA
NICHELINO – ASL 8	NICHELINO (TO)
OSPEDALE MAURIZIANO UMBERTO 1°	TORINO
OSPEDALE INFANTILE REGINA MARGHERITA	TORINO
PRESIDIO GRADENIGO	TORINO
A.O. MAGGIORE DELLA CARITA' UNIVERSITA' DEL PIEMONTE ORIENTALE	NOVARA
OSPEDALE CIVILE IVREA ASL 9	IVREA (TO)
OSPEDALE S. ANDREA – ASL 11	VERCELLI
AZIENDA OSPEDALIERA S. LUIGI GONZAGA	ORBASSANO (TO)

Per una trattazione più completa vedi: www.fcsa.it/fcsanet/centri/Elenco

ALLEGATO 9. SCHEDA UTILIZZATA PER LA RACCOLTA DEI DATI INERENTI L'USO DELLA TERAPIA ANTITROMBOTICA NELL'AZIENDA

ID. PZ:
SCHEDA RACCOLTA DATI studio FA
N° CART:

Cognome: _____ Nome: _____ Sesso: _____ Data di nascita: _____
 Data di ricovero: _____ Reparto di ricovero: _____
 Data di dimissione: _____ Reparto di dimissione: _____
 Diagnosi pp. Dimissione: _____

Diagnosi di FIBRILLAZIONE ATRIALE alla dimissione:
 Cronica = 1 di nuova diagnosi = 2 senza qualificazione precisa = 9

Terapia per FA all'ingresso (no=0; si=1; non precisabile=9):

Terapia anticoagulante se si: INR all'ingresso (o 1° valore disponibile): _____
 Aspirina
 Altro antiaggregante specificare tipo: _____ e dose: _____
 Antiaritmici specificare tipo: _____ e dose: _____

Terapia per FA alla dimissione (no=0; si=1; non precisabile=9):

Informazioni sulla terapia: alla dimissione (=1) ultimo giorno disponibile (=7)
 Terapia anticoagulante se si: INR alla dimissione (o ultimo valore disponibile): _____ INR consigliato: _____ - _____
 Aspirina
 Altro antiaggregante specificare tipo: _____ e dose: _____
 Antiaritmici specificare tipo: _____ e dose: _____

Fattori di rischio (no=0; si=1; non precisabile=9):

Et  (< 65 anni = 0 65 - 74 = 1 >= 75 = 2)
 Ipertensione arteriosa (storia di T.A. o P.A. < 140/90 o P.S. > 160 mmHg in almeno tre occasioni)
 Terapia antiipertensiva
 Progresso ictus o IIA
 Storia di scompenso cardiaco all'anamnesi
 FE < 40% all'ecocardiogramma (o cateterismo): FE (%): _____
 Diabete mellito
 Cardiopatia ischemica (precedente IMA o angina, BPAC o PTCA)
 Ipercolesterolemia (o in terapia per ipercolesterolemia)
 Valvulopatia (stenosi mitralica = 1; altre valvulopatie = 2; non valutabile = 9)

Controindicazioni all'uso della terapia anticoagulante (no=0; si=1; non precisabile=9):

Sanguinamento genito-urinario o gastro-intestinale negli ultimi 6 mesi
 Emorragie cerebrali
 Abuso di alcool/ sostanze stupefacenti/ droghe/ patologia psichiatrica invalidante/ combinate nefebefite
 Aspettativa di vita < a 12 mesi a causa di patologie associate (es. metastasi tumorali)
 Storia di cadute a terra (solo 1 episodio=1; 2 o 1 episodi=2)
 Trombocitopenia (PLT < 100,000)/difetti coagulativi
 Allergia ad anticoagulanti orali
 Pregressi sanguinamenti maggiori con antiaggreganti orali (richiesti ricovero o trasfusione di FC)
 Insufficienza renale (creatinemia > 3 mg/dl)
 Cirrosi epatica
 Ipertensione arteriosa non controllata nonostante terapia medica
 Difficolt  di accesso ai controlli
 Rifiuto esplicito del paziente

Qualit  della cartella clinica (no=0; si=1; non precisabile=9)

E' riportato in cartella se   stata presa in considerazione IAC?
 E' stata richiesta la consulenza cardiologica?
 E' stata eseguita l'eventuale terapia consigliata dal cardiologo?
 Le decisioni in merito alla terapia anticoagulante sono spiegate?
 L'anamnesi   esaustiva?
   presente la lettera di dimissione?
 La terapia domiciliare proposta   indicata?
 Vengono date indicazioni per i controlli?

Note:

data ricovero: ____/____/____

ricovero (inizi): ____