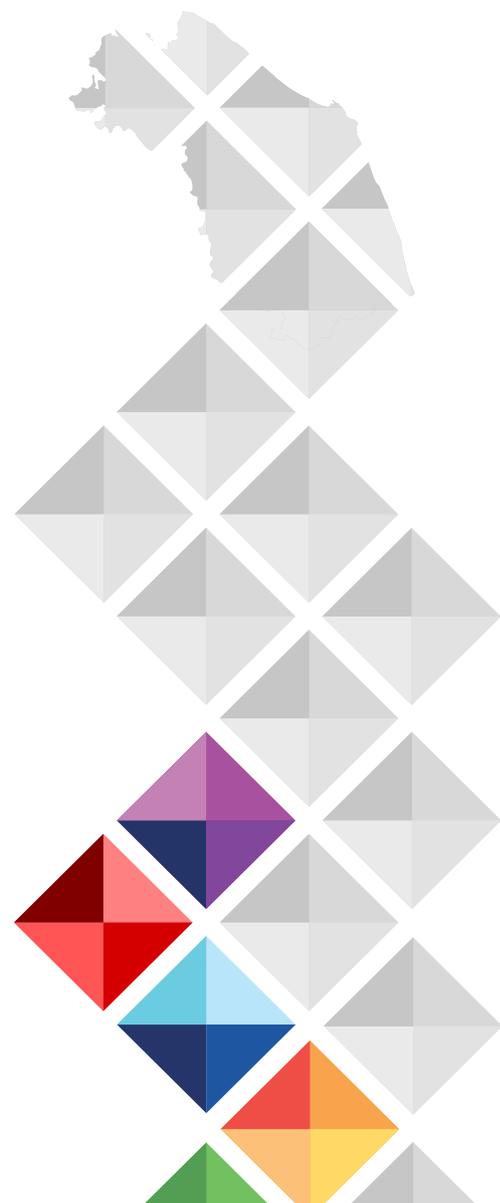


HEALTH TECHNOLOGY ASSESSMENT:

LA SPERIMENTAZIONE
DI UN REPORT SUL PERCORSO
DELLA FIBRILLAZIONE ATRIALE
NELLA REGIONE MARCHE



 PATROCINI GRATUITI



 ORGANIZZAZIONE



 SPONSOR





INDICE

CONTENTS

PREFAZIONE.....	1
1. INTRODUZIONE METODOLOGICA.....	3
1.1. INTRODUZIONE AL PROGETTO	3
1.2. PERCHÉ LA GESTIONE FIBRILLAZIONE ATRIALE È IMPORTANTE PER IL DECISORE.....	5
1.3. METODOLOGIA DEL CORSO.....	6
1.4. EXECUTIVE SUMMARY	9
1.5. DEFINIZIONI E ACRONIMI.....	12
1.6. COSA È LA FIBRILLAZIONE ATRIALE	13
1.6.1. LA FIBRILLAZIONE ATRIALE	13
2. LO STATO DELL'ARTE SUL PERCORSO PER LA FA.....	15
2.1. LO SCREENING DELLA FA	15
2.1.1. LO SCREENING DELLA FIBRILLAZIONE ATRIALE: VALUTAZIONE DI EFFECTIVENESS	15
2.2. LA GESTIONE DEL PAZIENTE AL 1° EPISODIO.....	20
2.2.1. FANV AL PRIMO CONTATTO	20
2.2.2. LA GESTIONE DEL PAZIENTE AL PRIMO EPISODIO DI FIBRILLAZIONE ATRIALE	22
2.2.3. GESTIONE DEL PAZIENTE AL 1° EPISODIO: IL PRIMO INCONTRO CON IL MMG/SPECIALISTA AMBULATORIALE	25
2.3. LA TERAPIA FARMACOLOGIA.....	29
2.3.1. LO STATO DELL'ARTE SUL PERCORSO PER LA FA. LA TERAPIA FARMACOLOGIA	29
2.3.2. SEZIONE FARMACOLOGIA. I FARMACI ANTI-VITAMINA K (AVK)	32
2.4. LA CARDIOVERSIONE ELETTRICA.....	34
2.4.1. CARDIOVERSIONE ELETTRICA ESTERNA.....	34
2.5. L'INTERVENTO DI ABLAZIONE PER LA FA.....	36
2.5.1. ABLAZIONE DELLA FIBRILLAZIONE ATRIALE	36
2.5.2. REQUISITI TECNOLOGICI PER LE PROCEDURE DI ABLAZIONE	39
2.5.3. ABLAZIONE TRANSCATETERE DELLA FIBRILLAZIONE ATRIALE: COST REPORTING	41



2.6.1. FIBRILLAZIONE ATRIALE: IMPATTO TERRITORIALE	45
2.6.2. LA GESTIONE DEL PAZIENTE CRONICO: INTEGRAZIONE OSPEDALE/TERRITORIO	47
2.6.3. ASPETTI GESTIONALI DELLA TERAPIA CON FARMACI AVK NELL'AMBITO REGIONALE E NAZIONALE	49
2.6.4. LA GESTIONE DEL PAZIENTE CRONICO NEL TERRITORIO. SPECIFICITÀ DELLA GESTIONE NEL TERRITORIO (MMG-SPECIALISTI AMBULATORIALI).....	53
3. LA SITUAZIONE DELLA REGIONE MARCHE.....	57
3.1. LA SITUAZIONE DELLA REGIONE MARCHE.....	57
3.1.1. SITUAZIONE NELLA REGIONE MARCHE	57
3.1.2. ANALISI DELLA SEGNALAZIONE SPONTANEA SUI NUOVI ANTICOAGULANTI ORALI IN REGIONE MARCHE ..	68
3.1.3. EPIDEMIOLOGIA DELLA FIBRILLAZIONE ATRIALE NELLE MARCHE	70
4. PROPOSTA DI MONITORAGGIO DELLE TERAPIE E DEGLI ESITI.....	74
4.1. PROPOSTA DI MONITORAGGIO DELLE TERAPIE E DEGLI ESITI.....	74
4.1.1. MONITORAGGIO DELLA TERAPIE E DEGLI ESITI IN PAZIENTI CON FIBRILLAZIONE ATRIALE (FA)	74
5. LINEE GUIDA PER LA COMUNICAZIONE ESTERNA.....	77
5.1. LINEE GUIDA PER LA COMUNICAZIONE ESTERNA	77
5.1.1. PIANO DI COMUNICAZIONE PROGETTO HTAO "FIBRILLAZIONE ATRIALE"	77
6. BIBLIOGRAFIA.....	80
ALLEGATI.....	86



PREFAZIONE

L. Ceriscioli

In un contesto di crescente domanda di salute e di nuove necessità assistenziali in termini sanitari e socio-sanitari ed a fronte di una disponibilità finanziaria sempre meno commisurata, la sanità pubblica ha il difficile compito di garantire nel contempo qualità, accessibilità delle cure e sostenibilità economica del Servizio Sanitario evitando dispersioni e diseconomie.

Tra i possibili strumenti di supporto alle decisioni il processo di Health Technology Assessment (HTA) risulta ormai essere quello più consolidato per la valutazione delle scelte di investimento e per l'introduzione nei sistemi sanitari delle numerose innovazioni che la ricerca scientifica ed il mercato mettono a disposizione.

La scuola di Health Technology Assessment Operativo, attiva già dal 2013, ha saputo ben intercettare queste evidenze e nel corso degli anni ha promosso la metodologia del HTA fornendo strumenti applicativi e sviluppando cultura e competenze tra i professionisti di area sanitaria della regione Marche.

Il report che segue è il frutto della più recente edizione della scuola che ha raccolto oltre 40 professionisti provenienti da tutte le articolazioni del Servizio Sanitario Regionale (aziende sanitarie, Servizio Sanità, Agenzia Regionale Sanitaria, medici di medicina generale,...) coinvolgendoli in un innovativo progetto di analisi e confronto tra professionisti ed istituzioni e dando inoltre pieno ascolto anche alla voce del cittadino attraverso il coinvolgimento delle associazioni e delle rappresentanze dei pazienti.

Una esperienza - prima in Italia - di realizzazione di un documento a forte valenza operativa che, partendo dalla evidenza dei dati rilevati dal contesto regionale propone spunti di riflessione e soluzioni pratiche per una migliore politica sanitaria a vantaggio di tutta la comunità.

Buona lettura.

Luca Ceriscioli
Presidente della Regione Marche



Hanno collaborato

Gabriella Beccaceci	Michele Gentili	Roberto Papa
Elisa Bitti	Emanuele Giammarini	Assunta Pedini
Buffarini Fabrizio	Fabio Gianni	Antonella Pianosi
Emanuela Benvenuto	Sara Giuliani	Giulietta Polenta
Vania Carignani	Mirco Gregorini	Claudia Recanatini
Valentina Cola	Gianluca Guardianelli	Anna Maria Resta
Silvana Contoni	Giovanni Lagalla	Chiara Rossi
Ilenia De Carlo	Enrico Luchetti	Benedetta Ruggeri
Marco De Marco	Mario Luzi	Serena Rupoli
Alberto Deales	Riccardo Luzi	Alessandro Savini
Massimo Esposito	Italiano Maccaroni	Liana Spazzafumo
Sara Fattori	Massimiliano Marinelli	Giuseppe Spiga
Letizia Ferrara	Alfonso Alberto Matarrese	Elisabetta Vittori
Marina Fratini	Marco Morbidoni	Daniela Zavalloni
Domenico Gabrielli	Manuela Nicolucci	
Roberta Ganzetti	Domenico Paccone	

Presidenza e monitoraggio lavori, **Dott. Fabrizio Volpini** - Presidente IV Commissione Sanità Regione Marche

Coordinamento tecnico e organizzativo, **Dott.ssa Nadia Storti** - Direttore Sanitario della Azienda Sanitaria Unica Regionale delle Marche

Responsabile scientifico **Ing. Giancarlo Conti** - Agenzia Regionale Sanitaria Regione Marche

Tutor, **Dott. Marco Oradei** - Policlinico Universitario "A. Gemelli" di Roma

Segreteria amministrativa e organizzativa, **Dott.ssa Pamela Maronari** - Direttrice Agenzia per l'Innovazione nell'Amministrazione e nei Servizi Pubblici Locali

Dott.ssa Francesca Leonardi - Bayer S.p.A

Si ringraziano in particolare

Avv. Monia Mancini - Segretario Regionale Marche di Cittadinanza Attiva

Dott. Sandro Migliozi - Presidente A.I.P.A. Ass. Italiana Pazienti Anticoagulati di Macerata

Dott.ssa Lucia Di Furia - Direttore del Servizio Sanità della Regione Marche

Prof. Francesco Di Stanislao - Direttore della Agenzia Regionale Sanitaria della Regione Marche

Dott. Michele Caporossi - Direttore Generale della Azienda O.U. Ospedali Riuniti di Ancona

Dott. Alessandro Marini - Direttore Generale della Azienda Sanitaria Unica Regionale delle Marche

1. INTRODUZIONE METODOLOGICA

1.1. INTRODUZIONE AL PROGETTO

P. Maronari, G. Conti

Il quadro economico, sociale e demografico attuale è caratterizzato in maniera oramai strutturale dalla crescente domanda di salute da parte della popolazione e dalla contestuale riduzione delle risorse economiche destinate al Fondo Sanitario Nazionale.

La crisi economica congiunturale e l'adozione di drastiche misure per la razionalizzazione della spesa stanno di fatto minando i principi stessi di tutela della salute enunciati dall'Art.32 della Costituzione Italiana mentre si registrano con preoccupante frequenza, nelle fasce più povere della popolazione, situazioni di 'undertreatment' sanitario.

In questo scenario la capacità di allocare in maniera ottimale le risorse disponibili in modo da massimizzare efficienza e produttività delle organizzazioni sanitarie nonché efficacia ed appropriatezza delle cure è evidentemente la prima possibile soluzione.

Con queste motivazioni di fondo nasce nel 2013 la scuola di Health Technology Assessment Operativo (HTAO), una iniziativa di formazione scientifica 'sul campo' che mira a colmare una lacuna culturale ancora evidente nelle istituzioni sanitarie pubbliche fornendo agli operatori un quadro complessivo del processo di HTA e gli strumenti di base per adottare operativamente, nelle rispettive organizzazioni, tale tecnica.

Già dalla prima edizione il progetto formativo viene disegnato secondo alcune direttive fondanti:

- superare i limiti della didattica dottrinale mirando ad una formazione che stimoli un approccio pratico ma sistematico e metodologicamente corretto alla valutazione delle tecnologie;
- coinvolgere il più ampio numero di professionalità che operano quotidianamente in campo sanitario valorizzando i possibili apporti di conoscenza e 'visione' di ciascuna;
- favorire ricerca ed utilizzo delle evidenze oggettive.

Grazie al patrocinio di Regione Marche, Comune di Pesaro, A.O. Ospedali Riuniti Marche Nord, allo sponsor unico Bayer S.p.A. ed al supporto organizzativo della Agenzia per l'Innovazione di Pesaro, l'iniziativa riscuote negli anni 2013 e 2014 un ottimo successo sia in termini di partecipazione che di risultato.

Con l'edizione 2015 cresce e si consolida il rapporto con le istituzioni regionali centrali. Il programma didattico viene infatti sviluppato di concerto con l'Area Rischio Clinico della Agenzia Regionale Sanitaria della Regione Marche nell'ambito del piano delle azioni previste dal Centro di Coordinamento Regionale sul Rischio Clinico finalizzandolo all'applicazione delle tecniche di HTA per migliorare le capacità di gestione del rischio in ambito sanitario.

Con le prime tre edizioni si poteva ritenere concluso il primo ciclo della scuola; i principali obiettivi educativi erano infatti raggiunti e l'ampia e partecipata adesione di tanti colleghi (85 iscritti provenienti in gran parte dalle strutture del Servizio Sanitario della Regione Marche) rappresentava, oltre che un oggettivo segnale di interesse alla materia, il migliore presupposto per potersi orientare verso nuovi traguardi.

D'altro canto proprio nel triennio 2013-2015 molte istituzioni di ambito sanitario, dall'Organizzazione Mondiale della Sanità alla Commissione Europea, dal Ministero della Salute alle Regioni, dalla Agenzia Nazionale per i Servizi Sanitari Regionali (AGENAS) alla Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA), hanno formalmente promosso l'Health Technology Assessment come strumento da adottare strutturalmente nelle varie articolazioni organizzative, periferiche e centrali, della sanità pubblica.

In particolare la legge di stabilità 2016 (legge 28 dicembre 2015, n. 208 "Disposizioni per la formazione del bilancio annuale e pluriennale dello Stato, commi 551,552), dando seguito al Patto per la salute 2014-2016, definiva l'assetto del modello istituzionale di HTA dando mandato alle Regioni che ancora non l'avessero previsto, di istituire strutture di valutazione a livello regionale.



L'occasione era pertanto propizia per indirizzare l'edizione 2016 su nuovi obiettivi che, sul solco tracciato dalle precedenti edizioni, potessero ancor più agevolare lo sviluppo di metodologie e competenze proprie dell'HTA.

Scuola di Health Technology Assessment Operativo – edizione 2016

Per rimarcare il taglio ancor più operativo della scuola l'edizione 2016 presenta un titolo ambizioso e nel contempo stimolante: "Dalla teoria alla pratica: l'officina della appropriatezza".

I nuovi indirizzi assumono un respiro decisamente più funzionale ed organico al servizio sanitario regionale e la scuola muta in laboratorio per poter sperimentare una nuova modalità organizzativa "HTA oriented" in grado di rispondere alle crescenti esigenze della politica sanitaria.

Accanto alle motivazioni più strettamente formative si affianca infatti l'ambizioso obiettivo di realizzare, nell'ambito dei 5 incontri previsti nel programma e sotto la guida di un tutor qualificato, un report di HTA fortemente contestualizzato all'ambito regionale ed in grado di fornire una analisi reale della tecnologia oggetto di studio ed indicazioni pratiche immediatamente fruibili dai decisori.

Il nuovo progetto assume pertanto un forte carattere innovativo e, grazie all'immediato gradimento riscosso da parte degli organi istituzionali e delle aziende sanitarie regionali, viene avviato coinvolgendo 45 operatori del mondo sanitario di diversa professionalità (epidemiologi, statistici, specialisti in ricerche bibliografiche, economisti sanitari, analisti di dati flussi ed indicatori, medici clinici/specialisti/medicina generale, medici direzioni sanitarie ospedaliere/distrettuali, bioeticisti, esperti in sicurezza, fisici sanitari, esperti in rischio clinico, esperti in relazioni con il pubblico, area approvvigionamenti, ingegneri clinici, operatori infermieristici, tecnici dell'area sanitaria, biologi, farmacisti) oltre ad alcune associazioni di cittadini quali Cittadinanza Attiva e l'A.I.P.A. Associazione Italiana Pazienti Anticoagulati.

Il frutto dell'intenso lavoro prodotto nell'ambito della edizione 2016 della scuola di Health Technology Assessment Operativo, riassunto in questa pubblicazione, è di certo la miglior prova della qualità del progetto e soprattutto della passione e della competenza manifestata da tutti i partecipanti.

L'auspicio è che tale coinvolgente esperienza possa essere il punto di partenza per dotare strutturalmente la Regione Marche di nuovi strumenti per indirizzare con evidenze oggettive, consapevoli e quanto più condivise, le future scelte di politica sanitaria.

1.2. PERCHÉ LA GESTIONE FIBRILLAZIONE ATRIALE È IMPORTANTE PER IL DECISORE

N. Storti

Secondo i più recenti studi epidemiologici negli ultimi 50 anni la prevalenza aggiustata per età della fibrillazione atriale (FA) è quadruplicata, passando da 20,4 a 96,2 casi per 1000 persone/anno negli uomini e da 13,7 a 49,4 casi per 1000 persone/anno nelle donne. Tale incremento sembrerebbe dovuto non solo all'invecchiamento della popolazione, ma anche a effetti cumulati di aumento delle conoscenze, della capacità diagnostica e della sopravvivenza¹. Poiché la FA si associa ad un rischio quintuplicato di ictus ischemico², il costante aumento della prevalenza di questa aritmia ha fatto sì che negli ultimi 25 anni i casi di ictus nei soggetti con età ≥ 80 anni siano triplicati e che il loro numero sia destinato a triplicare ancora entro il 2050³ (Gabriel S.C., 2014).

La FA pertanto sta sempre più diventando una vera e propria priorità di sanità pubblica, considerate le conseguenze sulla popolazione generale in termini di morbosità e di disabilità conseguente a ictus e impatto economico. L'ictus infatti è una patologia che implica un elevato costo altresì umano e sociale comportando spesso morte o grave disabilità, con profonde conseguenze sulla qualità della vita dell'individuo, sul nucleo familiare e sul tessuto sociale. Dal punto di vista economico i costi indiretti, come la riabilitazione, l'assistenza domiciliare e la necessità di un caregiver a pagamento, contribuiscono in maniera sostanziale al costo sociale complessivo di tale patologia. Essi sono di più difficile determinazione rispetto ai costi diretti come i farmaci e l'ospedalizzazione nella fase acuta, perciò raramente considerati nella politica decisionale⁴.

Un ruolo importante nella valutazione dell'impatto economico della patologia è svolto dai tempi di diagnosi della FA. Attualmente essa viene spesso rilevata solo dopo che si è verificato un ictus, rendendo impossibile quindi una terapia anticoagulante appropriata di prevenzione delle complicanze. È importante riconoscere infatti il legame che c'è tra la FA e i costi dovuti all'ictus-FA correlato, così come è fondamentale sapere che l'ictus-FA correlato è largamente prevenibile: una diagnosi precoce e un efficace trattamento finalizzato alla riduzione del rischio di stroke può ridurre infatti l'insorgenza di ictus correlati a fibrillazione e quindi l'impatto economico⁵.

Nonostante queste evidenze, in tutta Europa si riscontra una scarsa consapevolezza da parte dei decisori riguardo la FA, che dal loro punto di vista spesso resta un problema esclusivamente medico e non di salute pubblica⁵. In generale una accurata analisi delle implicazioni socio-economiche che questa patologia comporta potrebbe aiutare a focalizzare l'attenzione di clinici, decisori e ricercatori su una gestione più efficace della patologia stessa⁶.

L'attuale panorama economico mondiale impone sempre più spesso un contenimento della spesa pubblica, ma costi e considerazioni di natura legale talvolta prevalgono sulle evidenze scientifiche con conseguente disallineamento tra le raccomandazioni delle linee guida e criteri di rimborsabilità di alcune terapie³. Una maggiore integrazione della scienza nella decisione politica, pur essendo invocata ormai da decenni, presenta numerose difficoltà in molti ambiti: dall'energia alla salute, dall'ambiente all'istruzione⁷. L'armonizzazione tra la decisione politica e le evidenze scientifiche è però un obiettivo realizzabile e essenziale che deve giungere ad un equilibrio ottimale tra efficacia, efficienza, appropriatezza, corretta allocazione delle risorse e applicazione delle evidenze al percorso di cura. Ricercatori e professionisti sanitari hanno quindi l'importante compito di fornire robuste evidenze scientifiche che possano supportare le scelte dei decisori nella politica sanitaria per garantire ai cittadini le terapie più efficaci e più appropriate

1 The Lancet Neurology. Time for action on atrial fibrillation. 2015, 14 (9): 867

2 Lotze, U., et al. Medical treatment of patients with atrial fibrillation aged over 80 years in daily clinical practice: Influence of age and CHADS(2) score. Archives of Gerontology and Geriatrics. 2010; 50(1): 36-41

3 Dr Gabriel S C Yin, (2014). The prevalence, detection and prognosis of atrial fibrillation in patients with transient ischaemic attack and stroke. DPhil. University of Oxford.

4 Stone JA, et al. Aligning Health Care Policy With Evidence-Based Medicine: The Case for Funding Direct Oral Anticoagulants in Atrial Fibrillation. Canadian Journal of Cardiology 2014;30: 1245-1248.

5 Lichten C., et al. The future of anticoagulation management in atrial fibrillation in Europe. An assessment of today's challenges with recommendations for the future. RAND Corporation, Santa Monica, Calif., and Cambridge, UK. 2015

6 Wodchis WP, et al. A Review of the Cost of Atrial Fibrillation. Value in Health. 2012; 15:240-248

7 Sutherland WJ, et al. Policy: Twenty tips for interpreting scientific claims. Nature 2013; 503: 335-337



1.3. METODOLOGIA DEL CORSO

M. Oradei

Il corso "Il percorso "fibrillazione atriale" nella Regione Marche" è nato con l'obiettivo di realizzare una esperienza pratica di HTA declinata non su una tecnologia in senso stretto ma su un percorso relativo ad una patologia largamente diffusa e con un grosso impatto sul Sistema Sanitario.

L'approccio valutativo che ha portato alla realizzazione del presente report ha seguito i metodi tipici dell'HTA, anche se sono stati necessarie alcune semplificazioni ed adattamenti finalizzati a permettere la realizzazione del corso nei tempi e nei modi previsti.

In generale il metodo analitico dell'HTA si basa su alcuni capisaldi che comunque sono stati rispettati durante il corso, in particolare:

- **Valutazione multidimensionale.** Le tecnologie oggetto di analisi, in questo caso il percorso "fibrillazione atriale", vengono esaminate in relazione a diversi aspetti (cfr www.eunetha.eu):
 1. Problema di salute e utilizzo attuale della tecnologia
 2. Caratteristiche tecniche e tecnologiche
 3. Sicurezza
 4. Efficacia clinica (effectiveness)
 5. Costi e valutazione economica
 6. Aspetti organizzativi
 7. Aspetti etici
 8. Aspetti sociali
 9. Aspetti legali
- **L'approccio multidisciplinare.** Data la multidimensionalità delle questioni affrontate è necessario che alla valutazione contribuiscano esperti differenti, afferenti a tutte le discipline coinvolte nella valutazione (medici, farmacisti, infermieri, ingegneri, economisti, statistici, eticisti...)
- **Una valutazione basata su evidenze scientifiche.** I contenuti presentati devono sempre essere supportati da idonee fonti scientifiche (ad esempio in relazione ai dati sull'epidemiologia della malattia, sui rischi di ictus ad essa connessa, sull'efficacia dei farmaci o degli altri interventi assistenziali proposti, etc) o da dati istituzionali validati (ad esempio in relazione ai dati della Regione Marche sul consumo dei farmaci, sui costi delle procedure di ablazione etc...)
- **Realizzazione del processo di valutazione secondo uno schema di riferimento consolidato.** Questo prevede, in estrema sintesi, di partire da una "policy question" che chiarisca l'obiettivo generale del processo valutativo, da cui discendono una serie di "research question" (di fatto i diversi capitoli di questo report), la realizzazione della valutazione per tutte le dimensioni pertinenti, la stesura di un report, da sottoporre a revisione esterna, la pubblicazione del report definitivo e la sua diffusione agli stakeholder interessati (questi ultimi punti simulati con revisione da parte di alcuni partecipanti al corso e con la predisposizione di un piano di comunicazione)

In concreto il corso si è articolato attraverso 5 incontri della durata di circa 6 ore svoltisi nel periodo febbraio-aprile 2016. Nell'ambito di ogni incontro sono stati previsti una serie di presentazioni da parte dei professionisti coinvolti, secondo uno schema preordinato volto ad approfondire tutte le tematiche di rilievo nell'ambito dei percorsi assistenziali dedicati ai pazienti con fibrillazione atriale (in allegato il programma degli incontri, con i titoli delle relazioni effettuate). Nel periodo tra gli incontri ogni gruppo di lavoro è stato incaricato di approfondire specifici temi per relazionare negli incontri successivi.

Tutte le attività sono state supervisionate dal direttore scientifico del corso (ing. Giancarlo Conti) e coordinate operativamente da un tutor individuato dall'organizzazione proponente con funzioni di coordinamento dei gruppi nella realizzazione del report di studio (dott. Marco Oradei)

1.3. METODOLOGIA DEL CORSO

I 46 professionisti coinvolti sono stati invitati dalla direzione ASUR Marche in rappresentanza delle principali istituzioni sanitarie coinvolte nella cura della FA nella Regione Marche e devono essere tutti considerati co-autori di quanto presentato da questo documento (cfr lista collaboratori).

Nello specifico, il primo incontro è servito a definire gli obiettivi generali del percorso formativo e i metodi di lavoro. Il dott. Oradei ha introdotto i metodi dell'HTA e il dott. Deales ha indicato le specificità della realizzazioni di percorsi diagnostici-terapeutici, la dott.ssa Fratini ha spiegato i principi della revisione sistematica delle fonti di letteratura. Condivisi gli strumenti di riferimento metodologici si è proceduto identificare 15 distinti gruppi di lavoro (alcuni partecipanti hanno avuto un ruolo in più gruppi di lavoro) dedicati a specifiche tematiche inerenti il percorso per i pazienti FA. Nel corso della giornata, oltre ad alcune presentazioni generali, si è svolto un ampio dibattito su quali contributi dovessero essere forniti dai singoli gruppi. Come riferimento generale si è concordato che ogni gruppo:

- verificasse i riferimenti in materia (nazionali ed internazionali)
- descrivesse la situazione nella Regione Marche
- sviluppasse proposte operative per il miglioramento dell'offerta assistenziale nel campo della FA

In diversi casi le attività dei gruppi sono risultate complementari tra loro, e quindi alcuni temi sono stati affrontati in maniera trasversale ai gruppi.

Negli incontri successivi si è proceduto con una serie di interventi preordinati da parte dei diversi gruppi, favorendo la partecipazione di tutti i componenti dei gruppi stessi, in cui potesse essere presentato quanto emerso dalle attività.

Inoltre nel corso della 3a giornata sono stati invitati a proporre il proprio punto di vista rappresentanti di Cittadinanzattiva e di una Associazione di pazienti con fibrillazione atriale.

Tutti i gruppi, nell'ambito delle proprie relazioni, sono stati invitati a documentare gli elementi di analisi proposti, secondo la metodologia scientifica propria dell'HTA. In sintesi le fonti raccolte ed utilizzate riguardano tre distinti ambiti: le evidenze scientifiche provenienti da letteratura, i dati propri della Regione Marche, distinti tra dati epidemiologici, di consumo di risorse e di costi

Come già detto, solitamente il primo passaggio di un percorso HTA è basato sulla raccolta delle evidenze scientifiche (EBM – Evidence Based Medicine – Medicina basata sulle evidenze) effettuata attraverso una revisione sistematica ed eventuale metanalisi delle fonti di letteratura. Nel contesto specifico il tempo a disposizione da parte dei gruppi di lavoro non consentiva un esame di tutta la letteratura esistente, per cui si è ritenuto opportuno identificare come riferimento principale le linee guida prodotte dalla European Society of Cardiology (ESC – www.escardio.org relative all'anno 2012) arricchite ove necessario con ulteriori riferimenti bibliografici, in particolare per quanto riguarda i dati di più recente pubblicazione relativi ai NAO (si segnala che le linee guida ESC sono state recentemente aggiornate a settembre 2016 – i contenuti del report non sono stati modificati, anche perché a giudizio del revisore medico le innovazioni introdotte da questo aggiornamento erano già state sufficientemente investigate autonomamente dai gruppi di lavoro. In alcuni casi tuttavia si è ritenuto opportuno segnalare con apposite note a margine eventuali ulteriori spunti di riflessione introdotti dalle linee guida 2016).

Per quanto riguarda i dati relativi alla Regione Marche, i metodi e le fonti di informazione sono descritti nell'ambito delle attività svolte dai singoli gruppi. In generale sono stati utilizzati dati forniti dalla Agenzia Regionale Sanitaria delle Marche e dati provenienti da database nazionali sui farmaci (AIFA).

I dati di costo sono frutto di elaborazioni effettuate dai gruppi (fonti dettagliate nei capitoli dedicati) ed in particolare per l'ambito ospedaliero utilizzando dati di contabilità interna relativi all'Azienda Ospedali Riuniti di Ancona. Ove sono state utilizzate stime, si è provveduto a dettagliare le metodologie utilizzate per il calcolo.

Gli elementi raccolti dai gruppi sono stati tutti oggetto di presentazione nell'ambito degli incontri previsti dal progetto ed oggetto di discussione in plenaria. Pertanto gli elementi raccolti e presentati possono essere considerati frutto di "consensus conference" tra esperti del settore. Nell'ambito delle discussioni in plenaria sono state anche definite e fatte proprie da tutti i partecipanti le proposte operative che scaturivano dagli elementi di analisi proposti in aula. Tutti gli elementi emersi, opportunamente rielaborati, sono quindi stati raccolti nel presente documento.

La prima bozza del documento è stata quindi sottoposta a revisione interna da parte di due referenti dei gruppi, oltre che del responsabile scientifico e del tutor, per assumere l'attuale forma definitiva.

Il direttore scientifico del corso e il tutor hanno quindi provveduto ad estrapolare le proposte operative emerse nell'ambito



del corso e ad evidenziarle nel presente documento nell'executive summary e nello specifico capitolo che riporta integralmente tutte le proposte emerse. Queste proposte costituiscono una possibile base per interventi reali sul Sistema Sanitario della Regione Marche. Tuttavia per poter essere implementate necessitano in taluni casi di approfondimenti, in particolare in relazione alla disponibilità di risorse da dedicare alla realizzazione delle proposte e alla valutazione di opportunità dei singoli interventi che attiene alla sfera di competenza del decisore istituzionale. Le persone che hanno elaborato le proposte operative sono sin d'ora disponibili ad eventuali futuri lavori di approfondimento.

1.4. EXECUTIVE SUMMARY

M. Oradei

In questo paragrafo viene proposta una sintesi dei principali risultati raggiunti dal progetto riportando tutte le proposte operative emerse dai vari gruppi di lavoro. Per approfondimenti si rimanda ai singoli capitoli

Le diverse proposte sono raggruppate in relazione alle differenti fasi del percorso da offrire ai pazienti malati di fibrillazione atriale, secondo le specificità della Regione Marche:

1. **Screening della fibrillazione atriale.** Sulla base della revisione sistematica della letteratura emerge che le prove di efficacia di uno screening organizzato sulla popolazione generale non sono sufficienti a suggerire di attivare un simile programma nella Regione Marche.
2. **La gestione della FANV al primo contatto.** Emerge l'opportunità di:
 - a. sensibilizzare i MMG all'uso degli score appropriati attraverso l'organizzazione di corsi di formazione ECM gratuiti organizzati dalla Regione,
 - b. utilizzare flow chart di trattamento condivise (nel report viene proposta una flow-chart)
 - c. attivare percorsi fast-track per la valutazione di pazienti con evidenza di FA al primo episodio o recidiva.
3. **La gestione del paziente al primo episodio di fibrillazione atriale.** In relazione ai comportamenti assistenziali diversi offerti ai pazienti in funzione del luogo ove avviene il primo contatto e al fine di uniformare l'offerta di assistenza emerge l'opportunità di:
 - a. divulgare, mediante corsi e opuscoli dedicati, una corretta informazione in merito alla gestione del Paziente con fibrillazione atriale con particolare riferimento al corretto utilizzo dei farmaci al fine di evitare somministrazione di farmaci inappropriati (es: aspirina, clexane, etc.)
 - b. creare una rete ambulatoriale per ogni area vasta della regione Marche, sia ospedaliera che territoriale dedicata a Pazienti con problemi aritmici, in particolare, a Pazienti con fibrillazione atriale, dove i medici del pronto soccorso possono inviare i Pazienti seguendo un percorso concordato con le strutture interessate.
 - c. dotare i MMG di sistemi informatici esperti, integrati con il database gestionale, dedicati al management della FA. Da questo debbono poter essere estratti i dati dell'assistito e prodotta una scheda riepilogativa standardizzata contenente il percorso diagnostico-terapeutico del paziente da inviare allo Specialista Cardiologo o allo Specialista del Centro TAO di riferimento.
4. **Lo stato dell'arte sul percorso per la FA: la terapia farmacologica.** La terapia farmacologica della FA è ampiamente condivisa, anche se si assiste ad un progressivo più ampio utilizzo dei NAO, con la conseguente necessità di modificare progressivamente l'articolazione della rete di servizi offerti. Al fine di rendere più efficiente il sistema e di uniformare l'offerta dei servizi i gruppi di lavoro hanno ritenuto di consigliare quanto segue:
 - a. redazione di un opuscolo che informi il paziente sulle caratteristiche, le interazioni farmaco/farmaco - farmaco/cibo e precauzioni nell'utilizzo dei NAO, da distribuire durante l'erogazione dei farmaci .
 - b. realizzazione di un Progetto di farmacovigilanza attiva per i Farmacisti delle Farmacie aperte al pubblico, su coordinamento del Centro Regionale di Farmacovigilanza
 - c. attivare nuovi Centri nelle aree vaste oggi carenti con:
 - i. Personale medico dotato di adeguata formazione (proveniente dalle U.O. di Ematologia, Patologia Clinica e Cardiologia).
 - ii. Sistema informatizzato adottabile senza costi aggiuntivi. Infatti le maggiori ditte titolari di gare di Laboratorio per reagenti e strumenti per la coagulazione, possono fornire un valido e collaudato software gestionale per AVK e NAO.
 - d. Ottenere il riconoscimento formale dei Centri FCSA e potenziarne l'organico.
 - e. Rendere omogenei i compiti dei Centri FCSA, (definizione criteri di accreditamento dei Centri e degli operatori)
 - f. Consolidare ed allargare la collaborazione tra i Centri FCSA e le Farmacie Territoriali per la gestione in telemedicina dei pazienti in terapia con AVK e NAO: tale percorso può permettere una decongestione e un risparmio economico



per i Centri, nonché un risparmio di tempo per i pazienti.

- g. Attivare una RETE tra i Centri FCSA ed i MMG, gli specialisti di settore (ematologi, cardiologi, neurologi, geriatri e angiologi), le strutture ospedaliere e quelle di assistenza territoriale, coinvolgendo anche le associazioni dei pazienti anticoagulanti (AIPA) con la finalità di individuare ed attivare procedure e percorsi diagnostico-terapeutici condivisi, omogenei e sicuri, non solo per i farmaci AVK ma anche e soprattutto per i NAO.
 - h. Attivazione di un REGISTRO REGIONALE MARCHIGIANO (DATA BASE ELETTRONICO). Nello specifico tale registro di monitoraggio, che potrebbe rappresentare una commissione stabile della CRAT (Commissione Regionale per l'appropriatezza terapeutica del Farmaco), diventa uno strumento indispensabile ai fini della raccolta e monitoraggio dei dati epidemiologici, clinici, di farmacovigilanza e controllo della spesa.
5. **Lo stato dell'arte sul percorso per la FA: la terapia non farmacologiche.** Oltre alla terapia farmacologica, i pazienti con FA possono ricorrere a interventi di cardioversione elettrica e/o di ablazione. Il lavoro dei gruppi ha portato alle seguenti proposte operative:
- a. standardizzazione dei protocolli relativi al percorso del paziente candidato a cardioversione elettrica elettiva. (allegata proposta di percorso per la cardioversione elettrica)
 - b. per i pazienti in NAO, a rinforzo del processo comunicativo, sarebbe anche utile far firmare una dichiarazione scritta del paziente circa la sua aderenza alla terapia.
 - c. ottimizzazione dei centri di elettrofisiologia ed elettrostimolazione nelle Marche con sale attrezzate per eseguire anche l'ablazione della fibrillazione atriale. Tali centri nella rete di offerta della Regione Marche potrebbero essere individuati nelle aree di Pesaro, Ancona; Macerata/Fermo, Ascoli Piceno. Nel report vengono dettagliati i requisiti tecnologici di un Centro per l'ablazione e gli aspetti relativi alla sostenibilità economica. In particolare in relazione a quest'ultimo aspetto si sottolinea che il livello di efficienza del trattamento ablativo potrebbe essere migliorato attraverso una politica di concentrazione della produzione su pochi centri di eccellenza che comporterebbe
 - i. Abbattimenti dei costi fissi (sala) su un volume maggiore di procedure
 - ii. Abbattimento dei costi variabili (dispositivi medici) mediante politiche di approvvigionamento dei materiali maggiormente competitive sul mercato derivanti analogamente dal maggiore numero di procedure eseguite nei centri di eccellenza
 - iii. Un ampio recupero della mobilità passiva che si estenderebbe non solo alle procedure ablativo della FA, ma anche a quelle procedure ablativo connesse ad altre aritmie che comportano un differenziale positivo tra tariffa e costi pieni
 - d. corsi di formazione al fine di istruire un team per centro, qualora non presente, in grado di eseguire anche l'ablazione transcatetere della fibrillazione atriale.
 - e. alimentare un database clinico unico regionale delle procedure di ablazione della fibrillazione atriale al fine di verificare la necessità di audit periodici di rete sulla efficacia e sulla sicurezza della procedura.
6. **La gestione del paziente cronico nel territorio.** I diversi gruppi di lavoro hanno effettuato alcune proposte in relazione a questo aspetto già in parte inserite in altri capitoli. Si sottolinea comunque il compito dei MMG e degli specialisti ambulatoriali che devono essere maggiormente inseriti in una rete ottimizzata che ampli il contributo della gestione periferica dei pazienti, offrendo ove possibile e necessario servizi domiciliari (controllo INR) riabilitazione, pur nel rispetto di adeguati criteri di uniformità dell'offerta dei servizi e garantendo il monitoraggio centralizzato delle terapie.
7. **La situazione della Regione Marche.** In questa sezione sono stati presentati una serie di dati relativi alla Regione Marche sia in relazione all'epidemiologia della fibrillazione atriale sia in relazione al consumo di farmaci e alla Rete esistente di Servizi per i pazienti. Dalla lettura combinata di questi dati sono emerse alcune proposte operative:
- a. riorganizzare la rete dei Centri prescrittori secondo criteri geografici, clinici e organizzativi per garantire da un lato l'uniformità di accesso e per evitare dall'altro la duplicazione dei servizi
 - b. incentivare la registrazione da parte dello specialista della chiusura dei trattamenti nei Registri di Monitoraggio AIFA dedicati alla prescrizione dei NAO con specifica segnalazione della motivazione della chiusura e, nel caso di chiusura per reazione avversa, segnalazione nella RNFV
 - c. rafforzare il sistema di segnalazione delle reazioni avverse mediante attività formative degli operatori sanitari
 - d. realizzazione del progetto TYRION (Terapia anticoagulante in pazienti con fibrillazione atriale e rischio di sanguina-

1.4. EXECUTIVE SUMMARY

menti: analisi periodica delle schede di dimissione ospedaliera e dei dati di consumo dei farmaci) con anche il coinvolgimento delle farmacie convenzionate

- e. Promozione del corretto uso dei Registri di monitoraggio e sensibilizzazione alle attività di farmacovigilanza attraverso l'organizzazione di specifici corsi di formazione dedicati ai clinici.
8. **Proposta di monitoraggio delle terapie e degli esiti.** In questa sezione vengono dettagliate le proposte relative all'istituzione di un Registro regionale e alla realizzazione di uno studio osservazionale sui pazienti con fibrillazione atriale.
9. **Linee guida per la comunicazione.** Viene presentata una proposta pratica di realizzazione di una campagna di comunicazione dei contenuti del presente report.



1.5. DEFINIZIONI E ACRONIMI

FANV	Fibrillazione Atriale Non Valvolare
FA	Fibrillazione Atriale
CVF	Cardioversione Farmacologica
CVE	Cardioversione Elettrica
AVK	Antagonista della Vitamina K
INR	International Normalized Ratio
NAO	Nuovi Anticoagulanti Orali
TAO	Terapia Anticoagulante Orale
ECG	Elettrocardiogramma/Elettrocardiografia
ECC	Ecocardiogramma/Ecocardiografia
TIA	Attacco Ischemico Transitorio
MMG	Medico di Medicina Generale
RCT	Studio Controllato Randomizzato
TTR	Tempo Trascorso in Range
PT-INR	Tempo di Protrombina-International Normalized Ratio
AC	Anticoagulazione
RF	Radiofrequenza
PT	Piano Terapeutico
DOAC	Direct-Acting Oral Anticoagulants (vedi NAO)
FCSA	Federazione Centri per la diagnosi della trombosi e la Sorveglianza delle terapie Antitrombotiche

1.6. COSA È LA FIBRILLAZIONE ATRIALE

1.6.1. LA FIBRILLAZIONE ATRIALE

F. Buffarini

Epidemiologia

La fibrillazione atriale (FA) è una condizione patologica che colpisce circa l'1-2% della popolazione nei paesi occidentali. Questa patologia ha un ruolo importante e riconosciuto quale fattore di rischio di morbosità e mortalità. Il rischio di sviluppare un evento tromboembolico aumenta in chi ne è affetto del 4,5% l'anno rispetto a chi non ne soffre. Si stima che la probabilità di eventi fatali nei pazienti con FA, rispetto a chi non ne è colpito sia di 1,5 volte nell'uomo e di 1,9 volte nella donna. Si tratta di una condizione estremamente rara in età giovanile, mentre colpisce il 5% della popolazione anziana e cresce in modo progressivo con l'aumentare dell'età.

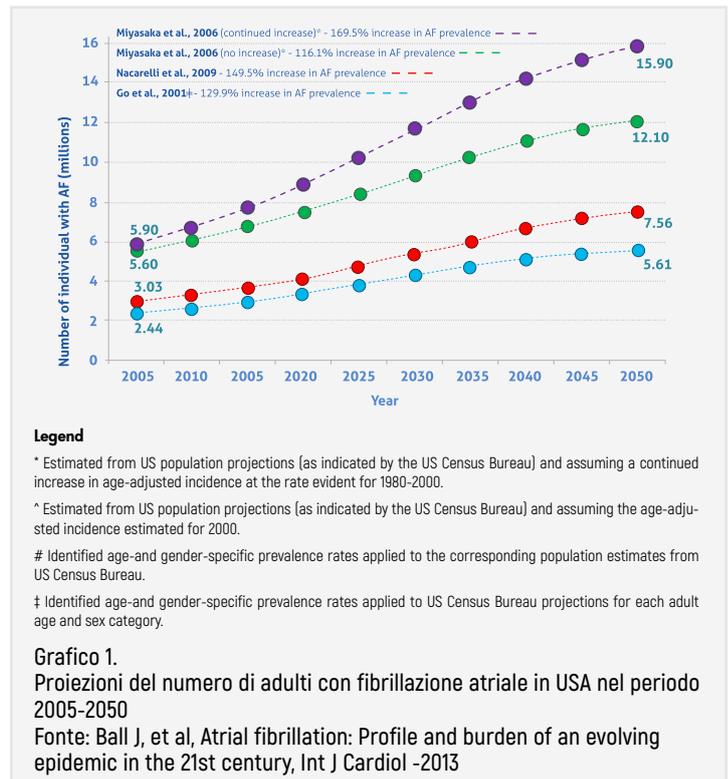
Da una recente metanalisi emerge come la prevalenza media della fibrillazione atriale, sia complessivamente pari al 2,8% nella popolazione generale (95% IC da 2,3% a 3,4%), con differenze importanti tra i generi: 3,3% (95% IC da 2,7% a 4,0%) nei maschi e 2,4% (95% IC da 1,9% a 2,9%) nelle femmine (valori aggiustati per età). In particolare, dall'analisi dettagliata degli studi presi in considerazione dalla metanalisi emerge come l'incremento della prevalenza della patologia, tra il 1960 e il 1989 sia stato pari, per ciascun decennio, rispettivamente al 5%, 8% e 12% negli uomini e al 4%, 6% e 8% nelle donne. Negli ultimi 30 anni, quindi, si è assistito ad un incremento totale del 2,6% nella prevalenza. I dati statistici appena descritti confermano l'incremento della patologia nel corso del 21° secolo e il suo impatto in termini sociali, socio assistenziali ed economici. Questa tendenza, tenuto conto del progressivo incremento dell'età media della popolazione mondiale è destinata ad aumentare in maniera rilevante nei prossimi decenni. Le proiezioni del numero di adulti con fibrillazione atriale (Grafico 1) mostrano, infatti, un costante aumento della prevalenza proprio in funzione del progressivo invecchiamento della popolazione.

Dai dati più recenti disponibili in letteratura si osserva, inoltre, che in media l'incidenza della FA oscilla attorno ai 2,4 nuovi casi ogni 1000 persone/anno, con una frequenza che aumenta al crescere dell'età. In particolare, negli uomini tra i 55 e i 64 anni l'insorgenza di nuovi casi si attesta su 3,1 per mille abitanti mentre tra le donne il dato è prossimo a 1,9 casi. Per decenni superiori si assiste ad una crescita che arriva a 38,0 e 31,4 casi rispettivamente negli uomini e nelle donne di età compresa tra 85 e 94 anni.

Classificazione:

La fibrillazione atriale (FA) è una tachiaritmia sopraventricolare caratterizzata da un'attivazione elettrica atriale non coordinata e conseguentemente da una contrazione atriale emodinamicamente inefficace.

Si distinguono varie forme di FA:





1. **Una forma parossistica (paroxysmal AF):** è una FA che termina spontaneamente o con un intervento terapeutico entro 7 giorni dall'inizio;
2. **Una forma persistente (persistent AF):** è una FA atriale che dura più di 7 giorni;
3. **Una forma di lunga durata (longstanding persistent AF):** è una FA che dura da più di 12 mesi;
4. **Una forma permanente (permanent AF):** si parla di FA permanente quando è stata presa la decisione da parte del medico e/o del paziente di non effettuare ulteriori tentativi terapeutici per ripristinare e/o mantenere il ritmo sinusale. La "permanenza" della FA non è, quindi, un attributo fisiopatologico ma rappresenta semplicemente una volontà del medico e/o del paziente.

La FA può essere valvolare e non valvolare. Si fa diagnosi di FA non valvolare nei pazienti senza stenosi valvolare mitralica reumatica, non portatori di protesi valvolari meccaniche o biologiche, che non siano stati sottoposti a interventi di riparazione sulla valvola mitrale.

Fattori e condizioni di rischio per fibrillazione atriale

Fattori di Rischio Clinico: Ipertensione arteriosa; Diabete Mellito; Infarto Miocardico; Cardiopatia Valvolare Insufficienza cardiaca; Obesità; Sindrome delle apnee ostruttive notturne; Chirurgia Cardiotoracica; Fumo; Esercizio fisico (sforzo); Abuso di alcol; Ipertiroidismo; Aumentata Pressione differenziale.

Elettrocardiogramma: Ipertrofia ventricolare sinistra

Ecocardiografia: Dilatazione Atrio Sinistro; Diminuita frazione di accorciamento del ventricolo sinistro. Aumentato spessore parietale del ventricolo sinistro

Biomarcatori: PCR Aumentata; BNP Aumentato

Fattori di rischio non modificabili: Età avanzata; Origini Europee; Storia familiare; Varianti Genetiche

Fibrillazione atriale e rischio tromboembolico

La principale complicanza nei pazienti con FA non valvolare è rappresentata dagli eventi tromboembolici ed in particolare dall'ictus ischemico conseguente alla formazione di trombi in atrio sinistro¹ o più frequentemente (90% dei casi) in auricola sinistra^{2,3}. L'ictus ha un'incidenza annua di circa lo 0,2%, con 1,4 milioni di casi ogni anno. La FA è responsabile del 15-20% di tutti gli ictus ed è associata complessivamente ad un incremento di 5 volte del rischio di ictus ischemico. Nel paziente affetto da FA l'incidenza annuale di un ictus ischemico è del 4,5% e nel 2,5% dei casi si tratta di un ictus disabilitante. Tale incidenza sale al 7% per anno se si considerano anche gli attacchi ischemici transitori (TIA)⁴. L'ictus rappresenta la terza causa di morte, dopo le patologie cardiache e il cancro, e nei pazienti con FA è associato ad una più alta mortalità oltre che ad una maggiore morbilità e disabilità a lungo termine⁵, con elevati costi sanitari. Il rischio tromboembolico aumenta con l'età e la presenza di altre comorbilità. Per la sua stratificazione nei soggetti con FA lo schema maggiormente raccomandato è il **CHA₂DS₂-VASC** che ha soppiantato il precedente CHADS₂ score. Esso, inoltre, non varia in base al tipo di FA (parossistica vs persistente/permanente). Per la stratificazione del rischio emorragico del paziente con fibrillazione atriale viene raccomandato **HAS-BLED** score.

1 Guidelines for the management of atrial fibrillation The Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) 2010. European Heart Journal (www.escardio.org/guidelines-surveys/esc-guidelines/GuidelinesDocuments/guidelines-afibFT.pdf)

2 2011 ACCF/AHA/HRS Focused Updates Incorporated Into the ACC/AHA/ESC 2006 Guidelines For the Management of Patients With Atrial Fibrillation: A Report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines Circulation 2011;123:e269-e367 [circ.ahajournals.org/content/123/10/e269.full.pdf]

3 Linee guida AIAC per la gestione e il trattamento della fibrillazione atriale. Aggiornamento 2013. G Ital Cardiol 2013;14(3):215-240 [aiac.it/wp-content/uploads/2013/04/linee-guidaAIAC-fibrillazione-atriale-2013.pdf]

4 AHA/ACC/HRS Guidelines for the Management of Patients With Atrial Fibrillation: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. Circulation 2014;129; [in print] published online Mar 28, 2014 [www.medpagetoday.com/upload/2014/3/28/03022.pdf]

5 Ball J, et al, Atrial Fibrillation: Profile and burden of evolving epidemic in the 21st century. Int J Cardiol (2013)

2. LO STATO DELL'ARTE SUL PERCORSO PER LA FA

2.1. LO SCREENING DELLA FA

2.1.1. LO SCREENING DELLA FIBRILLAZIONE ATRIALE: VALUTAZIONE DI EFFECTIVENESS

R.Papa, C. Recanatini, D. Paccone

Obiettivo e razionale della valutazione

L'obiettivo del presente capitolo è stato quello di condurre una breve revisione della letteratura sull'evidenza scientifica relativa a efficacia e sicurezza dello screening nella fibrillazione atriale. Gli autori della revisione hanno quindi definito le seguenti query:

1. Lo screening aumenta il numero dei casi con diagnosi di FA nella popolazione sopra i 65 anni asintomatica?
2. Lo screening riduce la mortalità e l'incidenza di complicanze della FA nella popolazione sopra i 65 anni asintomatica?

In particolare, il gruppo di lavoro ha valutato l'efficacia dello screening della fibrillazione atriale (**Intervento**) nella popolazione generale di età superiore a 65 anni, individuata nell'ambito dei contatti routinari con il Medico di Medicina Generale (**Popolazione**). I principali esiti analizzati hanno incluso mortalità (per tutte le cause e cardiovascolare), infarto del miocardio, scompenso cardiaco, stroke ed altri eventi embolici, eventi emorragici (**Outcome**).

Descrizione dell'intervento

Il Royal College of Physicians of Edinburgh (RCPE) in un recente documento suggerisce che il metodo più costo-efficace per l'identificazione della FA nell'ambito delle cure primarie è lo screening opportunistico in pazienti di 65 anni di età o superiore attraverso il controllo del polso radiale, seguito da un elettrocardiogramma (ECG) a 12 derivazioni nei casi caratterizzati dal rilievo di un polso irregolare. Tuttavia, questo approccio è stato criticato come non idoneo per raggiungere l'obiettivo di prevenire il maggior numero possibile di stroke: un'alta percentuale di ictus si verifica in persone con fibrillazione atriale parossistica isolata, e il controllo opportunistico del polso ha una scarsa probabilità di identificare questi episodi di breve durata. Inoltre, una recente revisione Cochrane¹ sulla efficacia dello screening sistematico per la diagnosi di FA ha identificato un singolo RCT, il SAFE Study (Hobbs et al.²), che ha confrontato lo screening sistematico (su invito), lo screening opportunistico (a seguito di consulto dal Medico di Medicina Generale (MMG) per qualsiasi motivo) e lo screening di routine (visita da parte del MMG a seguito di sintomatologia suggestiva di FA); lo studio ha coinvolto la popolazione con età superiore o uguale a 65 anni (5.000 pazienti in ogni braccio) di circa 50 centri di primary care del West Midlands ed ha trovato un'incidenza complessiva di FA nel braccio dello screening di routine di 1,04% per anno, rispetto a 1,64% e 1,62%, per lo screening opportunistico e sistematico, rispettivamente. Nelle tabelle 1 e 2 vengono riassunti i risultati del SAFE Study.

Assunzioni

I pazienti asintomatici con FA individuati dallo screening hanno lo stesso profilo di rischio per lo stroke e per gli altri esiti, e di conseguenza traggono gli stessi benefici dal trattamento medico.

Una delle maggiori questioni discusse nello studio di Hobbs et al. riguarda un significativo numero di nuovi casi di FA individuato al di fuori del programma di Screening (Screening opportunistico 24/75), risultato simile nel gruppo dello screening sistematico (22/74). Le possibili ragioni sono state: il polso irregolare non è stato rilevato; il paziente ha sviluppato la FA dopo lo screening; il paziente ha avuto una FA parossistica che non viene rilevata attraverso la palpazione del polso e l'ECG.

Risultati

Nell'allegato 2 vengono riportati il protocollo utilizzato per la ricerca, la sintesi e la valutazione della letteratura, mentre

1 Moran, PS, Flattery, MJ et al (2013). 'Effectiveness of systematic screening for the detection of atrial fibrillation'. Cochrane Database Syst Rev, 4, CD009586

2 Hobbs, FD, Fitzmaurice, DA et al (2005). 'A randomised controlled trial and cost-effectiveness study of systematic screening (targeted and total population screening) versus routine practice for the detection of atrial fibrillation in people aged 65 and over. The SAFE study'. Health Technol Assess, 9 (40), iii-iv, ix-x, 1-74



nell'allegato 3 sono mostrati i relativi risultati. Nell'allegato 1, infine, si sintetizzano le conclusioni delle revisioni sistematiche reperite rispetto alle query formulate nel paragrafo precedente, con la valutazione della qualità di ogni singola revisione.

Studio	Hobbs et al. (2005)
Intervento vs confronto	S. Opportunistico (palpazione polso) vs S. Sistemático (polso + ecg 12 der.) vs routine (gruppo controllo)
N° pazienti	14802 (4933/4933/4936)
Gruppo pazienti	U e D in attesa dal MMG
Età	> 65 anni
Pazienti Esclusi	695
Esiti primari	1. Nuovi casi di FA individuati nei 12 mesi dello studio / 2. Costo incrementale per singolo caso individuato
Esiti secondari	1. CEA dello screening (UK), incidenza e prevalenza di FA in comunità / 2. Accettabilità dello Screening per FA e aderenza pazienti

Tabella 1. Caratteristiche del SAFE Study

Hobbs et al (2005)	Opportunístico n/n (%)	Sistemático n/n (%)	Routine n/N (%)
Nuovi casi di FA individuati	75/4575 (1,64%)	74/4562 (1,62%)	47/4513 (1,04%)
Prevalenza di base FA	340/4930 (6,9%)	339/4928 (6,9%)	389/4923 (7,9%)
Prevalenza a 12 mesi per FA	415/4915 (8,4%)	413/4906 (8,4%)	436/4902 (8,9%)
Palpitazioni	3287/4933 (66,5%)		-
Polsi irregolari individuati	360/3278 (11%)		-

Tabella 2. Risultati del SAFE Study

Discussione

Le linee guida analizzate sono tutte concordi nell'affermare che lo screening della FA possa incrementare il numero di pazienti con diagnosi di FA. Tra queste, l'European Society of Cardiology, nell'aggiornamento delle linee guida per il trattamento della fibrillazione atriale del 2012, ha pubblicato la seguente raccomandazione: "Opportunistic screening for AF in patients ≥ 65 years of age using pulse-taking followed by an ECG is recommended to allow timely detection of AF"³ sottolineando l'efficacia dell'intervento nell'aumentare i nuovi casi di FA. In questo caso la raccomandazione prodotta si è basata sui risultati del SAFE Study che ipotizza la stessa efficacia di trattamento nei pazienti affetti da FA sia asintomatici che sintomatici, senza prove di efficacia a supporto.

Anche la revisione sistematica condotta da Moran et al. nel 2013 ha basato le proprie conclusioni sulle assunzioni del SAFE study, affermando nel paragrafo degli obiettivi che "Si assume che una identificazione precoce possa risultare in un miglioramento degli esiti nella popolazione sottoposta a screening, come è generalmente accettato che esistono trattamenti efficaci per gestire la sintomatologia e ridurre il rischio di stroke per i pazienti con una diagnosi di FA". Gli autori concludono che "C'è bisogno di ulteriore ricerca per esaminare l'effectiveness delle strategie alternative di screening e per investigare l'effetto degli interventi sul rischio di stroke nelle popolazioni screenate versus quelle non screenate"¹. Lowres et al. nello studio pubblicato nel 2013 su *Thrombosis and Haemostasis* ha affermato che le strategie di screening dei pazienti in comunità in gruppi di anziani a rischio possono potenzialmente ridurre il burden of disease della fibrillazione atriale⁴.

Nel 2014 il NICE, nell'abito della pubblicazione della guidance n. 180 sulla gestione dei pazienti affetti da fibrillazione atriale, produce la seguente raccomandazione: "effettuare un elettrocardiogramma (ECG) in tutti i casi, sintomatici e non sintomatici, nei quali si sospetta una FA a seguito del rilievo di un polso irregolare [2006]"⁵.

Nel maggio del 2014, a seguito della pubblicazione della guidance del NICE, il National Screening Committee del Regno Unito ha prodotto una raccomandazione contro l'implementazione di un programma di screening per la FA. Gli autori dichiarano: "Una questione cruciale per quanto riguarda la storia naturale della FA è se i casi identificati attraverso lo screening hanno

3 Camm AJ(1), Lip GY, De Caterina R, Savelieva I, Atar D, Hohnloser SH, Hindricks G, Kirchhof P; ESC Committee for Practice Guidelines-CPG; Document Reviewers.Europace. 2012 Oct;14(10):1385-413. Epub 2012 Aug 24. 2012 focused update of the ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation: an update of the 2010 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation--developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association

4 Lowres et al. Screening to identify unknown atrial fibrillation: a systematic review *Thrombosis and Haemostasis* 110.2/2013

5 Guidance 180 NICE Atrial fibrillation: the management of atrial fibrillation june 2014 available at: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg180/resources/atrial-fibrillation-management-35109805981381>

lo stesso rischio di ictus (e quindi lo stesso potenziale beneficio del trattamento) dei pazienti identificati attraverso la pratica clinica di routine. Data la scarsità di evidenze relative a questa domanda, è stato necessario includere studi che mettono a confronto persone con FA asintomatica con quelli con FA sintomatica". Il National Committee continua affermando che "nella revisione del 2006, il NICE non aveva trovato nessuno studio che avesse valutato se la FA asintomatica fosse un fattore di rischio potenziale per lo stroke. Nonostante ciò, il gruppo di autori del NICE aveva suggerito che la FA venisse trattata allo stesso modo sia nella sua forma sintomatica che in quella asintomatica. L'aggiornamento del 2014 del NICE conferma la posizione del 2006 con la raccomandazione di trattare tutti i pazienti con terapia anticoagulante a prescindere dal fatto che siano sintomatici o meno. Anche nell'update del 2014 non viene citato nessuno studio che abbia valutato se il carattere asintomatico della FA sia un potenziale fattore di rischio per lo stroke. Questo atteggiamento suggerisce che il gruppo che ha sviluppato la guidance abbia fatto riferimento al consenso nel formulare questa raccomandazione".

Il National Committee invece dichiara di aver trovato 3 pubblicazioni rilevanti sul tema:

1. Lo studio di Mant et al. (2007) su persone di età uguale o superiore a 75 anni, randomizzati al trattamento con aspirina o warfarin, in cui le differenze rispetto agli outcome non sono risultate statisticamente significative.
2. Lo studio di Healey et al. (2012) condotto su pazienti con ipertensione, portatori di pacemaker, in cui la presenza di tachiaritmie atriali subcliniche (rilevate tramite pacemaker) aumentano il rischio di ictus 2,5 volte (solo la metà dell'aumento stimato di 5 volte del rischio attribuibile di FA diagnosticata clinicamente). Inoltre il National Screening Committee dichiara che i risultati di questo studio possono essere ritenuti non applicabili alle FA rilevate tramite screening, in quanto l'articolo si concentra sulla FA parossistica subclinica e non sulla forma persistente. Gli stessi autori ritengono pertanto auspicabile uno studio randomizzato sulla terapia anticoagulante nei pazienti con tachiaritmie atriali subcliniche.
3. Probabilmente la prova di efficacia più utile deriva dallo studio AFFIRM (Flaker et al. 2005). Tra i pazienti di 65 anni affetti da FA, con almeno un fattore di rischio per ictus, si è evidenziato che al follow up a 5 anni i pazienti asintomatici hanno mostrato rispetto ai sintomatici una migliore sopravvivenza (81% vs 77%, $p = 0,058$), minore probabilità di stroke invalidante, encefalopatia anossica, sanguinamento maggiore e arresto cardiaco (79% vs 67%, $p = 0,024$). Flaker afferma che, dopo la correzione per le differenze di base, mortalità ed eventi maggiori sono risultati simili nei due gruppi. Però gli intervalli di confidenza al 95% delle stime rilevate includono la possibilità che la FA asintomatica comporti solo due terzi della mortalità e degli eventi maggiori rispetto alla FA sintomatica. Inoltre, gli autori non hanno tenuto conto del maggior numero di pazienti con una storia di ictus o TIA nel gruppo con FA asintomatica (17% vs. 13%) e di conseguenza la correzione di questa differenza potrebbe ridurre ulteriormente i rischi apparenti associati alla FA asintomatica.

Anche le successive revisioni sistematiche reperite dalla letteratura ipotizzano che i pazienti asintomatici individuati tramite screening potrebbero beneficiare del trattamento medico. Tuttavia, nessuno dei documenti integrativi consultati presenta evidenze che dimostrino lo stesso rischio di stroke tra pazienti sottoposti a screening e pazienti sintomatici. Anche la revisione Cochrane (Moran et al.) del 2013 ha infatti fondato le proprie conclusioni sul SAFE Study effettuando le assunzioni appena descritte al posto di prove di efficacia.

Il National Screening Committee ha presentato ulteriori dubbi a proposito della natura dell'intervento studiato. Se Hobbs et al. nel SAFE Study ritengono che l'intervento con il miglior rapporto costo-efficacia sia lo screening opportunistico, è risaputo che il gold standard è un ECG a 12 derivazioni letto da un cardiologo. La migliore performance diagnostica nell'ambito delle cure primarie si è ottenuta con la combinazione del MMG e di un software computerizzato capace di leggere un ECG a 12 derivazioni. I dati di performance più rilevanti sono stati:

- fase 1 - (infermiere addestrato prende il polso): sensibilità 87%, specificità 81% (Hobbs et al. 2005)
- fase 2 - (ECG per quei pazienti che hanno un polso irregolare, letto dal software computerizzato e dal MMG): sensibilità 92%, specificità 91% (Mant et al. 2007)

Fasi 1 e 2 combinate: sensibilità 80% (87% X 92%), specificità 91%.

Il rapporto HTA 2005 ha concluso che le performance dei medici e degli infermieri addestrati in termini di interpretazione dell'ECG sono state deludenti. Tuttavia, il software computerizzato ha dato buoni risultati e rappresenta una realistica alternativa all'interpretazione degli esperti (Hobbs et al. 2005). Tuttavia, in un successivo articolo gli autori hanno tratto una conclusione diversa dagli stessi dati (Mant et al. 2007): *il Software ha ottenuto migliori performance, ma ha ancora un tasso di errore sufficientemente elevato, nel senso che le decisioni in materia di trattamento non possono essere basate sul solo sistema computerizzato, anche se combinate con l'interpretazione di un Medico di Medicina Generale. Pertanto, le strategie*



per identificare AF nella comunità, sia attraverso lo screening nella popolazione generale sia tramite la diagnosi di pazienti sintomatici, devono tener conto di come e da chi l'ECG verrà interpretato.

I "Finger prober" e i sistemi di monitoraggio della pressione sanguigna potrebbero essere efficaci nel ridurre il numero di ECG che devono essere letti per confermare o escludere la diagnosi di FA, ma un programma di screening comunque potrebbe avere necessità di un notevole numero di procedure ECG. In questo senso le strategie suggerite da Mant et al. (2007) sono state: la formazione e l'accreditamento dei medici e il trasferimento dei tracciati ECG tramite telemedicina elettronica per la lettura da parte di specialisti. Tuttavia, alla luce delle attuali evidenze, rimane irrisolta la questione su quali livelli di sensibilità e specificità possano essere accettabili rispetto al gran numero di tracciati ECG che verrebbero generati da un programma di screening per la FA.

La revisione dell'HealthPact Australiano⁶, condotta nel 2014, registrando che attualmente nel mondo non risultano programmi di screening implementati (fatta eccezione per alcuni distretti del Giappone), ribadisce che sono necessari dati per stabilire se i pazienti rilevati attraverso lo screening sperimentano gli stessi benefici del trattamento dei pazienti diagnosticati routinariamente. Gli autori infatti dichiarano che sono necessari ulteriori studi per accertare se i pazienti individuati attraverso lo screening hanno lo stesso rischio di stroke e gli stessi esiti potenziali dei trattamenti di quelli diagnosticati nell'ambito della normale pratica clinica. L'Health Pact conclude la review affermando che, sebbene le evidenze analizzate indichino che lo screening sia efficace nell'individuare casi di FA, i dati sugli esiti delle diagnosi nei pazienti asintomatici (effetto sulla mortalità o sul tasso di stroke) sono molto carenti e raccomanda che la revisione venga trasmessa al proprio Comitato Nazionale sugli screening. Lo UK National Committee, a seguito della pubblicazione della guidance n 180 da parte del NICE⁷, ha condotto una revisione con successiva conferenza di consenso nella quale non raccomanda l'implementazione di un programma di screening della popolazione generale per la fibrillazione atriale. Gli autori inoltre esprimono preoccupazioni di ordine etico riguardanti la disponibilità dei test e la qualità dei trattamenti attuali, raccomandando miglioramenti nella gestione terapeutica dei pazienti affetti da FA⁸. In ultimo, Nel 2015 l'Health Information and Quality Authority Irlandese⁹ ha prodotto una revisione sistematica nella quale afferma che lo screening opportunistico annuale di uomini e donne sopra i 65 anni con palpazione del polso seguito da una conferma all'ECG di un polso irregolare nel setting delle cure primarie è probabilmente costo-efficace, assumendo che i pazienti rilevati attraverso lo screening abbiano un profilo di rischio per lo stroke sovrapponibile a quelli individuati con la pratica clinica originaria. Quindi, anche in questo caso, gli autori non hanno presentato dati sugli esiti potenziali dei trattamenti nei pazienti screenati. Infatti nel documento si dichiara che non è stato reperito nessuno studio pubblicato che abbia esaminato l'impatto dello screening per la FA sugli esiti dello stroke e sulla mortalità, e di conseguenza viene confermata una scarsa disponibilità di prove di efficacia su questo fondamentale aspetto.

Conclusioni

In base alla revisione della letteratura condotta, si conclude che lo screening opportunistico (caratterizzato da rilievo del polso periferico nell'ambito dei routinari contatti con il Medico di Medicina Generale + ECG nei casi sospetti):

1. aumenta il numero dei casi con diagnosi di FA nella popolazione sopra i 65 anni asintomatica;
2. è caratterizzato da evidenza insufficiente rispetto a riduzione della mortalità e dell'incidenza di complicanze della FA nella popolazione sopra i 65 anni asintomatica;

Proposte operative

Dalla analisi delle revisioni reperite dalla letteratura è emerso che:

6 Health Policy Advisory Committee on Technology, Technology Brief Atrial fibrillation screening, november 2014. Available from: <https://www.health.qld.gov.au/healthpact/docs/briefs/WP190.pdf>

7 Guidance 180 NICE Atrial fibrillation: the management of atrial fibrillation June 2014

8 National Screening Committee (2014). The UK NSC policy on Atrial Fibrillation screening in adults. [Internet]. National Health Service. Available from: <http://www.screening.nhs.uk/atrialfibrillation>

9 HTA of a national screening programme for atrial fibrillation in primary care; Health Information and Quality Authority 2015

- Non è stato trovato nessuno studio pubblicato che esamini l'impatto dello screening della FA su outcome, quali incidenza dello stroke o mortalità;
- Molti studi hanno usato differenti test di screening in differenti popolazioni (SAFE vs Stroke-stop), rendendo impossibile la combinazione dei risultati;
- Basandosi sui dati dello studio SAFE, sia lo screening opportunistico che quello sistematico si sono dimostrati efficaci nel migliorare il rilevamento della FA nei pazienti asintomatici, ma lo screening sistematico è stato associato a costi più alti;
- È stata anche evidenziata la complicata valutazione dell'interazione tra lo screening e l'assistenza routinaria: nel SAFE Study una significativa proporzione di nuovi casi continuava ad essere diagnosticata al di fuori del programma di screening, sia nel braccio sistematico che in quello opportunistico del trial;
- Il National Screening Committee del Regno Unito ha rivisto le raccomandazioni sullo screening della FA nel 2014. Essi concludono che sebbene lo screening possa probabilmente incrementare le diagnosi di FA, esso non dovrebbe essere offerto, date le attuali carenze nella gestione dei pazienti sintomatici e le incertezze sui benefici clinici della diagnosi precoce. I dati del Regno Unito indicano una scarsa compliance agli attuali trattamenti antitrombotici. L'orientamento del National Screening Committee è stato confermato anche da altri successivi documenti integrativi;
- Nel Regno Unito circa la metà di coloro che dovrebbero ricevere la terapia anticoagulante non sono in terapia, mentre un terzo (35%) di coloro per i quali la terapia anticoagulante non è indicata (perché il loro rischio di ictus è basso) la stanno ricevendo. Questi dati sembrano essere sovrapponibili anche alla realtà italiana.

In conclusione, visto che, come dichiarato nel documento del National Screening Committee e confermato nelle successive evidenze, non sono stati reperiti RCT sullo screening per la FA che valutassero il suo impatto su mortalità e morbilità, gli Autori ritengono insufficienti le prove di efficacia reperite dalla letteratura. Di conseguenza non appare opportuno uno screening nella popolazione generale della Regione Marche. I risultati definitivi degli studi attualmente in corso molto probabilmente potranno chiarire alcune delle perplessità presentate in questo report.



2.2. LA GESTIONE DEL PAZIENTE AL 1° EPISODIO

2.2.1. FANV AL PRIMO CONTATTO

D. Gabrielli, A. Marziali

Il primo contatto con il SSN, nel paziente con fibrillazione atriale non valvolare (FANV), risulta fondamentale; tale contatto può avvenire a livello Territoriale (MMG/Specialista ambulatoriale) o a livello Ospedaliero e può essere legato alla sopravvenienza di sintomi, oppure può verificarsi in modo occasionale.

Al primo contatto medico è necessario valutare se la FANV sia databile o non databile, se siano o meno presenti fattori precipitanti (vedi Flow-chart 1) e se sia un primo episodio o una recidiva (vedi Flow-chart 2).

Nei pazienti ad alto rischio (oncologici, disordini emocoagulativi etc.) può essere utile l'esclusione di embolia polmonare (FA come epifenomeno di sovraccarico destro). In ogni caso è comunque necessaria l'esecuzione immediata di un ECG.

Se la FA è databile ed è inferiore a 48 ore è preferibile inviare il paziente in PS per effettuare tentativo di cardioversione farmacologica/elettrica (sono proposte altre possibilità in letteratura, per esempio la metodica del "pill in the pocket", ma sono modalità da riservare a pazienti selezionati e non al primo episodio) e successivo iter (vedi Capitolo. 2.2.2.)

Se la FA è databile a > 48 ore o non databile il percorso preferibile è l'invio ad ambulatorio specialistico, con percorso fast-track, previa esecuzione di esami di laboratorio per un inquadramento diagnostico preciso e l'esecuzione di un ecocardiogramma (opzionale, ma fortemente raccomandato in caso di ECG anomalo).

Al primo contatto medico con evidenza diagnostica di FANV, è necessario valutare anamnesticamente e clinicamente il/la paziente per porre indicazione a terapia anticoagulante orale (TAO/NAO) avvalendosi degli score previsti dalle Linee Guida (CHA2DS2-VASC e HAS-BLED - vedi allegati).

A seconda che la FANV sia ben tollerata emodinamicamente o meno bisogna comportarsi in maniera diversa, in caso di sintomi legati a scarsa tollerabilità emodinamica è poco probabile che il paziente non acceda direttamente in PS e comunque tale accesso va effettuato il più rapidamente possibile per fornire la terapia adeguata.

Se la FANV non è databile o di insorgenza antecedente alle 48 ore, o comunque dopo l'accesso in PS, è da prevedere un controllo a 7 giorni per valutare la persistenza o la recidiva di FA a seconda dei casi e per impostare il successivo iter.

Se la FA è regredita si dovrà valutare la necessità di prescrivere o meno terapia con TAO/NAO (vedi score) e la necessità/opportunità di terapia antiaritmica di profilassi delle recidive (in genere non richiesta al primo episodio a meno di casi particolari a elevato rischio di recidive).

Se la FA non è regredita si dovrà valutare l'opportunità di CVE o di strategia di controllo della FC (in caso di bassa probabilità di mantenimento del RS). Il successivo follow-up sarà praticato dal MMG o dallo specialista a seconda delle caratteristiche di rischio del paziente (vedi capitolo relativo).

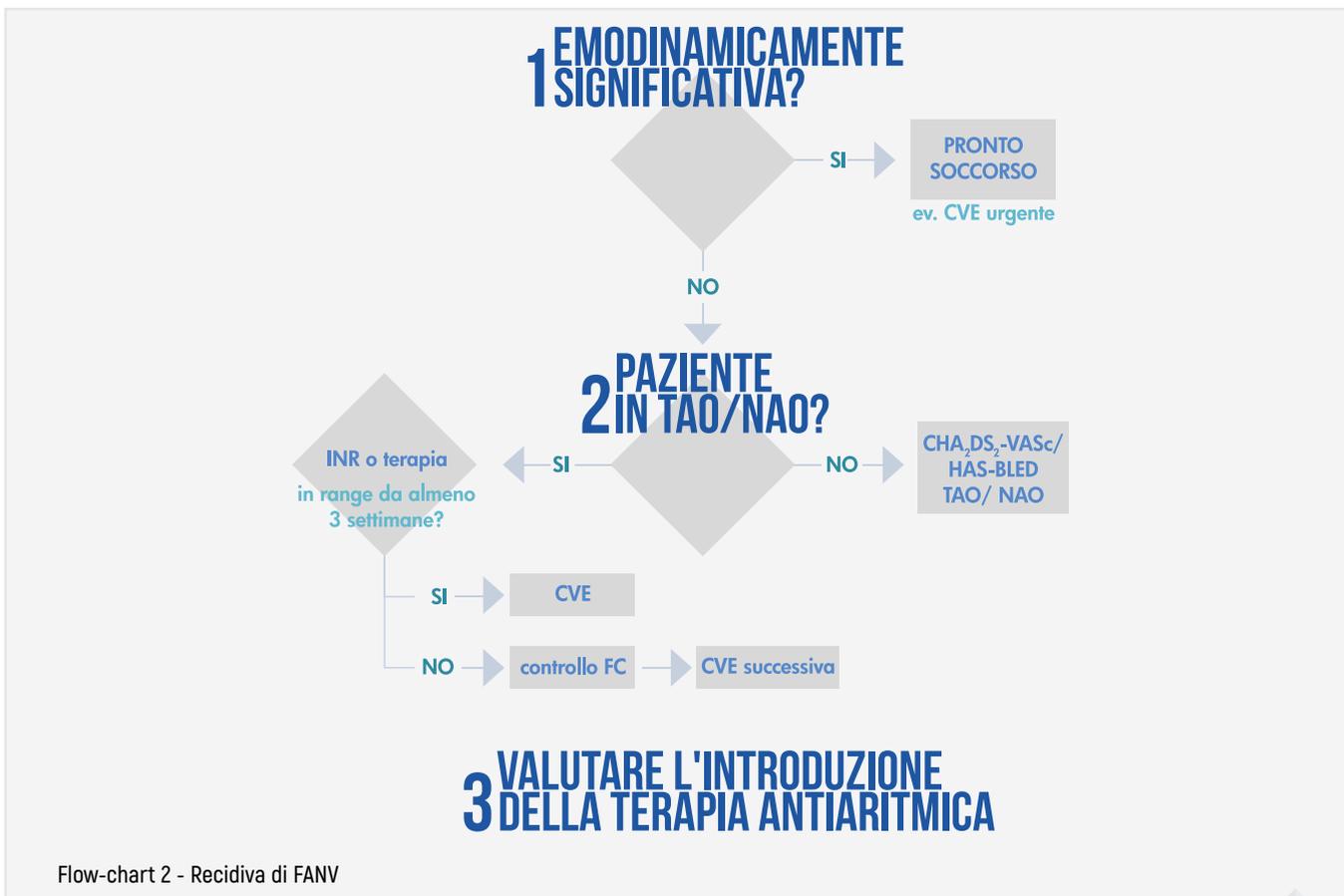
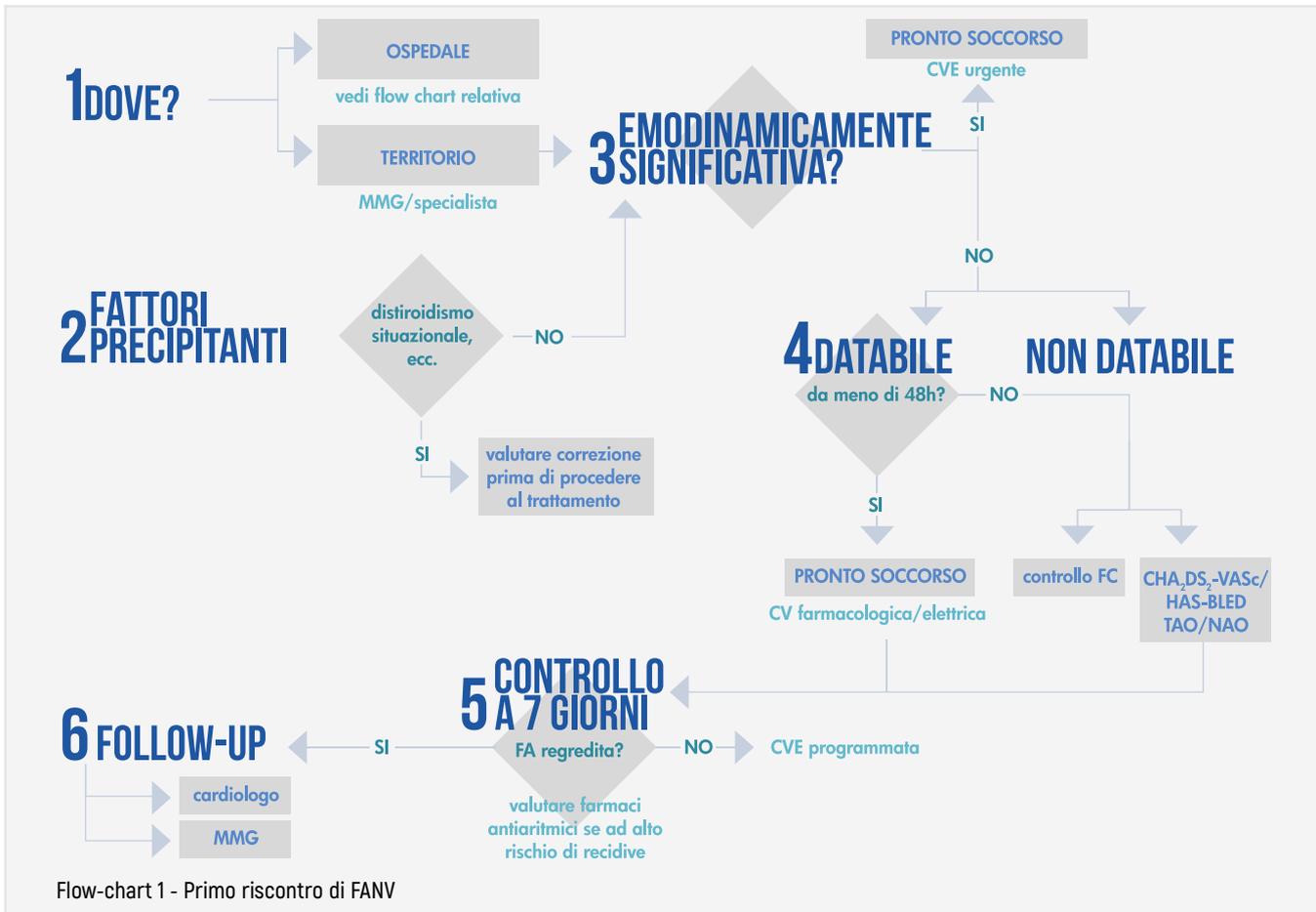
In caso di episodio di FA successivo al primo (recidiva), il medico del primo contatto valuterà se il/la paziente è correttamente in TAO/NAO, ove necessaria, e in terapia antiaritmica e indirizzerà a CVE o a strategia di controllo della FC a seconda dei casi; in caso di sintomi di impegno emodinamico si dovrà provvedere a CVE sollecita e successive eventuali alternative terapeutiche (vedi capitoli relativi XXX) ^{1,2}.

Proposte operative

- Sensibilizzare i MMG all'uso degli score appropriati (corsi di formazione ECM gratuiti organizzati dalla Regione);
- Utilizzo esteso delle flow-chart proposte, se condiviso;
- Attivare PDTA con percorsi fast-track per la valutazione di pazienti con evidenza di FA al primo episodio recidiva.

1 Guidelines for the management of atrial fibrillation - Linee guida ESC-EHRA 2010

2 2012 focused update of the ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation - Linee guida ESC-EHRA 2012





2.2.2. LA GESTIONE DEL PAZIENTE AL PRIMO EPISODIO DI FIBRILLAZIONE ATRIALE

M. Luzi

La gestione del paziente in PS /La cardioversione farmacologica

La fibrillazione atriale è l'aritmia di più frequente riscontro nella pratica clinica. Spesso i Pazienti con un primo episodio di fibrillazione sintomatico giungono in pronto soccorso.

In questo caso la diagnosi di fibrillazione atriale deve essere fatta con l'elettrocardiogramma a 12 derivazioni in cui si evidenzia assenza di onde p definite con intervalli R-R irregolari.

Se il Paziente è emodinamicamente instabile ovvero la pressione arteriosa è ≤ 90 mmHg, il Paziente è incosciente o in edema polmonare/shock o è sintomatico per angor, vi è l'indicazione ad eseguire una cardioversione elettrica in urgenza.

In caso di stabilità emodinamica, una volta eseguita la diagnosi elettrocardiografica di fibrillazione atriale, deve essere eseguita una attenta valutazione clinica.

Anamnesi

- Consapevolezza della fibrillazione
- Sintomi associati (EHRA score- vedi tabella)
- Fattori precipitanti: esercizio fisico, emozioni, assunzione di alcool
- Episodi precedenti: numero, frequenza e modalità di risoluzione
- Storia di patologie concomitanti: ipertensione arteriosa, cardiopatia ischemica, insufficienza cardiaca, arteriopatia periferica, ictus/TIA, BPCO, diabete, ...
- Abuso cronico di alcool
- Familiarità

Punteggio EHRA per la classificazione della gravità dei sintomi dovuti alla FA	
Classe	Definizione
EHRA I	Nessun sintomo
EHRA II	Sintomi lievi: nessuna difficoltà a svolgere le usuali attività quotidiane
EHRA III	Sintomi severi: difficoltà a svolgere le usuali attività quotidiane
EHRA IV	Sintomi invalidanti: incapacità a svolgere le usuali attività quotidiane
EHRA = European Heart Rhythm Association	

Tabella 3. Punteggio EHRA

In base ai dati anamnestici si può classificare il tipo di fibrillazione atriale in:

- Primo episodio
- Fibrillazione atriale ricorrente
- Fibrillazione atriale parossistica
- Fibrillazione atriale persistente
- Fibrillazione atriale permanente

Lo step successivo alla diagnosi deve stabilire il rischio tromboembolico e il rischio di sanguinamento del Paziente secondo lo score identificato dal CHA_2DS_2-VASc e dallo score HAS-BLED.

In base al rischio tromboembolico ed al rischio emorragico il Paziente con fibrillazione atriale dovrà essere anticoagulato scegliendo tra i vari farmaci vitamina K dipendenti o non vitamina K dipendenti quello più indicato: in particolare, nei pazienti con rischio emorragico elevato (individuato con uno degli score previsti dalle LLGG ESC 2016 eventualmente implementati con uso di Tp HS e BNP), una volta individuati e corretti i fattori modificabili di rischio emorragico, qualora non ci siano controindicazioni ai NAO è opportuno utilizzare i farmaci che si sono dimostrati avere un profilo di sicurezza più elevata in termini di sanguinamenti, eventualmente a dosaggio ridotto nei casi previsti; invece nei pazienti in cui questi nuovi farmaci sono controindicati è opportuno utilizzare il warfarin cercando di mantenere il valore dell'INR tra 2 e 2,5. Le linee guida a riguardo

di tale punto rimandano la scelta alla discrezionalità del medico che deve valutare la soluzione più opportuna per il singolo Paziente, è necessario inoltre ricordare che tale scelta può essere modificabile nel tempo in relazione alla evoluzione del quadro clinico.

Esame obiettivo

Durante l'esame obiettivo bisogna valutare:

- La pressione arteriosa
- La presenza di soffi, toni patologici all'Auscultazione cardiaca
- La presenza di rantoli, crepitii, fischi all'auscultazione polmonare
- La presenza e la simmetria dei polsi arteriosi, la presenza di soffi vascolari
- La presenza di edemi declivi

Vanno inoltre eseguiti i seguenti esami di laboratorio:

- Emocromo completo
- Creatinina, Na⁺, K⁺
- Eventuali:
 - PT, aPTT
 - AST, ALT
 - TSH, FT4
 - Digossinemia

Inoltre, Pazienti ad alto rischio di cardiopatia strutturale/funzionale scaturita dall'anamnesi o dall'esame obiettivo che influenza la gestione del paziente (scelta del farmaco antiaritmico/CVE) devono essere sottoposti ad un esame ecocardiografico.

Cardioversione farmacologica

La strategia del controllo del ritmo è da considerare la prima scelta nei pazienti al primo episodio di fibrillazione atriale e nei pazienti con fibrillazione atriale ricorrente sintomatica in cui la probabilità di mantenere il ritmo sinusale sia elevata o nei quali la fibrillazione atriale determini un deterioramento emodinamico.

Scopo della cardioversione farmacologica è il ripristino del ritmo sinusale mediante l'utilizzo di farmaci antiaritmici (flecainide, propafenone ed amiodarone).

Il Paziente stabile emodinamicamente con una fibrillazione atriale non valvolare della durata ≤ 24 ore, anche se non in terapia con anticoagulante, il Paziente stabile emodinamicamente con una fibrillazione atriale durata > 48 ore in terapia anticoagulante, correttamente anticoagulato da almeno tre settimane possono essere sottoposti a cardioversione farmacologica.

In tutti i Pazienti con una fibrillazione atriale ed elevata frequenza cardiaca media si deve mettere in atto una strategia di controllo della frequenza prima di un qualsiasi tentativo di ripristino del ritmo sinusale; a tale scopo i farmaci da utilizzare sono:

- beta-bloccanti e i calcio antagonisti non diidropiridinici (diltiazem e verapamil)
- in caso di scompenso cardiaco con PAS <90 mmHG può essere utilizzato amiodarone e digitale.

Scelta del farmaco da utilizzare per la cardioversione farmacologica e modalità di somministrazione.

I farmaci antiaritmici costituiscono un mezzo terapeutico efficace per l'interruzione della FA soprattutto se utilizzati precocemente, entro le 48 ore dall'esordio dell'aritmia stessa. L'utilizzo in acuto dei farmaci antiaritmici, in considerazione dei possibili effetti collaterali e proaritmici (es flutter 1:1 per modificazione del ciclo dell'aritmia, bradicardia post-cardioversione per depressione della funzione del nodo del seno) deve essere effettuato da medici esperti nel trattamento delle urgenze cardio-



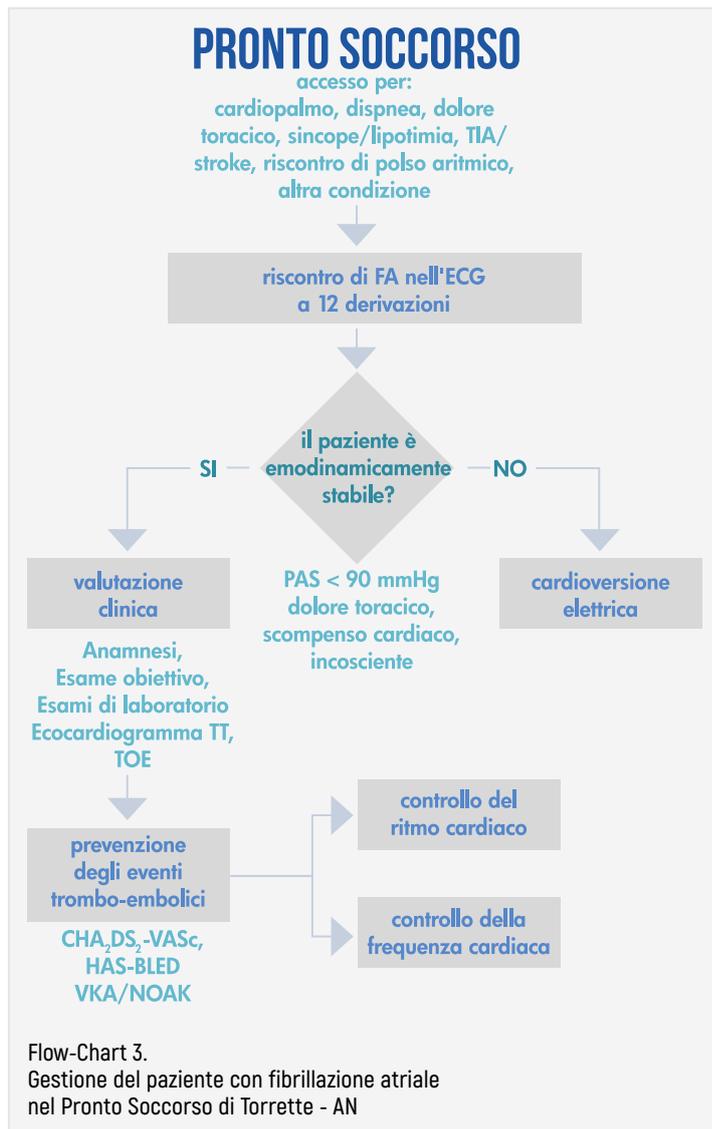
logiche, in strutture dotate di tecnologia (monitoraggio elettrocardiografico, monitoraggio della saturimetria e della pressione arteriosa non invasiva nonché il necessario per la rianimazione cardiopolmonare) e competenze atte a garantire la sicurezza del paziente.

I farmaci della classe IC sono di prima scelta nel paziente senza cardiopatia o con cardiopatia lieve e senza disturbi della conduzione atrioventricolare e intraventricolare documentati con l'elettrocardiogramma:

- Flecainide (2 mg/kg ev; 200/300 mg per os) - efficacia del 57-78% ev e del 57-68% per os;
- Propafenone (2 mg/kg ev; 450/ 600 mg per os) - efficacia del 41-91% ev e del 56-83% per os.

Nei soggetti con cardiopatia strutturale e soprattutto in quelli con turbe della conduzione già evidenti all'ECG di base il farmaco di prima scelta è l'Amiodarone (3-7 mg/kg in bolo seguito da infusione di 15 mg/kg in 24 ore) - efficacia del 34-68% dopo il bolo e del 55-95% dopo l'infusione.

Il trattamento "pill in the pocket" rappresenta un peculiare approccio alla recidiva di FA e consiste nell'auto-assunzione da parte del paziente del farmaco antiaritmico in unica dose di carico orale (flecainide 200-300 mg o propafenone 450-600 mg, in base al peso corporeo < o > 70 Kg) alla ricomparsa della sintomatologia correlabile alla recidiva aritmica. L'efficacia e la sicurezza della terapia deve essere testata in ospedale e tale approccio terapeutico è limitato ai soggetti di età < 75 anni, senza o con lieve cardiopatia, senza disturbi di conduzione, con accessi di fibrillazione atriale sintomatici per palpitazione, ben tollerati emodinamicamente e non molto frequenti (<1/mese).



Nel Flow-Chart 3 si riporta la gestione del Paziente con fibrillazione atriale nel pronto soccorso dell'Ospedale di Torrette (An).

Successivamente il Paziente viene affidato all'ambulatorio di Aritmologia per i successivi follow-up.

Proposte:

- Divulgazione, mediante corsi e opuscoli dedicati, di una corretta informazione in merito alla gestione del Paziente con fibrillazione atriale con particolare riferimento al corretto utilizzo dei farmaci al fine di evitare somministrazione di farmaci inappropriati (es: aspirina, clexane, etc.)
- Creazione di una rete ambulatoriale per ogni area vasta della regione Marche, sia ospedaliera che territoriale dedicata a Pazienti con problemi aritmici, in particolare, a Pazienti con fibrillazione atriale, vista la rilevante prevalenza di tale aritmia, dove i medici del pronto soccorso possono inviare i Pazienti seguendo un percorso concordato con le strutture interessate. (si rinvia a successivi approfondimenti i criteri per la creazione di tale rete.

2.2.3. GESTIONE DEL PAZIENTE AL 1° EPISODIO: IL PRIMO INCONTRO CON IL MMG/SPECIALISTA AMBULATORIALE

E.Luchetti

Introduzione

Il Medico di Famiglia/MMG per il ruolo che gli è stato conferito¹ è per il cittadino «il luogo di primo contatto medico all'interno del sistema sanitario, fornendo un accesso diretto ed illimitato ai suoi utenti, occupandosi di tutti i problemi di salute, indipendentemente da età, sesso e ogni altra caratteristica della persona»².

Inoltre "la disciplina della medicina generale/medicina di famiglia ha le seguenti caratteristiche:

b) fa un utilizzo efficiente delle risorse sanitarie attraverso il coordinamento delle cure, il lavoro con altri professionisti presenti nel contesto organizzativo delle cure primarie, agendo **da interfaccia con altre specialità** assumendo, quando si renda necessario, il ruolo di difensore dell'interesse dei pazienti; ..." ².

Metodo

Pur tenendo in debito conto quanto prodotto in altre realtà, in questa sintesi si terrà in primo piano quanto rilevato e/o pubblicato nella nostra realtà Italiana, nella Regione Marche e, **per quanto concerne questa parte dedicata alla Medicina Generale, si porrà maggiormente in evidenza ciò che è stato ricercato, elaborato e pubblicato dai Medici di Famiglia/MMG.**

Analisi

Ogni MMG italiano è contattato dai propri assistiti più volte nel corso di un anno. La frequenza dei contatti varia con l'età dei pazienti. Considerando l'età maggiormente a rischio per l'insorgenza della FA, dai 65 anni in poi, un Medico di Famiglia è contattato da un proprio assistito in tale fascia di età mediamente dalle 14,5 alle 18,9 volte l'anno, di cui il 76,6% direttamente, in ambulatorio o a domicilio, per visita. La stratificazione per area geografica, per l'anno 2013, indica un numero di contatti maggiori per i MMG che operano nel Centro-Sud (in particolare, Emilia-Romagna, Marche, Abruzzo e Puglia) e nelle Isole (Sicilia)³ (Allegato 5). **La frequenza dei contatti fra Medico e Paziente nell'età maggiormente a rischio di andare incontro ad una FA è tale da rendere altamente probabile la possibilità da parte del MMG di porre l'ipotesi diagnostica di tale condizione attraverso la semplice valutazione del ritmo cardiaco, nell'apprezzamento occasionale del polso, anche nei casi di assistiti asintomatici che si sono recati dal Medico per altri motivi**⁴ (Allegato 6).

Posta l'ipotesi diagnostica di FA il MMG italiano nella sua realtà operativa propone al proprio assistito una serie di percorsi secondo una flow-chart che è stata ritenuta razionale nel corso di una consensus e validata in alcuni passaggi⁵ (Allegato 7).

Ogni indirizzo che il MMG propone è il ramo di un albero, è parte di un processo decisionale che coinvolge il paziente nelle scelte diagnostiche, terapeutiche e riabilitative; ovvero la Medicina Generale ha reso lo strumento dell'analisi decisionale elemento della sua specificità². "Questo metodo combina la valutazione della probabilità dell'evento e l'Utilità (tradotta in termini numerici) che il paziente e il medico pongono sui possibili esiti futuri, al fine di arrivare a ciò che è provato essere una scelta razionale"⁶.

Prima che l'assistito con FA venga inviato dallo Specialista Cardiologo e/o presso i centri per il monitoraggio della TAO, il MMG/Medico di Famiglia che gestisce nel suo database la completa cartella clinica dell'assistito:

1. calcola il CHADS₂ Score (Stroke Risk Assessment in Atrial Fibrillation), il CHA₂DS₂-VASc Score (Stroke Risk Assessment in Non-valvular Atrial Fibrillation) e l'HAS-BLED (Bleeding risk score) (Allegato 8).

1 Istituzione del servizio sanitario nazionale - GU n. 360 del 28-12-1978 - Suppl. Ordinario

2 LA DEFINIZIONE EUROPEA DELLA MEDICINA GENERALE / MEDICINA DI FAMIGLIA - WONCA EUROPE (edizione 2011)

3 VIII REPORT HEALTH SEARCH (H.S.) Anno 2013/2014: HEALTH SEARCH - ISTITUTO DI RICERCA DELLA SIMG: SOCIETÀ ITALIANA DI MEDICINA GENERALE E DELLE CURE PRIMARIE (2014)

4 Studio AUD.E.RE - Luchetti, Belletti, Cecchi - <http://www.docvadis.it/mmg-treia/index.html> (2014)

5 Fibrillazione Atriale in Medicina Generale - Doriano Battigelli, Ovidio Brignoli, Giuliano Ermini, Alessandro Filippi, Bruno Guillaro, Saffi Ettore Giustini - Piccin editore (2013)

6 Shared decision making: the neglected second half of the consultation. Elwyn G, Edwards A and Kinnersley P. BJGP (1999) 49: 477-82.



2. esclude la presenza di controindicazioni, problemi attivi e trattamenti in atto che controindichino l'utilizzo degli AO ^{7, 8, 9, 10} (Allegato 8)
3. prospetta al paziente le varie opzioni terapeutiche descrivendone i relativi esiti occorsi nei trials (la probabilità di stroke con le possibili evoluzioni a breve, medio e lungo termine; di tromboembolie sistemiche con le possibili evoluzioni a breve, medio e lungo termine; di mortalità per cause cardiovascolari e di mortalità non specifica ("totale") nel gruppo di trattamento e nel gruppo di controllo) ^{7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15} (Allegato 8).
4. discute i possibili effetti collaterali (la probabilità di sanguinamenti maggiori fatali e non, di emorragie cerebrali fatali e non e di sanguinamenti minori nel gruppo di trattamento e nel gruppo di controllo) ^{7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15} (Allegato 8).
5. fornisce informazioni sulle modalità ed i tempi di risoluzione dell'anticoagulazione (chiaramente importanti in situazioni d'emergenza in cui l'interruzione dell'effetto del farmaco dovrebbe avvenire in un tempo breve, il più breve possibile) ^{7, 9, 16} (Allegato 8).
6. illustra le modalità terapeutiche e di monitoraggio sia nel trattamento con il warfarin che con i NAO ^{7, 9, 10, 16} (Allegato #).
7. svolge un'analisi decisionale: il Paziente ed il Medico pongono l'Utilità su ogni ramo dell'albero, cioè su ogni opzione del processo, valutandone poi il relativo Beneficio⁴ (Allegato 9).
8. compone un file con:
 - a. una scheda specifica con i dati del paziente candidato al trattamento AO evidenziando il Beneficio maggiore ricavato da uno dei rami dell'albero decisionale (Allegato 10).
 - b. l'eventuale scelta adottata per il controllo della frequenza cardiaca ⁸.
 - c. i referti degli esami ematochimici e strumentali necessari per la prescrizione degli anticoagulanti e per una prescrizione circostanziata di un farmaco per il controllo della frequenza cardiaca ^{7, 9, 10, 16} (Allegato 10).
 - d. la copia della cartella clinica, della scheda paziente (Allegato 10).

Completato il processo sopra elencato il MMG invia allo specialista il file composto per la consulenza.

Nell'eventualità che lo specialista abbia già svolto la consulenza nell'occasione della prima diagnosi (19,8% in cui a porre la prima diagnostica è direttamente lo specialista o i medici del pronto soccorso ⁴ (Allegato 6)) il MMG ed il Paziente effettueranno l'analisi decisionale per ben definire e condividere la scelta terapeutica (Allegato 9).

Proposta

Il MMG che pone il sospetto diagnostico o la certa diagnosi di FA in un suo assistito, **nel chiedere** una consulenza e nel coinvolgere lo specialista cardiologo o del centro per il monitoraggio della TAO ad **una co-gestione**, dovrebbe poter condurre il processo ed il percorso diagnostico-terapeutico con **strumenti che garantiscano la qualità delle cure**. Dovrebbe poter utilizzare specifici sistemi che possano coadiuvarlo negli steps previsti sino alla composizione di un file riepilogativo (vedi Analisi). **La proposta è di mettere ogni MMG nelle condizioni di poter utilizzare sistemi esperti informatici, integrati con il database gestionale, dedicati al management della FA.**

7 12. Updated European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation - Hein Heidbuchel, Peter Verhamme, Marco Alings, Matthias Antz, Hans-Christoph Diener, Werner Hacke, Jonas Oldgren, Peter Sinnaeve, A. John Camm, and Paulus Kirchhof - Europace doi:10.1093/europace/euv309 - 2015

8 Atrial fibrillation: the management of atrial fibrillation - Clinical guideline - Methods, evidence and recommendations - Commissioned by the National Institute for Health and Care Excellence - June 2014 (NICE Guideline)

9 BCGuidelines.ca:Warfarin Therapy Management (2015)

10 Neidecker et al. BMC Geriatrics 2012, 12:14

11 N Engl J Med 2009;361:1139-51 (RE-LY)

12 N Engl J Med 2011;364:806-17 (Averroes)

13 N Engl J Med 2011;365:883-91.(Rocket AF)

14 N Engl J Med 2011;365:981-92. (Aristotle)

15 Thrombosis - Volume 2013, Article ID 640723 - <http://dx.doi.org/10.1155/2013/640723>

16 Guida alla Terapia Anticoagulante Orale per Medici di Medicina Generale - Task-force FCSAe SIMG - 2009

Nello specifico della gestione del paziente al primo episodio di FA il programma implementato al database dovrebbe poter estrarre i dati dell'assistito e produrre una scheda riepilogativa del processo diagnostico-terapeutico sino a quel momento condotto da inviare allo Specialista Cardiologo o allo Specialista del Centro di Monitoraggio della TAO . (Modello della scheda in allegato - Allegato 10)

Obiettivi e benefici attesi

I principali obiettivi e benefici attesi dalla realizzazione del progetto sono il miglioramento della qualità delle cure prestate e conseguentemente dei relativi esiti con un rapporto costo/efficacia globalmente favorevole rispetto a quello prodotto nella gestione attuale.

Questi outcomes che ci si è proposti possono essere raggiunti attraverso:

- a) la condivisione della scelta terapeutica, attraverso un'Utilità posta dal Medico e dal Paziente seguita dal calcolo del relativo Beneficio. Dovrebbe comportare un miglioramento della compliance diagnostico terapeutica. L'assistito, responsabilizzato, coinvolto nelle scelte effettuate sarà più aderente alle decisioni concordate.
- b) una buona comunicazione e condivisione di dati oggettivi fra Specialista Cardiologo e/o del centro di monitoraggio della TAO e MMG/Medico di Famiglia comporta una notevole riduzione delle reciproche incomprensioni e delle diverse vedute sulle scelte terapeutiche da adottare con oggettivizzazione e conseguente incremento del numero dei trattamenti appropriati.

Elementi organizzativi

Le software house che ancora non l'hanno fatto dovranno implementare:

1. sistemi per valutare il CHADS₂, il CHA₂DS₂-VASc, l'HAS-BLED, ed il metodo Rosendaal per il calcolo del TTR.
2. sistemi automatici per estrarre i dati richiesti nella gestione della FA e per compilare gli stessi nella scheda da inviare allo specialista o ai centri di monitoraggio per la TAO.

Elementi regolamentari ed economici

I costi della proposta di change management dovrebbero essere minimi o nulli non comportando modifiche regolamentari.

Impatto sui costi

Con l'applicazione di questa proposta i costi del SSN per la FA andranno gradualmente ad abbattersi, a breve, a medio ed a lungo termine con miglioramento del rapporto costo/efficacia.

Ciò potrà accadere a causa di:

1. Un minor numero di ictus conseguente all'inserimento in TAO di circa la metà dei pazienti con FA che non conducono secondo criteri di appropriatezza la terapia anticoagulante indicata¹⁷, cioè di circa 1/2 del 55% sec. ISAF¹⁷ o di circa 1/2 del 49% se si considerano i dati dello studio AUD.E.RE.⁴ (Allegato 11).

Valutando i dati di AUD.E.RE., che peraltro nelle relative percentuali di frequenza riscontrate in diverse rilevazioni si discostano di poco da quelli dell'ISAF, su 89 pazienti con FA dei 4.065 assistiti della popolazione studiata (prevalenza FA del 2,18%), considerando esclusivamente i soggetti che non conducono una terapia anticoagulante appropriata pur essendo ad elevato rischio di stroke (frequenza %/anno) con CHADS₂ ≥ 1^{18, 19}, in due anni si potranno evitare 3 ictus.

Proiettando i dati sull'intera Regione Marche, su una popolazione di circa 1.600.000 si potranno evitare in un anno 589 ictus.

Trascurando in questo contesto la pur grave compromissione irrecuperabile del bene inalienabile delle qualità della

17 Am J Cardiol 2013; 111: 705-11 (studio ISAF: Italian Survey of Atrial Fibrillation).

18 Thromb Haemost 2011; 106: 739-749 (Jonas Bjerring Olesen et al. Risks of thromboembolism and bleeding with thromboprophylaxis in patients with atrial fibrillation: A net clinical benefit analysis using a 'real world' nationwide cohort study)

19 Patti G - Cavallari Heart Rhythm 2015;12:2515-20.



vita, considerando un costo diretto medio sanitario per ogni ictus di 20.000 euro l'anno²⁰ ed un costo diretto medio annuo a carico della famiglia di 6.371 euro²¹ e di costi indiretti medi annui a carico della collettività di 23.740 euro²¹, un ictus costa 50.110 euro l'anno. Quindi evitando 589 ictus in un anno si andrebbe a risparmiare $589 \times 50.110 = 29.514.790$ euro ai quali vanno sottratte le spese per un trattamento farmacologico continuativo e per il monitoraggio della TAO con i relativi costi diretti ed indiretti.

2. Un incremento dell'appropriatezza terapeutica^{8, 11, 12, 13, 14} a seguito di una più efficace comunicazione e collaborazione fra MMG e specialista. Secondo criteri di equità² potranno essere inseriti in terapia con i NAO i soggetti a maggior rischio di incorrere in un ictus e a maggior rischio di incappare in una complicanza da anticoagulazione, cioè i soggetti a maggior rischio complessivo che secondo i criteri AIFA e di farmacoeconomia sono quelli con un miglior rapporto costo/efficacia^{8, 18, 19, 22, 23}.

Sulla popolazione marchigiana di 1.600.000 abitanti, sia secondo i dati ISAF¹⁷ che secondo i dati AUD.E.RE.⁴ vi dovrebbero essere 2,10% [2,18%] di pazienti con problemi di FA, per un totale di 33.600. Con criteri esclusivamente di scelta terapeutica E.B.M., fatti propri dall'AIFA in aggiunta ad altri criteri di sano buonsenso, con la proiezione delle percentuali di eleggibilità al trattamento con i NAO dello studio AUD.E.RE. (Allegato 12) si dovrebbe avere in terapia con i nuovi anticoagulanti orali il 24,72%, cioè 8.306 soggetti con problemi di FA. Le emorragie endocraniche si dovrebbero ridurre da oltre 66/anno con il warfarin a circa 33/anno con i NAO²⁴.

Trascurando anche in questo secondo contesto la pur gravissima compromissione irrecuperabile del bene inalienabile delle qualità della vita, considerando un costo diretto medio sanitario per ogni emorragia di oltre 30.000 euro l'anno (considerando lo stesso impatto economico di un ictus grave)²⁰ ed un costo diretto medio annuo a carico della famiglia di oltre 6.371 euro²¹ e di costi indiretti medi annui a carico della collettività di oltre 23.740 euro²¹, un'emorragia cerebrale costa oltre 60.110 euro l'anno.

Quindi evitando 33 emorragie cerebrali, in un anno si andrebbe a risparmiare $33 \times 60.110 = 1.983.630$ euro da sottrarre alle spese del trattamento farmacologico continuativo e del monitoraggio della TAO con i relativi costi diretti ed indiretti.

Sistemi/indicatori per il monitoraggio dell'efficacia della proposta

Il monitoraggio dell'efficacia della proposta potrà essere effettuato con **Audit periodici**²⁵. Potranno essere raccolti come indicatori i dati epidemiologici di frequenza percentuale dell'invio delle schede (dal MMG allo Specialista Cardiologo o al centro di monitoraggio per la TAO), d'incidenza e di prevalenza degli eventi ictali, degli effetti collaterali maggiori, particolarmente delle emorragie cerebrali conseguenti alle specifiche terapie adottate, e quale indicatore generale d'appropriatezza prescrittiva si potrebbe valutare la Proficiency⁴.

20 Lucioni C. et al. PharmacoEconomics - Italian Res Art 2010; 12(2):91-103

21 Indagine ALICe Italia Onlus, Università di Firenze e Censis 2010 - Quaderno del Sole 24 ore, 32-33, sett. 2011.

22 European Heart Journal [2012] 33, 2719-2747 doi:10.1093/eurheartj/ehs253 [ESC Guidelines]

23 Note AIFA: <http://www.agenziafarmaco.gov.it/>

24 Saurav Chatterjee, MD et al. JAMA Neurol. 2013;70(12):1486-1490

25 European Heart Journal [2012] 33, 2719-2747 doi:10.1093/eurheartj/ehs253 [ESC Guidelines]

2.3. LA TERAPIA FARMACOLOGIA

2.3.1. LO STATO DELL'ARTE SUL PERCORSO PER LA FA. LA TERAPIA FARMACOLOGIA

V.Cola, R.Ganzetti

L'obiettivo del presente capitolo è la discussione sulle potenzialità e i limiti dei NAO rispetto alla terapia con warfarin, citando le linee guida di riferimento

Introduzione

La terapia anticoagulante orale (TAO) viene utilizzata per la prevenzione di eventi tromboembolici in pazienti con fibrillazione atriale (FA).

I vecchi farmaci anticoagulanti orali, i farmaci antivitamina K (AVK) warfarin ed acenocumarolo, agiscono bloccando la sintesi di fattori della coagulazione vitamina-k dipendenti attivi (Fattori II, VII, IX e X) e presentano le seguenti limitazioni

- lento inizio d'azione dal momento che sono necessari da 3-6 giorni per raggiungere i livelli terapeutici;
- emivita prolungata e complessità nella sospensione del farmaco prima di un intervento invasivo (embriazione con eparina a basso peso molecolare);
- mantenimento dell'INR (international normalized ratio) tra 2 e 3, questo stretto range terapeutico richiede un regolare monitoraggio della coagulazione e un frequente aggiustamento del dosaggio;
- numerose interazioni farmacologiche ed alimentari;
- aumento della sensibilità o della resistenza provocato da polimorfismi genetici a carico del CYP450(CYP 2C) e della vitamina K epossido reduttasi (VKORC1) che determinano una variabilità individuale nella risposta.

Nella pratica clinica tali limitazioni si traducono in sottoutilizzo degli AVK, inadeguata anticoagulazione e frequenti interruzioni del trattamento.

I nuovi anticoagulanti orali (NAO) apixaban, dabigatran rivaroxaban ed edoxaban invece, sono farmaci che agiscono bloccando selettivamente e direttamente un singolo fattore della coagulazione; in particolare il dabigatran è un inibitore diretto della trombina, mentre rivaroxaban apixaban ed edoxaban sono inibitori diretti del fattore Xa.

Secondo le linee guida AHA/ASA¹², warfarin (IA), dabigatran (IB), apixaban (IB) e rivaroxaban (IIaB) sono tutti indicati nei pazienti con FA non valvolare. La scelta del farmaco antitrombotico dovrebbe essere individualizzata sulla base dei fattori di rischio, del costo, della tollerabilità, delle preferenze del paziente, del rischio di interazioni farmacologiche e di altri parametri come il TTR (Time in Therapeutic INR Range).

Secondo le linee guida SIGN del 2012-2013³ per tutti i pazienti con FA che presentano uno score CHADS₂ o uno score CHA₂DS₂-VASc ≥1 (uno o più clinicamente rilevanti fattori di rischio clinicamente rilevanti) deve essere preso in considerazione il trattamento con warfarin ad un INR di 2.5 (range 2,0-3,0) o un più recente farmaco anticoagulante. Il rapporto rischio-beneficio della terapia anticoagulante deve essere valutato e discusso annualmente con il paziente, prestando considerazione alle preferenze del paziente (A).

Di seguito un breve excursus sulle potenzialità e i limiti dei NAO rispetto al warfarin.

Potenzialità dei NAO rispetto al warfarin

1. Rapida insorgenza d'azione

1 Furie, Karen L., et al. "Oral antithrombotic agents for the prevention of stroke in non valvular atrial fibrillation a science advisory for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association." *Stroke* 43.12 (2012): 3442-3453.

2 Le linee guida andrebbero aggiornate secondo quanto previsto dalle nuove linee guida ESCO 2016, non disponibili al momento dell'elaborazione di questo capitolo

3 SIGN 129 - Antithrombotics: indications and management. A national clinical guideline, updated June 2013. Available at <http://www.sign.ac.uk/pdf/SIGN129.pdf> (ultimo accesso 02.04.2016)



I NAO raggiungono concentrazioni plasmatiche di picco 1-4 ore dopo la somministrazione orale ⁴. Il warfarin invece presenta un inizio d'azione lento (3-6 giorni per raggiungere il range terapeutico di PT-INR).

2. Effetto dose-risposta prevedibile senza la necessità di monitoraggio della coagulazione

L'effetto anticoagulante diretto dei NAO, entro certi limiti, è proporzionale alla loro concentrazione nel plasma, per cui possono essere somministrati a dosi fisse, a precisi intervalli di tempo, senza periodico monitoraggio della coagulazione. Questo rappresenta un vantaggio in particolare nel soggetto anziano che presenta difficoltà logistiche nel monitoraggio periodico dell'INR o scarsa compliance alla terapia. La valutazione quantitativa dell'esposizione al farmaco e l'effetto anticoagulante possono tuttavia essere necessari in specifiche situazioni cliniche.

3. Emivita relativamente breve

Rispetto al warfarin, la cui emivita plasmatica è di circa 40 ore, i NAO presentano una emivita relativamente breve (9-15 ore) (3), il che consente una rapida riduzione dei livelli del farmaco in presenza di evento emorragico e rappresenta un potenziale beneficio in caso di intervento invasivo, quando è possibile sospendere il farmaco senza la necessità di emibricazione con eparina a basso peso molecolare.

4. Differente via di eliminazione

A seconda del prodotto, i NAO presentano una prevalente eliminazione renale (dabigatran) o un metabolismo/eliminazione misti epatico/renale (rivaroxaban, apixaban) ³, il medico pertanto può scegliere tra un farmaco e un altro, in base ad eventuali condizioni di co-morbidità del paziente.

5. Minori interazioni farmaco-farmaco e farmaco-cibo

Nel caso degli anziani che comunemente presentano una polifarmacoterapia e comorbidità, i NAO presentano il vantaggio di avere poche interferenze farmacologiche con farmaci. Tuttavia non è indicato l'impiego dei NAO in associazione a potenti inibitori della glicoproteina P (ketoconazolo per via sistemica, itraconazolo, ciclosporina, tacrolimus, inibitori delle proteasi quali ritonavir) e potenti induttori della glicoproteina P (rifampicina, iperico, carbamazepina e fenitoina). Le concentrazioni plasmatiche di rivaroxaban e apixaban inoltre, possono essere influenzate sia dagli inibitori che dagli induttori del CYP3A4.

6. Minore incidenza di emorragie cerebrali maggiori

I NAO presentano un minore rischio emorragico, in particolare sanguinamenti maggiori e emorragie intracraniche ^{4,5}. Questa diminuzione delle ICH rispetto al warfarin si mantiene anche quando il TTR >70% ⁵(Amin et al. J Thromb Thrombolysis 2014)

Limiti dei NAO rispetto al warfarin

Nonostante i possibili benefici clinici e vantaggi gestionali per i pazienti dei NAO, esistono dubbi su un loro impiego esteso. Di seguito sono riportati le potenziali limitazioni dei NAO:

1. Emivita relativamente breve

Il rapido declino dei livelli ematici dei NAO, da un lato rappresenta un potenziale beneficio in caso di necessità di intervento invasivo o di stato emorragico, dall'altro però, in caso di scarsa aderenza alla terapia, può aumentare il rischio di ictus o di embolia sistemica dal momento che i pazienti possono rimanere privi di qualsiasi protezione anticoagulativa, nel caso di dimenticanza di più di un'assunzione ³.

2. Test di coagulazione non largamente disponibili

Attualmente non tutti i comuni laboratori dispongono dei test quantitativi per determinare la concentrazione dei NAO nel sangue. Per dabigatran il Tempo di Trombina diluito (diluted Thrombin Time, dTT) e il Tempo di Ecarina (Ecarin Clotting Time, ECT) sono test utili e riflettono direttamente l'inibizione della trombina; per rivaroxaban e apixaban, il test quantitativo ideale è la misura della attività Anti Fattore X attivato (Anti-FXa) ³. Può essere utile rilevare il dosaggio ematico dei NAO per verificare se la terapia anticoagulante in caso di emorragia maggiore, tromboembolia, emergenza chirurgica, chirurgia o manovra invasiva in elezione in paziente con alterata funzionalità renale, funzione renale ai limiti, sospetto di alterazione acuta della funzione renale, sospetto di sovradosaggio o assunzione di grandi quantità di farmaco, estrema magrezza, estrema obesità,

⁴ Heidbuchel, Hein, et al. "European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of new oral anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation." *Europace* 15.5 (2013): 625-651.

⁵ Fibrillazione Atriale in Medicina Generale - Doriano Battigelli, Ovidio Brignoli, Giuliano Ermini, Alessandro Filippi, Bruno Guillaro, Saffi Ettore Giustini - Piccin editore (2013)

2.3. LA TERAPIA FARMACOLOGIA

assunzione di farmaci potenzialmente interferenti, controllo della aderenza/persistenza (dubbia efficacia).

3. Attuale carenza di antidoti per i NAO

La breve emivita dei NAO è condizione favorevole per affrontare un intervento chirurgico o una emorragia, tuttavia in caso di emergenza nelle prime ore dopo l'assunzione di un NAO, può essere necessario ristabilire rapidamente la coagulabilità, ma per due di questi farmaci (APIXABAN E RIVAROXABAN) non esistono ad oggi in commercio veri e propri antidoti. Sono state indicate procedure terapeutiche più o meno complesse di antagonismo, come la somministrazione di concentrato di complesso protrombinico a 3 o 4 fattori, oppure FVII attivato da solo. In commercio è presente un vero antidoto per il dabigatran (idarucizumab, frammento di anticorpo monoclonale che si lega al dabigatran) e sono in fase di completamento gli studi su un falso substrato per rivaroxaban e apixaban (andexanet alfa, una variante ricombinante del fattore X attivato).

4. Minore possibilità di verifica del grado di aderenza alla terapia

L'assenza di monitoraggio dei parametri emo-coagulativi durante l'utilizzo dei NAO, se da una lato semplifica la gestione dell'anticoagulazione, dall'altro limita notevolmente la possibilità di verificare oggettivamente, con il dato di laboratorio, il grado di aderenza dei pazienti in terapia anticoagulante.

I periodici controlli dell'INR, previsti in caso di utilizzo di AVK, permettono un maggiore controllo ed una occasione continua di educazione del paziente e di comprensione sul significato dell'anticoagulazione.

5. Aumento del rischio emorragico in caso di insorgenza di insufficienza renale

Dal momento che la FA colpisce prevalentemente gli anziani, è più probabile che i farmaci anticoagulanti siano prescritti a soggetti con diminuita escrezione renale del farmaco e conseguente aumentato rischio emorragico. Per tutti i NAO, ma in particolare per dabigatran, è necessario un periodico controllo della clearance della creatinina, oltre al controllo prima di iniziare il trattamento. Per i pazienti con normale funzionalità renale (CrCl ≥ 80 mL/min) o lieve insufficienza renale (CrCl 50–79 mL/min) è sufficiente un controllo annuale, mentre in caso di insufficienza renale moderata (CrCl 30–49 mL/min) sono raccomandati 2-3 controlli all'anno^{6,7}.

6. Aumento del rischio emorragico in caso di insorgenza di insufficienza epatica

I NAO sono generalmente controindicati in pazienti con malattie epatiche associate a coagulopatia e rischio emorragico clinicamente rilevante. Negli studi clinici, tali farmaci non sono stati testati nei pazienti con insufficienza epatica ed enzimi epatici superiori 2-3 volte il limite massimo dei range di normalità, pertanto il loro impiego non è raccomandato in questa popolazione. Nel corso della terapia con NAO anche la funzionalità epatica deve essere monitorata attentamente.

7. Attenzione a pazienti superobesi, età > 80 anni e molto magri (<50 kg)

I dati di letteratura in questi gruppi di pazienti sono limitati.

8. Non associabilità con antiaggreganti piastrinici

L'uso concomitante dei NAO con la terapia antiaggregante piastrinica aumenta il rischio di sanguinamento in modo significativo⁸. Sono in corso studi per verificare la razionalità dell'associazione dei NAO con antiaggreganti, in patologie in cui gli antiaggreganti sono autorizzati con gli AVK.

9. Costo più elevato

Un'altra potenziale criticità per l'impiego dei NAO nella comune pratica clinica è il costo maggiore rispetto al warfarin, pur considerando il risparmio del periodico monitoraggio laboratoristico dell'INR, oltre la riduzione dei costi associata a minori eventi trombo embolici ed emorragici. Sono disponibili studi di farmaco-economia che dimostrano un rapporto costo/efficacia favorevole per i NAO^{9,10}, tuttavia, dal momento tali studi sono sponsorizzati dalle industrie produttrici dei farmaci, con il rischio di conflitti di interesse, sono necessari ulteriori valutazioni ed approfondimenti (possibilmente indipendenti), anche al fine di adeguare le valutazioni comparative ai singoli sistemi sanitari nazionali.

6 Colonna, Paolo, et al. "Documento ANMCO su prevenzione del tromboembolismo nella fibrillazione atriale e ruolo dei nuovi anticoagulanti orali." *G Ital Cardiol* 14.4 (2013): 295-322.

7 Camm, A. John, et al. "2012 focused update of the ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation." *European heart journal* (2012): ehs253

8 Oldgren, Jonas, et al. "New oral anticoagulants in addition to single or dual antiplatelet therapy after an acute coronary syndrome: a systematic review and meta-analysis." *European heart journal* (2013): eht049

9 Kansal, Anuraag R., et al. "Cost-effectiveness of dabigatran etexilate for the prevention of stroke and systemic embolism in UK patients with atrial fibrillation." *Heart* 98.7 (2012): 573-578

10 Harrington, Amanda R., et al. "Cost-effectiveness of apixaban, dabigatran, rivaroxaban, and warfarin for stroke prevention in atrial fibrillation." *Stroke* 44.6 (2013): 1676-1681.



2.3.2. SEZIONE FARMACOLOGIA. I FARMACI ANTI-VITAMINA K (AVK)

S. Rupoli, I. Maccaroni

Una efficace gestione della terapia anticoagulante orale (TAO) con farmaci anti-vitamina K (AVK) rappresenta un problema sanitario di primaria importanza sociale ed economica. L'efficacia e la sicurezza della TAO sono strettamente dipendenti dal mantenimento di un corretto grado di anticoagulazione (AC), ovvero di un corretto "range terapeutico", espresso come Tempo di Protrombina-International Normalized Ratio (PT-INR)¹. L'importanza di mantenere un corretto range terapeutico è stata dimostrata da numerosi studi^{2,3,4}. Un'analisi dei trials di prevenzione primaria nella fibrillazione atriale (FA) ha dimostrato che la maggioranza delle complicanze, sia emorragiche che trombotiche, avveniva quando il PT-INR era al di fuori del range terapeutico e che sia l'efficacia che la sicurezza della TAO aumentavano mantenendo un buon controllo del livello di anticoagulazione⁵. Dati consolidati della letteratura indicano inoltre che l'efficacia clinica degli AVK è ottimale per valori di tempo trascorso nel range terapeutico (TTR) >70%, accettabile per valori di TTR fra 61% e 70%⁶, mentre i pazienti con TTR <60% presentano una maggiore mortalità annuale (4.2% versus 1.7%) più emorragie maggiori (3.9% versus 1.6%) più ictus ed embolie periferiche (2.1% versus 1.1% rispetto a quelli con TTR >70%⁷. Esistono diversi possibili modelli di gestione della TAO: Usual Care (UC), ovvero i pazienti sono generalmente controllati dal loro medico di medicina generale (MMG) o dal loro specialista, Anticoagulation Clinics (ACC), ossia Centri specializzati per la sorveglianza della TAO e modelli poco diffusi di decentramento gestionale ed automisurazione dell'INR attraverso coagulometri portatili (Self management e Self testing). C'è una sostanziale evidenza in letteratura che le ACC consentono un miglior controllo della TAO e quindi una minore incidenza di complicanze emorragiche e trombotiche rispetto alla UC⁸. Anche dal punto di vista economico, se si tiene conto dei costi risparmiati con le complicanze evitate, le ACC consentono un risparmio globale stimato in America intorno ai 1.000 dollari circa per anno-paziente di terapia⁸. L'accurato controllo di laboratorio del PT-INR, una strutturata rete di gestione delle emergenze e delle complicanze anche minori e in generale un sistema organizzato di continua educazione, comunicazione e follow-up del paziente, sono le ragioni per le quali le ACC rappresentano ancora oggi lo standard di riferimento per la gestione della TAO. In Italia tali Centri specializzati (comunemente noti come **Centri TAO**) aderenti in genere alla FCSA (Federazione Centri per la Sorveglianza della Terapia Anticoagulante www.fcsa.it), sono gestiti da ematologi, medici di laboratorio, raramente integrati in reparti di cardiologia e medicina interna. Il paziente viene riferito al Centro TAO dallo specialista che pone inizialmente indicazione alla terapia anti-coagulante; in seguito per gli aggiustamenti terapeutici e posologici e le eventuali problematiche clinico-gestionali (gestione dei pazienti da sottoporre a chirurgia/manovre invasive e gestione delle complicanze emorragiche e tromboemboliche), il paziente si rivolge al Centro TAO che lo ha preso in carico. Diversi programmi informatici specifici hanno reso più affidabile il difficile compito della sorveglianza dei pazienti. Tali applicazioni permettono la connessione diretta con il laboratorio analisi (con riduzione rilevante di eventuali errori di trascrizione), l'archiviazione dei dati del paziente, una refertazione ottimizzata con calendario dei successivi controlli, la possibilità di avere in tempo reale il controllo della **qualità clinica (percentuale degli eventi emorragici e trombotici)**, altre elaborazioni statistiche (TTR) e la previsione della dose di mantenimento. Diversi software permettono anche una gestione decentralizzata della terapia AC. Il paziente periferizzato esegue a domicilio o presso altri servizi territoriali più vicini, il prelievo/valutazione da sangue capillare per la determinazione del PT-INR, ricevendo direttamente a domicilio la terapia redatta dal Centro tramite e-mail o FAX. Le ricadute positive di tale servizio sono evidenti: miglioramento della qualità della vita, riduzione al minimo degli spostamenti e della perdita di ore lavorative del paziente e

1 Guida FCSA 2005

2 Hylek EM & Singer DE 1994, Cannegeter SC et al 1995, ASPECT Research Group 1994

3 Cannegeter SC, Rosendaal FR, Wintzen AR et al. The optimal intensity of oral anticoagulant therapy in patients with mechanical heart valve prostheses: the Leiden artificial valve and anticoagulation study. *N Engl J Med* 1995; 333: 11-17

4 ASPECT Research Group. Effect of long-term oral anticoagulant treatment on mortality and cardiovascular morbidity after myocardial infarction. *Lancet* 1994; 343: 499-503

5 Albers GW. Atrial fibrillation and stroke. Three new studies, three remaining questions. *Arch Intern Med.* 1994; 154:1443-1448

6 Gallagher AM, Setakis E, Plumb JM, et al. Risks of stroke and mortality associated with suboptimal anticoagulation in atrial fibrillation patients. *Thromb Haemost.* 2011; 106(5):968-77

7 White HD, Gruber M, Feyzi J et al. Comparison of outcomes among patients randomized to warfarin therapy according to anticoagulant control: results from SPORTIF III and V. *Arch Intern Med.* 2007; 12: 167(3):239-45

8 Ansell J, Hirsh J, Poller L, et al. The pharmacology and management of the vitamin K antagonists: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest.* 2004;126(3 Suppl):204S-233S.

dei propri familiari, possibilità di monitorare anche i pazienti più "fragili" (condizione logisticamente disagiata).

Per una più completa trattazione del ruolo dei Centri TAO e di quanto previsto dalla Regione Marche sull'organizzazione di tali centri si rimanda alla specifica sezione successiva.



2.4. LA CARADIOVERSIONE ELETTRICA

2.4.1. CARADIOVERSIONE ELETTRICA ESTERNA

D. Gabrielli, M. Benvenuto

La cardioversione elettrica (CVE), insieme a quella farmacologica (CVF), rappresenta il trattamento di scelta per il ripristino del ritmo sinusale nei pazienti affetti da fibrillazione/flutter atriale. Può essere eseguita in regime d'urgenza in casi di instabilità emodinamica del paziente, oppure in regime di elezione. Nell'ambito delle procedure programmate diverso è il percorso da seguire a seconda della durata dell'aritmia. Nei casi di fibrillazione atriale parossistica (insorta da meno di 48 ore) si può procedere direttamente all'esecuzione di CVE dopo somministrazione di eparina a basso peso molecolare (EBPM) introducendo poi terapia anticoagulante orale per almeno quattro settimane. Nei casi di fibrillazione atriale persistente (insorta da più di 48 ore prima, o di durata imprecisata) la cardioversione non può essere eseguita al momento della valutazione cardiologica, ma va programmata dopo almeno tre settimane (meglio quattro) di corretta anticoagulazione; tale terapia andrà in ogni caso proseguita per almeno quattro settimane dopo la procedura, indipendentemente dal CHA_2DS_2VASc stimato, per il rischio di eventi tromboembolici determinato da disfunzione dell'auricola sinistra o da transitoria compromissione della funzione contrattile auricolare.

Nei pazienti che presentano fattori di rischio per ictus, che abbiano cioè un $CHA_2DS_2VASc >1$, (eccetto per il sesso femminile per il quale deve essere >2) il trattamento anticoagulante deve essere proseguito indefinitamente, a prescindere dall'efficacia o meno della CVE nel ripristino del ritmo sinusale (nei pazienti con score di 1 o nelle donne con un singolo fattore di rischio aggiuntivo si può valutare o meno la prosecuzione con terapia anticoagulante a lungo termine secondo le LLGG europee 2016).

Una volta posta l'indicazione alla CVE, viene attivata la immissione in lista per CVE; è compito del medico proponente informare adeguatamente il paziente circa la procedura, i suoi rischi e le possibili, pur se rare, complicanze.

Il paziente che assume anticoagulanti antagonisti della vitamina K (TAO) dovrà eseguire almeno ogni settimana i prelievi ematici per determinare i valori di INR e comunicarli agli operatori al numero all'uopo dedicato; la procedura di CVE potrà essere eseguita solo dopo almeno tre (meglio quattro) settimane di INR a range, compreso cioè tra 2 e 3 (secondo il protocollo vigente presso la AV 4 di Fermo, che tiene conto del possibile errore di laboratorio, stimandolo nel 10%, fra 2,2 e 3).

Per i pazienti in trattamento con i nuovi anticoagulanti orali (NAO) è indispensabile avere la certezza della completa e puntuale aderenza alla terapia almeno nelle tre settimane precedenti la procedura, occorre pertanto informare in maniera completa riguardo i rischi di una eventuale CVE eseguita in un inadeguato regime di anticoagulazione; come suggerito dall'update alle linee guida dell' EHRA nel 2015 ¹, a rinforzo del processo comunicativo sarebbe anche utile far firmare una dichiarazione scritta del paziente circa la sua aderenza alla terapia con NAO.

In caso di dubbio sulla aderenza del paziente, o in caso di elevato rischio tromboembolico, il cardiologo può eventualmente decidere di prevedere ecocardiogramma transesofageo (TEE) prima dell'esecuzione di CVE, per escludere la presenza di trombi intracavitari. L'eventualità di eseguire un TEE prima della CVE, anche già secondo le linee guida ESC 2012 ², rimane a discrezione del cardiologo, in base al rischio residuo tromboembolico del paziente, non solo per i pazienti in NAO, ma anche per quelli in TAO, in quanto è stato riportato un rischio di 1,6-2,1% di trombi residui in auricola sinistra, nonostante adeguata terapia anticoagulante, come evidenziato nei pazienti sottoposti a TEE prima della procedura di ablazione TC di fibrillazione atriale; tale rischio è ovviamente strettamente correlato con il $CHA_2DS_2VASc_2$ del paziente.

L'esecuzione di un TEE è indicata anche nei casi di tentativo di CVE precoce, in tal modo si evita la necessità di terapia anticoagulante nelle tre settimane precedenti la procedura. Anche in questo caso il TEE serve per escludere la presenza di trombi in auricola/atrio sinistro e per identificare, ad esempio, ecocontrasto spontaneo o placche aortiche complesse. Secondo linee guida ESC 2016 ³, non vi sono differenze significative, in termini di eventi tromboembolici, tra CVE convenzionale o CVE precoce, guidata da TEE. Tale strategia, già utilizzata nei pazienti in TAO, è stata presentata come possibilità anche nei pazien-

1 Up date European Heart Rhythm Association Practice Guide on the use of non-vitamin K antagonist anticoagulants in patients with non valvular atrial fibrillation; Europace 2015; 17: 1467-1507

2 Guide on the use of new oral anticoagulants in patients with non valvular atrial fibrillation; Europace 2013; 15: 625-51.

3 2016 focused update of the ECG Guidelines for the management of atrial fibrillation; European Heart Journal (2016) 37, 2893-2962.

2.4. LA CARDIOVERSIONE ELETTRICA

ti in NAO, ad esempio nei pazienti in terapia con Rivaroxaban che nello studio X-VerT¹ sono stati sottoposti a CVE, dopo un tempo variabile di 1-5 giorni di terapia, previa esclusione di trombi endoauricolari mediante esecuzione di TEE; tale studio ha dimostrato assenza di differenze significative, in termini di eventi tromboembolici, nei pazienti trattati con warfarin rispetto a quelli trattati con rivaroxaban, purché somministrato almeno 4 ore prima della cardioversione.

Dopo il periodo di adeguata anticoagulazione, indipendentemente dall'assunzione di TAO o NAO, il paziente potrà eseguire ricovero programmato, preferibilmente in regime di day hospital, per essere sottoposto a procedura di cardioversione elettrica. Il giorno precedente il ricovero dovrà essere prevista rivalutazione per confermare o meno la persistenza della indicazione a CVE, in tale occasione si procederà a effettuare prelievo ematico (emocromo, elettroliti, funzionalità tiroidea e INR, creatinina con VFG), ECG per confermare la presenza di fibrillazione/flutter atriale, e ecocardiogramma transtoracico per valutare la funzionalità del ventricolo sinistro, degli apparati valvolari e confermare l'assenza di trombi in atrio sinistro e/o di ecocontrasto spontaneo, ove possibile.

Se i dati degli esami confermano l'indicazione all'esecuzione di CVE, il/la paziente tornerà a digiuno la mattina successiva per essere sottoposto alla procedura [Allegato 13 protocollo AV 4].

La cardioversione elettrica deve essere eseguita in ambiente protetto, sotto controllo elettrocardiografico, in sedazione profonda; la sedazione può essere eseguita con Midazolam dal medico o con Propofol (in questo caso vi è la necessità di assistenza anestesiológica); generalmente viene utilizzato un defibrillatore con piastre adesive, che genera forme d'onda bifasica. Le piastre vengono posizionate in posizione antero-laterale (tra il margine sternale dx e l'apice ventricolare sinistro); è necessaria la presenza di un carrello con presidi e farmaci di emergenza. In caso di mancato ripristino del ritmo sinusale dopo la prima erogazione, possono essere erogate altre scariche ad intensità crescente (generalmente fino ad un massimo di tre tentativi) a 100J-150J-200J; in caso di mancato ripristino del ritmo sinusale, qualora sussistano le condizioni, il medico può decidere di iniziare un trattamento con infusione di farmaci antiaritmici per aumentare le possibilità di successo ed effettuare successivamente nuovi tentativi di cardioversione.

La cardioversione elettrica è una procedura relativamente sicura, ma presenta comunque dei rischi, seppur in misura molto limitata; esiste un rischio di bradiaritmie, generalmente nella fase immediatamente successiva al ripristino del ritmo sinusale, che nella maggior parte dei casi terminano spontaneamente ma che possono talvolta, seppur molto raramente, richiedere la somministrazione di farmaci endovena o terapia elettrica. Ancor più raro, ma comunque presente, è il rischio tromboembolico residuo dello 0,5% nonostante terapia anticoagulante adeguata.

Dopo l'esecuzione della procedura, in caso di ripristino del ritmo sinusale, il/la paziente verrà tenuto sotto monitoraggio elettrocardiografico, in ambiente protetto, per almeno tre ore, trascorse le quali, dopo rivalutazione cardiologica, potrà essere dimesso con terapia domiciliare, in terapia anticoagulante per almeno quattro settimane successive o indefinitamente, prenotando visita di controllo ed ECG a distanza di 30 giorni.

Proposta operativa

Si propone una standardizzazione dei protocolli relativi al percorso del paziente candidato a cardioversione elettrica elettiva. In allegato (Allegato 13) si riporta a titolo di esempio il protocollo in uso presso la UO Cardiologia UTIC ospedale "Murri" di Fermo AV4.

Per i pazienti in NAO, a rinforzo del processo comunicativo sarebbe anche utile far firmare una dichiarazione scritta del paziente circa la sua aderenza alla terapia .



2.5. L'INTERVENTO DI ABLAZIONE PER LA FA

2.5.1. Ablazione della fibrillazione atriale

M. Luzi

Indicazioni all'ablazione transcatetere della fibrillazione atriale

Le attuali linee guida italiane considerano l'ablazione transcatetere in classe I con livello di evidenza A per il trattamento della fibrillazione atriale parossistica/persistente, senza cardiopatia o con cardiopatia lieve, sintomatica (con compromissione significativa della qualità di vita), refrattaria ad almeno un farmaco antiaritmico (amiodarone, dronedarone, flecainide, propafenone o sotalolo), quando la strategia clinica preferibile sia il mantenimento del ritmo sinusale.

Un recente studio¹ condotto in Australia ha riportato il trend decennale delle procedure di ablazione transcatetere della fibrillazione atriale utilizzando dati provenienti da: AIHW (Australian Institute of Health and Welfare), MBS (Medicare Benefits Schedule) e RMH (Royal Melbourne Hospital: centro di riferimento terziario per l'elettrofisiologia). Il numero di procedure che vengono attualmente eseguite in Australia secondo i dati dell'AIHW sono pari allo 0,04 x 1000 abitanti; applicando tale percentuale alla regione Marche si stima che almeno pari a 650 sia il numero di procedure che potrebbero essere eseguite seguendo le indicazioni sopra riportate.

È stato comunque monitorato il numero attuale di pazienti marchigiani affetti da FA che si sottopongono ad intervento di ablazione e negli ultimi anni sono risultati mediamente circa 180 pazienti/anno: 30 procedure vengono eseguite in strutture pubbliche del SSR marchigiano e 150 fuori regione; il divario tra potenziale fabbisogno e offerta di tali procedure nelle Marche può avere una duplice spiegazione: da una parte, la scarsa conoscenza delle procedure ablativo da parte di molti medici che, incontrano nella pratica clinica pazienti affetti da fibrillazione atriale con conseguente riduzione delle indicazioni al trattamento invasivo; dall'altra, la scarsità dell'offerta di tale trattamento nella Regione Marche.

Basi elettrofisiologiche della fibrillazione atriale e tecniche di ablazione transcatetere

Uno studio condotto nel 1998² ha documentato l'origine focale della fibrillazione atriale: il 94% dei cosiddetti trigger della fibrillazione atriale si trovano all'interno delle vene polmonari e il 90-95% di tutte le fibrillazioni atriali sono innescate da battiti ectopici che originano dalle vene polmonari.

L'ablazione ha lo scopo di prevenire l'insorgenza della FA eliminando i trigger responsabili del suo innesco o alterando il substrato aritmogeno in grado di perpetuarla e, pertanto, ha come target principale l'area a livello della giunzione tra l'atrio sinistro e le vene polmonari.

L'obiettivo è la comparsa del blocco della conduzione atrio-venosa a livello dell'ostio delle vene polmonari, documentato dalla scomparsa dei potenziali venosi sul catetere mappante circolare e/o dall'impossibilità di cattura atriale stimolando le fibre miocardiche all'interno delle vene polmonari.

Al fine di creare una lesione in grado di isolare elettricamente le vene polmonari dall'atrio sinistro le tecniche che vengono attualmente utilizzate, peraltro indicate anche nelle linee guida, sono la cosiddetta tecnica punto-punto, mediante utilizzo di radiofrequenza, e la tecnica "one-shot" mediante utilizzo di crioenergia.

Efficacia dell'ablazione transcatetere

Recenti studi multicentrici hanno valutato l'efficacia in termini di assenza di recidive di fibrillazione atriale tra le due tecnologie, punto-punto e crioenergia "one-shot"; in entrambi gli studi non vi è stata una differenza statisticamente significativa in termini di efficacia confrontando entrambe le tecnologie; nel primo studio³, ad un follow-up di 18 mesi, l'efficacia è stata del 76% nel gruppo radiofrequenza vs 73,3% nel gruppo crioenergia.

1 Kumar, S, Walters, TE et al (2013). Ten-year trends in the use of catheter ablation for treatment of atrial fibrillation vs. the use of coronary intervention for the treatment of ischaemic heart disease in Australia. *Europace*, 15 (12), 1702-9

2 Haissaguerre M, Jais P, Shah DC, et al. Spontaneous initiation of atrial fibrillation by ectopic beats originating in the pulmonary veins. *N Engl J Med* 1998;339:659-66

3 Comparison between radiofrequency with contact force-sensing and second-generation cryoballoon for paroxysmal atrial fibrillation catheter ablation: a multicentre European evaluation. *Europace*. 2015 May;17(5):718-24

2.5.1. ABLAZIONE DELLA FIBRILLAZIONE ATRIALE

Nell'altro studio⁴, i risultati sono stati analoghi in termini di efficacia senza differenze significative (70,7% radiofrequenza and 73,6% con crioenergia; follow-up 12 mesi).

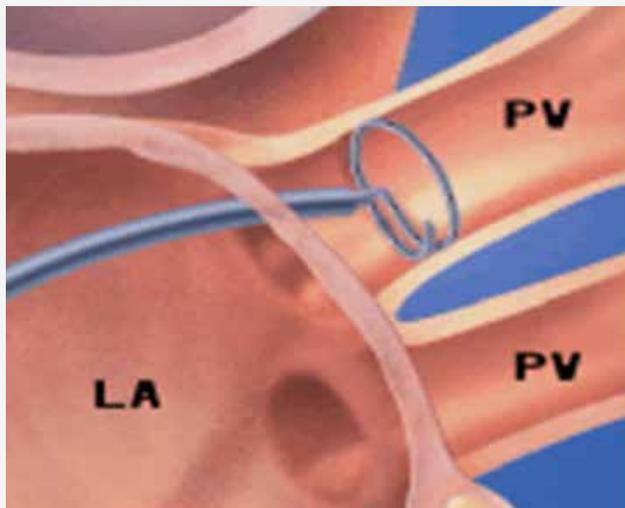


Immagine 1. Tecnica punto-punto



Immagine 2. Tecnica "one shot"

Sicurezza

In una survey pubblicata nel 2010⁵ sono state riportate le complicanze della procedura di ablazione transcateretere con radiofrequenza su 16.309 pazienti:

Tipo di complicanza	No. di Pazienti	%
Morte	25	0.15
Tamponamento	213	1.31
Pneumotorace	15	0.09
Emotorace	4	0.02
Sepsi, ascessi, o endocarditi	2	0.01
Paralisi diframmatica permanente	28	0.17
Pseudoaneurismi femorali totali	152	0.93
Fistole artero-venose totali	88	0.54
Danneggiamenti alle valvole sottoposte a riparazione chirurgica	11/7	0.07
Fistola atrio-esofagea	6	0.04
Stroke	37	0.23
TIA	115	0.71
Stenosi delle vene polmonari che hanno richiesto un intervento	48	0.29
Totale	741	4.54

Tabella 4. Tipi di complicanza

4 Cryoballoon versus Open Irrigated Radiofrequency Ablation in Patients With Paroxysmal Atrial Fibrillation: The Prospective, Randomised, Controlled, Non-Inferiority FreezeAF Study. *Circulation* 2015 October 6, 132 (14): 1311-9

5 Updated Worldwide Survey on the Methods, Efficacy, and Safety of Catheter Ablation for Human Atrial Fibrillation. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2010;3:32-38



Ulteriore revisione sistematica⁶ ha valutato gli outcomes di Pazienti sottoposti a crioblazione per la fibrillazione atriale con almeno un anno di follow-up. Le complicanze rilevate sono state le seguenti:

- paralisi del nervo frenico descritta nel 6,38% dei casi osservati, presente ancora dopo la procedura di ablazione nel 4,73% e dopo un anno nello 0,37%;
- nessun caso di fistola atrio-esofagea;
- effusione pericardica o tamponamento cardiaco sono occorsi nell' 1,46% (0,57% tamponamento);
- complicanze tromboemboliche nello 0,57%.
- stenosi delle vene polmonari descritte nello 0,90%, sintomatiche solo nello 0,17%.

L'ablazione transcateretere della fibrillazione atriale si è dimostrata efficace nel ridurre i sintomi, migliorando la qualità della vita dei Pazienti e nel ridurre le ospedalizzazioni correlate con tale aritmia; va ricordato, infine, che la prosecuzione della terapia anticoagulante orale va garantita in quei Pazienti che ne hanno l'indicazione in base al CHADSVasc score a prescindere dall'esito della procedura. Compito del medico che esegue la procedura è informare correttamente il Paziente sui rischi ed i benefici della procedura e condividere con Lui un percorso che potrebbe prevedere anche un secondo intervento al fine di raggiungere l'obiettivo del mantenimento del ritmo sinusale.

Proposte

- Ottimizzazione dei centri di elettrofisiologia ed elettrostimolazione nelle Marche con sale attrezzate per eseguire anche l'ablazione della fibrillazione atriale, rispettando i requisiti minimi strutturali previsti per sale di elettrofisiologia di secondo livello le [dotazioni di attrezzature biomedicali standard per cui si rinvia al successivo paragrafo; attività garantita diurna su 5 giorni settimanali; attività garantita in urgenza aritmologica H24; team esperto sia in elettrostimolazione che in elettrofisiologia che esegua almeno 120 procedure di impianto e sostituzione di pacemaker e defibrillatori, almeno 60 procedure di elettrofisiologia comprese procedure in cui si esegua la puntura transettale]. Tali centri nella rete di offerta della Regione Marche potrebbero essere individuati nelle aree di Pesaro, Ancona; Macerata/Fermo, Ascoli Piceno.
- Corsi di formazione al fine di istruire un team per centro, qualora non presente, in grado di eseguire anche l'ablazione transcateretere della fibrillazione atriale.
- Alimentare un database clinico unico regionale delle procedure di ablazione della fibrillazione atriale al fine di verificare la necessità di audit periodici di rete sulla efficacia e sulla sicurezza della procedura.

6 Efficacy and safety of cryoballoon ablation for atrial fibrillation: A systematic review of published studies. Heart Rhythm 2011;8:1444-1451

2.5.2. REQUISITI TECNOLOGICI PER LE PROCEDURE DI ABLAZIONE

M.De Marco

Proposta di requisiti impiantistico - strutturali

- Sala aritmologica di dimensioni non inferiori a 30 m² oltre alla sala comandi che sarà almeno di 7 m². Nel caso l'apparecchiatura angiografica sia di tipo fisso è necessario prevedere anche uno spazio aggiuntivo per il vano tecnico di circa 10 m²;
- Locale attiguo alla sala aritmologica dedicato alla 'preparazione' del paziente, allo stoccaggio del materiale sterile monouso ed al lavaggio del personale.

Apparecchiature

- Sistema di monitoraggio dei parametri elettrofisiologici, "poligrafo", ad almeno 32 canali con i seguenti requisiti minimi: monitoraggio continuo e registrazione del segnale elettrocardiografico (12 ECG), 4 pressioni intravascolari e 18 intracardiache mediante cateteri e trasduttori di pressione; saturimetria SpO₂, pressione non invasiva NIBP, portata cardiaca, contenuto di ossigeno nel sangue (SaO₂), respiro e temperatura superficiale.
Il poligrafo deve essere dotato di un doppio sistema di visualizzazione dei parametri e dei trend temporali sia su monitor situato all'interno della sala aritmologica che presso la sala comandi;
- **Letto per angiografia** con ampi movimenti nelle tre direzioni (longitudinale, trasversale e verticale) e per le procedure di rianimazione (trendelemburgh ed anti) con almeno una sezione radiotrasparente. La movimentazione del letto deve poter avvenire tramite comandi disposti sia a bordo letto che duplicati presso la sala comandi. Il letto dovrà avere una paratia anti-X da agganciare al tavolo;
- Sistemi di infusione farmaci (pompe a siringa);
- Apparecchiatura per l'esecuzione degli esami ematochimici per la valutazione dell'emogasanalisi e per la misura della coagulazione ACT.
- Lampada scialitica a soffitto - Irradianza maggiore di 100.000 lux @ 1m al centro del campo, e possibilità di regolare l'intensità luminosa;
- Elettrobisturi bipolare con potenza di almeno 300W;
- Monitor multiparametrico per il controllo dei parametri elettrofisiologici del paziente nel periodo preoperatorio (preparazione);
- Stimolatore cardiaco per elettrofisiologia;
- Sistema per l'ablazione cardiaca transcateretere a radiofrequenza o di tipo criogenico;
- Sistema di mappaggio/localizzazione tridimensionale del catetere;
- Ecotomografo cardiovascolare con sonda TEE e phased array transtoracica;
- Ventilatore polmonare;
- Defibrillatore semiautomatico/manuale con possibilità di pacing temporaneo;
- **Sistema per angiografia digitale di tipo mobile o impianto fisso**
Generatore di alta tensione ad alta frequenza (potenza almeno 80 kW), con scopia digitale pulsata e regolazione automatica dei parametri di esposizione in scopia e in grafia
Sistema di acquisizione
 - Rivelatore analogico (Intensificatore di Brillanza 9") o digitale (Flat Panel);
 - Acquisizione di almeno 12.5 immagini al secondo con matrice 1024x1024;
 - Sistema di visualizzazione delle immagini radioscopiche su due monitor ad alta risoluzione in sala d'esame ed almeno un monitor ripetitore in sala comandi;
 - Complesso radiogeno ad elevata dissipazione termica (HU/min).



Apparecchiatura	Definizione	CND	CIVAB	Costo stimato (IVA esclusa)
Sistemi Poligrafici Cardiologici Completi	Poligrafo	Z12050701	SFD	50.000
Defibrillatore Manuale	Defibrillatore semiautomatico/manuale con possibilità di pacing temporaneo	C0204	DEF	6.000
Ventilatore polmonare	Ventilatore polmonare	Z1203010502	VPO	25.000
Monitor	Monitor Multiparametrici al Posto Letto	Z1203020201	MON	5.000
Tavoli per Angiografia	Letto portapaziente per angiografia	Z11039020	TAA	35.000
Elettrobisturi per Uso Generale	Elettrobisturi	Z12010902	ELB	10.000
Lampada Scialitica fissa	Lampada Scialitica	Z12010701	LSC01	15.000
Ecotomografo per Uso Cardiologico	Ecotomografo con sonda TEE	Z11040102	ECT02	70.000
Dispositivi per Elettrostimolazione Cardiaca Temporanea	Cardiostimulatori Transtoracico	C0202	PCE03	2.000
Dispositivi per Ablazione di Foci Aritmogeni	Ablazione a Radiofrequenza di Foci Aritmogeni	C0203	ABH	60.000
	Ablazione con Crioenergia di Foci Aritmogeni			100.000
Dispositivi per elettrofisiologia cardiaca e mappaggio	Mappaggio cardiologico tridimensionale	C0201		80.000
Angiografo per studi angiografici e cardiologici	ANGIOGRAFO FISSI (comprensivo del Letto portapaziente per angiografia)	Z11030102	ADG	500.000 + impianti
	ANGIOGRAFO MOBILE	Z11030101		180.000
TOTALE				538.000/898.000 + impianti

Tabella 5. Stima dei costi delle apparecchiature

2.5.3. ABLAZIONE TRANSCATETERE DELLA FIBRILLAZIONE ATRIALE: COST REPORTING

V. Carignani

Obiettivi

Il presente report prende in esame i costi del trattamento ablativo della fibrillazione atriale transcaterere effettuato con tecnica di crioablazione, eseguito presso l'Azienda Ospedaliero Universitaria Ospedali Riuniti di Ancona. Ulteriori considerazioni potranno emergere dal confronto tra i costi del trattamento e il rimborso previsto dal SSN per tale tipologia di ricovero. Aggiungendo ai costi ospedalieri quelli relativi alla fase di follow up, è possibile anche considerare questo ulteriore costo a carico del SSN per il monitoraggio del paziente con FA post trattamento ablativo.

I dati di attività di riferimento

L'analisi si riferisce all'attività di ricovero effettuata nei casi di diagnosi principale di fibrillazione atriale (codice ICDIX 427.31 "fibrillazione atriale") e con procedura chirurgica principale di ablazione (ricondata al codice ICDIX 37.34 "asportazione mediante catetere di lesione o tessuto del cuore, altro approccio").

		2010	2011	2012	2013	2014	2015
Mob. Passiva	Marche	124	129	107	143	N.D	N.D
Urbino	Marche			2	3	5	6
Fano	Marche						
Ascoli Piceno	Marche				2		2
S. Salvatore	Marche			1		3	1
AOU AN	Marche	1	2	4	6	9	18
INRCA	Marche		1				
Tot. Prod. per Marchigiani		1	3	7	11	17	27
Mob. Attiva							
AOU AN	EXT_STR	1	1			1	1

N.D. = Non disponibili

Tabella 6. Mobilità passiva

La tabella 7 illustra la produzione dell'AOUOORR degli ultimi 3 anni relativa alla procedura ablativa¹ associata a FA:

Negli ultimi tre anni sono stati trattati 35 casi, tutti trattati in regime ordinario con una degenza media di gg 4. La popolazione affetta da FA, trattata nel triennio con ablazione ha un'età media di 58 anni ed è per l'89% di genere maschile.

Metodologia

I costi sono stati calcolati attraverso un'analisi bottom up a partire dalla definizione del percorso sanitario di assistenza definibile "standard" da parte del gruppo di lavoro di cardiologi che si occupano di tale tipo di trattamento e associando, alle diverse fasi, il valore delle risorse assorbite. La metodologia bottom up, infatti, consiste nell'associare, alle singole fasi in cui si articola il percorso ospedaliero del paziente con fibrillazione atriale che necessita di ablazione, i fattori produttivi

Diagnosi principale	427.31
Intervento principale	37.34
Anno	nr
2013	6
2014	10
2015	19

Tabella 7. Produzione dell'AOUOORR 2013-2015

¹ La media annua delle procedure complessive di ablazione nel triennio 2013-2015 è pari a 115.



utilizzati ed il loro valore economico. In altre parole, il costo dell'episodio di ricovero è ricostruito a partire dalle componenti fondamentali di consumo e valorizzandoli sulla base dei prezzi unitari e costi unitari aziendali.

Ricovero

Il percorso in esame parte dalla definizione della diagnostica di laboratorio, strumentale e per immagini utilizzata abitualmente nella fase pre-procedurale dell'ablazione transcateretere della FA. Per gli esami diagnostici, la valorizzazione dei volumi è stata effettuata sulla base non dei costi effettivi, ma delle tariffe nazionali di cui al DM 18/10/2012² secondo proxy comunemente utilizzata nella letteratura economica italiana. Rinviano ai dati di dettaglio disponibili in Azienda, il costo degli esami diagnostici e test necessari per l'ablazione risulta pari a € 229,96.

Per quanto riguarda specificamente la procedura di ablazione, si sono presi in considerazione i materiali sanitari impiegati (valorizzati a prezzo medio ponderato ivato aziendale al 31.12.1015), la dotazione strutturale della sala di elettrofisiologia (valore di sostituzione delle attrezzature da cui si desume il costo di ammortamento e manutenzione), il personale sanitario coinvolto.

Il costo del materiale di sala operatoria utilizzato in un intervento standard di crioablazione risulta pari a € 7.585,70.

Inoltre, per attribuire il costo della sala di elettrofisiologia, si sono considerate le attrezzature presenti in una sala di elettrofisiologia completa, il loro relativo valore di sostituzione e un costo di ammortamento annuo determinato sulla base di una vita utile di 8 anni. Tale costo medio annuo, pari a € 88.145, è stato rapportato al totale delle procedure eseguite in sala mediamente in un anno (800), al fine di determinare un costo medio a procedura (€ 110,18). Oltre al costo annuo medio per l'ammortamento delle attrezzature, è necessario considerare anche il costo medio annuo per la manutenzione successiva ai primi due anni in cui in genere opera la garanzia del fornitore. Pertanto, individuate le percentuali di incidenza del costo della manutenzione annua secondo il contratto di global service, esse sono state applicate al valore di sostituzione dei beni e moltiplicato il relativo valore per 6 anni, rapportando poi questo per 8 anni al fine di determinare un costo medio annuo. Tale costo ammonta a € 32.722,78 che, rapportato al numero medio delle procedure annue ci permette di determinare un costo di manutenzione a procedura di € 40,90. Il costo complessivo delle attrezzature di sala per singola procedura è, dunque, pari a € 151,08.

Passando, ora alla rilevazione del costo del personale di sala, una volta definito l'impegno orario per procedura, estratto come media dal sistema informativo della sala di aritmologia (riferito all'anno 2015 per la specifica tipologia di intervento e distinguendo tempo intervento per i medici e tempo occupazione sala per il personale di assistenza), questo è stato valorizzato con il costo minuto del personale per ciascun profilo professionale, utilizzando il costo medio effettivo di questa azienda.

Si precisa che viene eseguita dal medico cardiologo anestesia locale, pertanto, non si considera il costo del medico anestesista, mentre si considera il costo di un consumo medio a paziente del farmaco anestetico (€ 0,5742). Se si aggiunge il costo del kit sterile di sala € 23,35, il costo complessivo dell'utilizzo sala per paziente risulta essere di € 175,01.

La terza fase del percorso è quella della degenza in reparto post operatoria ed eventualmente pre- operatoria. Per tale aspetto si considera il costo medio diretto di una giornata di degenza nel reparto di clinica di cardiologia. Tale costo, ammonta a € 491,71 medi per giornata di degenza³.

Ultima fase, la diagnostica di laboratorio, strumentale e per immagini standard prescritta per il follow up del paziente post ablazione e pre dimissione.

esami diagnostici pre e post operatori	materiale sanitario per intervento	costo utilizzo sala	costo personale per intervento	costo degenza per 4 gg medi	costi comuni aziendali	totale costo del ricovero
€ 319,05	€ 7.585,70	€ 175,01	€ 441,06	€ 1.509,09	€ 457,75	€ 10.487,66
3,0%	72,3%	1,7%	4,2%	14,4%	4,4%	

Tabella 8. Produzione dell'AUOORR 2013-2015

² Decreto Ministero Salute "Remunerazione delle prestazioni di assistenza ospedaliera per acuti, assistenza ospedaliera di riabilitazione e di lungodegenza post acuzie e di assistenza specialistica ambulatoriale".

³ In tale costo, relativo all'ultima elaborazione disponibile di contabilità analitica 2014, sono stati considerati i valori di consumi diretti di reparto e di personale nonché la quota di costi variabili indiretti imputati sulla base di specifici driver, come anche una quota ribaltata di alcuni costi comuni aziendali.

Il costo complessivo dell'episodio di ricovero FA e intervento di ablazione è pari a € 10.487,65.

Follow up post dimissione

Entro i tre mesi successivi al ricovero il controllo di routine prevede una visita di controllo ed un elettrocardiogramma la cui spesa complessiva ammonta a € 89,09.

Costo-efficacia dell'ablazione

Uno studio recente ⁴ ha sviluppato una analisi di costo-efficacia applicando il modello di Markov ai dati dello studio prospettico, multicentrico, randomizzato MANTRA-AF che ha valutato l'ablazione della fibrillazione atriale con RF come "first line therapy" in Pazienti con FA parossistica. Tale analisi ha concluso che l'ablazione con RF è risultata costo-efficace nei Pazienti con FA parossistica più giovani, mentre nei soggetti più anziani tale strategia è risultata meno costo-efficace motivo per cui gli Autori concludono che in tali Pazienti si dovrebbero utilizzare i farmaci antiaritmici prima di sottoporli eventualmente ad ablazione.

Una stessa valutazione di costo-efficacia, secondo il modello di Markov, è stata eseguita per la crioablazione vs i farmaci antiaritmici riferendosi in parte ai dati dello studio pilota STOP-AF5 ⁵. Gli Autori concludono che, a fronte di un ragionevole incremento dei costi, la crioablazione è risultata costo-efficace rispetto al trattamento con farmaci antiaritmici in termini di incremento del QALYs (quality-adjusted life-years) nei Pazienti con FA parossistica; inoltre il profilo della costo-efficacia di tale procedura è simile ai dati di costo-efficacia dell'ablazione eseguita con radio-frequenza.

Anche in Italia, secondo quanto evidenziato dall'AIAC nel suo report di Health Technology Assessment sull'ablazione transcatetere della fibrillazione atriale, *dal punto di vista economico, il trattamento ablativo sembra essere una soluzione che permette di contenere nel medio-lungo periodo i costi relativi al trattamento della FA (in termini di spesa farmaceutica e assistenza sanitaria).*

In tale costo, relativo all'ultima elaborazione disponibile di contabilità analitica 2014, sono stati considerati i valori di consumi diretti di reparto e di personale nonché la quota di costi variabili indiretti imputati sulla base di specifici driver, come anche una quota ribaltata di alcuni costi comuni aziendali.

Aronsson M. et al, The cost-effectiveness of radiofrequency catheter ablation as first-line treatment for paroxysmal atrial fibrillation: results from a MANTRA-PAF substudy. *Europace* (2015)17,48-55.

Matthew R. Reynolds et al, Cost-effectiveness of cryoballoon ablation for the management of paroxysmal atrial fibrillation. *Matthew R. Reynolds et al. Europace* (2014)16, 652-659.

Il modello di budget impact ha evidenziato che dopo circa 6 anni i risparmi netti generati dal trattamento ablativo supererebbero i costi iniziali, generando per il SSN un effetto "volano incrementando ogni anno del 10% il numero delle procedure, i risparmi netti si accrescerebbero in maniera esponenziale.

Alcune riflessioni conclusive

A fronte di un costo medio di € 10.488, tale tipo di episodio di ricovero viene ricondotto al DRG n.518 "Interventi sul sistema cardiovascolare per via percutanea senza inserzione di stent nell'arteria coronarica senza IMA", per il quale il SSN rimborsa, a far data dal 1 gennaio 2013, € 3.962,00. La Regione Marche, nel definire il proprio tariffario con DGR n.709 del 09/06/2014, ha portato la tariffa regionale in vigore dal 1 gennaio 2014, a € 4.080.

La rilevazione dei costi, effettuata presso l'Azienda Ospedaliero Universitaria Ospedali Riuniti Ancona dimostra la coerenza

⁴ Aronsson M. et al, The cost-effectiveness of radiofrequency catheter ablation as first-line treatment for paroxysmal atrial fibrillation: results from a MANTRA-PAF substudy. *Europace* (2015)17,48-55

⁵ Matthew R. Reynolds et al, Cost-effectiveness of cryoballoon ablation for the management of paroxysmal atrial fibrillation. *Matthew R. Reynolds et al. Europace* (2014)16, 652-659



di questi come rilevati analogamente presso molte altre realtà del SSN. Il confronto tra i costi della procedura ablativa e le tariffe DRG nazionali e regionali mostra che le procedure di ablazione della FA non sono sufficientemente remunerate da nessuna delle due tariffe. Pertanto, il livello di efficienza della produzione aziendale di ablazione per FA è coerente con il benchmark nazionale presso cui si rileva la stessa incapacità della tariffa a remunerare il costo pieno di produzione.

Considerando la produzione complessiva di sala elettrofisiologica e, quindi, il case mix trattato non solo per FA, ma anche per le altre tipologie di aritmie, da una analisi effettuata applicando la metodologia di clinical costing riconosciuta a livello internazionale presso la Azienda Ospedaliera Universitaria, si riscontra:

un livello totale dei costi inferiori dell'1% rispetto al benchmark;

- una incidenza % di scostamento positivo tra totale costi e totali ricavi da tariffario del 50% applicato ad una percentuale di attività del 20%;
- una incidenza % di scostamento negativo tra totale costi e totali ricavi da tariffario del 70% applicato ad una percentuale di attività del 60%;
- una incidenza % di scostamento negativo tra totale costi e totali ricavi da tariffario del 35% applicato ad una percentuale di attività del 20%;

La tabella che precede presenta la sostenibilità complessiva dell'attività ablativa 2015 dell'AOU di Ancona, che può essere, ad ogni buon conto, migliorata attraverso una serie di interventi di seguito proposti.

	esami diagnostici pre e post operatori	materiale sanitario per intervento	costo utilizzo sala	costo personale per intervento	costo degenza per 4 gg medi	costi comuni aziendali	totale costo del ricovero	n° dei casi	totale costo annuo	ricavi da tariffa	utile/perdita
42731 + 3734	€ 319,05	€ 75857,70	€ 175,01	€ 441,06	€ 1509,09	€ 457,75	€ 10.487,65	19	€ 199.265,38	€ 77.520,00	- € 121.745,38
4270 + 3734	€ 53,62	€ 880,46	€ 175,01	€ 283,20	€ 754,54	€ 228,87	€ 2.375,71	60	€ 142.542,42	€ 244.800,00	€ 102.257,58
42732 + 3734	€ 53,62	€ 1.539,46	€ 175,01	€ 283,20	€ 754,54	€ 228,87	€ 3.034,71	20	€ 60.964,14	€ 81.600,00	€ 20.905,86
										Risultato economico 2015	€ 1418,07

Tabella 9. Sostenibilità complessiva dell'attività ablativa 2015

Proposte

Il livello di efficienza del trattamento ablativo potrebbe essere migliorato attraverso una politica di concentrazione della produzione su pochi centri di eccellenza che comporterebbe, oltre a garantire di per sé elevati livelli di qualità professionale:

- Abbattimenti dei costi fissi (sala) su un volume maggiore di procedure;
- Abbattimento dei costi variabili (dispositivi medici) mediante politiche di approvvigionamento dei materiali maggiormente competitive sul mercato derivanti analogamente dal maggiore numero di procedure eseguite nei centri di eccellenza.

Infine, il recupero della mobilità passiva verso le altre Regioni (in particolare, Emilia Romagna e Lombardia) ampliando l'attività di elettrofisiologia in pochi centri di eccellenza, si estenderebbe non solo alle procedure ablativa della FA, ma anche a quelle procedure ablativa connesse ad altre aritmie che comportano un differenziale positivo tra tariffa e costi pieni, come sopra dimostrato, permettendo il reinvestimento delle risorse liberate negli stessi centri delle Marche.

2.6.1. FIBRILLAZIONE ATRIALE: IMPATTO TERRITORIALE

G. Beccaceci, S. Contoni, M. Gregorini, A. Matarrese

Assistenza distrettuale

1) Assistenza specialistica ambulatoriale

Per quanto riguarda l'assistenza cardiologica territoriale, si segnala il problema etico caratterizzato da una possibile disparità di accesso alle cure da parte dei Cittadini della Regione Marche riguardo ai nuovi anticoagulanti orali (NAO). Trattamento codificato come "best medical therapy" dalle linee guida internazionali, europee ed italiane per il trattamento del rischio tromboembolico nella fibrillazione atriale.

Attualmente al sistema specialistico ambulatoriale, perno fondamentale del SSR, è stata esclusa la possibilità di prescrivere i NAO in regime di rimborsabilità. In considerazione delle nuove evidenze scientifiche favorevoli all'uso dei NAO, si ritiene che l'allargamento della prescrittibilità anche agli specialisti territoriali possa contribuire ad una più capillare ed equa distribuzione delle cure. Il piano terapeutico on-line servirà quindi a fini di monitoraggio e di farmacovigilanza anche nell'ottica di evidenziare eventi avversi dovuti a tale classe farmacologica.

2) Assistenza infermieristica ambulatoriale e domiciliare

Il paziente tipico preso in carico dall'Assistenza Territoriale è prevalentemente un paziente anziano con polipatologie tra cui la FA.

Il problema maggiore della presa in carico è quello dei prelievi ambulatoriali o a domicilio, per il monitoraggio dell'INR, per i pazienti trattati con anticoagulanti di vecchia generazione. Oltre gli studi nazionali riportiamo i dati monitorati nel 2015 presso le 6 sedi territoriali dell'AV4 di Fermo, dove si è rilevata l'attività di prelievi INR a domicilio effettuati nei mesi di marzo e aprile. Il monitoraggio ha evidenziato un numero di pazienti in carico per INR pari a 737, con una media di prelievi/die di 46 per un impegno tempo/ infermiere di 15 ore/die. Proiettando questi dati nell'intera Regione Marche si può stimare un tempo infermiere/die per prelievi INR a domicilio pari a 128 ore, che diviso le 6 ore lavoro/die corrispondono ad un impegno di 21 infermieri/die per INR a domicilio nell'intera ASUR.

Da quanto sopra, è evidente l'elevato impatto in termini di risorse (umane, tecnologiche) per il monitoraggio dell'INR a domicilio indispensabile per gli anticoagulanti di vecchia generazione. Lo stesso problema può essere rilevato sul fronte organizzativo sia per il numero elevato di infermieri necessari in una fascia limitata di tempo, in quanto i prelievi devono pervenire ai laboratori analisi nelle prime ore della mattina, sia per la criticità del percorso, dal prelievo a domicilio alla consegna del campione ai laboratori stessi¹.

Altra modalità di monitoraggio INR è quella dell'utilizzo dei coagulometri a domicilio che riduce l'impegno e risorse nell'attività di prelievo, percorso fino al laboratorio ma richiede tempo ed impegno per l'educazione del paziente e dei caregiver qualora si voglia trasferire al paziente stesso l'utilizzo. In questo ultimo caso l'impegno è anche quello di monitorare il corretto utilizzo e manutenzione del coagulometro da parte del paziente e /o caregiver.

La nuova generazione di anticoagulanti orali riduce notevolmente tutte le problematiche sopraesposte, soprattutto quella dell'impegno delle risorse per il dosaggio dell'INR. Introduce però nuove criticità quali quella del favorire e monitorare la compliance del paziente rispetto all'assunzione della terapia stessa.

3) Riabilitazione territoriale in pazienti con FA

L'Organizzazione Mondiale della Sanità ha definito la Riabilitazione Cardiologica² come "un processo multifattoriale, attivo e dinamico che ha il fine di favorire la stabilità clinica, ridurre le disabilità conseguenti alla malattia e supportare al mantenimento e alla ripresa di un ruolo attivo nella società con l'obiettivo di ridurre il rischio di successivi eventi cardiovascolari, di

1 Le Reste et al. BMC Cardiovascular Disorders 2013, 13:71 <http://www.biomedcentral.com/1471-2261/13/71>

2 http://www.snlg-iss.it/cms/files/LG_cardiologia_riabilitativa.pdf pag 23



migliorare la qualità della vita e di incidere complessivamente in modo positivo sulla sopravvivenza".

Fino a pochi anni fa i programmi riabilitativi, avevano l'obiettivo primario di migliorare la capacità funzionale, dopo il prolungato periodo di riposo assoluto a letto che veniva prescritto in modo sistematico nei pazienti con infarto del miocardio, ma oggi la riabilitazione cardiologica è raccomandata con il più alto livello di evidenza (classe I) dalle linee guida ESC e ACC/AHA anche per il trattamento dei pazienti con cardiopatia in fase postacuta o cronica, costituendo il modello più efficace per la realizzazione di una prevenzione secondaria strutturata e a lungo termine^{3,4}.

Significativa in ambito della Riabilitazione è la relazione tra la Fibrillazione Atriale (FA), forma più comune di aritmia, responsabile di un terzo di tutti i ricoveri per disturbi del ritmo cardiaco, e l'Ictus Cerebrale, la più frequente malattia neurologica. La FA, colpisce una persona su 4 dopo i 55 anni ed è la causa di circa il 20% degli ictus ischemici che risultano in genere molto gravi e invalidanti. È evidente quindi che la gestione della FA mira a ridurre i sintomi e il rischio di gravi complicanze ad essa associate, come appunto l'ictus.

Studi come l'EUROASPIRE e lo SHAPE hanno dimostrato come, dopo un episodio acuto, la prescrizione di uno stile di vita corretto e di raccomandazioni volte al controllo dei fattori di rischio non viene fatta sistematicamente⁵, mentre è dimostrata l'efficacia dell'esercizio fisico (1+ A)⁶.

La valutazione di costo-efficacia della riabilitazione cardiologica determina che "I dati a disposizione sono concordi nell'attribuire ai programmi di riabilitazione cardiologica un favorevole profilo economico, specie per le analisi di costo-utilità che considerano anche la qualità della vita.

Il costo incrementale della riabilitazione per anni pesati per la qualità della vita stessa (quality adjusted life years, QALY) risulta costantemente nei margini di accettabilità sociale e spesso è nettamente inferiore a quello di terapie e procedure cardiologiche ampiamente utilizzate nella pratica clinica⁷.

La valutazione delle disabilità del paziente, fatta in base al modello bio-psico-sociale, attraverso lo strumento ICF (International Classification of Functioning, Disability and Health) che si basa sulla valutazione dell'interazione dinamica tra lo stato di salute del soggetto e i fattori ambientali e personali che lo caratterizzano, e l'excurus dei vari concetti espressi riguardo la Riabilitazione Cardiologica (CR), portano a considerare la necessità di inserimento dei pazienti con FA in programmi di riabilitazione in tutti i tipi di setting assistenziali, compreso quello domiciliare.

Con la condizione di anzianità, cioè in quella fase dove si va incontro a minore riserva funzionale ed alto rischio di disabilità, è auspicabile predisporre programmi di training di esercizio moderato che migliora sia la forza fisica, la frequenza cardiaca a riposo (VR) e la qualità di vita (Minnesota Living With Heart Failure (MLHF-Q) questionnaires)⁸.

L'esercizio fisico regolare protegge da malattie cardiovascolari⁹.

Proposta

Si ritiene utile, dopo la riabilitazione domiciliare, attivare l'Attività Fisica Adattata (AFA), che non rientra nei Livelli Essenziali di Assistenza (LEA)¹⁰, ma è importante il ruolo che quest'ultima esercita nell'interrompere quel circolo vizioso che si instaura tra menomazione, limitazione funzionale, disabilità i quali influiscono negativamente sullo stile di vita.

3 http://www.snlg-iss.it/cms/files/LG_cardiologia_riabilitativa.pdf pag 25
http://www.snlg-iss.it/cms/files/LG_cardiologia_riabilitativa.pdf pag 24

4 (European Heart Health Charter, Art. 7)

5 EUROASPIRE I and II Group. (Action on Secondary Prevention through Intervention to Reduce Events). Clinical reality of coronary prevention guidelines: a comparison of EUROASPIRE I and II in nine countries. *Lancet* 2000; 357:995-1001

6 http://www.snlg-iss.it/cms/files/LG_cardiologia_riabilitativa.pdf pag 46

7 Piano di indirizzo per la riabilitazione* 2011, documento di indirizzo che integra le linee guida del 1998. http://www.salute.gov.it/imgs/C_17_pubblicazioni_1546_allegato.pdf pag 65

8 *Am Heart J.* 2011 Dec;162(6):1080-7. doi: 10.1016/j.ahj.2011.09.013. "A randomized study of the effects of exercise training on patients with atrial fibrillation". Osbak PS, Mourier M, Kjaer A, Henriksen JH, Kofoed KF, Jensen GB.

9 Physical Activity and Cardiovascular Health. National Institute of Health Consensus Developmental Panel on Physical Activity and Cardiovascular Health. *JAMA* 1996; 276:241-6.

10 http://www.salute.gov.it/imgs/C_17_pubblicazioni_1546_allegato.pdf pag 19

2.6.2. LA GESTIONE DEL PAZIENTE CRONICO: INTEGRAZIONE OSPEDALE/TERRITORIO

G. Polenta, A. M. Resta, V. Cola

LA DISTRIBUZIONE DEL FARMACO SUL TERRITORIO. DESCRIZIONE DEL PERCORSO RELATIVO ALLA PRESCRIZIONE ED EROGAZIONE DEI FARMACI NAO

Modalità prescrittive NAO

Come disposto da determinazioni AIFA^{1,2,3}, la prescrizione dei farmaci NAO a carico del SSN è effettuata da parte di Centri Ospedalieri individuati dalle Regioni.

La Regione Marche ha individuato i centri accreditati alla prescrizione dei farmaci e demandato alle Direzioni Sanitarie delle singole Aziende Sanitarie la facoltà di identificare ed abilitare i clinici alla registrazione nel sito Web dell'AIFA. (compilazione scheda raccolta dati di arruolamento, PT, scheda di follow-up)

Gli specialisti abilitati redigono un Piano Terapeutico (PT) in triplice copia che consegnano al paziente insieme alla ricetta del SSN, in fase di dimissione da ricovero ospedaliero o dopo visita specialistica ambulatoriale.

Modalità di erogazione NAO

Trattamento starter paziente in dimissione o post visita specialistica

Il paziente in dimissione da ricovero ospedaliero o post visita specialistica, con prima prescrizione, si reca con il PT- AIFA e ricetta del SSN presso le farmacie ospedaliere delle Aziende Sanitarie per il ritiro dei farmaci. La dispensazione del primo ciclo di terapia avviene nel rispetto della normativa sulla Distribuzione Diretta⁴.

Il Farmacista del SSN all'erogazione del primo ciclo di terapia provvede al controllo del PT, al rispetto dei formalismi della ricetta del SSN, avendo cura di restituire all'utente l'originale ed una copia per il MMG. Verifica inoltre, mediante l'ausilio della lettera di dimissione, l'assenza di interazioni con altre terapie assunte a domicilio dal paziente o con altre patologie concomitanti, l'appropriatezza prescrittiva in conformità alle indicazioni, la congruità tra PT e ricetta (principio attivo e dosaggio).

Se la prescrizione risulta appropriata, il farmacista consegna il farmaco al paziente istruendolo sull'importanza dell'aderenza terapeutica (la modalità di somministrazione continuativa, l'assunzione con o in assenza di cibo in accordo alla scheda tecnica del farmaco prescritto) ed informandolo sulla modalità di dispensazione dei cicli successivi, vigente nella Regione Marche.

Trattamento starter paziente ospedalizzato

Qualora il paziente sia ricoverato presso una struttura ospedaliera la Farmacia provvederà alla dispensazione dei farmaci solamente alle UOC ove presenti clinici autorizzati alla prescrizione, accertandosi della presenza di una eventuale consulenza clinica, se la richiesta provenisse da una UOC non autorizzata alla prescrizione.

Continuità terapeutica

La prosecuzione terapeutica è oggi garantita dalla Farmacia Ospedaliera di residenza e/o dai Servizi Farmaceutici Territoriali, nei diversi punti di distribuzione corrispondenti alle sedi delle ex ZT. I Farmacisti erogano il farmaco a seguito di presentazione della ricetta rossa redatta dal MMG, in presenza di un PT in corso di validità. Registrano in una scheda individuale le varie dispensazioni, verificando l'aderenza terapeutica ed intervenendo sul MMG, laddove si evidenzino delle difformità. Annotano anche eventuali shift terapeutici approfondendo le motivazioni del cambiamento e provvedendo, se necessario, alla compilazione della scheda ADR, ricordando allo Specialista che è obbligatorio chiudere la scheda Aifa precedente.

1 Det AIFA n. 495/496/2013 - (G.U. n.127 e n.129/2013) Dabigatran

2 Det AIFA n.740/2013 - (G.U. n.202 /2013) Rivaroxaban

3 Det n. 1110/1109/2013 - (G.U. n. 297 e n.300/2013) Apixaban

4 Legge n. 405/2001



Si adoperano durante la dispensazione a fornire indicazioni affinché il farmaco sia assunto nei modi e tempi previsti, a garanzia dell'efficacia terapeutica. A seguito del nuovo accordo regionale della DPC⁵ si è convenuto, in via sperimentale, che con decorrenza 02/05/2016 sino al 31/12/2016 i NAO saranno distribuiti dalle Farmacie territoriali convenzionate.

Ai Farmacisti territoriali è ugualmente affidato il compito di informare il paziente della scadenza del PT ed espletare attività di counseling, nonché di informare i Servizi Farmaceutici laddove il paziente sia privo di PT.

Proposte operative

- Redazione di un opuscolo che informi il paziente sulle caratteristiche, le interazioni farmaco/farmaco - farmaco/cibo e precauzioni nell'utilizzo dei NAO, da distribuire durante l'erogazione dei farmaci.
- Progetto di farmacovigilanza attiva per i Farmacisti delle Farmacie aperte al pubblico, su coordinamento del Centro Regionale di Farmacovigilanza.

	DABIGATRAN	RIVAROXABAN	APIXABAN
Interazioni farmacologiche	Inibitori/ induttori della P-gp	CYP3A4 inibitori/induttori P-gp inibitori	CYP3A4 inibitori/induttori P-gp inibitori
Con cautela	Inibitori/ induttori P-gp Amiodarone Chinidina Claritromicina Verapamil	Inibitori/induttori di CYP o P-gp Claritromicina Eritromicina Rifampicina Carbamazepina Fenobarbitale Erba di San Giovanni (Iperico)	
Controindicati	Forte inibitore/induttore P-gp Ketoconazolo Itraconazolo Voriconazolo Posaconazolo Ciclosporina Carbamazepina Erba di San Giovanni (Iperico) inibitori delle proteasi HIV (es. ritonavir) Feitoina	Forte inibitore CYP3A4 e P-gp Ketoconazolo Itraconazolo Voriconazolo Posaconazolo Inibitori delle proteasi HIV (es. ritonavir)	
NB: non interazioni significative con atorvastatina, diclofenac, pantoprazolo e altri PPI, digossina e midazolam			

Tabella 10. Farmaci interferenti con dabigatran, rivaroxaban, apixaban

2.6.3. ASPETTI GESTIONALI DELLA TERAPIA CON FARMACI AVK NELL'AMBITO REGIONALE E NAZIONALE

S. Ripoli, I. Maccaroni

Nel 2011 la Regione Marche nelle vesti del *Centro Regionale per la Gestione del Rischio Clinico e della Sicurezza dei pazienti* e in recepimento dell'accordo tra il Governo, le Regioni e le Province Autonome di Trento e Bolzano del 29 Aprile 2010, aveva costituito un Gruppo di Progetto regionale per il miglioramento della qualità e della sicurezza dei pazienti in terapia antitrombotica. Tale Gruppo aveva avuto il mandato di definire i percorsi diagnostico-assistenziali della TAO, la individuazione di una rete diagnostico-terapeutica regionale e la definizione di criteri e procedure di accreditamento *minimi* per le strutture eroganti le terapie anticoagulanti nonché il monitoraggio delle stesse tramite idonei indicatori (*accreditamento regionale*). Tale tavolo tecnico aveva fatto emergere la limitazione numerica dei Centri TAO nella nostra Regione e la loro disomogenea distribuzione (nessun Centro nella provincia di Pesaro Urbino). Per tali motivi si erano coerentemente delineati due percorsi assistenziali, con sorveglianza rispettivamente effettuata dal personale dei Centri TAO e dai MMG. Purtroppo la delibera attuativa regionale non è mai arrivata a compimento; come in altre parti d'Italia la battuta d'arresto è probabilmente da imputarsi all'avvento dei nuovi anticoagulanti orali NAO (con i relativi costi) ed al timore che l'applicazione del documento potesse generare costi aggiuntivi. Negli stessi anni la *Federazione Centri per la diagnosi della trombosi e la Sorveglianza delle terapie Antitrombotiche* (FCSA) aveva dato l'avvio ad un programma di accreditamento professionale dei Centri TAO; si tratta in pratica di un percorso di verifica che permette ai professionisti di tutti i Centri italiani di condividere gli stessi standard organizzativi e clinici verificando costantemente la qualità del servizio erogato. L'accreditamento FCSA, che ha consentito di verificare la performance dei Centri attraverso procedure di valutazione rigorose ed indipendenti e di migliorare la crescita professionale all'interno della propria struttura, ha permesso di definire 2 livelli di Centri Federati: Centri Trombosi accreditati (CTA) e Centri di Sorveglianza TAO (CST). L'accreditamento FCSA che impone la piena tracciabilità di tutte le operatività (documenti emessi e comunicazioni con i pazienti e colleghi), determina vantaggi clinici e maggiore tutela legale; l'accreditamento dispone inoltre un continuo confronto con le linee guida e le indicazioni della letteratura nonché la massima standardizzazione di tutte le procedure. L'accreditamento ha collocato il CTA in un contesto paritario rispetto ad altre realtà specialistiche coinvolte nella gestione dei pazienti in terapia antitrombotica. In definitiva presso i CTA operano figure professionali caratterizzate da elevata e specifica competenza professionale (esperto di Emostasi e Trombosi) candidate a rivestire un punto di riferimento nella gestione di tutte le terapie antitrombotiche che comprendono i farmaci per via parenterale (eparina non frazionata, eparina a basso peso molecolare, e fondaparinux), i farmaci AVK e i NAO. I NAO attualmente commercializzati sono rappresentati come noto da Dabigatran (Pradaxa®), Rivaroxaban (Xarelto®), Apixaban (Eliquis®)¹. Nel nostro paese AIFA (Agenzia Italiana del Farmaco) l'organismo che stabilisce i criteri per la disponibilità dei farmaci e loro rimborsabilità da parte del SSN) ha deliberato specifici criteri per loro prescrizione. Tale atteggiamento di prudenza nella fase iniziale è stato attuato per poter valutare con chiarezza il profilo di beneficio/rischio dei farmaci in esame e giustificare la spesa ad esso collegata. Inoltre AIFA ha stabilito, tramite la creazione della figura dell'approvatore regionale, quali professionisti specialisti in materia o competenti nella gestione della terapia anticoagulante orale li possono prescrivere mediante la compilazione del cosiddetto "piano terapeutico" (PT) on line. Nel campo della FA dopo essere state escluse le controindicazioni assolute o relative e le eventuali interferenze farmacologiche, i criteri generali della rimborsabilità dei DOACs comprendono la presenza di:

- Un grado di rischio di complicanze tromboemboliche che è diverso per ciascuno dei 3 farmaci oggi disponibili, associato ad un elevato rischio emorragico individuale;
- Un'insufficiente qualità della terapia con i tradizionali AVK, come espresso da una bassa percentuale di TTR;
- L'impossibilità di seguire un idoneo monitoraggio periodico dell'anticoagulante AVK.

In altre parole le note regolatorie AIFA hanno tracciato l'identificazione dei Centri Prescrittori congiuntamente al percorso clinico organizzativo per la gestione dei NAO stessi, al fine di garantire equità di trattamento, ricercando cioè il massimo dell'efficacia e sicurezza possibile in relazione alle peculiarità socio-assistenziali esistenti nel proprio ambito regionale. L'ulteriore nota AIFA del 11 Settembre 2013 ha stabilito come l'utilizzo dei NAO, dalla fase di identificazione dei pazienti eleggibili sino alla gestione del follow-up, debba essere condotta in modo responsabile da ogni operatore coinvolto nell'assistenza dei pazienti. In particolare i sanitari coinvolti nella gestione NAO dovrebbero adottare *decisioni uniformi* nella scelta del tratta-

¹ In via di approvazione il farmaco edoxaban, commercializzato dopo la stesura di questo capitolo



mento e garantire un adeguato follow up. Chi non è stato abituato a trattare pazienti con AVK ha spesso visto nei NAO una "liberazione" dai complessi vincoli della terapia con AVK, e magari ha talvolta incluso nel trattamento pazienti non idonei; inoltre è prassi quotidiana che lo specialista prescriva il NAO, ma spenda poche parole per istruire il paziente. Alcuni Centri TAO ben allenati a trattare pazienti con AVK, possono *invece* presentare una certa resistenza a passare al "nuovo", soprattutto in quanto particolarmente *sensibili* a valorizzare aspetti ancora non del tutto chiariti e derivanti dall'uso allargato dei NAO nella pratica clinica quotidiana. In linea generale. I Centri Emostasi e Trombosi sono concordi nel respingere un approccio basato su una "banalizzazione" del nuovo trattamento anticoagulante. Occorre infatti non confondere "semplificazione" con inutilità di una gestione/sorveglianza del paziente. E' indubbio che la sorveglianza dei pazienti in terapia con questi nuovi farmaci comporti un insieme variegato di attività (esami di laboratorio, scelta del farmaco nelle diverse posologie, informazione ed educazione dei pazienti, aggiornamento scientifico, controllo e trattamento delle complicanze, comportamenti da tenere in caso di variazione dello stato di salute o della necessità di procedure chirurgiche o manovre invasive ecc.). Anche la posizione di FCSA è favorevole ai NAO purché siano prescritti in modo corretto nel singolo paziente e venga incentivata l'introduzione dei test relativi alla misurazione dell'attività anticoagulante dei NAO che non deve essere intesa come un monitoraggio, tipo quello utilizzato per gli AVK, ma come un ulteriore elemento di sicurezza per i pazienti. *FCSA e EHRA 2015* richiedono che sia previsto un *controllo clinico periodico nel tempo* (ad esempio a 1, 3, 6, 12 mesi e poi semestrale) *per ridurre il pericolo di scarsa aderenza alla terapia e per valutare eventuali eventi avversi dovuti ai NAO*. I Centri di Emostasi e Trombosi adottano per la sorveglianza dei NAO gli stessi applicativi impiegati per la gestione degli AVK ed inoltre collaborano a vari Registri italiani (tra cui lo START) per descrivere in maniera più esatta possibile, il numero totale dei pazienti in terapia antitrombotica, siano essi in trattamento con dicumarolici, eparine, fondaparinux o nuovi farmaci orali.

Quadro attuale

Tra le Aziende Ospedaliere delle Marche solo presso l'Azienda Ospedaliero Universitaria Ospedali Riuniti di Ancona è presente ed attivo un Centro Trombosi Accreditato FCSA. Il Centro è stato formalmente riconosciuto dall'Azienda Ospedaliero Universitaria e la carta dei servizi (accesso, organigramma e logistica) è mappata nel sito web dell'Ospedale www.ospedaliriuniti.marche.it.

Oltre alle 19.396 prescrizioni di AVK effettuate nel 2015 (statistica del programma gestionale), il Centro si è attivato subito per la gestione nella pratica clinica dei NAO ed è tra quelli autorizzati da ASUR Marche all'utilizzazione e prescrizione di tali specialità. Nel Giugno 2014 il Centro ha fornito diversi punti di riflessione e commenti sul documento di sintesi per la prescrizione dei NAO della Commissione PTOAV2/AOR.

Nell'ASUR Marche la distribuzione dei Centri Trombosi Accreditati FCSA (CTA) e dei Centri di Sorveglianza TAO FCSA (CST) è disomogenea: mentre è ben rappresentata nel Centro Sud della regione, nell'AV1 e nell'AV2 l'attività di gestione e controllo è affidata ai MMG e ad alcuni professionisti ospedalieri.

Nelle Aree Vaste di Macerata, Fermo ed Ascoli l'attività dei Centri può essere schematizzata come in Tabella 11.

Nell'Area Vasta di Macerata tutti e tre i Centri di Sorveglianza dal 2012 sono ACCREDITATI con accreditamento professionale dalla FCSA.

Il Centro TAO di Macerata oltre ai pazienti afferenti all'ambulatorio ospedaliero segue quelli distribuiti sul territorio che afferiscono ai vari punti prelievo periferici secondo un progetto di periferizzazione che vede coinvolta l'equipe infermieristica dei distretti e dell'ADI. Gli infermieri oltre al prelievo venoso o capillare raccolgono il questionario e comunicano i dati al Centro attraverso il Sistema informatizzato in dotazione.

La periferizzazione comprende anche diverse case di riposo, RSA e Enti di riabilitazione. Il Centro a sua volta trasmette le schede terapeutiche ai pazienti presso i punti prelievo o a casa tramite fax o posta elettronica.

Particolarmente avanzata è la collaborazione con la FARMACIA comunale di Morrovalle dove è attivo un servizio WEB per la gestione in telemedicina dei pazienti: prelievo e raccolta anamnesi in farmacia, trasmissione dati al Centro e consegna della scheda terapeutica in farmacia o a casa del paziente.

Il risultato di questa periferizzazione ha portato alla decongestione dei Centri con riduzione dei tempi di attesa, risparmio di tempo per i pazienti/familiari e risparmio economico per il Centro.

Anche il Centro di San Severino ha realizzato una significativa periferizzazione con i punti prelievo di Matelica e Camerino ed un valido coinvolgimento dei MMG e di alcuni Medici Interni dell'Ospedale di Camerino.

	AV3 - Macerata	AV4 - Fermo	AV5 - Ascoli
N.CENTRI (e U.O. Coinvolta)	TRE: Macerata (Centro trasfusionale) San Severino (Laboratorio) Recanati (Laboratorio)	UNO: Fermo (Diabetologia)	DUE: Ascoli San Benedetto (Centro trasfusionale)
N.CENTRI Accreditati FCSA	SI: tutti e tre Macerata, San Severino, Recanati	NO	NO
Num pazienti seguiti (anno 2015)	2.881	800	1.900
Personale medico coinvolto	Macerata: 1 e mezzo San Severino: 1 Recanati: 1	Fermo: 1	Ascoli: 1 San Benedetto: 1 e mezzo
GIORNI DI APERTURA	LUN - SAB	LUN - VEN	LUN - VEN
Personale infermieristico nell'ambulatorio	Macerata: 1 San Severino: 1 Recanati: 1	Fermo: 1 (due giorni a settimana)	Ascoli: no San Benedetto: 1
Autorizzazione alla prescrizione dei DO- ACs	Macerata: SI San Severino: NO Recanati: NO	Fermo: NO	Ascoli: NO San Benedetto: NO
Visite effettuate /aa	76.200	16.000	38.000
Utilizzo anche di coagulometri portatili	SI	SI	SI

Tabella 11. Attività dei Centri nelle AV di Macerata, Fermo ed Ascoli

Proposte operative

Nelle Marche c'è la necessità di **incrementare e coordinare le attività che coinvolgono i pazienti in terapia con AVK o NAO** (vedi allegato 5 alla determina 916/DG del 24/12/2015 ASUR Marche).

In particolare le azioni da intraprendere sono:

- Attivare NUOVI CENTRI nelle aree vaste oggi carenti con:
 1. PERSONALE MEDICO DOTATO DI ADEGUATA FORMAZIONE (proveniente dalle U.O. di Ematologia, Patologia Clinica e Cardiologia).
 2. SISTEMA INFORMATIZZATO ADOTTABILE SENZA COSTI AGGIUNTIVI. Infatti le maggiori ditte titolari di gare di Laboratorio per reagenti e strumenti per la coagulazione, possono fornire un valido e collaudato software gestionale per AVK e NAO.
- OTTENERE IL RICONOSCIMENTO FORMALE dei Centri FCSA e POTENZIARNE L'ORGANICO, in quanto di fronte ad una situazione particolarmente difficile per la sanità, con personale sempre più scarso, se il Centro rimane in funzione senza il riconoscimento di struttura organizzativa, si rischia che tutto il personale venga assorbito dalle attività routinarie e conseguentemente il lavoro e l'esperienza di tanti anni possa vanificarsi.
- RENDERE OMOGENEI I COMPITI DEI CENTRI FCSA, in particolare incentivare l'accreditamento professionale FCSA per i Centri ancora non accreditati con conseguente autorizzazione alla prescrizione dei NAO. I Centri FCSA potranno pertanto selezionare ed indirizzare i pazienti in terapia con AVK con basse prestazioni di qualità terapeutica verso l'utilizzo dei NAO; inoltre i Centri FCSA dovrebbero rivestire un ruolo attivo nella formazione continua specialistica degli operatori tramite l'organizzazione di corsi di formazione e training pratici focalizzati in particolare sulla appropriatezza scientifica e la ne-



cessaria diversificazione prescrittiva.

- Consolidare ed allargare la collaborazione tra i Centri FCSA e le FARMACIE TERRITORIALI per la gestione in telemedicina dei pazienti in terapia con AVK e NAO: tale percorso può permettere una decongestione e un risparmio economico per i Centri, nonché un risparmio di tempo per i pazienti.
- Attivare una RETE tra i Centri FCSA ed i MMG, gli specialisti di settore (ematologi, cardiologi, neurologi, geriatri e angiologi), le strutture ospedaliere e quelle di assistenza territoriale, coinvolgendo anche le associazioni dei pazienti anticoagulanti (AIPA). Come prima ricaduta diretta c'è la capacità di individuare ed attivare procedure e percorsi diagnostico-terapeutici condivisi, omogenei e sicuri, non solo per i farmaci AVK ma anche e soprattutto per i NAO.
- REGISTRO REGIONALE MARCHIGIANO (DATA BASE ELETTRONICO). I dati della letteratura e l'esperienza personale maturata in questo campo, portano a ritenere che il beneficio atteso dall'impiego dei NAO sarà tanto maggiore se tutti gli operatori sanitari avranno in mente le opportunità e i rischi correlati con tali terapie; pertanto si ritiene indispensabile la creazione di un registro regionale marchigiano (data base elettronico) che dovrà essere obbligatoriamente e periodicamente aggiornato con la rilevazione dei consueti indicatori di qualità e sicurezza della gestione della terapia antitrombotica e con la descrizione degli eventi avversi potenzialmente riconducibili ai diversi farmaci. Nello specifico tale registro di monitoraggio, che potrebbe rappresentare una commissione stabile della CRAT (Commissione Regionale per l'appropriatezza terapeutica del Farmaco), diventa uno strumento indispensabile ai fini epidemiologici, clinici, di farmacovigilanza e controllo della spesa. Deve rappresentare uno strumento "snello" attuabile con una compilazione veloce che impedisca il temuto rischio della frammentazione e dispersione della casistica ma non rappresenti ovviamente un ostacolo al tempo dedicato alla comunicazione con il paziente e di conseguenza all'alleanza terapeutica tra medico e paziente. La misurazione reale dell'efficacia degli interventi farmacologici predisposti, può contribuire concretamente a ridefinire e semplificare i percorsi terapeutico-assistenziali nell'ottica di una migliore presa a carico delle persone trattate. In tal maniera potrebbe essere assicurata anche una maggiore uniformità di trattamento in tutto il territorio regionale, favorendo anche i pazienti non seguiti direttamente dai Centri FCSA che vedrebbero comunque garantito il loro diritto a un trattamento sicuro ed efficace e verificato dagli opportuni indicatori. La centralizzazione in termini degli outcome rilevati, dovrà ovviamente avvenire all'interno di una integrazione multidisciplinare tra specialisti ospedalieri e medici del territorio e pertanto in ambito regionale dovranno essere discussi ed individuati i ruoli e l'attività dei professionisti coinvolti in ognuna delle fasi chiave della gestione dei pazienti anticoagulati. I Centri FCSA, **se sostenuti da un organico adeguato alle esigenze**, potrebbero dirigere le dinamiche innovative nel panorama di una indispensabile multidisciplinarietà e proporsi come vero e proprio "consultorio" regionale delle terapie antitrombotiche. Inoltre dall'analisi degli indicatori del registro marchigiano, i Centri FCSA potrebbero individuare tempestive azioni correttive tramite periodici momenti di audit e feed-back a livello regionale e locale.

2.6.4. LA GESTIONE DEL PAZIENTE CRONICO NEL TERRITORIO.

SPECIFICITÀ DELLA GESTIONE NEL TERRITORIO (MMG-SPECIALISTI AMBULATORIALI)

E. Luchetti

Introduzione

Oltre che nella *Legge 833/1978* il ruolo della MG/Medicina di Famiglia ha trovato una definizione dei suoi elementi costitutivi, delle sue competenze e ruolo ed in definitiva una sistematizzazione nei congressi e nelle riunioni della World Organization of Family Doctors (WONCA) che si sono succedute negli anni ed alle quali sono seguite le relative pubblicazioni con conseguente notevole diffusione dell'organizzazione, particolarmente nelle nazioni dove il SSN era ben sviluppato come in Italia.

“La disciplina della medicina generale/medicina di famiglia ha le seguenti caratteristiche:

- a) al pari degli altri professionisti sanitari essi (i MMG) devono **assumere la responsabilità di un continuo monitoraggio**, mantenimento e, se necessario, miglioramento degli aspetti clinici, dei servizi e dell'organizzazione, della sicurezza del paziente e della loro soddisfazione in relazione alle cure da essi erogate.
- b) **promuove la responsabilizzazione del paziente nella gestione della propria salute (empowerment)** ¹.

Analisi

Proprio per la posizione centrale che occupa il MMG è pienamente coinvolto anche nella gestione del paziente con FA non di primo riscontro (FA parossistica, FA permanente, FA persistente e del paziente cardiovertito o che ha subito un'ablazione transcatetere), assumendosi al pari di altri professionisti sanitari la responsabilità del continuo monitoraggio necessario per una prestazione di qualità.

Quanto sia rilevante la gestione della FA nel lavoro del MMG è ben documentato dalle statistiche pubblicate da Health Search. Nel 2013 la FA ha richiesto 7,77 contatti/paziente/anno nelle donne e 7,54 negli uomini ².

La **Job description** della gestione dei pazienti con FA in Medicina Generale è stata definita da un gruppo di lavoro della SIM-MG³. Approvata dai relativi revisori **elena i vari compiti del MMG nella gestione del paziente cronico con FA:**

1. Prescrizione dei farmaci per prevenire il tromboembolismo

Da un importante trial condotto in tempi relativamente recenti⁴ si è potuto verificare il ruolo ormai marginale che spetta all'aspirina in questo tipo di patologia.

Una flow-chart (modificata), un algoritmo ed alcune note d'interesse specifico nelle recenti linee guida della NICE⁵ sono riportate in allegato (Allegati 8, 14, 15)

2. Follow-up

Gestione TAO con warfarin

Empowerment

L'educazione e la responsabilizzazione del paziente all'assunzione del **warfarin** regolarmente e con le modalità indicate; la formazione del paziente a segnalare gli eventuali sanguinamenti (osservazione delle feci, delle urine,) e la sintomatologia compatibile con un tromboembolismo; la consegna di uno schema con gli alimenti che non potranno essere assunti; le attenzioni da seguire per l'anticoagulazione; la possibilità di poter contattare il MMG per comunicare ogni sintomo e segno che può richiamare una complicanza o uno dei possibili effetti collaterali segnalati al pz nel momento della prescrizione; la possibilità di poter contattare il MMG per comunicare ogni eventuale nuovo farmaco che dovrebbe essere assunto (consigliato o meno

1 La definizione europea della Medicina Generale / Medicina di Famiglia - Wonca Europe (edizione 2011)

2 VIII° Report Health Search (H.S.) Anno 2013/2014: Health Search - Istituto Di Ricerca Della Simg: Società Italiana Di Medicina Generale E Delle Cure Primarie (2014)

3 Fibrillazione Atriale in Medicina Generale - Doriano Battigelli, Ovidio Brignoli, Giuliano Ermini, Alessandro Filippi, Bruno Guillaro, Saffi Ettore Giustini - Piccin editore (2013)

4 N Engl J Med 2011;364:806-17 (Averroes)

5 Atrial fibrillation: the management of atrial fibrillation - Clinical guideline - Methods, evidence and recommendations - Commissioned by the National Institute for Health and Care Excellence - June 2014 (NICE Guideline)



da altri medici) sono processi fondamentali ed a volte addirittura vitali ⁶.

Qualora il paziente non venisse seguito presso i centri per il monitoraggio, la **gestione dei dosaggi di una TAO con il warfarin senza i sistemi automatici intelligenti, comporta per il MMG la necessita di acquisire fra i suoi strumenti di lavoro flow-chart dedicate**. Ne sono state pubblicate molte in letteratura, pertanto quella proposta in allegato è una delle tante utilizzabili (Allegato 18).

Se l'INR è fuori range al MMG si possono presentare due situazioni:

- a. Non vi sono sanguinamenti in atto: per una gestione ottimale seguire la tabella relativa in allegato (Allegato 19) tratta dalla migliore letteratura medica disponibile.
- b. Vi sono sanguinamenti in atto: consigliabile un accesso al pronto soccorso con la richiesta di trattenere il paziente in osservazione sino a quando non si è chiarita l'entità e l'estensione della perdita ematica.

Gestione TAO con NAO

Empowerment

Anche per i NAO la **responsabilizzazione e l'educazione del paziente** all'assunzione del farmaco regolarmente e con le modalità indicate; la formazione del paziente a segnalare gli eventuali sanguinamenti (osservazione delle feci, delle urine,) e la sintomatologia compatibile con un tromboembolismo; la consegna di uno schema con le attenzioni da seguire nell'utilizzo di un AO; la possibilità di poter contattare il MMG per comunicare ogni sintomo e segno che può richiamare una complicanza o uno dei possibili effetti collaterali segnalati al pz nel momento della prescrizione; la possibilità di poter contattare il MMG per comunicare ogni eventuale nuovo farmaco che dovrebbe essere assunto (consigliato o meno da altri medici) **sono processi fondamentali ed a volte addirittura vitali** ⁷.

La **gestione della TAO con i NAO è più semplice che gestire una terapia con il warfarin** (minima interferenza con l'alimentazione, minor numero di interazioni con altri farmaci, non necessità di monitorare la coagulazione e di procedere con i relativamente frequenti aggiustamenti terapeutici) **ma presenta pur sempre le problematiche e le insidie relative ad una terapia anticoagulante**.

Con anche il contributo fra i consulenti di professionisti Italiani, l'EHRA ha pubblicato una linea guida sull'uso dei NAO dalla quale si potranno estrapolare quanto utile alla gestione del paziente con problemi relativi ad una FA non valvolare ⁷.

In allegato sono riportate una serie di **figure e tabelle tratte dalla pubblicazione dell'EHRA utili per una corretta gestione nell'utilizzo dei NAO** (Allegati 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28):

1. Come iniziare una terapia e strutturare il successivo relativo follow-up.
2. Un modello universale di card dove sono riportati i dati del paziente in trattamento con i NAO, i dati utili per un corretto follow-up con i relativi referti e scadenze dei controlli, le modalità di assunzione del farmaco, le medicine assunte contemporaneamente all'anticoagulante,
3. Una checklist da seguire per il follow-up.
4. L'elenco dei tests e relativi parametri della coagulazione riferiti ai vari NAO che in circostanze particolari possono essere di un minimo ausilio.
5. La farmacocinetica dei diversi NAO.
6. Le interazioni farmacologiche e gli eventuali possibili relativi adattamenti dei vari NAO.
7. Lo switching da AVK a NAO e viceversa.
8. NAO nell'insufficienza renale
9. La gestione del sanguinamento in pazienti in trattamento con i NAO.
10. Il rischio di sanguinamento nella chirurgia elettiva e gli eventuali tempi di sospensione della terapia con i vari NAO nel

⁶ Guida alla Terapia Anticoagulante Orale per Medici di Medicina Generale - Task-force FCSAe SIMG - 2009

⁷ Updated European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation - Hein Heidbuchel, Peter Verhamme, Marco Alings, Matthias Antz, Hans-Christoph Diener, Werner Hacke, Jonas Oldgren, Peter Sinnaeve, A. John Camm, and Paulus Kirchhof - Europace doi:10.1093/europace/euv309 - 2015

periodo perioperatorio volti alla riduzione dei rischi emorragici.

Un aspetto importante nel follow-up della FA è senza dubbio il controllo della frequenza e/o del ritmo cardiaco. Gli algoritmi della NICE riportati in allegato (Allegati 29, 30) sono sicuramente di grande ausilio per un'azione medica basata sulle prove di efficacia. Ulteriori chiarimenti dell'algoritmo sono esplicitati nella pubblicazione in full-text di cui si riporta le indicazioni in bibliografia ⁵.

Nello studio AUD.E.RE.⁸, nella verifica dei database di MMG, risulta che la gestione dei pazienti con FA è sempre condotta con il coinvolgimento dello specialista cardiologo sin dal 1° episodio. Gli indirizzi diagnostico-terapeutici suggeriti dallo specialista sono tenuti in debito conto ma non vengono mai perse di vista quelle che sono secondo il Paziente ed il MMG/Medico di Famiglia le soluzioni auspicabili scaturite dall'albero decisionale (vedi Gestione del paziente al 1° episodio di FA). Tutti gli 89 pazienti dell'Audit con il problema della fibrillazione atriale si recano periodicamente alla visita cardiologica di controllo. La TAO invece non sempre è gestita in collaborazione con i centri di monitoraggio: il 24% delle terapie che contemplano l'utilizzo del warfarin e dei NAO (al momento dell'indagine solo 1 pz era in terapia con i NAO) sono monitorate direttamente dal MMG/Medico di Famiglia.

Il monitoraggio della TAO nei pazienti che utilizzano il warfarin è condotto sulla base dei dati di letteratura ed empiricamente sulla scorta della ormai più che decennale esperienza dei Medici del gruppo dell'Audit, con l'esclusivo ausilio del database che permette la memorizzazione e la stampa di una griglia con la terapia giornaliera consigliata.

Attualmente (aprile 2016) tutti i 12 Pazienti, dei 22 eleggibili, che stanno utilizzando i NAO sono monitorizzati dal MMG/Medico di Famiglia.

I componenti dello studio AUD.E.RE. effettuano il monitoraggio della frequenza e del ritmo cardiaco sia occasionalmente, nel contatto con il Paziente a visita per altri motivi (vedi "Gestione del paziente al 1° episodio"), sia attraverso un'attività programmata secondo i tempi dettati dal raggiungimento di un controllo più o meno stabile.

Proposta

Il MMG/Medico di Famiglia, come emerge da quanto sopra detto, per poter gestire agevolmente secondo modalità che garantiscano la qualità delle cure prestate ha bisogno di specifici sistemi informatici che possano coadiuvarlo nel follow-up, sia nella terapia con il warfarin che con i NAO.

La proposta è di mettere ogni MMG nelle condizioni di poter utilizzare sistemi esperti informatici, integrati al database gestionale, dedicati al monitoraggio della terapia anticoagulante.

Obiettivi e benefici attesi

La proposta mira ad ottimizzare la qualità delle cure prestate in un sistema che per ragioni economiche grava sempre di più sul territorio e quindi principalmente sul MMG. Tradotto in termini di economia sanitaria l'obiettivo ultimo è pur sempre l'ottimizzazione del rapporto costo/efficacia.

I benefici attesi sono principalmente per il paziente che potrà ottenere una prestazione di qualità, più vicina a quanto previsto dalla letteratura medica e dalle relative linee guida che ne scaturiscono. Si potrà ottenere una riduzione dei casi di trattamento inappropriato ed a maggior rischio di ictus, ed un minor numero di complicanze maggiori. Gli eventi ictali e le emorragie maggiori nella loro cura e riabilitazione gravano pesantemente sui costi diretti ed indiretti del SSN e del cittadino/paziente.

Da un punto di vista ergonomico anche per il MMG ne potranno scaturire benefici notevoli che inevitabilmente si ripercuoteranno su tutto il processo preventivo, diagnostico, terapeutico e riabilitativo, oltre che su tutto il sistema delle cure primarie.

Elementi organizzativi, economici e regolamentari

8 Studio AUD.E.RE - Luchetti, Belletti, Cecchi - <http://www.docvadis.it/mmg-treia/index.html> [2014]



La realizzazione della proposta comporta esclusivamente la segnalazione del bisogno alle software-house che commercializzano i programmi in uso presso gli ambulatori dei MMG marchigiani. Questa parte della proposta in fase attuativa dovrebbe essere assolta sia dai Medici/utenti sia dagli uffici competenti incaricati della Regione Marche.

Da un punto di vista economico vi potrebbe essere, ma non sicuramente (alcune software-house hanno già spontaneamente provveduto), un piccolo costo per l'implementazione del sistema di monitoraggio sul programma in uso.

Non vi sono necessità di cambiamenti regolamentari.

Impatto sui costi

Sia a breve che a medio che a lungo termine il miglioramento della qualità del monitoraggio della FA da parte dei MMG dovrebbe tradursi in un beneficio economico. Il miglioramento della qualità delle cure prestate, dell'appropriatezza terapeutica e del follow-up, ottimizzando gli esiti e riducendo le complicità della terapia anticoagulante, della terapia per il controllo della frequenza e/o del ritmo cardiaco abatteranno il numero degli accessi al pronto soccorso, il numero dei ricoveri e dei relativi costi diretti ed indiretti ⁹.

Sistemi/indicatori per il monitoraggio della proposta

L'efficacia della proposta potrà essere verificata dal servizio di epidemiologia e statistica della Regione Marche rilevando l'eventuale riduzione del numero degli accessi al pronto soccorso e dei ricoveri ospedalieri dovuti a complicità dirette della FA e/o delle terapie relative in atto.

Come indicatore, oltre alle crude percentuali di frequenza, potrà essere valutato il rapporto costo/efficacia dell'intero sistema, confrontandolo statisticamente con i valori attuali.

La verifica della soddisfazione del MMG sui miglioramenti ergonomici e sulla qualità delle cure prestate potrà essere condotta dal suddetto servizio di epidemiologia e statistica della Regione Marche attraverso sondaggi fra i componenti della categoria.

La qualità percepita dal paziente potrà essere valutata anch'essa attraverso interviste su campioni della popolazione marchigiana utilizzando sempre la via sopra indicata.

⁹ J Manag Care Pharm. 2013 May;19(4):302-16. [The costs of warfarin underuse and nonadherence in patients with atrial fibrillation: a commercial insurer perspective]

3. LA SITUAZIONE DELLA REGIONE MARCHE

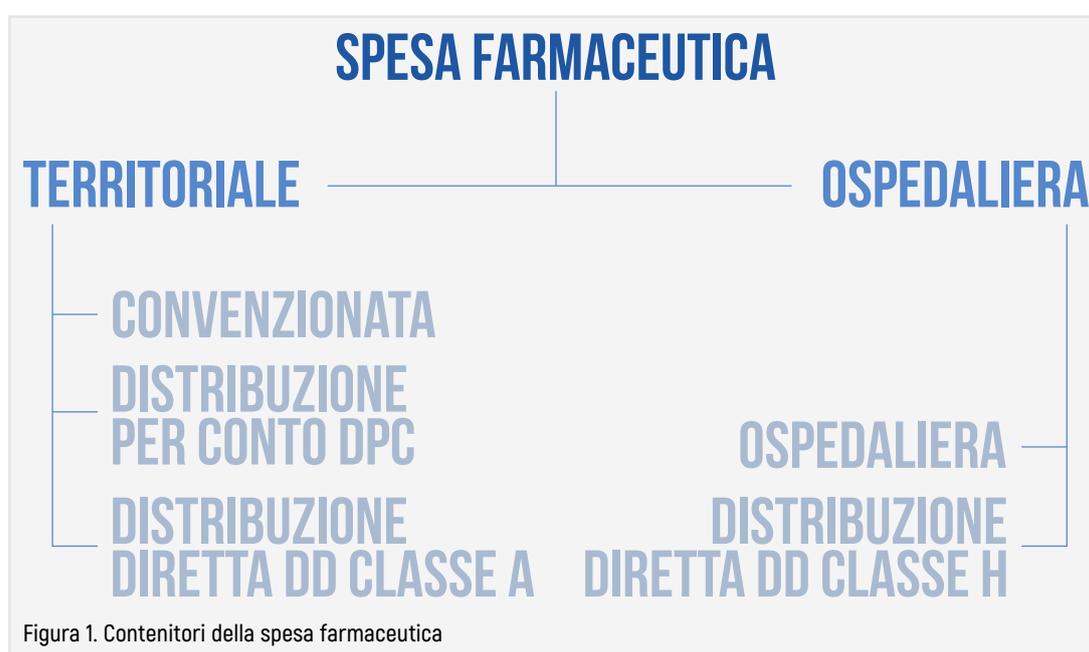
3.1. LA SITUAZIONE DELLA REGIONE MARCHE

3.1.1. SITUAZIONE NELLA REGIONE MARCHE

A. M. Resta, D. Zavalloni

La spesa farmaceutica nella Regione Marche

La spesa farmaceutica a carico del SSN è composta da due "contenitori": quello della spesa farmaceutica territoriale (in cui confluiscono la convenzionata, la distribuzione per conto - DPC e la distribuzione diretta dei farmaci di classe A) e quello della spesa farmaceutica ospedaliera (in cui confluiscono l'ospedaliera pura e la distribuzione diretta dei farmaci di classe H).



Le vigenti normative ¹ determinano annualmente il fabbisogno sanitario nazionale (FSN), ossia il livello complessivo delle risorse del Servizio Sanitario Nazionale (SSN) al cui finanziamento concorre lo Stato. Per il finanziamento della spesa farmaceutica è destinata una quota (tetto) del FSN pari all'11,35% per la spesa farmaceutica territoriale e al 3,5% per la spesa farmaceutica ospedaliera.

L'AIFA, per la programmazione dell'assistenza farmaceutica in Italia, è incaricata del monitoraggio dei dati di spesa farmaceutica territoriale e ospedaliera in rapporto al tetto, in ogni regione e a livello nazionale ² e a comunicarne le risultanze al Ministero della salute ed al Ministero dell'Economia e delle Finanze ³.

Pertanto, le Regioni sono tenute ad adottare le eventuali manovre correttive necessarie alla razionalizzazione/contenimento della spesa al fine di perseguire gli obiettivi stabiliti dai sopra indicati tetti.

Il grafico 2 mostra lo scostamento della spesa farmaceutica territoriale della Regione Marche rispetto al tetto previsto, nel periodo compreso tra gennaio 2014 e novembre 2015, con picchi che superano il 12% nel 2015.

Poiché, nello stesso periodo, è stato registrato anche un consistente sfondamento della spesa farmaceutica ospedaliera che

¹ Art. 15, comma 3 del decreto legge 95/2012 «Disposizioni urgenti per l'equilibrio del settore sanitario e misure di governo della spesa farmaceutica»

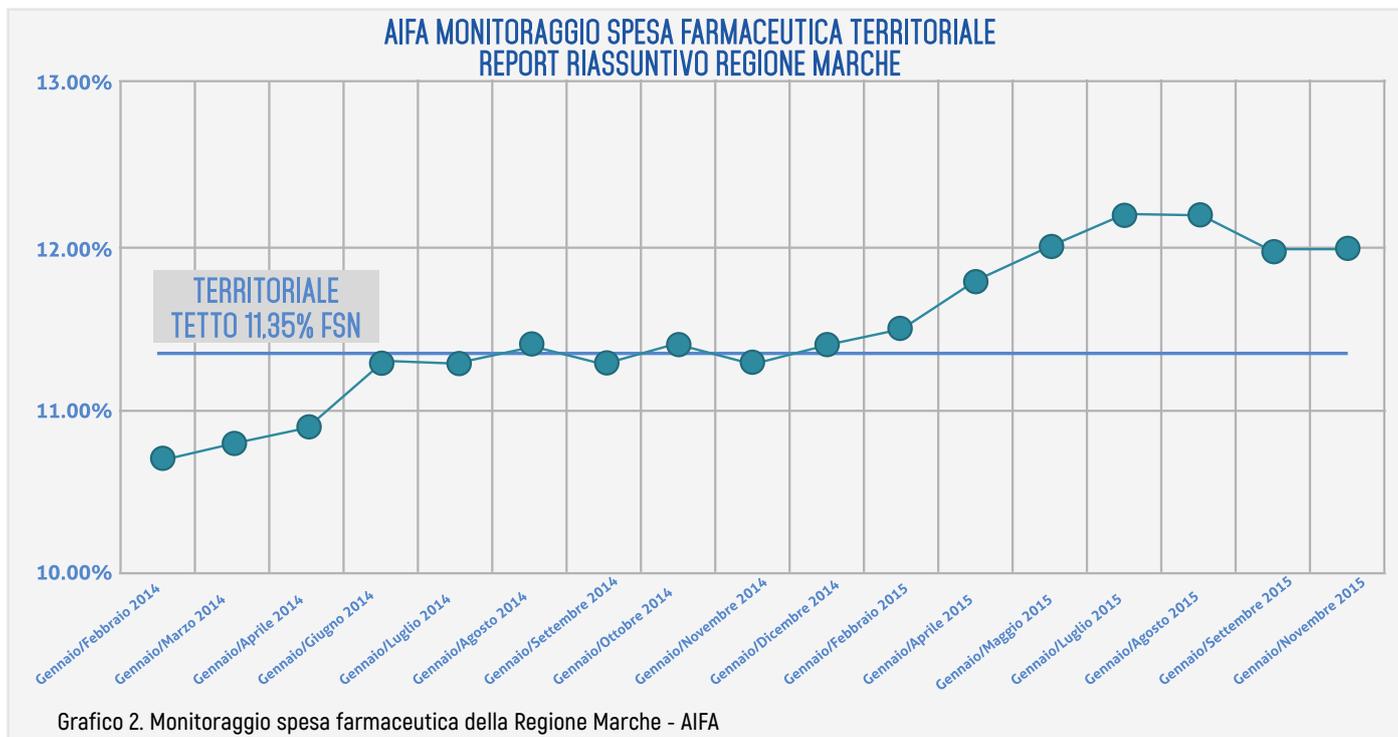
² Art. 15, comma 8, lettera e, del D.L. 6 luglio 2012, n.95, convertito, con modificazioni, dalla L.7 agosto 2012, n.135

³ Art. 5, comma 2, lettera d, del D.L. 1° ottobre 2007, n.159, convertito, con modificazioni dalla L.222/2007



ha superato il 5%, la nuova sfida in sanità per la Regione sarà quella di garantire da un lato l'accesso ai farmaci innovativi (farmaci DAA per l'HCV, anticorpi monoclonali di prossima autorizzazione per la riduzione dei livelli di colesterolo e oncologici) e dall'altra la sostenibilità del sistema sanitario.

Obiettivo cogente è, pertanto, quello di intraprendere un percorso di governance del farmaco, in base a rigidi criteri di appropriatezza (il farmaco giusto, al paziente giusto, al momento giusto), concetti che, non sempre, corrispondono alla scelta di un farmaco più innovativo o più costoso.



I farmaci anticoagulanti nella FANV

I farmaci anticoagulanti utilizzati nella prevenzione dell'ictus e dell'embolia sistemica nei pazienti adulti affetti da Fibrillazione Atriale Non Valvolare (FANV), AVK e NAO, insistono sulla spesa farmaceutica territoriale. La spesa farmaceutica territoriale indica l'insieme della spesa delle Regioni per l'acquisto di farmaci rimborsabili di fascia A (farmaci essenziali e per malattie croniche), al lordo delle quote di partecipazione alla spesa a carico degli assistiti (ticket), distribuiti:

- in regime di erogazione convenzionale attraverso le farmacie pubbliche e private convenzionate (AVK);
- in distribuzione diretta, cioè attraverso la rete di strutture ospedaliere e Asl che erogano i medicinali ai pazienti per la somministrazione al proprio domicilio, oppure attraverso le farmacie territoriali pubbliche e private, sulla base di specifici accordi per la Distribuzione per Conto - DPC (NAO).

Il costo dei farmaci anticoagulanti nella FANV

A partire dal 1° gennaio 2004, il prezzo dei farmaci rimborsati dal SSN è determinato mediante contrattazione tra Aifa e le aziende farmaceutiche.

Per gli AVK, farmaci di classe A erogati in regime convenzionale, il prezzo a carico del SSN coincide con il prezzo al pubblico al netto degli sconti obbligatori a carico dei farmacisti e delle aziende farmaceutiche e, della compartecipazione a carico del cittadino (il ticket che, però, nella Regione Marche non è applicato) e comprensivo dell'imposta sul valore aggiunto.

Per i NAO, classificati come A-PHT (Prontuario Ospedale-Territorio) ed erogati in DPC dal 1° maggio 2016 attraverso il progetto

"Valorizzazione professionale"⁴, il prezzo sostenuto dal SSN coincide con il prezzo risultante dalla gara d'acquisto tra ASUR e aziende farmaceutiche comprensivo dello sconto obbligatorio applicato alle strutture pubbliche sul prezzo ex factory in sede di accordi negoziali stipulati tra AIFA e ditta produttrice e, dell'IVA.

La Tabella 12 riporta i costi di terapia mensile (30 giorni, dose raccomandata da RCP) e annuale per le due classi di farmaci⁵

Specialità	Principio Attivo	Costo Terapia Mensile	Costo Terapia Annuale
Eliquis®	Apixaban	65,93	791,16
Pradaxa®	Dabigatran	65,93	791,16
Xarelto®	Rivaroxaban	57,30	687,60
Coumadin®	Warfarin	2,17	26,04

Tabella 12. Costi di terapia mensile

Per gli AVK occorre aggiungere anche la tariffa prestazione associata al monitoraggio INR (COD. 90.754) pari a € 2,80 per un costo complessivo annuale terapia + monitoraggio (considerando una media di 20 monitoraggi annuali eseguiti a distanza di 14-20 giorni) pari a € 82,04.

La Regione Marche, da gennaio 2013 a dicembre 2015, ha sostenuto una spesa totale per NAO+AVK pari a € 9.621.489 ripartiti come segue:

- spesa AVK: € 1.356.051 per un totale di 44.097 trattati,
- spesa NAO: € 8.265.438 per un totale di 11.176 trattati.

I trattati con NAO, nel periodo considerato, rappresentano il 20% del totale dei pazienti NAO+AVK (vedi paragrafo Reportistica assistiti e shift) ma pesano per l'86% sulla spesa totale delle due classi di anticoagulanti.

In Tabella 13 è riportata in dettaglio la spesa per anno per le due classi di farmaci (i dati sono stati estrapolati dal flusso della convenzionata e dal flusso della Distribuzione Diretta della Regione Marche).

	Spesa 2013	Spesa 2014	Spesa 2015
AVK	475.455	453.632	426.964
NAO	328.940	2.727.926	5.208.573
Totale Spesa	804.395	3.181.557	5.635.537

Tabella 13. Spese annuali per AVK e NAO

L'ingresso dei NAO ha comportato un incremento della spesa farmaceutica di € 4.831.142 (Δ +600%) dal 2013 al 2015; nel 2014 si è registrato un incremento di € 2.377.162 rispetto al 2013 e nel 2015 di € 2.453.980 rispetto al 2014. È pertanto opportuno continuare il monitoraggio della spesa a fronte di una eventuale estensione del loro utilizzo nei prossimi anni.

I Centri e le Unità Operative (U.O.) autorizzate

Mentre la prescrizione degli AVK, soggetti a Ricetta Ripetibile è prevalentemente riconducibile al MMG ed ai Centri TAO laddove presenti, la prescrizione dei NAO è riservata solo a Centri specialistici individuati dalla Regione.

La Regione Marche è costituita da:

- un'Azienda Sanitaria Unica Regionale (ASUR) istituita con Legge Regionale n. 13 del 20 giugno 2003 ("Riorganizzazione del Servizio Sanitario regionale"), modificata con LR n. 17/2010 e LR n. 17/2011 in cui confluiscono le 5 Aree Vaste (AV);

⁴ DGR 881 del 19/10/2015 "Schemi di accordi relativi alla distribuzione per conto di cui alla lettera A, art. 8 della Legge 405/2001, tra la Regione Marche, Federfarma Marche e Confservizi Assofarm Marche e tra la Regione Marche ed il CO.D.IN. Marche

⁵ I dati sono relativi ai prodotti commercializzati entro maggio 2016 ed aggiornati a tale data



STRUTTURA	CENTRI	U.O.	N ° TRATTAMENTI AVVIATI 2015
AO. OSPEDALI RIUNITI MAR- CHE NORD	P.O. SAN SALVATORE - PESARO E P.O. SANTA CROCE - FANO	CARDIOLOGIA (2)	427 PESARO + 223 FANO
		MEDICINA	14
		MEDICINA 1	0
		MEDICINA D'URGENZA (2)	37 PESARO + 1 FANO
		MEDICINA INTERNA (2)	35 PESARO + 54 FANO
		NEUROLOGIA	0
		PRONTO SOCCORSO (2)	1
		GERIATRIA	20
		MEDICINA INTERNA 2	0
AOU OSPEDALI RIUNITI - AN- CONA	AOU OSPEDALI RIUNITI - ANCONA	CARDIOLOGIA (3)	429 + 43(NO IDENTIF. REP)
		CLINICA MEDICA I	0
		CLINICA NEUROLOGICA	0
		CLINICA MEDICA IV	0
		EMATOLOGIA	0
		MEDICINA D'URGENZA	0
		NEUROLOGIA	0
ASUR	OSP. S. MARIA DELLA MISERICORDIA - URBINO	CARDIOLOGIA	232
		MEDICINA	13
		MEDICINA INTERNA	4
ASUR	OSPEDALE SS DONNINO E CAR- LO-PERGOLA	CARDIOLOGIA	9 (NO IDENTIF. REP)
		MEDICINA	0
		MEDICINA INTERNA	0
ASUR	P.O. SENIGALLIA	CARDIOLOGIA	253
		MEDICINA	0
		MEDICINA INTERNA	33
		NEUROLOGIA	7
ASUR	OSPEDALE VIALE DELLA VITTO- RIA-JESI	CARDIOLOGIA	271
		MEDICINA	0
		MEDICINA INTERNA	10
		NEUROLOGIA	6
ASUR	OSPEDALE GENERALE DI ZONA - CINGOLI	CARDIOLOGIA	0
		MEDICINA	0
		MEDICINA INTERNA	103
ASUR	OSPEDALE CIVILE 'E. PROFILI' - FA- BRIANO	CARDIOLOGIA	190
		MEDICINA	3
		MEDICINA INTERNA	15

3. LA SITUAZIONE DELLA REGIONE MARCHE 3.1. LA SITUAZIONE DELLA REGIONE MARCHE

ASUR	OSP. SS. BENVENUTO E ROCCO - OSIMO	CARDIOLOGIA	0
		MEDICINA	0
		MEDICINA INTERNA	163
ASUR	OSPEDALE M. MONTESSORI - CHIARAVALLE	CARDIOLOGIA	0
		MEDICINA	0
		MEDICINA INTERNA	45
ASUR	OSPEDALE SANTA CASA - LORETO	CARDIOLOGIA	0
		MEDICINA	33
ASUR	OSPEDALE GENERALE DI ZONA - CIVITANOVA	CARDIOLOGIA	72
		MEDICINA	8
		MEDICINA INTERNA	3
ASUR	OSPEDALE GENERALE PROVINCIALE - MACERATA	CARDIOLOGIA	327
		GERIATRIA	13
		MEDICINA	15
		MEDICINA INTERNA	18
		MEDICINA TRASFUSIONALE	0
		NEUROLOGIA	4
ASUR	OSPEDALE B. EUSTACCHIO - S. SEVERINO M.	CARDIOLOGIA	1
		MEDICINA	7
		MEDICINA INTERNA	129
ASUR	OSPEDALE S. MARIA DELLA PIETA' - CAMERINO	CARDIOLOGIA	56
		MEDICINA	1
		MEDICINA INTERNA	32
ASUR	OSPEDALE DI FERMO	CARDIOLOGIA	187
		CENTRO TROMB. ED EMOST.	0
		FISIOPAT. COAGULAZIONE	0
		NEUROLOGIA	16
ASUR	OSPEDALE VITTORIO EMANUELE II - AMANDOLA	CARDIOLOGIA	0
		MEDICINA	0
		MEDICINA INTERNA	0
ASUR	PO. MADONNA DEL SOCCORSO - S. BENEDETTO	CARDIOLOGIA	282
		MEDICINA INTERNA	5
		NEUROLOGIA	4
ASUR	P. O. UNICO MAZZONI	CARDIOLOGIA	220
INRCA MARCHE	OSPEDALE INRCA - (ANCONA E FERMO)	CARDIOLOGIA(2)	302 ANCONA + 26 FERMO
		GERIATRIA(2)	6 ANCONA + 27 FERMO
		MEDICINA INTERNA	18
		NEUROLOGIA	25

Tabella 14. Centri autorizzati NAO nella Regione Marche



- due Aziende Ospedaliere (A.O. Ospedali Riuniti Marche Nord con i Presidi Ospedalieri di Pesaro e Fano e A.O.U. Ospedali Riuniti di Ancona);
- un Istituto di Ricovero e Cura INRCA (con sede ad Ancona e Fermo).

I Centri autorizzati alla prescrizione dei NAO per l'indicazione della FANV distinti per Struttura sono elencati nella Tabella 24 con indicazione dei trattamenti avviati nel 2015.

La Regione Marche ha optato per l'autorizzazione esclusiva di specialisti ospedalieri.

STRUTTURA	U.O.	TRATTAMENTI AVVIATI 2015	TRATTAMENTI PER CENTRO	Area Vasta	Popolazione assistiti
AO. OSPEDALI RIUNITI MARCHE NORD	13	812	62,5	AV1	364.385
AOU OSPEDALI RIUNITI - ANCONA	9	472	52,4	AV2	492.459
OSP. S. MARIA DELLA MISERICORDIA - URBINO	3	249	83	AV3	308.130
OSPEDALE SS DONNINO E CARLO-PERGOLA	3	9	3	AV4	176.408
P.O. SENIGALLIA	4	293	73,2	AV5	211.756
OSPEDALE VIALE DELLA VITTORIA-JESI	4	287	71,7	Popolazione Regione Marche	1.553.138
OSPEDALE GENERALE DI ZONA - CINGOLI	3	103	34,3		
OSPEDALE CIVILE 'E. PROFILI' - FABRIANO	3	208	69,3		
OSP. SS. BENVENUTO E ROCCO - OSIMO	3	163	54,3		
OSPEDALE M. MONTESSORI - CHIARAVALLE	3	45	15		
OSPEDALE SANTA CASA - LORETO	2	33	16,5		
OSPEDALE GENERALE DI ZONA - CIVITANOVA	3	83	27,7		
OSPEDALE GENERALE PROVINCIALE - MACERATA	6	377	62,8		
OSPEDALE B. EUSTACCHIO - S. SEVERINO M.	3	137	45,7		
OSPEDALE S. MARIA DELLA PIETA' - CAMERINO	3	99	33		
OSPEDALE DI FERMO	4	203	50,7		
OSPEDALE VITTORIO EMANUELE II - AMANDOLA	3	0	0		
P.O. MADONNA DEL SOCCORSO - S. BENEDETTO	3	291	97		
P. O. UNICO MAZZONI	1	220	220		
OSPEDALE INRCA - (ANCONA E FERMO)	6	404	67,3		

Tabella 15. Numero dei trattamenti avviati

Tabella 16.
Distribuzione degli assistiti nelle AV

Dalla Tabella 16 emerge una disomogeneità nella distribuzione dei Centri autorizzati; infatti nell'Area Vasta n. 5 il numero dei Centri è inferiore rispetto alle altre Aree Vaste pur non contando la popolazione di assistiti più bassa.

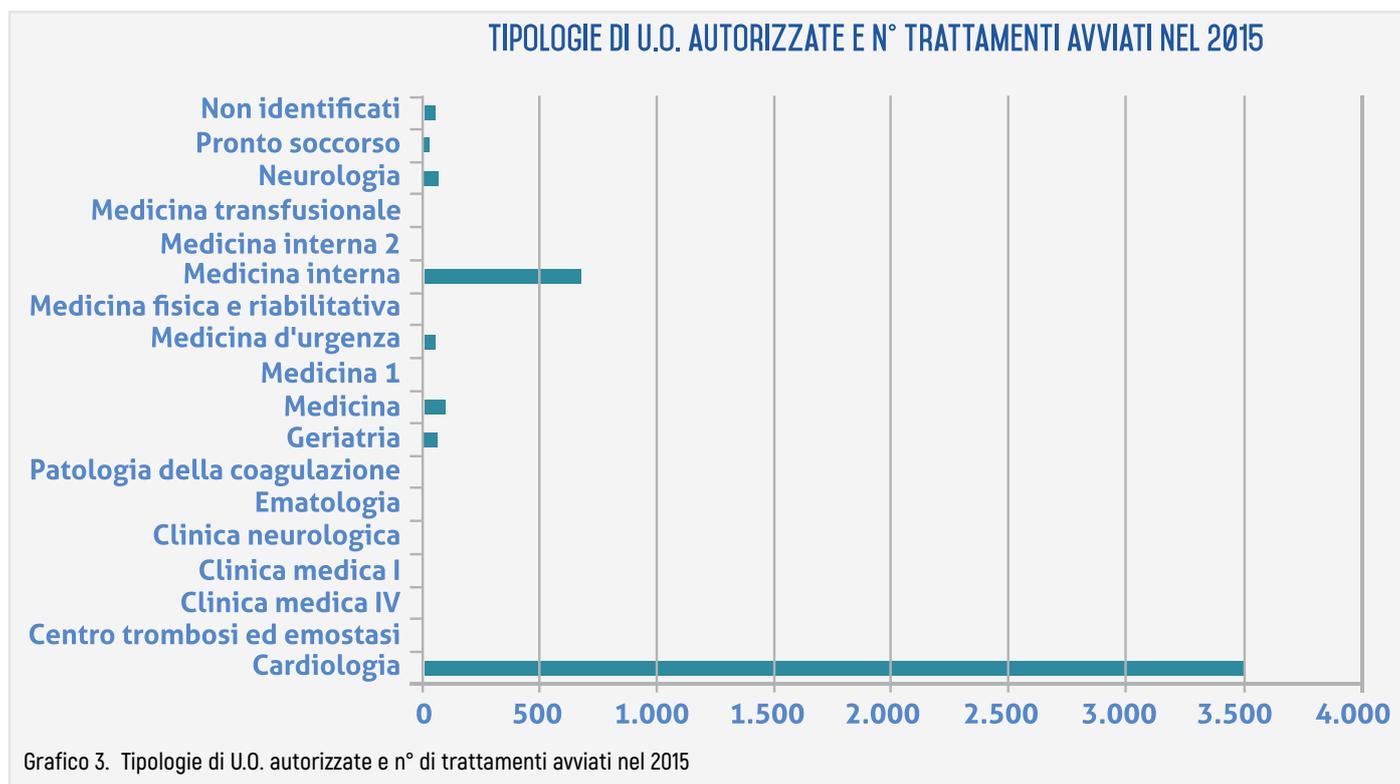
La tabella 15 mostra in dettaglio la media del numero di trattamenti avviati per Centro ed evidenzia consistente variabilità tra le strutture.

D'altro canto, è anche evidente (Grafico 3) che la maggioranza dei trattamenti proviene dalle cardiologie e dalle medicine interne e che molte U.O. autorizzate non hanno arruolato alcun paziente nel 2015.

Pertanto, al fine di garantire una maggiore equità di accesso alle cure, una più omogenea copertura dei bisogni di salute della popolazione ed evitare inutili duplicazioni dei servizi, potrebbe essere auspicabile riorganizzare la rete dei Centri prescrittori

(aggiungendo nuovi Centri laddove insufficienti ed eliminandone laddove presenti in esubero) sulla base di:

- criteri geografici che garantiscano adeguata capillarità anche nelle zone geograficamente più critiche da raggiungere,
- criteri clinici basati sul numero di casi trattati e sulla predisposizione della documentazione/diagramma di TTR per ogni paziente, essendo uno dei criteri su cui si basa la prescrizione dei NAO;
- criteri organizzativi basati sulla presenza di personale medico con esperienza nel trattamento con farmaci anticoagulanti, capacità di gestione dei registri AIFA, capacità di gestione della terapia d'urgenza per esempio in caso di intervento chirurgico.



I Registri di monitoraggio e la Reportistica SAS

AIFA ha vincolato la prescrizione dei NAO all'utilizzo del sistema web-based dei Registri dei farmaci sottoposti a monitoraggio (SMR), per cui lo specialista è tenuto a compilare le schede di monitoraggio (link <https://www.agenziafarmaco.gov.it/registri/>), secondo i criteri di eleggibilità che comprendono la valutazione del rischio trombo embolico e del rischio emorragico.

Le schede di monitoraggio dei NAO sono state rese disponibili sulla piattaforma AIFA dal 16/06/2013 per dabigatran (il primo NAO ad aver ottenuto l'autorizzazione all'immissione in commercio), dal 13/09/2013 per rivaroxaban e dal 07/01/2014 per apixaban.

I Registri rappresentano uno strumento di governo dell'appropriatezza prescrittiva e di controllo della spesa, svolgono, inoltre, un ruolo fondamentale soprattutto nella fase post-autorizzativa di un nuovo farmaco o di una nuova indicazione e, se ben utilizzati, rappresentano un'importante opportunità di monitoraggio a disposizione dei professionisti sanitari e della Regione. A seguito di compilazione della scheda viene generato un Piano Terapeutico (PT) con validità di 12 mesi.

AIFA ha messo a disposizione dall'08/08/2014 delle Regioni la piattaforma SAS, il sistema di reportistica dei Registri che permette di monitorare, per farmaco e/o per indicazione, i dati di sintesi sui trattamenti avviati e sui centri che hanno avviato il trattamento, le caratteristiche demografiche dei pazienti trattati, i dati di trend e i trattamenti chiusi per tossicità

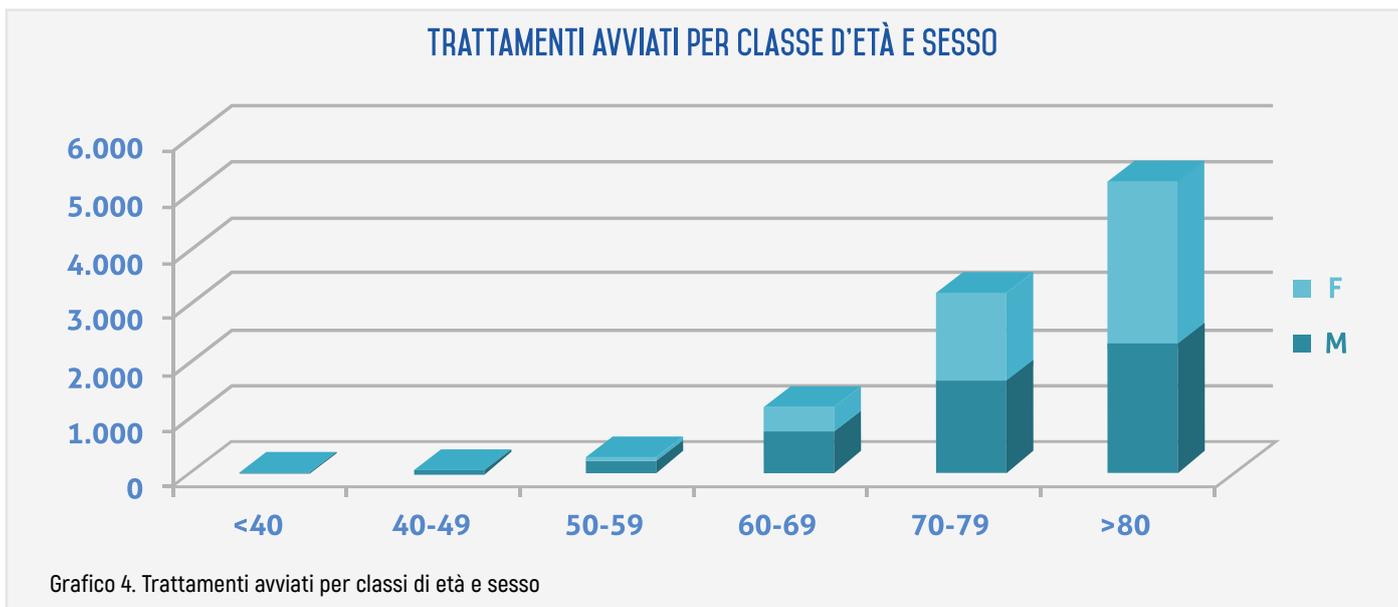


Dati demografici

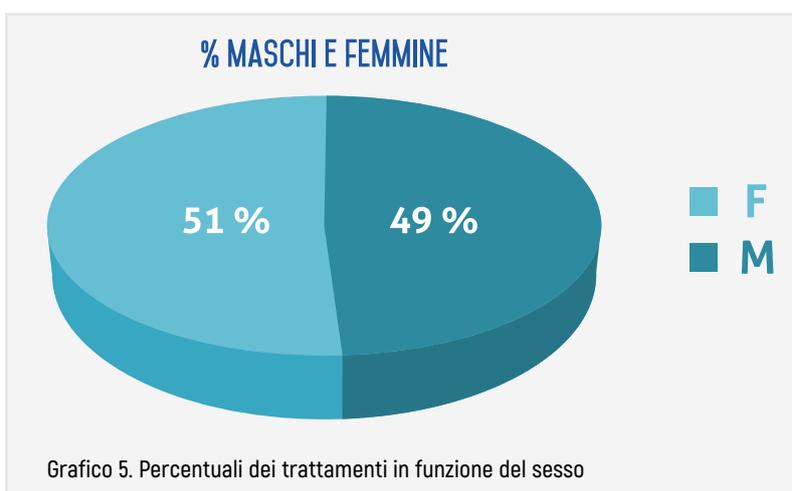
Nella Regione Marche nel periodo compreso tra giugno 2013 (data in cui è iniziato il monitoraggio di Dabigatran) e dicembre 2015, i trattamenti avviati con NAO nella FANV ammontano ad un totale di 10.137 (i trattamenti per la FANV rappresentano l'89% dei trattamenti totali FANV+TVP).

L'analisi stratificata per età (Grafico 4) mostra come la popolazione più rappresentata sia quella con età ≥ 70 anni, in accordo con l'età avanzata d'insorgenza della patologia. L'età media dei pazienti in terapia con Dabigatran è di 79 anni nelle donne e 75 negli uomini, con Rivaroxaban di 79 nelle donne e 76 negli uomini, con Apixaban è di 81 nelle donne e 78 negli uomini.

La popolazione target per questi farmaci è quella più anziana e più fragile, spesso affetta da comorbidità e sottoposta a politerapia farmacologica.



Per quel che riguarda le percentuali di trattamenti avviati in funzione del sesso, il Grafico 5 non mette in risalto differenze significative tra maschi e femmine.



Trattamenti avviati per farmaco

Il grafico 5 mostra l'andamento dei trattamenti avviati distinti per farmaco da giugno 2013 a dicembre 2015.

Vanno tenute in considerazione le diverse tempistiche di autorizzazione all'immissione in commercio dei NAO che hanno determinato un picco iniziale di dabigatran seguito a distanza di qualche mese da un notevole calo a vantaggio di rivaroxaban e di apixaban, immessi in commercio successivamente.

Tale andamento potrebbe essere dovuto alla maggiore tollerabilità di questi ultimi e, nel caso specifico di rivaroxaban ad una più semplice somministrazione (mono somministrazione anziché la doppia somministrazione a distanza di 12 ore di dabigatran e apixaban).

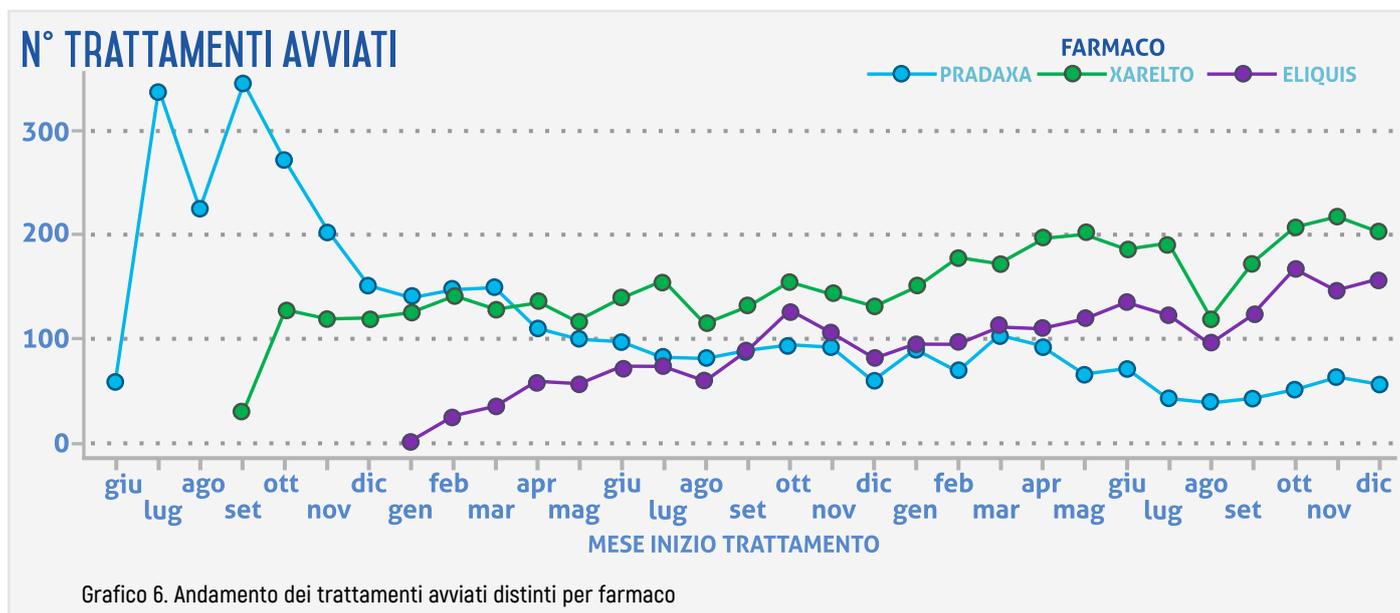


Grafico 6. Andamento dei trattamenti avviati distinti per farmaco

Chiusure per tossicità

La scheda di monitoraggio AIFA consta di:

- una sezione con i criteri di eleggibilità del paziente;
- una sezione di rivalutazione del trattamento che, nel caso dei NAO, è da effettuarsi dopo 12 mesi (alla scadenza del PT) dove qualora si renda necessaria una riduzione o sospensione del trattamento devono esserne riportate le motivazioni (per esempio problemi gastrointestinali o riduzione della funzionalità degli enzimi epatici);
- una sezione di fine trattamento qualora il farmaco abbia indotto per esempio tossicità o decesso del paziente. In questi casi la scheda rimanda al link della Rete Nazionale di Farmacovigilanza (RNFV) per la segnalazione degli eventi avversi.

La chiusura delle schede e la contestuale segnalazione alla Rete sono indispensabili ai fini del monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio di questi farmaci, che pur presentando un profilo di sicurezza migliore rispetto a quello degli AVK, non sono comunque scevri da effetti tossici.

L'analisi condotta nel periodo giugno 2013-dicembre 2015 ha rilevato che dei 10.137 trattamenti avviati, 354 sono stati chiusi di cui 273 (il 3%) per tossicità e 17 persi al follow-up.

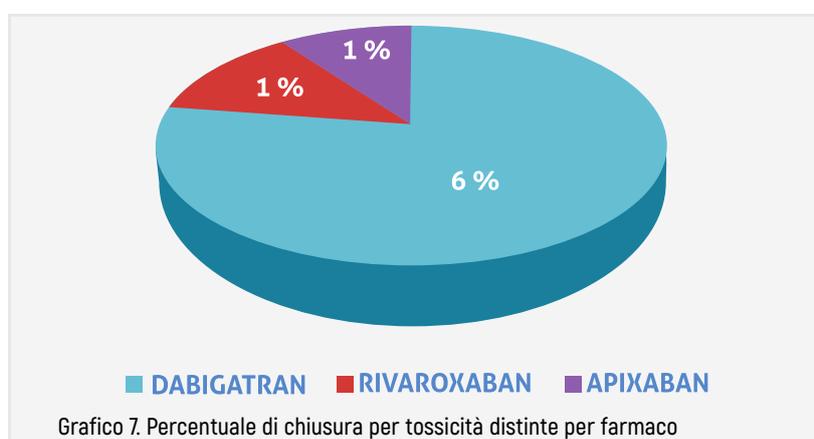


Grafico 7. Percentuale di chiusura per tossicità distinte per farmaco



Dei 3.633 trattamenti con Dabigatran, 274 sono stati chiusi e, di questi, 215 per tossicità. Dei 4.215 trattamenti con Rivaroxaban, ne sono stati chiusi 68 e, di questi, 40 per tossicità. Dei 2.289 trattamenti con Apixaban, ne sono stati chiusi 22 di cui 18 per tossicità.

Il grafico 7 mostra la % dei trattamenti chiusi per tossicità distinta per farmaco.

Sono state effettuate anche chiusure di trattamento per decesso del paziente ma in nessun caso l'evento è stato imputato ai farmaci in questione, bensì alla progressione della malattia.

Il confronto con la RNFV ha evidenziato, tuttavia, un pronunciato fenomeno di sottoregistrazione delle segnalazioni avverse; da qui la necessità di rafforzare il sistema della Farmacovigilanza.

Reportistica assistiti e shift terapeutici

Il numero di assistiti nella Regione Marche nel periodo compreso tra giugno 2013 e dicembre 2015 è stato estrapolato dai seguenti flussi regionali:

- il flusso della convenzionata prodotto dalle farmacie sul territorio pubbliche e private convenzionate con il SSR relativamente ai trattati con AVK,
- il File F prodotto dalle Strutture pubbliche del SSR relativamente alla Distribuzione Diretta dei NAO.

Nel report sono stati considerati come trattati tutti i pazienti (contraddistinti da un codice fiscale univoco) che hanno assunto almeno una confezione dei farmaci in esame.

Nel triennio il numero totale di pazienti trattati con AVK per tutte le indicazioni autorizzate è pari a 41.372 e il numero di trattati con NAO per tutte le indicazioni autorizzate è pari a 11.109 (pari al 21% del totale AVK+NAO).

La tabella 17 riepiloga i dati estrapolati dai due flussi relativamente al numero di trattati suddivisi per anno (la somma dei trattati nei tre periodi è inferiore al numero totale dei trattati del triennio perché i pazienti che hanno assunto il farmaco in più anni sono stati conteggiati solo una volta) e di shift.

RIEPILOGO TRATTATI E SHIFT	2013	2014	2015
TRATTATI AVK	31.013	30.091	29.279
TRATTATI NAO	1.860	5.836	9.872
NAIVE CON NAO	Non calcolati	2.387	3.106
DA AVK A NAO	832	1.370	1.453
DA AVK-NAO-AVK	31	71	50
DA NAO A AVK	26	147	166
DA NAO-AVK-NAO	4	0	0
CASI ANOMALI	0	28	26

Tabella 17. Numero dei trattamenti avviati

Mentre l'utilizzo degli AVK ha registrato un calo del 6% nel triennio, si nota un forte trend in crescita dei trattati con NAO.

Di questi, i pazienti naive (non precedentemente trattati con anticoagulanti) rappresentano la quota più importante: il 41% nel 2014 e il 32% nel 2015.

Per quel che riguarda gli shift da AVK a NAO si registra un andamento crescente ma abbastanza contenuto: nel 2013 il 2,7%, nel 2014 il 4,6% e nel 2015 il 5% dei trattati con AVK sono passati alla nuova terapia anticoagulante. Di questi, alcuni pazienti sono poi tornati alla terapia d'origine (vedi shift AVK-NAO-AVK).

Lo shift da NAO ad AVK ha interessato l'1-2% dei trattati.

Da rilevare, infine, casi anomali che durante l'anno hanno modificato il regime terapeutico alternando NAO e AVK per più di 4 volte, da cui deriva la necessità di implementare un attento monitoraggio e una migliore comunicazione tra specialista e MMG.

Proposte

1. Riorganizzare la rete dei Centri prescrittori secondo criteri geografici, clinici e organizzativi per garantire da un lato l'uniformità di accesso e per evitare dall'altro la duplicazione dei servizi
2. Incentivare la registrazione da parte dello specialista della chiusura dei trattamenti nei Registri di Monitoraggio AIFA dedicati alla prescrizione dei NAO con specifica segnalazione della motivazione della chiusura e, nel caso di chiusura per reazione avversa, segnalazione nella RNFV
3. Rafforzare il sistema di segnalazione delle reazioni avverse mediante attività formative degli operatori sanitari



3.1.2. ANALISI DELLA SEGNALAZIONE SPONTANEA SUI NUOVI ANTICOAGULANTI ORALI IN REGIONE MARCHE

I. De Carlo

I nuovi anticoagulanti orali hanno rappresentato una svolta nella prevenzione della trombosi in pazienti affetti da fibrillazione atriale non valvolare per gli indubbi vantaggi offerti rispetto agli antagonisti dei fattori coagulativi vitamina K-dipendenti ed alle eparine, tra cui un minor rischio di sanguinamento maggiore.

Particolare enfasi è stata data al minor rischio di sanguinamento intracranico, sebbene in assoluto la riduzione del rischio per questo evento sia piuttosto modesta, RRA = 0,66% (metanalisi di Chatterjee S et al.) e RRA = 0,75% (metanalisi di Ruff CT et al.).

Gli studi clinici e l'esperienza postmarketing hanno dimostrato che gli eventi di sanguinamento, inclusi i maggiori ed anche i fatali, non sono limitati a warfarin e acenocumarolo, ma riguardano anche i NAO. Nel Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto di tutti e tre i NAO in commercio, le emorragie a livello gastrointestinale, oculare, gengivale, nasale, urogenitale, cutaneo e sottocutaneo, sono riportate come comuni (incidenza 0,01-0,1%).

Nel 2013 l'AIFA aveva emanato un comunicato che faceva riferimento ai "fattori di rischio di sanguinamento associati a Eliquis® (apixaban), Pradaxa® (dabigatran etexilato) e Xarelto® (rivaroxaban)" e raccomandava ai medici prescrittori di considerare il rischio individuale di sanguinamento di ogni paziente ed attenersi alla posologia, alle controindicazioni, alle avvertenze speciali e alle precauzioni di impiego di questi prodotti. Successivamente, l'Agenzia è tornata su questa problematica con un nuovo comunicato con cui si sottolineava che, nonostante gli studi clinici avessero dimostrato una minore incidenza di sanguinamenti rispetto a warfarin, nell'esperienza post-marketing erano stati rilevati sanguinamenti maggiori, inclusi eventi fatali per i nuovi anticoagulanti orali.

A livello regionale, per i tre NAO sono state inserite, da giugno 2013 a dicembre 2015, 46 segnalazioni di sospette ADR su un totale di 2.317 registrate sul territorio nazionale (corrispondenti a circa il 2% delle segnalazioni nazionali).

Analizzando in dettaglio le segnalazioni regionali, si osserva che nel 28% dei casi le reazioni sono valutate come gravi e gli eventi emorragici rappresentano il 13% delle reazioni gravi con un netto interessamento degli ultrasessantenni:

- il 22% delle segnalazioni ha interessato la fascia 70-79 anni con un'incidenza di reazioni gravi che ammonta al 40%;
- il 65% delle reazioni totali, giudicate gravi nel 30% dei casi, ha interessato i soggetti ultraottantenni.

La principale fonte di segnalazione è rappresentata dai medici ospedalieri cui si deve il 66% delle segnalazioni.

In base alle regole previste dall'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA), la prescrizione dei NAO nella fibrillazione atriale non valvolare, a carico del SSN, è soggetta alla compilazione di un Piano Terapeutico AIFA (PT-AIFA) informatizzato, che può essere redatto solamente dai Centri autorizzati dalla Regione a cui compete la gestione del Registro di Monitoraggio.

Confrontando i dati del Registro con i dati della RNFV (rete nazionale farmacovigilanza) si evidenzia una discrepanza tra il numero di trattamenti chiusi per tossicità (in totale 259, di cui 204 riconducibili a Pradaxa) ed il numero di segnalazioni registrate nel database nazionale (46).

Il confronto tra i Registri di Monitoraggio e la RNFV evidenzia come il fenomeno dell'under reporting si vada estendendo ad aree specialistiche, diverse dalle oncologie e dai pronto soccorso storicamente interessati da queste criticità, dove l'utilizzo di farmaci di recente immissione in commercio è in progressivo aumento.

A tal proposito si sottolinea che la patologia iatrogena rappresenta ancora un'emergenza sanitaria con morbilità, mortalità e costi rilevanti, la cui incidenza può essere contenuta dedicando tempo ed energie alle attività di farmacovigilanza, essendo questo il miglior supporto che abbiamo a disposizione per sorvegliare il profilo di sicurezza dei farmaci nelle reali condizioni di utilizzo, in particolare per i farmaci di nuova immissione in commercio.

Relativamente al profilo di sicurezza dei NAO occorre considerare la possibilità di comparsa di ulteriori eventi avversi nel corso della terapia, come la tossicità epatica, tenuta sotto stretta sorveglianza da quando la dimostrata epatotossicità da ximelagatran ha portato al suo ritiro dal commercio nel 2006. La possibile associazione tra tossicità epatica e NAO, già menzionata in diversi lavori, è stata valutata in una recente pubblicazione apparsa su Drug Safety (Liakoni et al. Hepatotoxicity of New Oral Anticoagulants (NOACs). Drug Saf. 2015 Aug;38(8):711-20), che ha analizzato le segnalazioni di sospetta reazione av-

versa presenti nel database Global Individual Case Safety Reports (ICSR) della World Health Organization (WHO) e in VigiBase®. Gli autori rilevando la presenza di diversi casi riportati per rivaroxaban e dabigatran, osservano che per rivaroxaban la maggior parte dei pazienti era sintomatica e con un'insufficienza epatica più spesso epatocellulare o mista. Dai report di farmacovigilanza la maggior parte degli eventi avversi epatici era correlato a rivaroxaban, piuttosto che a dabigatran o apixaban, tuttavia per ciascun NAO sono riportati casi di insufficienza epatica acuta.

Gli autori concludono che l'epatotossicità, verosimilmente associata con tutti i NAO attualmente disponibili in commercio, è su base idiosincrasica, rara e si manifesta a dosi terapeutiche; pertanto, è opportuno informare i pazienti sui sintomi suggestivi di danno epatico e sospendere il trattamento in caso di insufficienza epatica severa.

In questo contesto e con l'arrivo sul mercato di edoxaban, il quarto della classe dei NAO, per il quale le conoscenze sono più limitate, è importante considerare l'opportunità di monitorare la sicurezza di questi farmaci nella popolazione trattata, con particolare riferimento agli eventi emorragici per verificare che ci sia una effettiva superiorità in termini di sicurezza rispetto a warfarin.

Proposte operative

- Realizzazione progetto TYRION (Terapia anticoagulante in pazienti con fibrillazione atriale e rischio di sanguinamenti: analisi periodica delle schede di dimissione ospedaliera e dei dati di consumo dei farmaci) uno studio caso-controllo finalizzato a valutare il rischio di episodi di sanguinamento grave associato al trattamento con warfarin rispetto alla classe dei NAO e se la tipologia delle emorragie (tessuti e organi interessati) che si verificano con warfarin, con la classe dei NAO e con i singoli NAO presenta delle differenze.
Inoltre, lo studio si propone di valutare l'aderenza alla terapia con NAO in un sottogruppo di pazienti appositamente reclutato presso i centri TAO, con particolare riferimento a come l'aderenza modifichi il rischio di sanguinamenti.
Per questo specifico obiettivo si propone anche il coinvolgimento delle farmacie convenzionate, dal momento che l'Accordo relativo alla distribuzione per conto di cui alla Deliberazione n. 881 del 19.10.2015 ha assegnato a queste, nell'ambito della valorizzazione professionale, specifiche attività tra cui rientrano la verifica dei piani terapeutici per i NAO e la partecipazione a progetti di farmacovigilanza attiva.
In tale ambito, il primo progetto promosso dal CRFVM in collaborazione con AIFA, il CRFV del Veneto e Federfarma, è il progetto Vigirete che prevede la creazione di una rete di formazione-informazione stabile, permanente e focalizzata sulla segnalazione dei danni da farmaci da parte del cittadino, in quanto primo "attore di rete" a sperimentare gli eventuali effetti dannosi dei farmaci, e del farmacista.
- Promozione del corretto uso dei Registri di monitoraggio e sensibilizzazione alle attività di farmacovigilanza attraverso l'organizzazione di specifici corsi di formazione dedicati ai clinici.



3.1.3. EPIDEMIOLOGIA DELLA FIBRILLAZIONE ATRIALE NELLE MARCHE

M. Morbidoni, M. Nicolucci, L. Spazzafumo, E. Vittori

DATI EPIDEMIOLOGICI STIMATI

Prevalenza

La fibrillazione atriale (FA.) è l'aritmia sostenuta più frequente nella pratica clinica; da letteratura internazionale colpisce circa l'1-1,5% della popolazione generale nei paesi occidentali.

Un recente studio in Scozia cita un 0.87% di popolazione totale affetta dalla patologia; la prevalenza cambia con l'età presentando valori oltre i 2,3% sopra i 40 anni e sopra il 5.9% in ultrasessantacinquenni.

In Italia l'ISS (con il suo 'progetto cuore') analizza i dati relativi alle patologie cardiache e stima che lo 0,8% degli uomini e lo 0,7% delle donne siano affetti da FA.

In termini numerici questo significa che circa 500.000 sono i pazienti con FA in Italia e che 60.000 sono i nuovi casi all'anno. Nel 2050 si prevede un raddoppio di tali numeri

Lo studio ISAF (dati SIMG-ANMCO) ha rilevato una prevalenza dell'1,85 % (uomini e donne) ovvero, se tali stime fossero trasportabili nella nostra regione, nelle Marche ci sarebbero oltre 27.000 persone con disturbi da FA. Lo studio prova anche a quantificare i costi: costo medio 3.000 €/anno/pz ovvero nelle Marche circa 83.250.000 € anno.

Nelle Marche la stima ISS di 0,8% tra gli uomini significa circa 6000 uomini e lo 0,7% tra le donne significa 5600 donne per un totale di 11.600 persone (che secondo stime ISS sono 12.500).

Incidenza

In Italia le stime più attendibili danno 2,4 casi/anno ogni 1.000 abitanti mentre tra i 55 e i 64 anni i casi diventano 3,1 casi/anno tra gli uomini e 1,9 casi/anno tra le donne

Traslando le stime nelle Marche, 2,4 casi/anno ogni 1.000 abitanti significa 3600 nuovi casi l'anno (1500 secondo ISS)

DATI EPIDEMIOLOGICI REALI

La disponibilità di dati reali, ricavati da database amministrativi o sanitari, sono utili per

la programmazione ed organizzazione dei servizi, per il monitoraggio del fenomeno e infine per la corretta valutazione degli interventi

Le fonti dati attualmente disponibili nelle Marche sono per la PREVALENZA:

- Emergenza-Urgenza (primo accesso in diagnosi ammissione) con analisi effettuata nel periodo 2013-2015
- SDO (primo ricovero in 'Diagnosi principale e secondarie') ICDIX= 427.31 è stato analizzato il periodo 2005-2014

Per l'INCIDENZA:

- Emergenza-Urgenza (primo accesso in diagnosi ammissione) periodo 2013-2015
- SDO (primo ricovero in 'Diagnosi principale e secondarie' e primo ricovero nella sola 'diagnosi principale' con controllo anni precedenti) ICDIX= 427.31 per il periodo 2005-2014 e periodo 2012-2014 per incidenza con controllo anni 2005-2011
- Mortalità ICDX= I48

Altre fonti, non ancora disponibili in chiaro, sono la 'Specialistica ambulatoriale' e particolarmente utili sono i dati raccolti dai MMG, sia in fase di studi particolari dedicati che durante la normale attività quotidiana.

Dati dei Pronto Soccorso (flusso EMUR, emergenza urgenza)

Considerando l'anno 2012 come data di inizio e sperimentazione del sistema, si nota come gli accessi al Pronto Soccorso per

Anno	Frequenza Accessi
2012	2651
2013	4379
2014	5328
2015	5164

Tabella 17. Frequenza accessi aa 2012-2015

PROBLEMA PRINCIPALE (primo 10)	2012	2013	2014	2015	%
14 Alterazioni del ritmo	1741	2298	3041	3219	62,66
23 Altri sintomi o disturbi	568	1378	1462	1059	20,62
10 Trauma o ustione	14	352	359	324	6,31
05 Dolore toracico	140	151	196	248	4,83
06 Dispnea	80	89	138	148	2,88
04 Dolore addominale	30	37	34	46	0,9
03 Altri sintomi sistema nervoso	23	20	24	40	0,78
02 Sindrome neurologica acuta	16	15	19	27	0,53
07 Dolore precordiale	7	14	21	14	0,27
15 Iperensione arteriosa	10	12	13	12	0,23
TOTALE				5137	100

Tabella 19. Principali problematiche aa 2012-2015

FA siano circa 5000 l'anno e tale numero resta costante nel tempo (Tabella 17). Pressoché costante è anche la lieve prevalenza del sesso maschile su quello femminile (52,8% vs 47,20% nel 2015)

Gli accessi si presentano per un 70% circa con codice di gravità giallo (mediamente critico) e circa 22% codici verdi (poco critico); solo pochissimi i casi rossi (molto critico) che sono circa il 2-3% l'anno.

Il problema principale nel 2015 è stato ovviamente "alterazioni del ritmo" (62% circa) seguito da un aspecifico "altri sintomi o disturbi" (20%) (Tabella 18). La maggior parte dei casi viene dimesso a domicilio (70%) mentre piccole percentuali sono inviate a strutture ambulatoriali o a reparti di degenza (13 e 12%).

Non si evidenziamo grandi differenze nell'analisi tra le 5 diverse aree vaste dell'Asur Marche tranne che per le "dimissioni a domicilio" che variano dal 48% degli accessi nell'AV 2 (Ancona) all'89% dell'AV 4 (Fermo) le "dimissione a strutture ambulatoriali" che variano dallo 0,3% in AV 5 (Ascoli Piceno) al 34,8% in AV2 (Ancona).

Dati dei Ricoveri Ospedalieri

I ricoveri del periodo 2010-2014 con diagnosi di FA (in tutte le possibili voci di diagnosi) sono stati oltre 60.000 con una media di circa 12.000 ricoveri all'anno; di questi più della metà sono primi ricoveri del periodo (Tabella 20)

Anno	Frequenza
2010	12582
2011	12548
2012	12274
2013	12513
2014	11935
Totale	61852

Tabella 20. Frequenza dei ricoveri per FA

Regime Ricovero	Frequenza	%
1 Ricoveri Ordinari	59032	95
2 Ricoveri Day - Hospital	2820	4,6
Totale	61852	100

Tabella 21. Tipologia dei ricoveri per FA

Età alla dimissione	Dimissioni	%
≤ 49 aa	931	1,50
50-59 aa	2111	3,40
60-69 aa	6292	10,20
70-79 aa	17977	29,10
80-89-aa	26943	43,60
≥ 90 aa	7598	12,30
Totale	61852	100,00

Tabella 22. Età media dei ricoveri per FA



Anche per i ricoveri si presenta una lieve prevalenza e maschile (50,5% vs 49,5%). L'età media dei ricoverati (a conferma che la FA si riscontra maggiormente con l'aumento dell'età) è di 77 anni nei maschi e 81 anni nelle femmine e la fascia degli ultrasessantenni copre più del 94% dei casi (Tabella 21).

Pochi ricoveri in 'day hospital' (meno del 5%, Tabella 22) e per i 2/3 sono ricoveri 'urgenti' contro 1/3 circa di 'ricovero programmato, non urgente'. L'analisi per AAVV mostra in questo caso alcune variazioni: dal 3,2 % di 'day hospital' in AV2 al 7,3% in AV5. In 4 su 5 casi l'esito del ricovero è la 'dimissione a domicilio'.

Dei circa 2500 casi di mobilità passiva per FA ne periodo considerato (2010-2014) il 60% circa è verso strutture dell'Emilia Romagna, seguita da Lombardia, Abruzzo e Umbria.

I casi di mobilità attiva (circa 2400 ricoveri del periodo) provengono da Abruzzo (circa 37%) seguito da Lazio, Emilia Romagna e Puglia.

Dati dei ricoveri con sola Diagnosi Principale uguale a 'Fibrillazione Atriale'

Analizzando la sola diagnosi principale di FA negli anni 2010-2014 notiamo la costante riduzione dei ricoveri che passano dai 2500 circa del 2010 ai 1400 del 2014 (Tabella 24). Se si eliminano i ricoveri ripetuti (che sono circa il 25% del totale per anno) e si calcola l'incidenza (nuovi casi nel triennio 2012-2014) la situazione è quella della Tabella 23; considerando che 552 pazienti erano già presenti nelle SDO del periodo precedente di controllo (2005-2011) i nuovi casi incidenti nel triennio considerato sono n=3411 (con una media annua di 1137 nuovi casi). Il sesso maschile rappresenta il 57% dei ricoverati con una età media di 69-70 anni contro i 75-76 anni del sesso femminile.

I ricoveri in DH passano dall'11% del 2010 al 20% del 2014 (in costante aumento) mentre corrispettivamente scendono da 88% a 79% i ricoveri ordinari.

Sempre quest'ultimi (ordinari) presentano un 56% di 'urgenti' e circa un 44% di 'ricoveri programmati, non urgenti'. I ricoveri in DH sono prevalentemente 'terapeutici' (57%) seguiti da 'diagnostici' (23,5%); una percentuale rilevante (11% circa) sono 'ricoveri in day surgery'.

Il 95% dei ricoveri esita in 'dimissioni a domicilio'.

Anno	Frequenza pazienti
2012	1459
2013	1409
2014	1094
Totale	3962

Tabella 23.
Frequenza dei pazienti aa 2012-2014

Anno	Frequenza ricoveri
2010	2516
2011	2168
2012	1858
2013	1883
2014	1420
Totale	9845

Tabella 24.
Frequenza dei ricoveri aa 2012-2014

Dati dei decessi (fonte MORTALITÀ ISTAT)

I decessi nel periodo 2010-2013, da fonte Istat, sono stati 466 (circa 150 l'anno). La maggior parte (61,8%) sono femmine e la fascia degli ultrasessantenni copre il 98% dei casi (86% ultraottantenni) (Tabella 25).

Mobilità ed interventi

Dei 9845 ricoveri del periodo considerato, con diagnosi principale di Fibrillazione Atriale, circa l'86 % corrispondono a residenti nelle Marche, un 10% fugge verso altre regioni (mobilità passiva) e un 4% arriva dall'esterno (mobilità attiva) (Tabella 26)

La maggior parte degli interventi sono la "cardioversione atriale" (54%) seguita da "altra defibrillazione del cuore" (24%) e da "asportazione o distruzione di altri tessuti" (20%) (Tabella 27).

Il dato 2014 è non attendibile per l'assenza di informazioni sulla mobilità.

Età	Frequenza	%
< 50	1	0,21
50-60	3	0,64
61-70	6	1,29
71-80	55	11,8
81-90	281	60,3
>90	120	25,75
Totale	466	100

Tabella 25. Frequenza dei decessi per fasce d'età

Mobilità Regionale	Ricoveri Ordinari	DH	Totale Ricoveri
Residenti	7093	1432	8525
% di riga	83,20	16,80	100
% colonna	85,13	94,65	86,59

Mobilità passiva			
	873	41	914
% di riga	95,51	4,49	100
% colonna	10,48	2,71	9,28

Mobilità attiva			
	366	40	406
% di riga	90,15	9,85	100
% colonna	4,39	2,64	4,12

Totale			
	8332	1513	9845
Percentuale	84,63	15,37	100

Tabella 26. Mobilità della Regione Marche

Interventi										
	3734 Asportazione o distruzione di altri tessuti o lesioni del cuore, altro approccio		3726 Test invasivo elettrofisiologico con cateterismo		9961 Cardioversione atriale		9962 Altra defibrillazione del cuore		Totale	% di riga
anno	FREQ	% di riga	FREQ	% di riga	FREQ	% di riga	FREQ	% di riga	Totale	% di riga
2010	126	22,87	6	1,09	290	52,63	129	23,41	551	100
2011	133	24,14	8	1,45	321	58,26	89	16,15	551	100
2012	114	22,44	4	0,79	247	48,62	143	28,15	508	100
2013	154	23,95	9	1,4	331	51,48	149	23,17	643	100
2014	18	3,85	12	2,57	282	60,39	155	33,19	467	100
	545	20,04	39	1,43	1471	54,08	665	24,45	2720	100

Tabella 27. Interventi



4. PROPOSTA DI MONITORAGGIO DELLE TERAPIE E DEGLI ESITI

4.1. PROPOSTA DI MONITORAGGIO DELLE TERAPIE E DEGLI ESITI

4.1.1. MONITORAGGIO DELLA TERAPIE E DEGLI ESITI IN PAZIENTI CON FIBRILLAZIONE ATRIALE (FA)

B. Ruggeri, M. Marinelli

In letteratura è sempre più sentita la necessità di integrare i risultati ottenuti dalla ricerca clinica, verificandone l'applicabilità e la riproducibilità dei risultati in condizione di real life¹. Infatti, com'è noto, gli studi clinici operano in ambiti astratti (ad es., fissando criteri di eleggibilità e di esclusione, intensificando il monitoraggio dei pazienti, e così via), mentre la pratica clinica fa riferimento a popolazioni reali di pazienti. In particolare, per la fibrillazione atriale, i pazienti routinariamente seguiti sono per lo più anziani, con un elevato numero di co-morbidità e quindi molto più complessi rispetto a quelli arruolati nei trial clinici^{2,3,4}.

Essenzialmente due sono i possibili strumenti per monitorare la pratica clinica, sia dal punto di vista prescrittivo, sia dal punto di vista del management dei pazienti, sia per la valutazione degli esiti e dei costi:

- Registri di patologia
- Studi osservazionali prospettici

L'implementazione di tali strumenti presuppone il coinvolgimento di diversi attori: specialisti ospedalieri e ambulatoriali, MMG, operatori sanitari, farmacisti e stakeholder (ad es., organi decisionali, associazioni di pazienti).

Il presente documento propone la istituzione di un registro di patologia (per la FA) regionale o la conduzione di uno studio regionale osservazionale prospettico come strumenti alternativi per conseguire gli obiettivi suddetti.

Il vantaggio di un registro di patologia sta nella completezza delle informazioni, a fronte però di relativamente alti costi, mentre uno studio osservazionale consente di ottenere informazioni assai rilevanti, sebbene parziali, con costi più contenuti.

1 Krumholz HM, Real-world imperative of Outcome Research, JAMA, 2011; 306: 754-5

2 Maura G, Blotière PO, Bouillon K, Billionet C, Ricordeau P, Alla F, Zureik M. Comparison of the Short-Term Risk of Bleeding and Arterial Thromboembolic Events in Nonvalvular Atrial Fibrillation Patients Newly Treated With Dabigatran or Rivaroxaban versus Vitamin K Antagonists: A French Nationwide Propensity-Matched Cohort Study, Circulation, 2015 Sep 29;132(13):1252-60

3 Deitelzweig S, Bruno A, Trocio J, Tate N, Gupta K, Lin J, Linghor-Smith M. An early evaluation of bleeding-related hospital readmissions among hospitalized patients with nonvalvular atrial fibrillation treated with direct oral anticoagulants. Curr Med Res Opin, 2016 Mar;32(3):573-82

4 Vanbeselaere V, Truyers C, Elli S, Buntinx F, De Witte H, Degryse J, Henrard S, Vaes B. Association between atrial fibrillation, anticoagulation, risk of cerebrovascular events and multimorbidity in general practice: a registry-based study. BMC Cardiovasc Disord, 2016 Mar 28;16(1):61

A) Fibrillazione Atriale: un registro di patologia regionale.

Background:

Per la fibrillazione atriale sono stati attivati numerosi registri in tutto il mondo, con lo scopo di fornire dati supplementari da confrontare con quelli derivanti dai trial clinici^{5, 6, 7, 8, 9, 10}. Questo, se da un lato permette valutazioni di efficacia in ampie popolazioni internazionali di pazienti, dall'altro può determinare una dispersione e/o una duplicazione di dati (i vari specialisti che operano nella nostra regione afferiscono a diversi registri, indipendenti tra loro). Pertanto, per ricostruire la storia naturale della malattia nei pazienti marchigiani sarebbe importante istituire un registro regionale^[11] per avere informazioni sulla prevalenza, sull'incidenza e, soprattutto, sugli esiti di questa patologia nella nostra Regione.

Obiettivi:

- caratterizzare la popolazione di pazienti con diagnosi di fibrillazione atriale a rischio di ictus, e studiare i pattern terapeutici, i fattori prognostici e gli esiti dei diversi regimi di trattamento per la prevenzione dell'ictus;
- realizzare uno strumento efficace per analizzare il decorso di una patologia e per valutare l'efficacia e la sicurezza del trattamento, e per individuare i fattori – e la loro importanza – che incidono sugli effetti collaterali delle terapie e sulla sopravvivenza dei pazienti. Tutto ciò è particolarmente importante nella valutazione di nuove terapie – come il trattamento con i NAO – per la prevenzione dell'ictus;
- migliorare il management dei pazienti affetti da tale patologia;
- implementare la rete Ospedale-Territorio
- consentire, attraverso dati del mondo reale, l'esplorazione di modelli di gestione della malattia.

Pre-requisiti per la istituzione del registro di patologia:

Costituzione di un nucleo tecnico di coordinamento per effettuare uno studio di fattibilità:

- Individuazione delle risorse (umane, economiche, logistiche, ecc.)
- valutare la disponibilità alla adesione al registro (MMG, Specialisti Ospedalieri e Ambulatoriali, Centri TAO)

Il nucleo tecnico di coordinamento, identificato tra i professionisti che hanno contribuito al progetto di HTAO regionale, rappresenterebbe un elemento di continuità del progetto stesso.

Impatto sui costi:

la valutazione dei costi globali eseguita a latere, sulla base dei dati del registro, permetterebbe di ottenere importanti informazioni per la programmazione regionale, considerando l'ampia diffusione della patologia in studio.

5 Huisman MV, Rothman KJ, Paquette M, Teutsch C, Diener HC, Dubner SJ, Halperin JL, Ma C, Zint K, Elsaesser A, Bartels DB, Lip GY; GLORIA-AF Investigators. Antithrombotic Treatment Patterns in Patients with Newly Diagnosed Nonvalvular Atrial Fibrillation: The GLORIA-AF Registry, Phase II. *Am J Med.* 2015 Dec;128(12):1306-13.e1. doi: 10.1016/j.amjmed.2015.07.013. Epub 2015 Aug 1

6 Hecker J, Marten S, Keller L, Helmert S, Michalski F, Werth S, Sahin K, Tittl L, Beyer-Westendorf J. Effectiveness and safety of rivaroxaban therapy in daily-care patients with atrial fibrillation. Results from the Dresden NOAC Registry. *Thromb Haemost.* 2016 Jan 21;115(5)

7 Fitzmaurice DA, Accetta G, Haas S, Kayani G, Lucas Luciardi H, Misselwitz F, Pieper K, Ten Cate H, Turpie AG, Kakkar AK; GARFIELD-AF Investigators. Comparison of international normalized ratio audit parameters in patients enrolled in GARFIELD-AF and treated with vitamin K antagonists. *Br J Haematol.* 2016 Apr 12. doi: 10.1111/bjh.14084

8 Amerena J, Chen SA, Sriratanasathavorn C, Cho JG, Dejjia H, Omar R, Fat TH, King A. An International Observational Prospective Survey Assessing the Control of Atrial Fibrillation in Asia-Pacific: Results of the Record-AFAP Registry. *Clin Med Insights Cardiol.* 2015 Jul 27;9:77-83. doi: 10.4137/CMC.S22022. eCollection 2015

9 Golwala H, Jackson LR 2nd, Simon DN, Piccini JP, Gersh B, Go AS, Hylek EM, Kowey PR, Mahaffey KW, Thomas L, Fonarow GC, Peterson ED, Thomas KL; Outcomes Registry for Better Informed Treatment for Atrial Fibrillation (ORBIT-AF) Registry. Racial/ethnic differences in atrial fibrillation symptoms, treatment patterns, and outcomes: Insights from Outcomes Registry for Better Informed Treatment for Atrial Fibrillation Registry. *Am Heart J.* 2016 Apr;174:29-36. doi: 10.1016/j.ahj.2015.10.028. Epub 2015 Dec 30

10 Vestergaard AS, Skjøth F, Lip GY, Larsen TB. Effect of Anticoagulation on Hospitalization Costs After Intracranial Hemorrhage in Atrial Fibrillation: A Registry Study. *Stroke.* 2016 Apr;47(4):979-85. doi: 10.1161/STROKEAHA.115.012338. Epub 2016 Feb 16.

**Impatto sul percorso assistenziale:**

le informazioni derivanti dal registro potrebbero avere un importante ruolo di feed-back per il miglioramento del percorso assistenziale, per il monitoraggio della sicurezza dei trattamenti e per l'identificazione di strategie ottimali nella pratica clinica mettendo in luce elementi importanti che potrebbero non avere evidenze scientifiche o che siano stati trascurati dagli studi precedenti.

Monitoraggio dell'efficacia della proposta:

potrebbe essere effettuata valutando annualmente l'adesione al registro da parte dei professionisti coinvolti e la qualità dei dati raccolti.

B) Studio osservazionale prospettico campionario su management, costi ed esiti in pazienti con Fibrillazione Atriale nella Regione Marche sottoposti a terapia anticoagulante orale.**Obiettivi:**

- Descrivere l'uso delle diverse terapie anticoagulanti orali, nonché la loro aderenza alle linee guida, efficacia e tollerabilità in condizioni di pratica clinica in un campione di pazienti affetti da fibrillazione atriale nella nostra regione;
- Le ricadute (obiettivi secondari) potrebbero essere le seguenti:
- Migliorare il management dei pazienti affetti da tale patologia;
- Implementare la rete Ospedale-Territorio, coinvolgendo i MMG;
- Ottenere un possibile risparmio della spesa sanitaria, valutando i costi globali della terapia anticoagulante orale, dalla prospettiva del Sistema Sanitario Regionale, in un sottocampione di pazienti.

Pre-requisiti per la conduzione dello studio:

Costituzione di un nucleo tecnico di coordinamento che:

- individui le risorse (umane, economiche, logistiche, ecc.)
- valuti la disponibilità alla partecipazione allo studio (MMG, Specialisti Ospedalieri e Ambulatoriali)
- curi la stesura del protocollo di studio e di un case report form come strumento di rilevazione dei dati.

Anche in questo caso, il nucleo tecnico di coordinamento rappresenterebbe un elemento di continuità del progetto di HTAO regionale.

Impatto sui costi:

la valutazione dei costi globali permetterebbe di ottenere importanti informazioni per la programmazione regionale, considerando l'ampia diffusione della patologia in studio.

Impatto sul percorso assistenziale:

i risultati dello studio potrebbero avere un importante ruolo di feed-back per il miglioramento del percorso assistenziale, mettendo in luce elementi importanti che potrebbero non avere evidenze scientifiche o che siano stati trascurati dagli studi precedenti.

Monitoraggio dell'efficacia della proposta:

potrebbe essere effettuata andando a valutare annualmente l'adesione allo studio da parte dei professionisti coinvolti e la qualità dei dati raccolti.

5. LINEE GUIDA PER LA COMUNICAZIONE ESTERNA

5.1. LINEE GUIDA PER LA COMUNICAZIONE ESTERNA

5.1.1. PIANO DI COMUNICAZIONE PROGETTO HTAO "FIBRILLAZIONE ATRIALE"

M. Esposito

Introduzione

Su temi sanitari di carattere generale e, a maggior ragione, su programmi specifici come quello in trattazione, la comunicazione assume un ruolo strategico e rilevante; nell'informazione e nell'orientamento verso comportamenti e stili di vita corretti, essa si inserisce quale "*trait d'union*" fra Servizio Sanitario e cittadino, favorendone la partecipazione e rafforzandone la capacità di effettuare scelte consapevoli rispetto alla propria salute.

Pertanto, l'implementazione di un nuovo percorso assistenziale sulla Fibrillazione Atriale richiede, necessariamente, una serie di azioni, tra di loro coordinate e coerenti, che si strutturano in uno specifico Piano di Comunicazione.

Per le politiche di promozione della salute, tale Piano rappresenta sia una leva strategica atta a favorire, in forma diffusa, la conoscenza ed il coinvolgimento dei diversi interlocutori (pazienti, professionisti, Enti pubblici e privati, associazioni di tutela e di volontariato, ecc...), sia uno strumento operativo in grado di aumentare la fiducia dei cittadini verso i servizi sanitari e di avvicinare in misura sempre maggiore le attese dei cittadini ai principi dell'evidenza scientifica.

Obiettivi

Il presente Piano di Comunicazione sulla Fibrillazione Atriale, mediante azioni mirate nei contenuti e nei destinatari, si prefigge una serie di obiettivi, pienamente coerenti con le scelte di politica sanitaria regionale di potenziamento della tutela della salute ed innalzamento globale dei livelli di qualità della vita, al fine di conseguire:

1. Il miglioramento della qualità del servizio sanitario, attraverso la semplificazione delle procedure, sia di accesso che di erogazione delle prestazioni sanitarie, lo snellimento dei percorsi e la riduzione i tempi di attesa;
2. L'effettiva coerenza dei servizi offerti dal Sistema Regionale con i reali bisogni di salute della popolazione;
3. La continua e specifica attività di Formazione ed Aggiornamento a favore del personale sanitario;
4. La razionalizzazione della spesa, con un potenziale recupero di risorse da destinare ad altre finalità;
5. Una maggiore promozione della cultura della relazione e del coinvolgimento del cittadino nelle scelte e nella cura della salute.

Destinatari

Un intervento comunicativo efficace, in un ambito articolato e complesso come quello oggetto del percorso che si sta definendo, deve in primo luogo essere strutturato in maniera differenziata, in relazione alle tipologie dei destinatari a cui è rivolto:

- a. Pazienti e loro familiari: poiché la FA rappresenta una condizione che attraversa la vita del cittadino in tutti i possibili vissuti della malattia: da una forma asintomatica a quella limitante la qualità della vita, sino alla complicità dell'ictus e agli esiti ictali dei quali è per una quota significativa responsabile, nell'ambito di una comunicazione orientata nella relazione di cura, la ricerca di un'alleanza terapeutica dovrà affrontare l'insieme delle forme che tale condizione assume e che sono state evidenziate nel documento. In particolare la strategia comunicativa dovrà costruire la concordanza tra il sistema sanitario e il cittadino e, se è il caso il suo care-giver, in tutte le scelte terapeutiche e nella loro gestione.
- b. Medici di Medicina Generale, Medici di Continuità Assistenziale: sono in prima linea nel processo di educazione terapeutica e di aderenza alla terapia, ascoltando la voce del paziente, spesso espressa in modo narrativo e quindi, giocano un ruolo determinante per assicurare una consapevole adesione a nuovi percorsi assistenziali



- c. Direzioni delle Strutture Ospedaliere e Territoriali, Dirigenti delle Professioni Sanitarie, Personale Infermieristico e Tecnico-Sanitario, Farmacisti Ospedalieri e Territoriali: il loro coinvolgimento informativo e formativo risulta indispensabile per la gestione anche degli aspetti organizzativi e logistici che sottostanno ad una efficace realizzazione del programma
- d. Medici Prescrittori: in realtà la specificità scientifica è già posseduta da medico prescrittore, proprio in quanto prescrittore. Mi sembra che la comunicazione dovrebbe puntare ad inserire la prescrizione nel circuito virtuoso delle cure ad esempio in quanto responsabili della prima prescrizione dovranno inserirla nel circuito virtuoso della cura.
- e. Associazioni di Tutela del Cittadino: l'attuale legislazione nazionale e regionale riconosce alle rappresentanze dei cittadini una veste di interlocutore istituzionale, il cui coinvolgimento nelle scelte di politica sanitaria assume la funzione di strumento di trasparenza e, conseguentemente, di più larga acquisizione di consenso. Inoltre il loro ruolo di "paziente esperto" potrà essere decisivo nella collaborazione nel percorso di cura.

In ultima analisi, un adeguato intervento di comunicazione facilita la diffusione di una maggiore consapevolezza sociale e di un clima di fiducia dei pazienti nei confronti del programma intrapreso.

Elementi del Piano di Comunicazione

Interventi

Gli interventi, definiti sulla base del grado di incisività che rivestono, si sviluppano in azioni di:

6. Informazione: rivolta a tutti i destinatari e caratterizzata da contenuti divulgativi di diretta percezione e di facile acquisizione, mediante strumenti di ampia diffusione comunicativa
7. Formazione di base: rivolta ai professionisti (MMG/ Medici Continuità Assistenziale/Dirigenti delle Professioni Sanitarie/ Personale Infermieristico e Tecnico Sanitario/Farmacisti Ospedalieri e Territoriali) con specifici contenuti tecnici. Rivolta inoltre anche alle Associazioni dei pazienti, per aiutare a formare "il paziente esperto" che possa collaborare alla creazione di percorsi assistenziali migliori
8. Formazione avanzata: destinata ai Medici Prescrittori e caratterizzata da un elevato livello specialistico e scientifico

Alle suddette azioni di comunicazione e sensibilizzazione si affianca l'intervento della Regione Marche e degli Enti del SSR relativo all'emanazione di atti di indirizzo, linee guida e raccomandazioni che favoriscono l'attuazione del programma regionale.

Strumenti

Gli strumenti da mettere in campo per realizzare gli interventi predetti sono:

- 1) Per l'attività di Informazione:
 - Portale Internet Regionale e degli Enti della Regione
 - Comunicati e Conferenze Stampa
 - Spot televisivi e radiofonici
 - Materiale divulgativo da distribuire (Manifesti, flyer e brochure informative, inserzioni su social network, materiale audiovisivo)
 - Seminari e Convegni
- 2) Per l'attività di Formazione:
 - Convegni e Congressi delle Società Scientifiche interessate
 - Corsi di Formazione a Distanza
 - Corsi di Aggiornamento con ECM

A dare maggior enfasi all'intera iniziativa, potrà essere indetta, come già è avvenuto in altri contesti territoriali, nazionali ed esteri, una "**Giornata Regionale contro la Fibrillazione Atriale**". Essa potrebbe coincidere con quella della Giornata Mondiale

(fissata nel secondo sabato di settembre), nel corso della quale potranno essere programmati eventi e manifestazioni a scopo divulgativo nelle piazze delle principali città delle Marche.

Impatto economico

Gran parte degli strumenti sopra descritti, quali quelli di informazione, non comportano costi aggiuntivi a carico del Sistema Regionale o, comunque, trovano copertura nelle disponibilità finanziarie degli Enti del S.S.R. destinate alla formazione ed all'aggiornamento professionale del personale dipendente.

L'eventuale copertura dei costi relativi alla produzione di materiale divulgativo ed all'organizzazione di eventi e convegni potrà essere finanziata anche attraverso contributi di Società Scientifiche, degli Ordini Professionali o sponsorizzazioni di soggetti privati.



6. BIBLIOGRAFIA

2011 ACCF/AHA/HRS Focused Updates Incorporated Into the ACC/AHA/ESC 2006 Guidelines For the Management of Patients With Atrial Fibrillation: A Report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines <i>Circulation</i> 2011;123:e269-e367 (circ.ahajournals.org/content/123/10/e269.full.pdf)
2012 focused update of the ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation - Linee guida ESC-EHRA 2012
2016 focused update of the ECG Guidelines for the management of atrial fibrillation; <i>European Heart Journal</i> (2016) 37, 2893-2962.
ACN (Accordo collettivo nazionale per la disciplina dei rapporti con i medici di medicina generale ai sensi dell'art
AHA/ACC/HRS Guidelines for the Management of Patients With Atrial Fibrillation: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. <i>Circulation</i> 2014;129; [in print] published online Mar 28, 2014 (www.medscape.com/doc/content/article/03022.pdf)
<i>Am J Cardiol</i> 2013; 111: 705-11 (studio ISAF: Italian Survey of Atrial Fibrillation).
Amerena J, Chen SA, Sriratanasathavorn C, Cho JG, Dejjia H, Omar R, Fat TH, King A. An International Observational Prospective Survey Assessing the Control of Atrial Fibrillation in Asia-Pacific: Results of the Record-AFAP Registry. <i>Clin Med Insights Cardiol</i> . 2015 Jul 27;9:77-83. doi: 10.4137/CMC.S22022. eCollection 2015
Aronsson M. et al, The cost-effectiveness of radiofrequency catheter ablation as first-line treatment for paroxysmal atrial fibrillation: results from a MANTRA-PAF substudy. <i>Europace</i> (2015)17,48-55
Art. 15, comma 3 del decreto legge 95/2012 «Disposizioni urgenti per l'equilibrio del settore sanitario e misure di governo della spesa farmaceutica»
Art. 15, comma 8, lettera e, del D.L. 6 luglio 2012, n.95, convertito, con modificazioni, dalla L.7 agosto 2012, n.135
Art. 5, comma 2, lettera d, del D.L. 1° ottobre 2007, n.159, convertito, con modificazioni dalla L.222/2007
Atrial fibrillation: the management of atrial fibrillation - Clinical guideline - Methods, evidence and recommendations - Commissioned by the National Institute for Health and Care Excellence - June 2014 (NICE Guideline)
Atrial fibrillation: the management of atrial fibrillation - Clinical guideline - Methods, evidence and recommendations - Commissioned by the National Institute for Health and Care Excellence June 2014 (NICE Guideline)
Ball J, et al, Atrial Fibrillation: Profile and burden of evolving epidemic in the 21st century. <i>Int J Cardiol</i> (2013)
BCGuidelines.ca:Warfarin Therapy Management (2015)
Camm AJ(1), Lip GY, De Caterina R, Savelieva I, Atar D, Hohnloser SH, Hindricks G, Kirchhof P; ESC Committee for Practice Guidelines-CPG; Document Reviewers. <i>Europace</i> . 2012 Oct;14(10):1385-413. Epub 2012 Aug 24. 2012 focused update of the ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation: an update of the 2010 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation--developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association
Camm, A. John, et al. "2012 focused update of the ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation." <i>European heart journal</i> (2012): ehs253.
Colonna, Paolo, et al. "Documento ANMCO su prevenzione del tromboembolismo nella fibrillazione atriale e ruolo dei nuovi anticoagulanti orali." <i>G Ital Cardiol</i> 14.4 (2013): 295-322.
D Battigelli, O Brignoli, G Ermini, A Filippi, B Guillaro, S E Giustini. Epidemiologia e costi della FA in Fibrillazione Atriale in Medicina Generale". Collana 'Disease Management', SIMG, Pacini Ed, 2013; 4-10
Deitelzweig S, Bruno A, Trocio J, Tate N, Gupta K, Lin J, Linghor-Smith M. An early evaluation of bleeding-related hospital readmissions among hospitalized patients with nonvalvular atrial fibrillation treated with direct oral anticoagulants. <i>Curr Med Res Opin</i> , 2016 Mar;32(3):573-82
DGR 881 del 19/10/2015 "Schemi di accordi relativi alla distribuzione per conto di cui alla lettera A, art. 8 della Legge 405/2001, tra la Regione Marche, Federfarma Marche e Confservizi Assofarm Marche e tra la Regione Marche ed il CO.D.IN. Marche
EHRA Practical Guide on the use of new oral anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation: executive summary. <i>European Heart Journal</i> doi:10.1093/eurheartj/eh134

6. BIBLIOGRAFIA

"Epidemiologia della Fibrillazione Atriale. IES, bollettino informativo del SER, sistema Epidemiologico Regionale del Veneto, n.4, dicembre 2009; 3-6"

European Heart Journal (2012) 33, 2719-2747 doi:10.1093/eurheartj/ehs253 (ESC Guidelines)

Federazione Centri Sorveglianza Anticoagulati. Guida alla terapia antitrombotica. XIV ed. 2015.

Fibrillazione Atriale in Medicina Generale - Dorian Battigelli, Ovidio Brignoli, Giuliano Ermini, Alessandro Filippi, Bruno Guillaro, Saffi Ettore Giustini - Piccin editore (2013)

Fibrillazione Atriale in Medicina Generale - Dorian Battigelli, Ovidio Brignoli, Giuliano Ermini, Alessandro Filippi, Bruno Guillaro, Saffi Ettore Giustini - Piccin editore (2013)

Fitzmaurice DA, Accetta G, Haas S, Kayani G, Lucas Luciardi H, Misselwitz F, Pieper K, Ten Cate H, Turpie AG, Kakkar AK; GARFIELD-AF Investigators. Comparison of international normalized ratio audit parameters in patients enrolled in GARFIELD-AF and treated with vitamin K antagonists. *Br J Haematol.* 2016 Apr 12. doi: 10.1111/bjh.14084

Focused Update of the ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation. An update of the 2010 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation. *European Heart Journal* (2012) 33, 2719-2747.

Furie, Karen L., et al. "Oral antithrombotic agents for the prevention of stroke in non valvular atrial fibrillation a science advisory for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association." *Stroke* 43.12 (2012): 3442-3453.

Golwala H, Jackson LR 2nd, Simon DN, Piccini JP, Gersh B, Go AS, Hylek EM, Kowey PR, Mahaffey KW, Thomas L, Fonarow GC, Peterson ED, Thomas KL; Outcomes Registry for Better Informed Treatment for Atrial Fibrillation (ORBIT-AF) Registry. Racial/ethnic differences in atrial fibrillation symptoms, treatment patterns, and outcomes: Insights from Outcomes Registry for Better Informed Treatment for Atrial Fibrillation Registry. *Am Heart J.* 2016 Apr;174:29-36. doi: 10.1016/j.ahj.2015.10.028. Epub 2015 Dec 30

Guida alla Terapia Anticoagulante Orale per Medici di Medicina Generale - Task-force FCSAe SIMG - 2009

Guida alla Terapia Anticoagulante Orale per Medici di Medicina Generale - Task-force FCSAe SIMG - 2009

Guidance 180 NICE Atrial fibrillation: the management of atrial fibrillazione june 2014

Guidance 180 NICE Atrial fibrillation: the management of atrial fibrillazione june 2014 available at: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg180/resources/atrial-fibrillation-management-35109805981381>

Guide on the use of new oral anticoagulants in patients with non valvular atriale fibrillation; *Europace* 2013; 15: 625-51.

Guidelines for the management of atrial fibrillation - Linee guida ESC 2016

Guidelines for the management of atrial fibrillation The Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) 2010. *European Heart Journal* (www.escardio.org/guidelines-surveys/esc-guidelines/GuidelinesDocuments/guidelines-afibFT.pdf)

Harrington, Amanda R., et al. "Cost-effectiveness of apixaban, dabigatran, rivaroxaban, and warfarin for stroke prevention in atrial fibrillation." *Stroke* 44.6 (2013): 1676-1681.

Health Policy Advisory Committee on Technology, Technology Brief Atrial fibrillation screening, november 2014. Available from: <https://www.health.qld.gov.au/healthpact/docs/briefs/WP190.pdf>

Hecker J, Marten S, Keller L, Helmert S, Michalski F, Werth S, Sahin K, Tittl L, Beyer-Westendorf J. Effectiveness and safety of rivaroxaban therapy in daily-care patients with atrial fibrillation. Results from the Dresden NOAC Registry. *Thromb Haemost.* 2016 Jan 21;115(5)

Heidbuchel H, Verhamme P, Alings M et al. Updated European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation. *Europace.* 2015;17(10):1467-507.

Heidbuchel, Hein, et al. "European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of new oral anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation." *Europace* 15.5 (2013): 625-651.

Hobbs, FD, Fitzmaurice, DA et al (2005). 'A randomised controlled trial and cost-effectiveness study of systematic screening (targeted and total population screening) versus routine practice for the detection of atrial fibrillation in people aged 65 and over. The SAFE study'. *Health Technol Assess*, 9 (40), iii-iv, ix-x, 1-74.

HTA of a national screening programme for atrial fibrillation in primary care; Health Information and Quality Authority 2015



Huisman MV, Rothman KJ, Paquette M, Teutsch C, Diener HC, Dubner SJ, Halperin JL, Ma C, Zint K, Elsaesser A, Bartels DB, Lip GY; GLORIA-AF Investigators. Antithrombotic Treatment Patterns in Patients with Newly Diagnosed Nonvalvular Atrial Fibrillation: The GLORIA-AF Registry, Phase II. <i>Am J Med.</i> 2015 Dec;128(12):1306-13.e1. doi: 10.1016/j.amjmed.2015.07.013. Epub 2015 Aug 1
I. Eli Ovsysheher, 'Fibrillazione atriale: analisi epidemiologica', <i>Giornale Italiano di Aritmologia Cardioritmologia</i> , 2005; 1: 1-5
Indagine ALICe Italia Onlus, Università di Firenze e Censis 2010 – Quaderno del Sole 24 ore, 32-33, sett. 2011.
Istituzione del servizio sanitario nazionale - GU n. 360 del 28-12-1978 - Suppl. Ordinario
Kansal, Anuraag R., et al. "Cost-effectiveness of dabigatran etexilate for the prevention of stroke and systemic embolism in UK patients with atrial fibrillation." <i>Heart</i> 98.7 (2012): 573-578.
Krumholz HM, Real-world imperative of Outcome Research, <i>JAMA</i> , 2011; 306: 754-5
LA DEFINIZIONE EUROPEA DELLA MEDICINA GENERALE / MEDICINA DI FAMIGLIA - WONCA EUROPE (edizione 2011)
La definizione europea della Medicina Generale / Medicina di Famiglia - Wonca Europe (edizione 2011)
Le Reste et al. <i>BMC Cardiovascular Disorders</i> 2013, 13:71 http://www.biomedcentral.com/1471-2261/13/71
Linee guida AIAC per la gestione e il trattamento della fibrillazione atriale. Aggiornamento 2013. <i>G Ital Cardiol</i> 2013;14(3):215-240 (aiac.it/wp-content/uploads/2013/04/linee-guidaAIAC-fibrillazione-atriale-2013.pdf)
Lowres et al. Screening to identify unknown atrial fibrillation: a systematic review <i>Thrombosis and Haemostasis</i> 110.2/2013
Lucioni C. et al. <i>PharmacoEconomics - Italian Res Art</i> 2010; 12(2):91-103
M Zoni-Berisso, A Filippi, M Lanolina et al, Frequency, patient characteristics, treatment strategies and resources usage of atrial fibrillation. Italian Survey of Atrial Fibrillation Management (ISAF) <i>Am J Cardiol</i> 2013; 111: 705-711
Matthew R. Reynolds et al, Cost-effectiveness of cryoballoon ablation for the management of paroxysmal atrial fibrillation. <i>Matthew R. Reynolds et al. Europace</i> (2014)16, 652-659
Maura G, Blotière PO, Bouillon K, Billionet C, Ricordeau P, Alla F, Zureik M. Comparison of the Short-Term Risk of Bleeding and Arterial Thromboembolic Events in Nonvalvular Atrial Fibrillation Patients Newly Treated With Dabigatran or Rivaroxaban versus Vitamin K Antagonists: A French Nationwide Propensity-Matched Cohort Study, <i>Circulation</i> , 2015 Sep 29;132(13):1252-60
Moran, PS, Flattery, MJ et al (2013). 'Effectiveness of systematic screening for the detection of atrial fibrillation'. <i>Cochrane Database Syst Rev</i> , 4, CD009586.
<i>N Engl J Med</i> 2009;361:1139-51 (RE-LY)
<i>N Engl J Med</i> 2011;364:806-17 (Averroes)
<i>N Engl J Med</i> 2011;364:806-17 (Averroes)
<i>N Engl J Med</i> 2011;365:883-91.(Rocket AF)
<i>N Engl J Med</i> 2011;365:981-92. (Aristotle)
National Screening Committee (2014). The UK NSC policy on Atrial Fibrillation screening in adults. [Internet]. National Health Service. Available from: http://www.screening.nhs.uk/atrialfibrillation
Neidecker et al. <i>BMC Geriatrics</i> 2012, 12:14
NICE 2014: ATRIAL FIBRILLATION: MANAGEMENT
Normativa relativa ai registri di patologia e alla tutela della Privacy (D.Lgs. 196/2003) e in particolare artt. 20 e 154, comma 1, lettera g) per l'istituzione dei registri di patologia e di mortalità
Note AIFA: http://www.agenziafarmaco.gov.it/
Oldgren, Jonas, et al. "New oral anticoagulants in addition to single or dual antiplatelet therapy after an acute coronary syndrome: a systematic review and meta-analysis." <i>European heart journal</i> (2013): eht049.
Outpatient treatment of recent-onset atrial fibrillation with the "pill-in-the-pocket" approach. Paolo Alboni, M.D., Giovanni L. Botto, M.D., Nicola Baldi, M.D., Mario Luzi, M.D., Vitantonio Russo, M.D., Lorella Gianfranchi, M.D., Paola Marchi, M.D., Massimo Calzolari, M.D., Alberto Solano, M.D., Raffaele Baroffio, M.D., and Germano Gaggioli, M.D. <i>N Engl J Med</i> 2004; 351: 2384-91.
Patti G - <i>Cavallari Heart Rhythm</i> 2015;12:2515-20

6. BIBLIOGRAFIA

Pollack Jr, Charles V., et al. "Idarucizumab for dabigatran reversal." <i>New England Journal of Medicine</i> 373.6 (2015): 511-520.
Saurav Chatterjee, MD et al. <i>JAMA Neurol.</i> 2013;70(12):1486-1490
Shared decision making: the neglected second half of the consultation. Elwyn G, Edwards A and Kinnersley P. <i>BJGP</i> (1999) 49: 477-82.
Siegel, Deborah M., et al. "Andexanet alfa for the reversal of factor Xa inhibitor activity." <i>New England Journal of Medicine</i> 373.25 (2015): 2413-2424.
SIGN 129 - Antithrombotics: indications and management. A national clinical guideline, updated June 2013. Available at http://www.sign.ac.uk/pdf/SIGN129.pdf (ultimo accesso 02.04.2016)
Studio AUD.E.RE - Luchetti, Belletti, Cecchi - http://www.docvadis.it/mmg-treia/index.html (2014)
Studio AUD.E.RE - Luchetti, Belletti, Cecchi - http://www.docvadis.it/mmg-treia/index.html (2014)
Thromb Haemost 2011; 106: 739-749 (Jonas Bjerring Olesen et al. Risks of thromboembolism and bleeding with thromboprophylaxis in patients with atrial fibrillation: A net clinical benefit analysis using a 'real world' nationwide cohort study)
Thrombosis - Volume 2013, Article ID 640723 - http://dx.doi.org/10.1155/2013/640723
Up date European Heart Rhythm Association Practice Guide on the use of non-vitamin K antagonist anticoagulants in patients with non valvular atrial fibrillation; <i>Europace</i> 2015; 17: 1467-1507.
Updated European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation - Hein Heidbuchel, Peter Verhamme, Marco Alings, Matthias Antz, Hans-Christoph Diener, Werner Hacke, Jonas Oldgren, Peter Sinnaeve, A. John Camm, and Paulus Kirchhof - <i>Europace</i> doi:10.1093/europace/euv309 - 2015
Updated European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation - Hein Heidbuchel, Peter Verhamme, Marco Alings, Matthias Antz, Hans-Christoph Diener, Werner Hacke, Jonas Oldgren, Peter Sinnaeve, A. John Camm, and Paulus Kirchhof - <i>Europace</i> doi:10.1093/europace/euv309 - 2015
Vanbeselaere V, Truyers C, Elli S, Buntinx F, De Witte H, Degryse J, Henrard S, Vaes B. Association between atrial fibrillation, anticoagulation, risk of cerebrovascular events and multimorbidity in general practice: a registry-based study. <i>BMC Cardiovasc Disord</i> , 2016 Mar 28;16(1):61
Vestergaard AS, Skjøth F, Lip GY, Larsen TB. Effect of Anticoagulation on Hospitalization Costs After Intracranial Hemorrhage in Atrial Fibrillation: A Registry Study. <i>Stroke</i> . 2016 Apr;47(4):979-85. doi: 10.1161/STROKEAHA.115.012338. Epub 2016 Feb 16.
VIII° Report Health Search (H.S.) Anno 2013/2014: Health Search - Istituto di Ricerca della Simg: Società Italiana di Medicina Generale e delle Cure Primarie (2014)
VIII° Report Health Search (H.S.) Anno 2013/2014: Health Search - Istituto Di Ricerca Della Simg: Società Italiana Di Medicina Generale E Delle Cure Primarie (2014)





ALLEGATI

2.1.1. LO SCREENING DELLA FIBRILLAZIONE ATRIALE: VALUTAZIONE DI EFFECTIVENESS

R. PAPA, C. RECANATINI, D. PACCONE

ALLEGATO 1 - STRATEGIA DI RICERCA

È stata eseguita una breve revisione sistematica della letteratura scientifica in lingua Inglese ed Italiana dal 2000. Sono state selezionate e valutate criticamente le revisioni più rilevanti sulla base del presente protocollo di ricerca. Le prove di efficacia sono state infine sintetizzate in forma tabellare attraverso la formulazione di un evidence report.

L'obiettivo della ricerca e le conseguenti domande chiave sono riportate nel paragrafo "obiettivo e rationale della valutazione". Sebbene l'interesse sia verso l'applicazione potenziale dell'intervento nella popolazione marchigiana, è stata adottata una strategia di ricerca su studi che includessero qualsiasi gruppo di popolazione proveniente da paesi sviluppati.

Per quanto riguarda la ricerca su Medline (pubmed), le query sono state sviluppate combinando diversi Medical Subject Headings ('MESH').

La strategia di ricerca è stata disegnata utilizzando termini più simili possibile nell'interrogazione dei differenti database. Visto l'obiettivo potenziale di applicare i risultati di questa ricerca sulla popolazione marchigiana, sono stati adottati i criteri di inclusione ed esclusione riportati nel Box 1.

Tutti i database interrogati, elencati nel Box 2, sono stati consultati cercando lavori pubblicati dal gennaio 2000 al febbraio 2016. I risultati della ricerca sono mostrati nell'Allegato C. I titoli e gli abstract delle referenze sono stati valutati in maniera indipendente da 2 revisori.

Sono stati ricercati dalla letteratura internazionale gli studi di editoria secondaria (Linee-guida, Revisioni Sistematiche con e senza metanalisi e studi di Health Technology Assessment). Qualora non fossero disponibili evidenze provenienti da studi di editoria secondaria, si è proceduto a ricercare RCT, studi di coorte (prospettici e retrospettivi) e studi caso-controllo.

Sono stati invece esclusi le Revisioni Sistematiche e gli studi di Health Technology Assessment che non hanno definito metodo di ricerca, selezione e valutazione degli studi nel documento integrativo.

Inoltre, al fine di valutare la qualità degli studi sono stati letti e recensiti i documenti secondo i seguenti criteri:

1. Per le linee guida sono stati verificati i criteri stabiliti da Appraisal of Guidelines Research and Evaluation (AGREE II)
2. Per le revisioni sistematiche sono stati verificati i criteri della LG n° 50 dello Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN)¹ e dell'Health Development Agency del Regno Unito²
3. Per i report di Health Technology Assessment sono stati verificati i criteri riportati dal SIGN e dal National Institute of Clinical Excellence (NICE)³.

Abbiamo quindi presentato le evidenze sull'efficacia dello screening sintetizzandole in un evidence report in forma tabellare che consentisse al lettore di poter esaminare i dettagli relativi agli interventi di screening e valutare le singole revisioni. Come risultato dell'evidence report, gli autori della presente ricerca hanno formulato le loro conclusioni sulla base dei seguenti parametri:

- Risultati e robustezza degli studi di editoria primaria inclusi nelle revisioni sistematiche reperite, in accordo con le conclusioni delle stesse review;
- Robustezza del protocollo seguito nelle revisioni consultate;

1 SIGN. A guideline developers' handbook. SIGN Publication No. 50. Published February 2001 Last updated May 2004 (<http://www.sign.ac.uk/guidelines/fulltext/50/index.html>)

2 Weightman, Alison Lesley, Ellis, Simon, Cullum, Adrienne, Sander, Lesley and Turley, Ruth Louise, eds. 2005. Grading evidence and recommendations for public health interventions: developing and piloting a framework. [Project Report]. London: Health Development Agency. Available at: <http://orca.cf.ac.uk/69810/>

3 NICE. Guide to the Methods of Technology Appraisal. [April 2013]. <http://www.nice.org.uk/article/pmg9/resources/non-guidance-guide-to-the-methods-of-technology-appraisal-2013-pdf>

- Forza delle dichiarazioni formulate nelle conclusioni degli studi di editoria secondaria;

Box 1 Criteri utilizzati nella ricerca delle prove di efficacia

Studi in lingua inglese (e italiana);

- Studi sulla popolazione adulta (M e F) > 40aa;
- Ricerca delle evidenze dal gennaio 2000 al febbraio 2016
- Esclusione degli studi relativi a paesi in via di sviluppo
- Studi integrativi: Linee Guida, Revisioni Sistematiche e HTA
- Studi di editoria primaria (solo nel caso di assenza di evidenze provenienti da studi di editoria secondaria):
 - o RCT
 - o Studi osservazionali

Box 2 Database utilizzati nella ricerca

Linee-guida:	Revisioni Sistematiche e studi di HTA:
<ul style="list-style-type: none"> • National Guideline Clearinghouse • ESC (European Society of Cardiology) • National Public Health Partnership (NPHP) • New Zealand Guidelines Group • Piano Nazionale Linee Guida • Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN) • The Evidence for Policy and Practice Information (EPPI) • Health-Evidence.ca 	<ul style="list-style-type: none"> • AGENAS • NICE (National Institute for Clinical Excellence) • Cochrane Library • Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ) • Pubmed (Medline) • Center for Review and Dissemination (CRD Database) • International network of Agencies for health technology assessment (INAHTA) • Australia and New Zealand Horizon Scanning Network • CADTH: Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health • TRIP database (Systematic Review) • Belgian Healthcare Knowledge Center • Health Information and Quality Authority • UK National Screening Committee

- Omogeneità dei dati all'interno delle singole revisioni e tra le diverse revisioni;
- Sulla base di questi criteri, le conclusioni formulate dagli autori sono state riportate nel paragrafo "proposte operative".



ALLEGATO 2 - EVIDENCE REPORT

Studi integrativi

Referenza	Raccomandazione	Risposta alle query formulate	Livello di evidenza
MOH CLINICAL PRACTICE GUIDELINES 1/2011 - Screening for Cardiovascular Disease and Risk Factors ¹	Opportunistic screening for atrial fibrillation should be routinely performed for all patients by examining the rate and rhythm by pulse palpation, followed by ECG if atrial fibrillation is suspected	Query 1: Efficace (incremento delle diagnosi di FA asintomatica) Query 2: non dichiarato	(Appendice A)
2012 focused update of the ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation ²	Opportunistic screening for AF in patients ≥ 65 years of age using pulse-taking, followed by an ECG is recommended to allow timely detection of AF	Query 1: Efficace (incremento delle diagnosi di FA asintomatica) Query 2: non dichiarato	Grade B, Level 2++
Guidance 180 NICE Atrial fibrillation: the management of atrial fibrillation June 2014 ³	Perform an ECG in all people, whether symptomatic or not, in whom atrial fibrillation is suspected because an irregular pulse has been detected	Query 1: Efficace (incremento delle diagnosi di FA asintomatica) Query 2: non dichiarato	Class I Level B
Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN) -Prevention of stroke in patients with atrial fibrillation January 2014	There are no Scottish evidence based guidelines on the detection of atrial fibrillation. The 2012 RCPE Consensus Conference made the following recommendations for detection of AF: The most cost-effective method for the detection of AF in primary care is by opportunistic screening of people aged 65 years or older by radial pulse checking followed as soon as practicable by a 12-lead ECG for those with an irregular pulse.	Query 1: Efficace (incremento delle diagnosi di FA asintomatica) Query 2: non dichiarato	N.A.

1 MOH CLINICAL PRACTICE GUIDELINES 1/2011 Screening for Cardiovascular Disease and Risk Factors: available at: https://www.moh.gov.sg/content/dam/moh_web/HPP/Doctors/cpg_medical/current/2011/screening_cardiovascular_diseases/cpg_Screening%20for%20Cardiovascular%20Disease-Mar%202011.pdf

2 Camm AJ(1), Lip GY, De Caterina R, Savelieva I, Atar D, Hohnloser SH, Hindricks G, Kirchhof P; ESC Committee for Practice Guidelines-CPG; Document Reviewers.Europace. 2012 Oct;14(10):1385-413. Epub 2012 Aug 24. 2012 focused update of the ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation: an update of the 2010 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation--developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association.

3 Guidance 180 NICE Atrial fibrillation: the management of atrial fibrillazione june 2014 available at: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg180/resources/atrial-fibrillation-management-35109805981381>

4 Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN) Prevention of stroke in patients with atrial fibrillation January 2014. Available at: http://www.sign.ac.uk/pdf/AF_publication.pdf

Revisioni sistematiche e Report di HTA

REFERENZA	Conclusioni	Livello di evidenza
Moran PS, et al. Effectiveness of systematic screening for the detection of atrial fibrillation. The Cochrane database of SR. 2013; 4	<p>Systematic and opportunistic screening for AF increases the rate of detection of new cases compared with routine practice. While both approaches have a comparable effect on the overall AF diagnosis rate, the cost of systematic screening is significantly higher than that of opportunistic screening from the perspective of the health service provider.</p> <p>Additional research is needed to examine the effectiveness of alternative screening strategies and to investigate the effect of the intervention on the risk of stroke for screened versus non-screened populations.</p>	1++
Lowres et al. Screening to identify unknown atrial fibrillation: a systematic review Thrombosis and Haemostasis 110.2/2013	<p>Single time-point screening in the general outpatient population using either pulse palpation and/or ecg could be effective for the prevention of stroke.</p> <p>Screening can identify 14% of the population 65 years with previously undiagnosed AF. Many of those identified would be eligible for, and benefit from OAC to prevent stroke. Given this incidence, community AF screening strategies in at risk older age groups could potentially reduce the overall health burden associated with AF.</p>	1+
Screening for Atrial Fibrillation in People aged 65 and over; A report for the National Screening Committee; May 2014	<p>It is likely, but not proven, that a national screening programme for atrial fibrillation in people aged 65 and over would produce more benefit than harm at population level but it is uncertain whether such a programme would be cost-effective. Current NHS management of AF that is detected through routine clinical practice is known to be frequently poor, both because patients who should receive anticoagulants do not receive anticoagulants, and because treatment with warfarin is often problematic. Before introducing a screening programme, the NHS should first demonstrate that it is managing AF much better than it has done to date, because it would be unethical to introduce a screening programme without being confident that screen-detected patients would be well managed. Points of note regarding this are:</p> <p>National QOF data for 2012-13 show that 35% of patients with AF who should receive warfarin do not receive warfarin. A screening programme that failed to offer effective treatment to such a large proportion of screen-positive patients could not be justified.</p> <p>The introduction of the new oral anticoagulants could lead to better NHS management of patients with AF, but this has yet to be demonstrated in practice;</p>	1++
Agenas; Adapted HTA REPORT Efficacia dello screening sistematico per la diagnosi di fibrillazione atriale Roma, Luglio 2014	<p>Entrambi gli approcci (screening sistematico ed opportunistico) che lo studio di Hobbs ha esaminato risultano più efficaci, con significatività statistica, nell'individuare nuovi casi di FA nei pazienti di età uguale o superiore ai 65 anni rispetto alla pratica di routine mentre non mostrano differenze se confrontati fra loro. La diagnosi di FA è importante allo scopo di istituire quei trattamenti che sono in grado di prevenire esiti clinicamente importanti che possono essere fatali come l'ictus e lo scompenso cardiaco. Lo studio di Rosenqvist (STROKE-STOP ongoing trial) esplora outcome di interesse (incidenza di stroke) che vanno in questa direzione, sebbene arruoli solo soggetti di età 75-76 anni. Si ipotizza la necessità di studi, multicentrici, con popolazioni più ampie in modo da aumentare il grado di generalizzabilità dei risultati conseguiti.</p>	1++
Health Policy Advisory Committee on Technology, Technology Brief Atrial fibrillation screening, november 2014	<p>The high volume of evidence indicates that opportunistic screening for atrial fibrillation is as good and not as costly as systematic screening, and that both of these strategies were better than routine practice. Although the evidence indicated that screening was effective at detecting atrial fibrillation, data on the outcome of increased detection, that is the effect on mortality or rate of stroke, is lacking.</p> <p>HealthPACT recommends that this Brief be referred to the Standing Committee on Screening, and that no further research on behalf of HealthPACT is warranted at this time.</p>	1++



<p>HTA of a national screening programme for atrial fibrillation in primary care; Health Information and Quality Authority 2015</p>	<p>Annual opportunistic screening of men and women aged 65 years and older by pulse palpation followed by ECG confirmation of an irregular pulse in the Irish primary care setting is likely to be cost-effective using conventional willingness-to-pay thresholds, assuming that those detected through screening have a comparable stroke risk profile as those detected by routine practice. Increasing the start age of screening or the screening interval may improve the cost-effectiveness of a prospective screening programme.</p>	<p>1++</p>
---	---	------------

ALLEGATO 3 - RISULTATI DELLA STRATEGIA DI RICERCA

Database di editoria secondaria

Database	STRINGA		
	"Atrial fibrillation"	"Atrial fibrillation" AND "screening"	Atrial Fibrillation [Mesh] AND "Mass Screening [Mesh] - Ar- ticle type: systematic review
Agency for Healthcare Research and Quality - Evidence based reports	4	101	
AGENAS - HTA (ricerca in italiano)	2	1	
Australia and New Zeland Horizon Scanning Network	82	55	
Belgian Healthcare Knowledge Center - KCE reports	11	14	
CADTH: Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health	182	75	
Center of Review and Dissemination (CRD)	11	0	
Cochrane Library - review + other review	31+297	2+1	
Health Information and Quality Authority - HTA	1	1	
Health policy Advisory Committee on Technology (HealthPACT)	2	1	
New Zealand Guidelines Group	1	1	
INAHTA (The International Network of Agencies for Health Technology Assessment)	15	0	
National Guideline Clearinghouse	92	57	
Piano nazionale Linee Guida (ricerca in italiano)	0	0	
Scottish Intergollegiate Guidelines Network (SIGN) (ricerca manuale)	1	0	
Trip databasee (Systematic Review)	492	82	
UK National Screening Committee* (ricerca manuale)	1	1	
Pubmed (Medline)			10
Totale	1225	392	10

*<https://www.gov.uk/government/groups/uk-national-screening-committee-uk-nsc/> complete list of UK NSC recommendations.



Algoritmo degli studi selezionati

1627 studi	→	40 studi	→	25 studi	→	10 studi selezionati
Esclusi dalla lettura del titolo (non screening non FA); Non in lingua inglese (o italiana) Esclusione studi duplicati		Esclusi a seguito della lettura dell'abstract		Esclusi a seguito della lettura del full text		

ALLEGATO 4 - VALUTAZIONE DELLA QUALITÀ DEGLI STUDI

LIVELLI DI EVIDENZA (SCOTTISH INTERCOLLEGIATE GUIDELINES NETWORK)	
1 ⁺⁺	Meta-analisi di alta qualità, revisioni sistematiche di RCTs o RCTs con un bassissimo rischio di bias
1 ⁺	Meta-analisi ben condotte, revisioni sistematiche di RCT o RCTs con un basso rischio di bias
1 ⁻	Meta-analisi, revisioni sistematiche di RCT o RCTs con un alto rischio di bias
2 ⁺⁺	Revisioni sistematiche di alta qualità di studi di coorte o caso-controllo o studi di coorte o studi caso-controllo di alta qualità con rischio di bias molto basso
2 ⁺	Studi di coorte o studi caso-controllo ben condotti con un rischio di bias basso
2 ⁻	Studi di coorte o studi caso-controllo con un rischio di bias alto
3	Studi non analitici ad esempio serie di casi, case-report
4	Opinione di esperti



2.2.3. GESTIONE DEL PAZIENTE AL 1° EPISODIO: IL PRIMO INCONTRO CON IL MMG/SPECIALISTA AMBULATORIALE

E. LUCHETTI

ALLEGATO 5

Figura 2.1a Distribuzione percentuale per tipo di visita negli anni 2005 – 2013

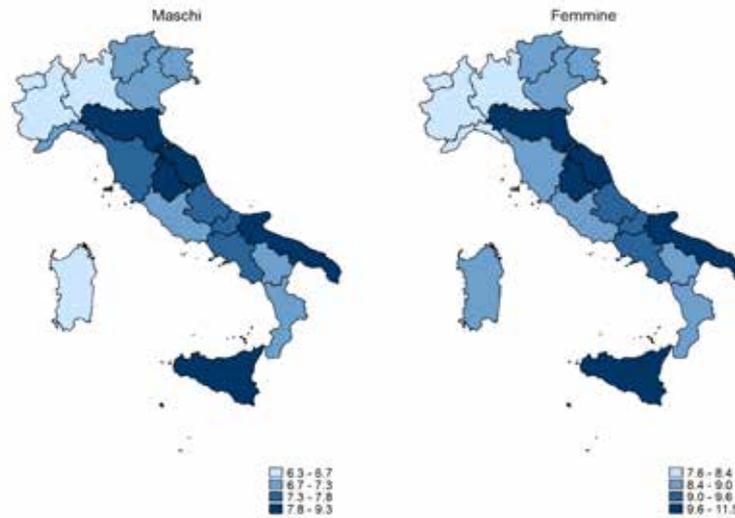
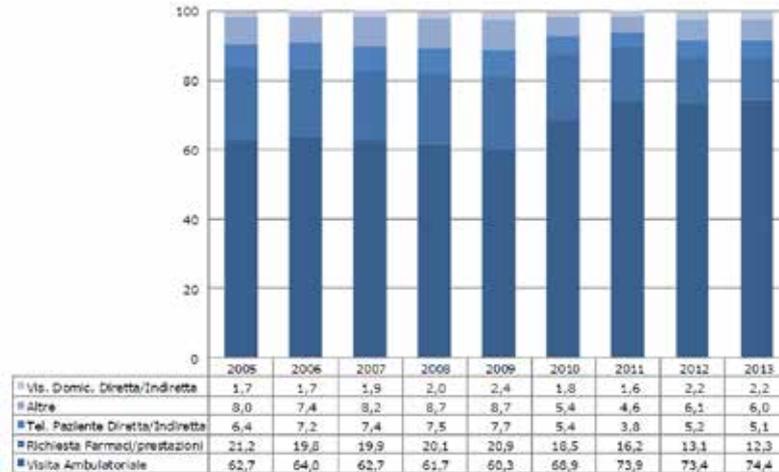
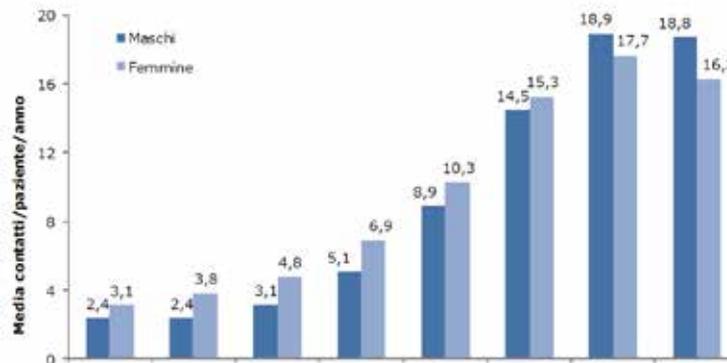
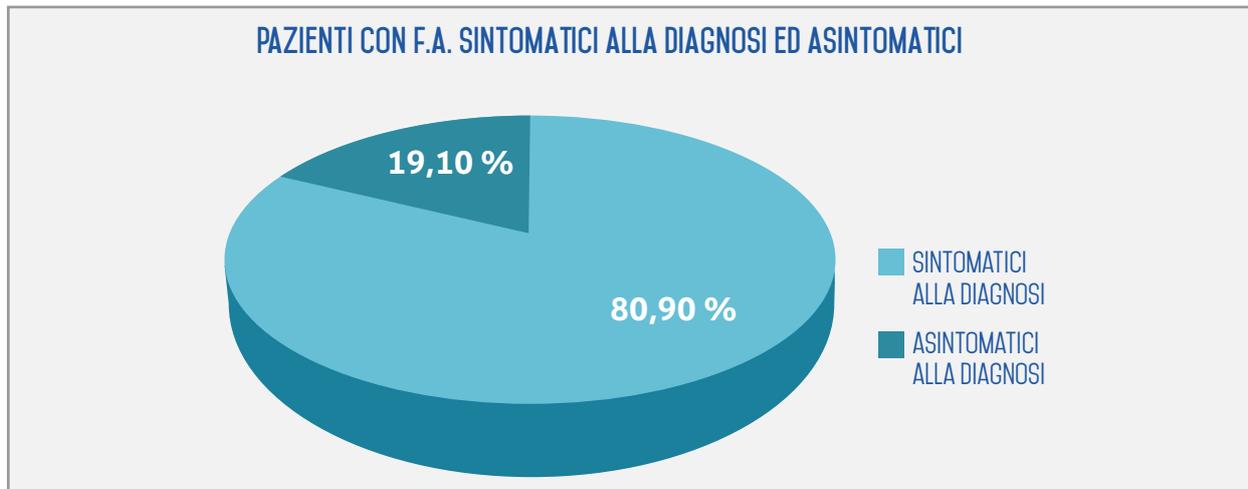
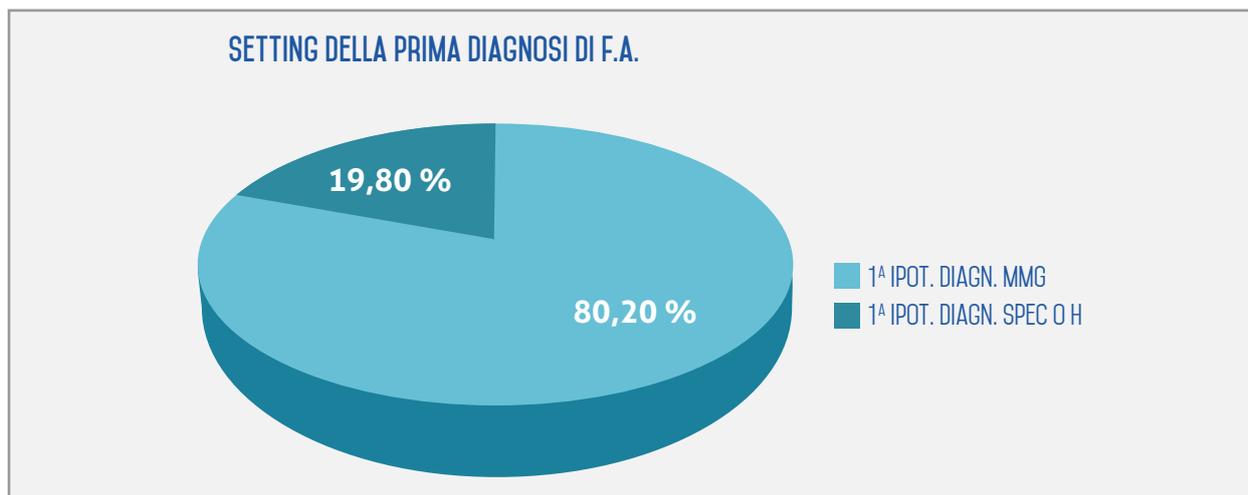
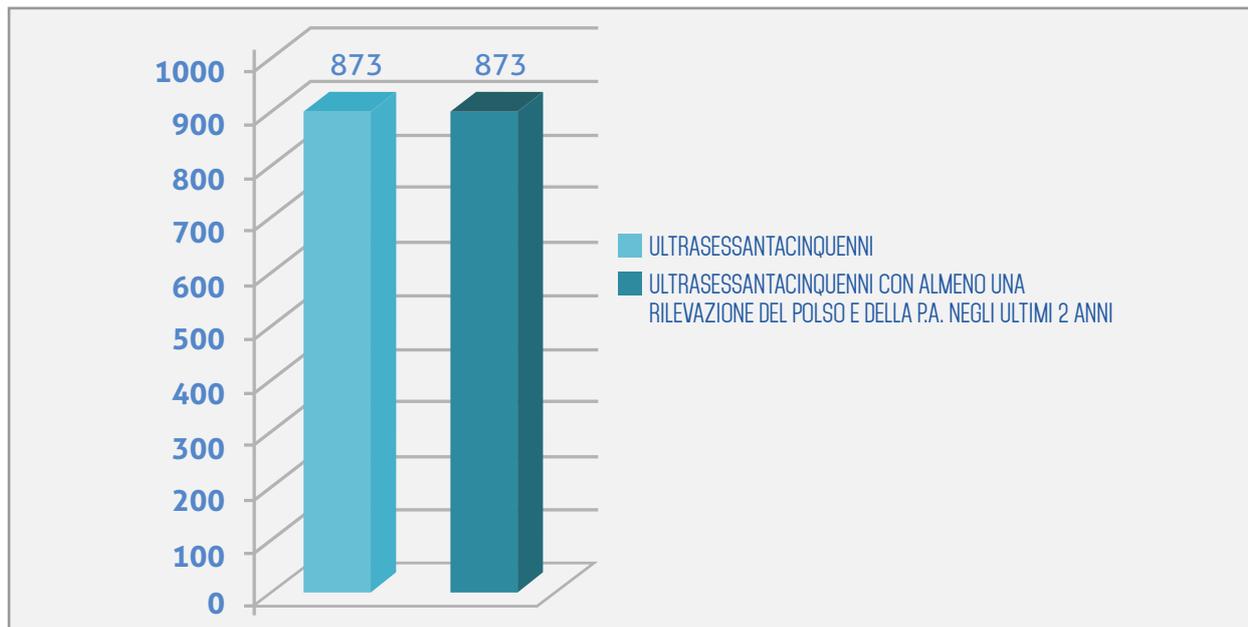


Figura 2.1d Distribuzione per sesso e fasce d'età del numero medio di contatti per paziente nel 2013

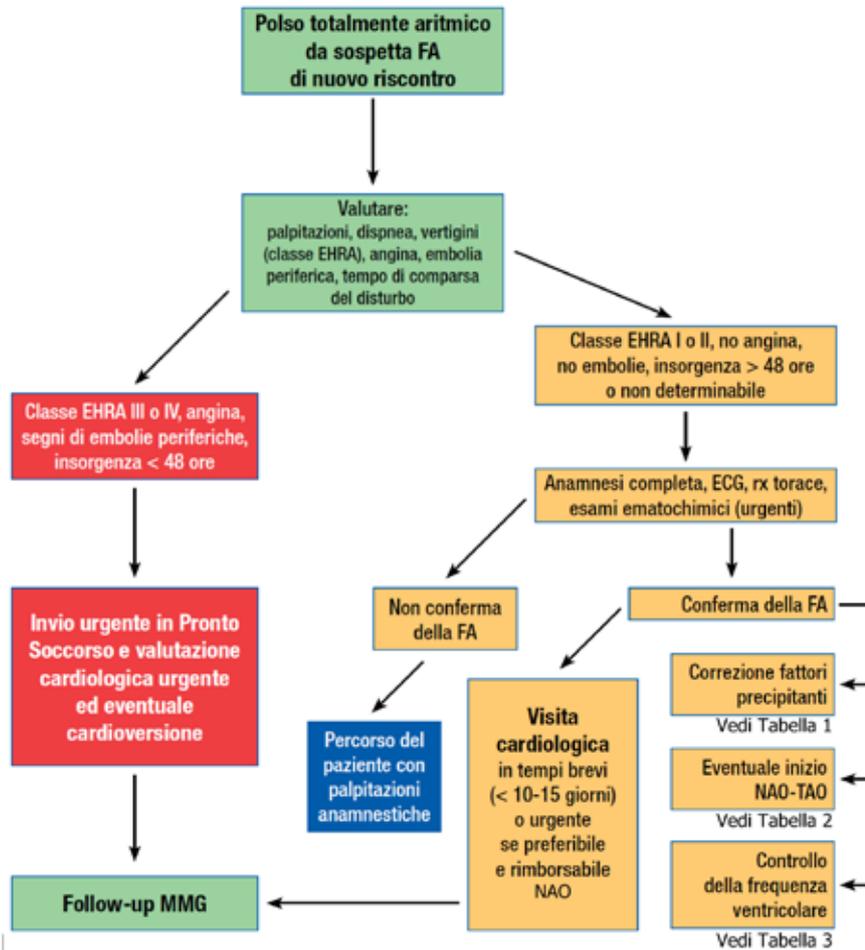


ALLEGATO 6



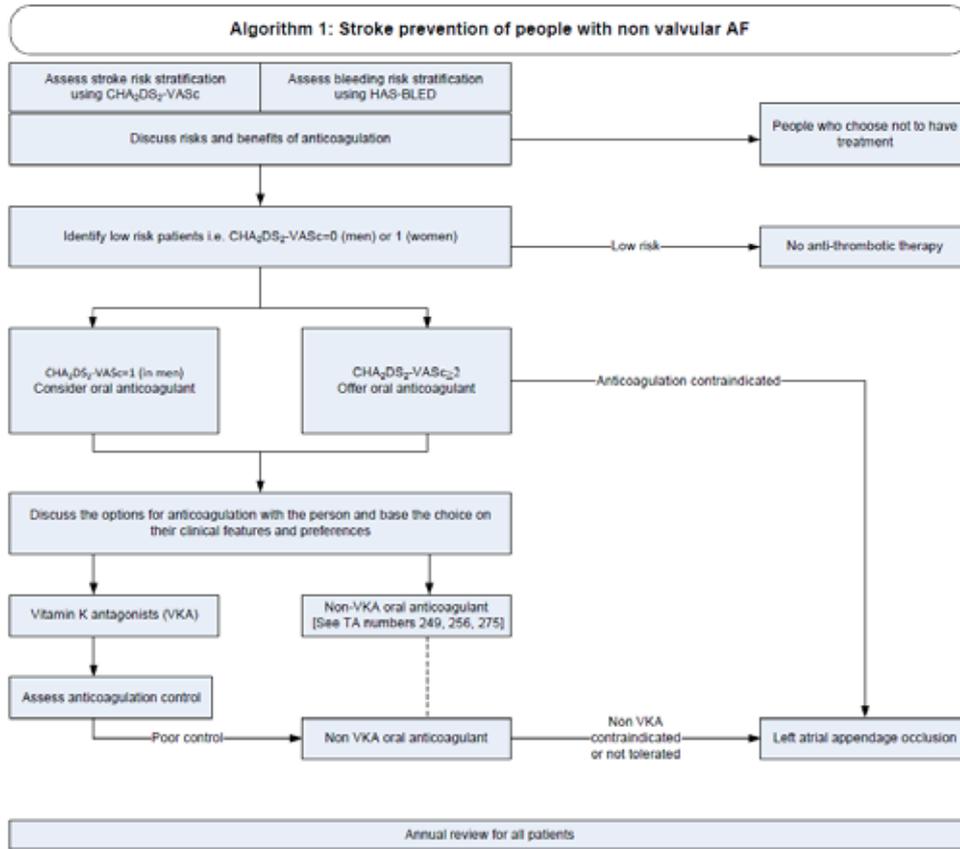


ALLEGATO 7



Fibrillazione Atriale in Medicina Generale
 Dorian Battigelli, Ovidio Brignoli, Giuliano Ermini, Alessandro Filippi, Bruno Guillaro, Saffi Ettore Giustini
 Piccin Editore 2013

ALLEGATO 8



Atrial fibrillation: the management of atrial fibrillation - Clinical guideline - Methods, evidence and recommendations - Commissioned by the National Institute for Health and Care Excellence June 2014 (NICE Guideline)

**ALLEGATO 9****Studio AUD.E.RE. (2014)**

Utilità nell'utilizzo del Warfarin (TE e FA)

\bar{U}_{pz} Warfarin = 5,97

\bar{U}_{med} Warfarin = 5,15

Utilità nell'utilizzo dei NAO (TE e FA)

\bar{U}_{pz} NAO = 9,12

\bar{U}_{med} NAO = 8,97

Beneficio (B) ottenuto da un processo:

probabilità che l'Utilità di un esito posta dal Paziente e dal Medico su uno specifico processo, si verifichi congiuntamente alla probabilità dello stesso esito riportata in letteratura.

B anno Warfarin = (non stroke o embolia sistemica x non emorragie mortali) x \bar{U}_{pz} x \bar{U}_{med} = (0,976 x 0,995) x 0,597 x 0,515 = 0,29 x 100 = 29%

B anno NAO = (non stroke o embolia sistemica x non emorragie mortali) x \bar{U}_{pz} x \bar{U}_{med} = (0,979 x 0,998) x 0,912 x 0,897 = 0,79 x 100 = 79%

ALLEGATO 10

Egregio collega,
 ti invio il Sig./Sig.ra
 affetto/a da fibrillazione atriale non valvolare (FANV), per valutare l'opportunità di prescrivere una terapia con i nuovi anti-coagulanti orali (NAO).

Al momento la valutazione del Beneficio (B) ha condotto al seguente esito:

B anno warfarin:

B anno NAO:

non è in trattamento con alcun farmaco anticoagulante e non può intraprendere una terapia con warfarin/acenocumarolo per il seguente motivo.....

è in trattamento con warfarin/acenocumarolo e presenta un INR labile negli ultimi 6 mesi:

Time in Therapeutic Range - TTR:..... .

INR > 4 ultimi 6 mesi (n° test):	INR < 2 ultimi 6 mesi (n° test):	Valore massimo PT:
Dose settimanale Coumadin:		

Al fine di una Tua più approfondita valutazione riporto i seguenti parametri/dati clinici:

Punteggio CHA ₂ DS ₂ VASC	Punteggio HAS-BLED
---	--------------------------

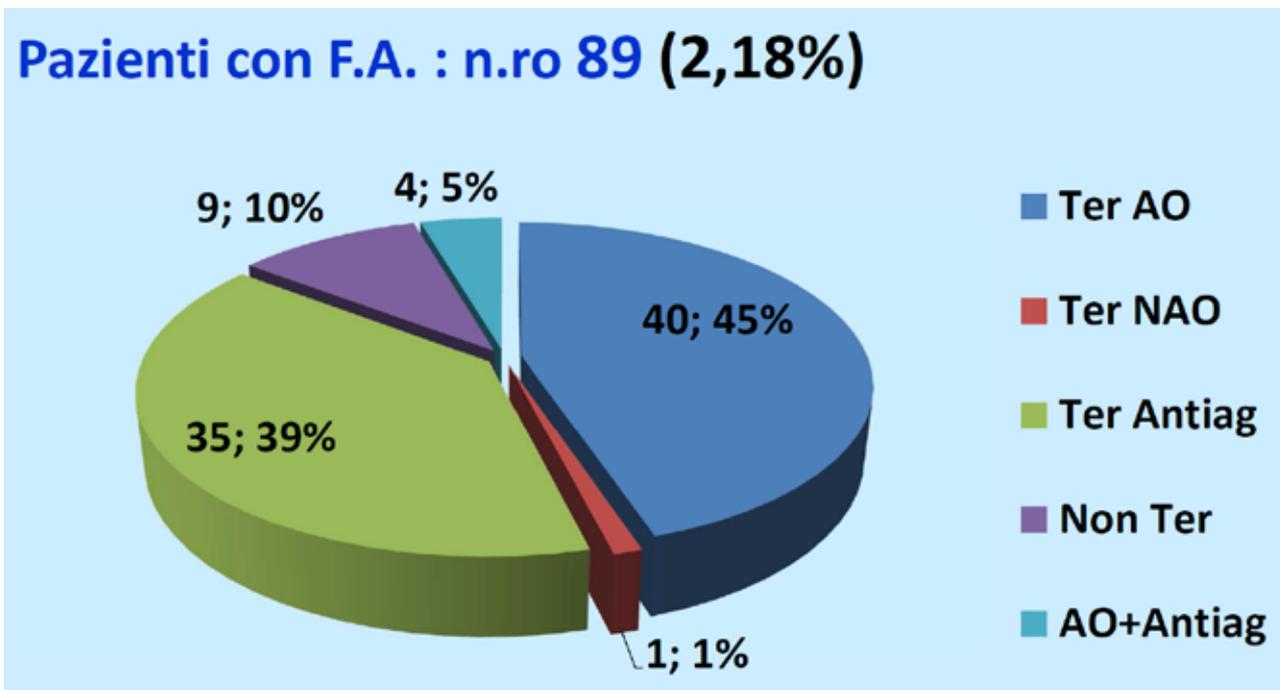
Patologie/condizioni: <input type="checkbox"/> pregresso ictus <input type="checkbox"/> pregressa emorragia cerebrale <input type="checkbox"/> pregressa emorragia GI/ pirosi <input type="checkbox"/> IMA o arteriopatie <input type="checkbox"/> gravidanza/ interventi recenti (specificare) Si allega: 1. stampa della cartella clinica con dati anagrafici, dati antropometrici, lista problemi, terapia in atto ed intolleranze farmacologiche. 2. referto esami ematochimici eseguiti recentemente con valutazione anche di:

Globuli rossi:	Piastrine:	AST/ALT (ultimi 6 mesi):
----------------------	------------------	--------------------------------

Creatinina clearance (Cockroft & Gault):	Creatinina sierica(ultimi 6 mesi):
Data ___/___/___	Timbro e Firma del Medico <i>indicare anche n. telefono e mail (se disponibile)</i>

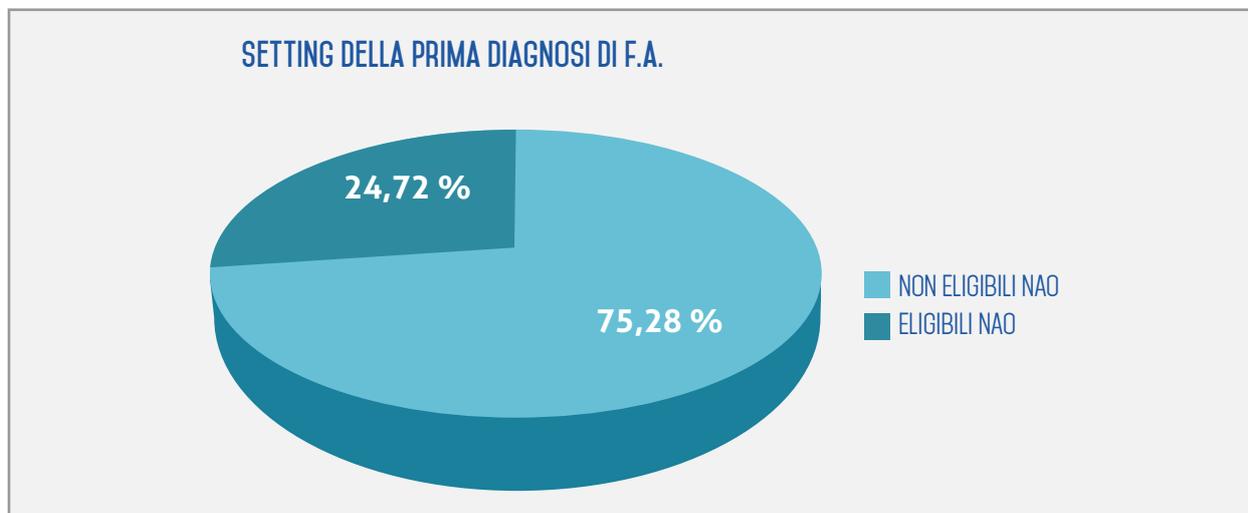


ALLEGATO 11



Luchetti E., Belletti A., Cecchi L. - Studio AUD.E.RE - 2014
<http://www.docvadis.it/mmg-treia/index.html>

ALLEGATO 12



Luchetti E., Belletti A., Cecchi L. - Studio AUD.E.RE - 2014
<http://www.docvadis.it/mmg-treia/index.html>



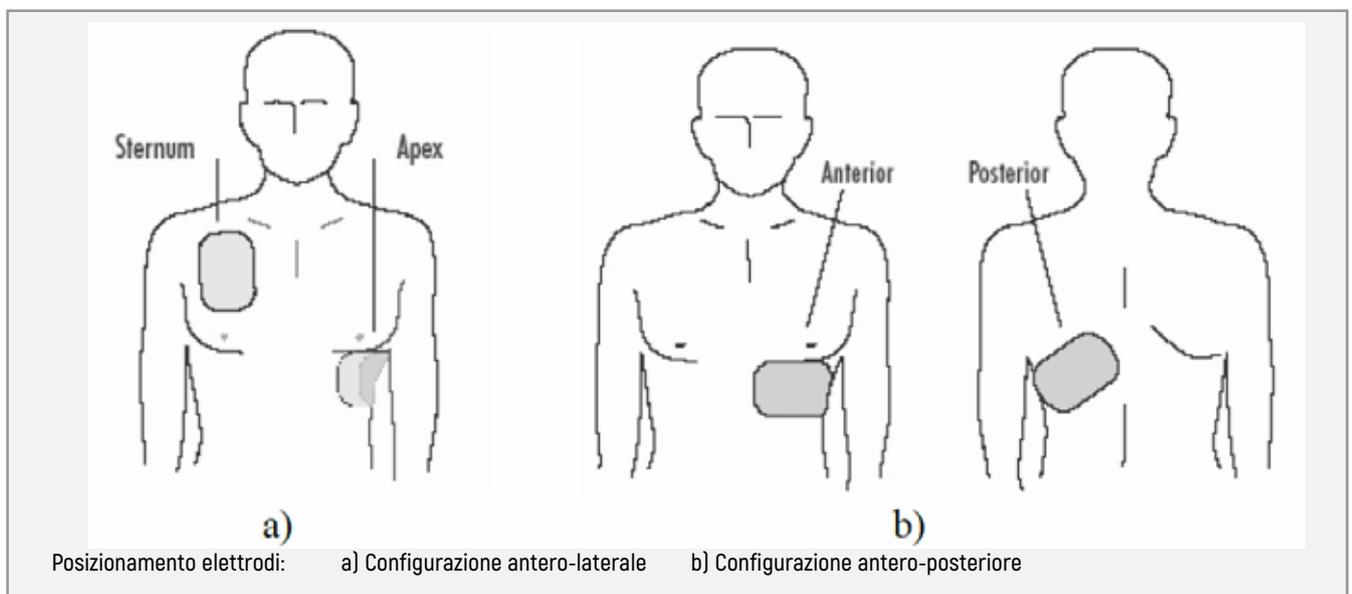
2.4.1. CARADIOVERSIONE ELETTRICA ESTERNA

D. GABRIELLI M. BENVENUTO

ALLEGATO 13

PROTOCOLLO UO Cardiologia UTIC ospedale "Murri" di Fermo AV4

1. FASE PRE RICOVERO (pomeriggio prima dell'esecuzione della CVE)
 - Consultare documenti personali (esami di laboratorio originali, esami strumentali, terapia domiciliare)
 - Eseguire ECG in 12 derivazioni e valutazione da parte del medico cardiologo
 - Eseguire prelievo ematico (azotemia, creatinina, emocromo, coagulazione, sodio, potassio, ormoni tiroidei, digossinemia in caso di assunzione di digitale)
 - Verificare referti di laboratorio
 - Rilevare parametri vitali e peso corporeo
 - Compilare cartella infermieristica
 - Esecuzione ecocardiogramma, firma del consenso informato, compilazione cartella medica da parte del medico di reparto
 - Se tutti gli esami consentono l'esecuzione della procedura in sicurezza e si conferma l'assenza di controindicazioni il paziente torna a domicilio per rientrare in reparto il giorno seguente alle ore 7.30.



2. GIORNO DI RICOVERO ESECUZIONE CVE

- Ricovero in regime di Day-Hospital alle 7.30
- Compilare foglio di ricovero da far firmare al Medico cardiologo
- "Movimentare" il paziente
- Accertarsi del digiuno e della avvenuta firma del consenso informato
- Rilevare parametri vitali
- Reperire accesso venoso con ago di grosso calibro(18g o 20g) preferibilmente nel braccio dx ed eseguire prelievo di

sangue per il dosaggio dell'INR

- Posizionare soluzione fisiologica 0,9% 500 ml o altra soluzione a discrezione del medico con prolunga di 30 cm , rubinetto e regolatore di flusso
- Depilare totalmente il torace in sede anteriore e posteriore
- Assicurarci che il paziente non abbia protesi dentarie ed eventualmente farle rimuovere
- Traferire il paziente in un ambiente protetto (UTIC)
- Svestire il paziente per scoprire il torace
- Rimuovere la testata del letto
- Monitorare ECG e parametri vitali (SO₂, PA e FC)
- Posizionare elettrodi e piastre del defibrillatore in sede antero-posteriore (tra la regione infra clavicolare dx e l'apice della scapola sx) o antero-apicale (tra il margine sternale dx e l'apice ventricolare sx) a discrezione del cardiologo vedi foto
- Preparazione farmaci: Propofol 200 mg, Atropina 1 mg, Adrenalina 1 mg
 - Canula di Mayo
 - Va e Vieni con maschera
 - Attivare sistema di aspirazione (tubo di connessione, sondino di aspirazione)
 - Tenere a disposizione carrello delle urgenze
- Su indicazione del cardiologo concordare l'orario della procedura e contattare l'anestesista
- Firma del consenso informato, somministrazione di O₂ e sedazione con Propofol (mg/kg) da parte dell'anestesista

3. ESECUZIONE CVE

- Accendere il defibrillatore in modalità sincrona e verificare la visibilità della traccia ECG
- Rimuovere il cuscino da sotto la testa del paziente
- Sedazione del paziente da parte dell'anestesista
- Allontanare gli operatori dal letto del paziente
- Erogazione dello shock da parte del cardiologo
- Controllo ripristino del ritmo sinusale

4. FASE POST ESECUZIONE CVE

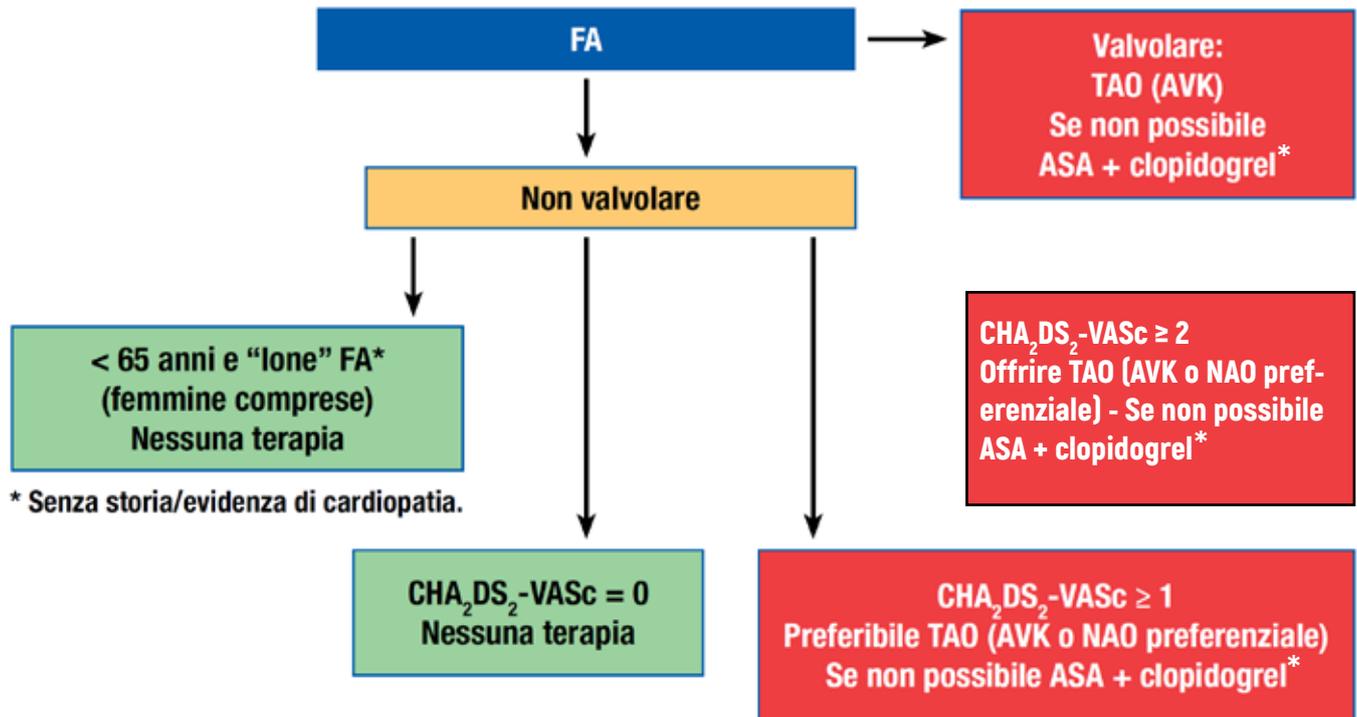
- Registrare nella cartella infermieristica la procedura eseguita
- Rilevare parametri vitali
- Controllare visivamente le funzioni vitali del paziente (stimolare verbalmente e fisicamente invitandolo a rispondere a semplici domande e a tirar fuori la lingua)
- Eseguire ECG in 12 derivazioni
- Rimuovere monitoraggio e piastre del defibrillatore se necessario applicare crema anti ustioni sulla cute dove erano posizionate le piastre
- Trasferire il paziente in corsia con eventuale telemetria dopo valutazione del medico cardiologo
- Rimuovere o eparinare accesso venoso (su prescrizione medica)
- Procedere al riordino del materiale usato
- Il paziente si può mobilizzare dopo circa 3 ore dalla procedura
- Dopo la rivalutazione del medico cardiologo il paziente può essere dimesso in tarda serata con lettera di dimissione, indicazioni sulla terapia domiciliare. Fotocopiare e allegare in cartella medica lettera di dimissione.
- Programmare ECG e visita cardiologica di controllo a circa 30 giorni dalla dimissione



2.5.4 LA GESTIONE DEL PAZIENTE CRONICO NEL TERRITORIO. SPECIFICITÀ DELLA GESTIONE NEL TERRITORIO (MMG-SPECIALISTI AMBULATORIALI)

E. LUCHETTI

ALLEGATO 14



*The GDG consider making a recommendation favouring the use of dual antiplatelet therapy in patients in whom all forms of anticoagulation were contraindicated or not tolerated. However, concerns were expressed that the main group of patients this would apply to were those at increased bleeding risk. The fact that dual antiplatelet therapy increased risk of major bleeding in comparison with aspirin alone was noted and it was thought inappropriate to recommend the use of dual antiplatelet therapy for those at increased bleeding risk. While there may be some patients in whom all forms of anticoagulation might not be tolerated and amongst whom the use of dual antiplatelet therapy might be reasonable, the GDG considered that the potential number of patients was low and that this indication did not warrant a specific recommendation."

Atrial fibrillation: the management of atrial fibrillation - Clinical guideline - Methods, evidence and recommendations - Commissioned by the National Institute for Health and Care Excellence June 2014 (NICE Guideline)

Flow Chart per la scelta della terapia antitrombotica

ALLEGATO 15

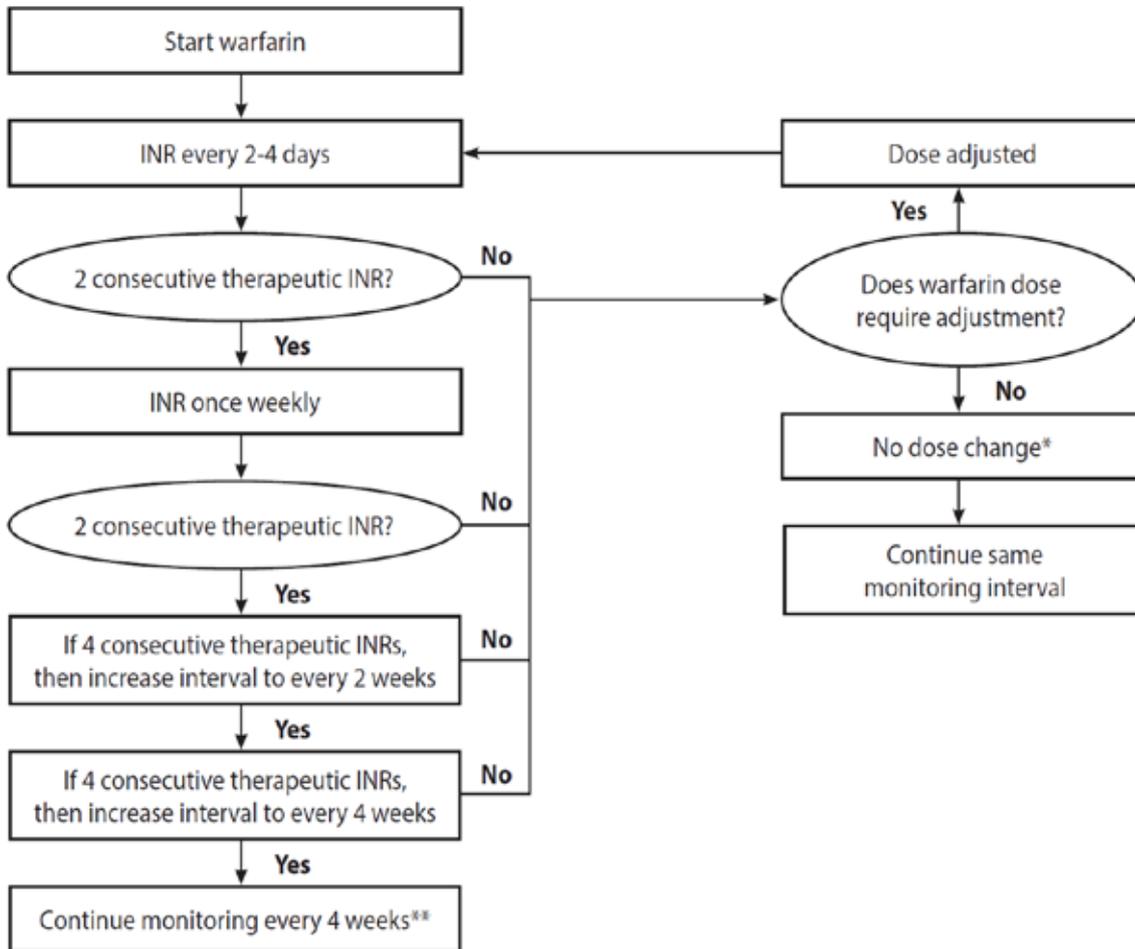
Recommendations	<p>11. Do not offer stroke prevention therapy to people aged under 65 years with atrial fibrillation and no risk factors other than their sex (that is, very low risk of stroke equating to a CHA₂DS₂-VASc score of 0 for men or 1 for women). [new 2014]</p> <p>12. Consider anticoagulation for men with a CHA₂DS₂-VASc score of 1. Take the bleeding risk into account. [new 2014]</p> <p>13. Offer anticoagulation to people with a CHA₂DS₂-VASc score of 2 or above, taking bleeding risk into account. [new 2014]</p> <p>14. Discuss the options for anticoagulation with the person and base the choice on their clinical features and preferences. [new 2014]</p> <p>15. Do not offer aspirin monotherapy solely for stroke prevention to people with atrial fibrillation. [new 2014]</p>
-----------------	--

(Atrial fibrillation: the management of atrial fibrillation - Clinical guideline - Methods, evidence and recommendations - Commissioned by the National Institute for Health and Care Excellence June 2014 (NICE Guideline))



ALLEGATO 16

Figure 1. Recommended Frequency of INR Monitoring



Abbreviation: INR = international normalized ratio.

Footnotes: Increase frequency of INR (every 2 – 4 days) if any of the following happens: non-therapeutic INR, intercurrent illness, any medication change (including herbal), significant diet change. * Some reasons for **not** changing the dose when the INR is not therapeutic:²⁵ 1) Patient noncompliant (forgot doses or took too many doses); 2) Inadequate number of days before previous dose change to take full effect; 3) Binge alcohol use (will transiently elevate INR).

**In a small group of very stable patients (stable INRs and no dosage change for 3 months), INR values can be monitored every 12 weeks.

Two therapeutic ranges are recommended, depending on the indication for anticoagulation:

- Target INR is 2.5 with a range of 2.0-3.0 for most indication for warfarin in therapy.
- Target INR is 3.0 with a range of 2.5-3.5 for the following indications:
 - Mechanical heart valves in mitral position
 - Non-bileaflet valve in aortic position (establish desired range with a specialist)

BCGuidelines.ca:Warfarin Therapy Management (2015)

ALLEGATO 17

Table 3. Dosage adjustments for patients on warfarin maintenance therapy (Target INR 2.0 – 3.0 or 2.5 or 3.5, No significant bleeding)

INR	Intervention – Refer to Figure 1 for timing of next INR
< 1.5	Give one time top-up equal to 20% of weekly dose and increase weekly dose by 10 – 20%.
1.5 < INR < therapeutic range	No change in dose. If two consecutive INRs are low, increase weekly dose by 10 – 20%.
INR in therapeutic range	No change.
INR > therapeutic range but < 5.0	Lower weekly dose (10 – 20%) or consider omitting one single dose. Increase the frequency of INR monitoring and resume therapy at 10 – 20% lower weekly dose when INR therapeutic. Note: If the INR is only minimally elevated (0.1 – 0.4 above upper limit of the therapeutic range), dose reduction may not be necessary. ²⁵
INR 5.0 – 9.0*	Omit 1-2 doses then recheck INR. Increase the frequency of INR monitoring and resume therapy at 10 – 20% lower weekly dose when INR therapeutic. If the patient is at high risk of serious bleeding, consider administering vitamin K** 1 – 2 mg orally.
> 9.0 no bleeding	Discontinue warfarin temporarily, consider administering vitamin K 2 – 5 mg orally then recheck INR.*** Increase the frequency of INR monitoring and resume therapy at 20% lower weekly dose when INR therapeutic. Give additional vitamin K if INR is not substantially reduced by 24 hours.***

Abbreviation: INR = international normalized ratio.

Footnotes: * Bleeding risk increases exponentially from INR 5 to 9²⁶ and should be monitored closely. ** If vitamin K is not available in your local pharmacy, it can be obtained from your local emergency department. Avoid intramuscular injections of vitamin K to prevent local injection site bleeding which also reduces bioavailability. *** The effect of a single dose of vitamin K on the INR can be expected between 8-24 hours.



ALLEGATO 18

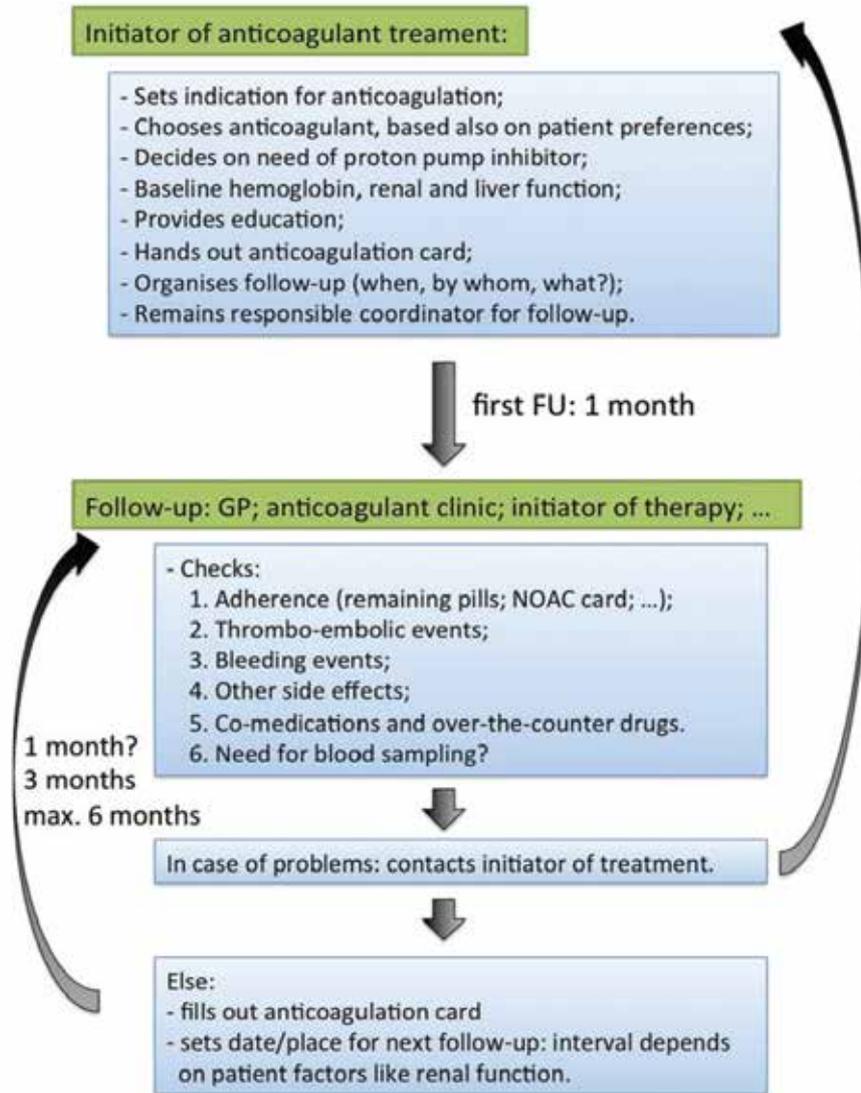


Figure 2 Initiation and structured follow-up of patients on NOACs. It is mandatory to ensure safe and effective drug intake. The anticoagulation card, as proposed in Figure 1, is intended to document each planned visit, each relevant observation or examination, and any medication change. Every person following up the patient is well-informed. Moreover, written communication between the different (para)medical players is required to inform them about the follow-up plan and execution.



ALLEGATO 20

Table 3 Checklist during follow-up contacts of AF patients on anticoagulation^a

	Interval	Comments
1. Adherence	Each visit	Instruct patient to bring NOAC card and remaining medication: make note and assess average adherence Re-educate on importance of strict intake schedule Inform about adherence aids (special boxes, smartphone applications, etc.)
2. Thromboembolism	Each visit	Systemic circulation (TIA, stroke, and peripheral) Pulmonary circulation
3. Bleeding	Each visit	'Nuisance' bleeding; preventive measures possible? (PPI, haemorrhoidectomy, etc.). Motivate patient to diligently continue anticoagulation Bleeding with impact on quality of life or with risk: prevention possible? Need for revision of anticoagulation indication or dose?
4. Other side effects	Each visit	Carefully assess relation with NOAC: decide for continuation (and motivate), temporary cessation (with bridging), or change of anticoagulant drug
5. Co-medications	Each visit	Prescription drugs; over-the-counter drugs, especially aspirin and NSAID (see 'Drug-drug interactions and pharmacokinetics of non-vitamin K antagonist anticoagulants' section) Careful interval history; also temporary use can be risky!
6. Blood sampling	Yearly 6-monthly x-monthly On indication	Haemoglobin, renal and liver function ≥ 75–80 years (especially if on dabigatran or edoxaban), or frail ^b If renal function ≤ 60 mL/min: recheck interval = CrCl/10 If intercurrent condition that may impact renal or hepatic function

TIA, transient ischaemic attack; PPI, proton pump inhibitor; CrCl, creatinine clearance (preferably measured by the Cockcroft method).

^aFor frequency of visits: see Figure 2.

^bFrailty is defined as three or more criteria of unintentional weight loss, self-reported exhaustion, weakness assessed by handgrip test, slow walking speed, or low physical activity.³⁴

On online frailty calculator can be found at <http://www.biomedcentral.com/1471-2318/10/57> under Additional Files.

Europace doi:10.1093/europace/euv309 - 2015

ALLEGATO 21

Table 4 Interpretation of coagulation assays in patients treated with different NOACs and range of values at trough (P5–P95) in patients with normal function and the standard dose, as measured in clinical trials

	Dabigatran	Apixaban	Edoxaban	Rivaroxaban
Plasma peak level	2 h after ingestion	1–4 h after ingestion	1–2 h after ingestion	2–4 h after ingestion
Plasma trough level	12 h after ingestion	12 h after ingestion	24 h after ingestion ³⁶	24 h after ingestion
PT	Cannot be used	Can be prolonged but no known relation with bleeding risk ³⁷	Prolonged but variable and no known relation with bleeding risk ^{36,38} Range at trough: NA	Prolonged but no known relation with bleeding risk Range at trough: 12–26 s with Neoplastin Plus as reagent; local calibration required
INR	Cannot be used	Cannot be used	Cannot be used	Cannot be used
aPTT	Range (P10–P90) at trough D150: 40.3–76.4 s Range (P10–P90) at trough D110: 37.5–60.9 s At trough: $>2 \times$ ULN may be associated with excess bleeding risk ³⁹	Cannot be used	Prolonged but no known relation with bleeding risk ³⁶	Cannot be used
dTT	No data from RE-LY trial on range of values At trough: >100 ng/mL ≥ 65 s: may be associated with excess bleeding risk ^{39,40}	Cannot be used	Cannot be used ⁴¹	Cannot be used
Anti-FXa chromogenic assays	Not applicable	Quantitative; no data on threshold values for bleeding or thrombosis Range at trough: 1.4–4.8 IU/mL	Quantitative ⁴¹ ; no data on threshold values for bleeding or thrombosis Range at trough: 0.05–3.57 IU/mL ⁴²	Quantitative; no data on threshold values for bleeding or thrombosis Range at trough: 6–239 μ g/L
ECT	Range (P10–P90) at trough D150: 44.3–103 Range (P10–P90) at trough D110: 40.4–84.6 At trough: $\geq 3 \times$ ULN: excess bleeding risk ³⁹	Not affected ³⁷	Not affected	Not affected
ACT	Rather flat dose response. No investigation on its use. Limited utility	No data. Cannot be used	No data. Cannot be used	Minor effect. Cannot be used

Routine monitoring is not required. Assays need cautious interpretation for clinical use in special circumstances, as discussed in the text.

PT, prothrombin time; aPTT, activated partial thromboplastin time; dTT, diluted thrombin time; ECT, ecarin clotting time; INR, international normalized ratio; ACT, activated clotting time; ULN, upper limit of normal. ¹(P2.5–P97.5) for edoxaban.



ALLEGATO 22

Table 5 Absorption and metabolism of the different NOACs

	Dabigatran	Apixaban	Edoxaban	Rivaroxaban
Bioavailability	3 to 7%	50%	62% ⁵¹	66% without food. Almost 100% with food
Prodrug	Yes	No	No	No
Clearance non-renal/renal of absorbed dose (if normal renal function; see also 'Patients with chronic kidney disease' section) ^a	20%/80%	73%/27% ⁵²⁻⁵⁵	50%/50% ^{36,51,56}	65%/35%
Liver metabolism: CYP3A4 involved	No	Yes (elimination, moderate contribution) ⁵⁷	Minimal (<4% of elimination)	Yes (elimination, moderate contribution)
Absorption with food	No effect	No effect	6-22% more; minimal effect on exposure ⁵⁸	+39% more ⁵⁹
Intake with food recommended?	No	No	No	Mandatory
Absorption with H2B/PPI	-12 to 30% (not clinically relevant) ⁶⁰⁻⁶²	No effect ⁶³	No effect	No effect ^{59,64}
Asian ethnicity	+25% ⁶²	No effect	No effect ⁵⁸	No effect
GI tolerability	Dyspepsia 5 to 10%	No problem	No problem	No problem
Elimination half-life	12 to 17 h ⁶¹	12 h	10-14 h ^{51,65}	5-9 h (young) 11-13 h (elderly)

H2B, H2-blocker; PPI, proton pump inhibitor; GI, Gastrointestinal.

^aFor clarity, data are presented as single values, which are the mid-point of ranges as determined in different studies.

ALLEGATO 23

Table 6 Effect on NOAC plasma levels (AUC) from drug–drug interactions and clinical factors, and recommendations towards NOAC dose adaptation

	via	Dabigatran	Apixaban	Edoxaban	Rivaroxaban
Antiarrhythmic drugs:					
Amiodarone	moderate P-gp competition	+12-60% ⁵⁸	No PK data ⁵	+40% ^{63, 64, 244}	Minor effect ⁵ (use with caution if CrCl <50 ml/min)
Digoxin	P-gp competition	No effect ²⁴⁵	No data yet	No effect	No effect ^{246, 247}
Diltiazem	P-gp competition and weak CYP3A4 inhibition	No effect ⁵⁸	+40% ⁶⁰	No data yet	Minor effect* (use with caution if CrCl 15-50 ml/min)
Dronedarone	P-gp competition and CYP3A4 inhibition	+70-100% (US: 2 x 75 mg if CrCl 30-50 ml/min)	No PK or PD data: caution	+85% (Reduce NOAC dose by 50%)	Moderate effect* but no PK or PD data: caution and try to avoid
Quinidine	P-gp competition	+53% ²⁴⁸ & SMPC	No data yet	+77% ^{240, 249, 250} (No dose reduction required by label)	Extent of increase unknown
Verapamil	P-gp competition (and weak CYP3A4 inhibition)	+12-180% ⁵⁸ (reduce NOAC dose and take simultaneously)	No PK data	+53% (SR) ^{64, 249} (No dose reduction required by label)	Minor effect*** (use with caution if CrCl 15-50 ml/min)
Other cardiovascular drugs					
Atorvastatin	P-gp competition and CYP3A4 inhibition	+18% ²⁵¹	No data yet	No effect	No effect ²⁵²
Antibiotics					
Clarithromycin; Erythromycin	moderate P-gp competition and CYP3A4 inhibition	+15-20%	No data yet	+90% ⁶⁴ (reduce NOAC dose by 50%)	+30-54% ^{42, 247}
Rifampicin ²⁴⁸	P-gp/ BCRP and CYP3A4/CYP2J 2 inducers	minus 66% ²⁵³	minus 54% ²³⁸	avoid if possible: minus 35%, but with compensatory increase of active metabolites ²⁴³	Up to minus 50%
Antiviral drugs					
HIV protease inhibitors (e.g. ritonavir)	P-gp and BCRP competition or inducer; CYP3A4 inhibition	No data yet	Strong increase ^{249c}	No data yet	Up to +153% ²⁴⁷

Continued



Table 6 Continued

	via	Dabigatran	Apixaban	Edoxaban	Rivaroxaban
Fungostatics					
Fluconazole	Moderate CYP3A4 inhibition	No data yet	No data yet	No data yet	+42% (if systemically administered) ²⁴⁷
Itraconazole; Ketoconazole; Posaconazole; Voriconazole;	potent P-gp and BCRP competition; CYP3A4 inhibition	+140-150% (US: 2 x 75 mg if CrCl 30-50 ml/min)	+100% ⁶⁰	+87-95% ⁶⁴ (reduce NOAC dose by 50%)	Up to +160% ²⁴⁷
Immunosuppressive					
Cyclosporin; Tacrolimus	P-gp competition	Not recommended	No data yet	+73%	Extent of increase unknown
Antiphlogistics					
Naproxen	P-gp competition	No data yet	+55% ²⁵⁴	No effect (but pharmacodynamically increased bleeding time)	No data yet
Antacids					
H2B; PPI; Al-Mg-hydroxide	GI absorption	Minus 12-30% ^{45, 53, 58}	No effect ⁵⁵	No effect	No effect ^{241, 242}
Others					
Carbamazepine ^{***} ; Phenobarbital ^{***} ; Phenytoin ^{***} ; St John's wort ^{***}	P-gp/ BCRP and CYP3A4/CYP2J 2 inducers	minus 66% ²⁵³	minus 54% ^{SmPC}	minus 35%	Up to minus 50%
Other factors:					
Age ≥ 80 years	Increased plasma level		#	%	
Age ≥75 years	Increased plasma level			%	
Weight ≤ 60 kg	Increased plasma level		#		
Renal function	Increased plasma level	See Table 8			
Other increased bleeding risk		Pharmacodynamic interactions (antiplatelet drugs; NSAID; systemic steroid therapy; other anticoagulants); history of GI bleeding; recent surgery on critical organ (brain; eye); thrombocytopenia (e.g. chemotherapy); HAS-BLED ≥3			

Red: contra-indicated/not recommended. **Orange:** reduce dose (from 150 to 110 mg BID for dabigatran; from 20 to 15 mg OD for rivaroxaban; from 5 to 2.5 mg BID for apixaban). **Yellow:** consider dose reduction if 2 or more 'yellow' factors are present. Hatching: no clinical or PK data available.

#: age had no significant effect after adjusting for weight and renal function.

BCRP, breast cancer resistance protein; NSAID, non-steroidal anti-inflammatory drugs; H2B, H2-blockers; PPI, proton pump inhibitor; P-gp, P-glycoprotein; GI, Gastrointestinal.

***Some interactions lead to reduced NOAC plasma levels in contrast to most interactions that lead to increased NOAC plasma levels. This may also constitute a contraindication for simultaneous use, and such cases are coloured **brown**. The label for edoxaban mentions that co-administration is possible in these cases, despite a decreased plasma level, which are deemed not clinically relevant (**blue**). Since not tested prospectively, however, such concomitant use should be used with caution, and avoided when possible.

⁶Based on *in vitro* investigations, comparing the IC₅₀ for P-gp inhibition to maximal plasma levels at therapeutic dose, and/or on interaction analysis of efficacy and safety endpoints in the Phase III clinical trials.^{62,63} No direct PK interaction data available.

⁶⁴The SmPC specifies dose reduction from 5 to 2.5 mg BID if two of three criteria are fulfilled: age ≥80 years, weight ≤60 kg, serum creatinine ≥1.5 mg/dL.

ALLEGATO 24

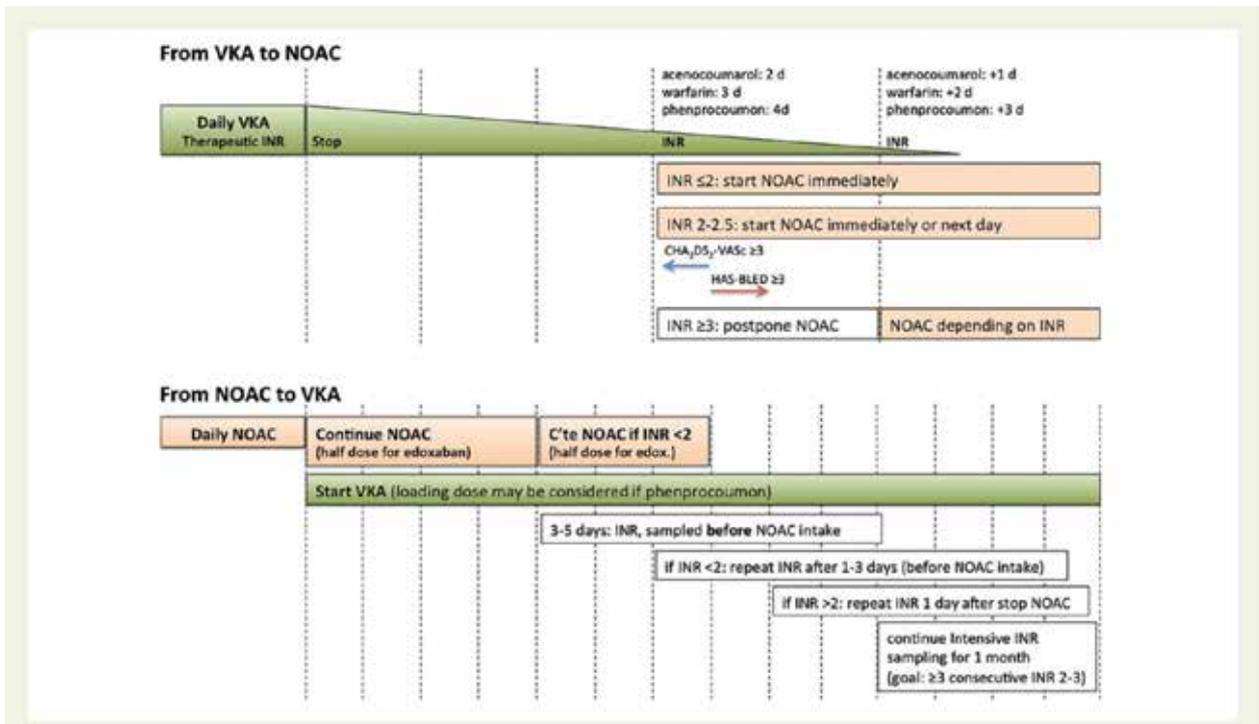


Figure 4 Switching between VKAs and non-VKA oral anticoagulants and vice versa.

Europace doi:10.1093/europace/euv309 - 2015



ALLEGATO 25

Table 8 Approved European labels for NOACs and their dosing in CKD

	Dabigatran	Apixaban	Edoxaban	Rivaroxaban
Fraction renally excreted of absorbed dose	80%	27% ⁵²⁻⁵⁵	50% ³⁶	35%
Bioavailability	3-7%	50%	62% ⁵¹	66% without food Almost 100% with food
Fraction renally excreted of administered dose	4%	12-29% ⁵²⁻⁵⁵	37% ³⁶	33%
Approved for CrCl ≥ ...	≥ 30 mL/min	≥ 15 mL/min	≥ 15 mL/min	≥ 15 mL/min
Dosing recommendation	CrCl ≥ 50 mL/min: no adjustment (i.e. 150 mg BID)	Serum creatinine ≥ 1.5 mg/dL: no adjustment (i.e. 5 mg BID) ^a	CrCl ≥ 50 mL/min: no adjustment (i.e. 60 mg OD) ^b	CrCl ≥ 50 mL/min: no adjustment (i.e. 20 mg OD)
Dosing if CKD	When CrCl 30-49 mL/min, 150 mg BID is possible (SmPC) but 110 mg BID should be considered (as per ESC guidelines) ⁵ Note: 75 mg BID approved in US only ^c : if CrCl 15-30 mL/min if CrCl 30-49 mL/min and other orange factor Table 6 (e.g. verapamil)	CrCl 15-29 mL/min: 2.5 mg BID If two-out-of-three: serum creatinine ≥ 1.5 mg/dL, age ≥ 80 years, weight ≤ 60 kg: 2.5 mg BID	30 mg OD when CrCl 15-49 mL/min	15 mg OD when CrCl 15-49 mL/min
Not recommended if	CrCl < 30 mL/min	CrCl < 15 mL/min	CrCl < 15 mL/min	CrCl < 15 mL/min

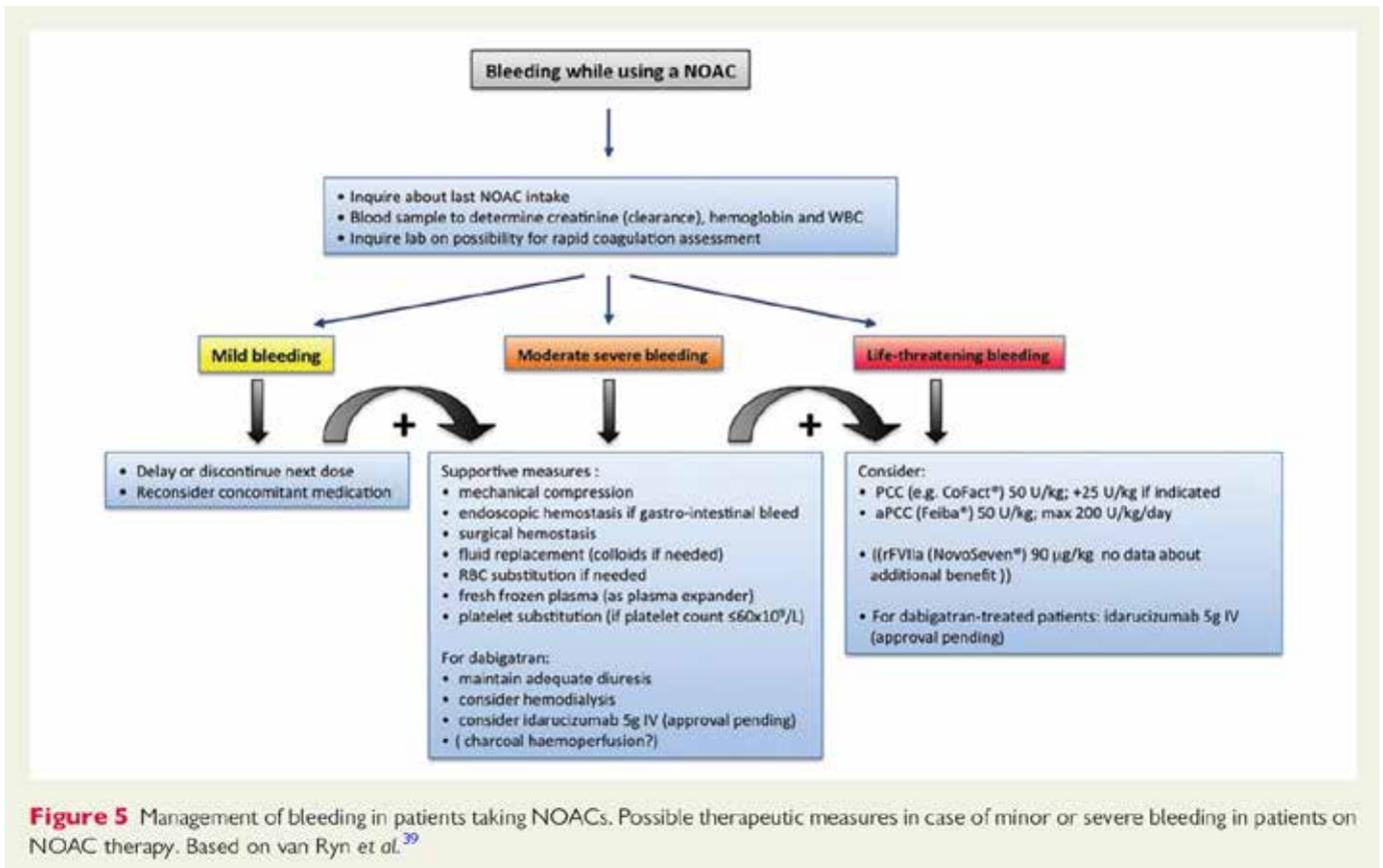
Red: contra-indicated/not recommended. **Orange:** reduce dose as per label. **Yellow:** consider dose reduction if two or more 'yellow' factors are present (see also Table 6). CKD, chronic kidney disease; CrCl, creatinine clearance; BID, twice a day; OD, once daily; SmPC, summary of product characteristics.

^aThe SmPC specifies dose reduction from 5 to 2.5 mg BID if two of three criteria are fulfilled: age ≥ 80 years, weight ≤ 60 kg, serum creatinine > 1.5 mg/dL.

^bFDA provided a boxed warning that 'edoxaban should not be used in patients with CrCL > 95 mL/min'. EMA advised that 'edoxaban should only be used in patients with high CrCl after a careful evaluation of the individual thrombo-embolic and bleeding risk' because of a trend towards reduced benefit compared to VKA.

^cNo EMA indication. FDA recommendation based on PKs. Carefully weigh risks and benefits of this approach. Note that 75 mg capsules are not available on the European market for AF indication.

ALLEGATO 26



Europace doi:10.1093/europace/euv309 - 2015



ALLEGATO 27

Sanguinamento lieve - Mild bleeding

- Emorragia congiuntivale, rettorragia in presenza di flogosi emorroidaria, gengivorragia da spazzolamento, epistassi che si autorisolve con compressione dell'ala del naso.
- Non è richiesta valutazione in ambiente protetto.
- In questi casi si consiglia solo il ritardo di 12 ore della somministrazione (o il salto della dose delle 12 ore seguenti per i farmaci somministrati due volte al giorno).

ALLEGATO 28

	Dabigatran		Apixaban–edoxaban–rivaroxaban	
	Low risk	High risk	Low risk	High risk
CrCl ≥ 80 mL/min	≥ 24 h	≥ 48 h	≥ 24 h	≥ 48 h
CrCl 50–80 mL/min	≥ 36 h	≥ 72 h	≥ 24 h	≥ 48 h
CrCl 30–50 mL/min ^a	≥ 48 h	≥ 96 h	≥ 24 h	≥ 48 h
CrCl 15–30 mL/min ^a	Not indicated	Not indicated	≥ 36 h	≥ 48 h
CrCl < 15 mL/min	No official indication for use			
There is no need for bridging with LMWH/UFH				

Bold values deviate from the common stopping rule of ≥24 h low risk, ≥48 h high risk.
 Low risk: with a low frequency of bleeding and/or minor impact of a bleeding; high risk with a high frequency of bleeding and/or important clinical impact. See also Table 11.
 CrCl, creatinine clearance.
^aMany of these patients may be on the lower dose of dabigatran (i.e. 110 mg BID) or apixaban (i.e. 2.5 mg BID), or have to be on the lower dose of rivaroxaban (i.e. 15 mg OD) or edoxaban (i.e. 30 mg OD).

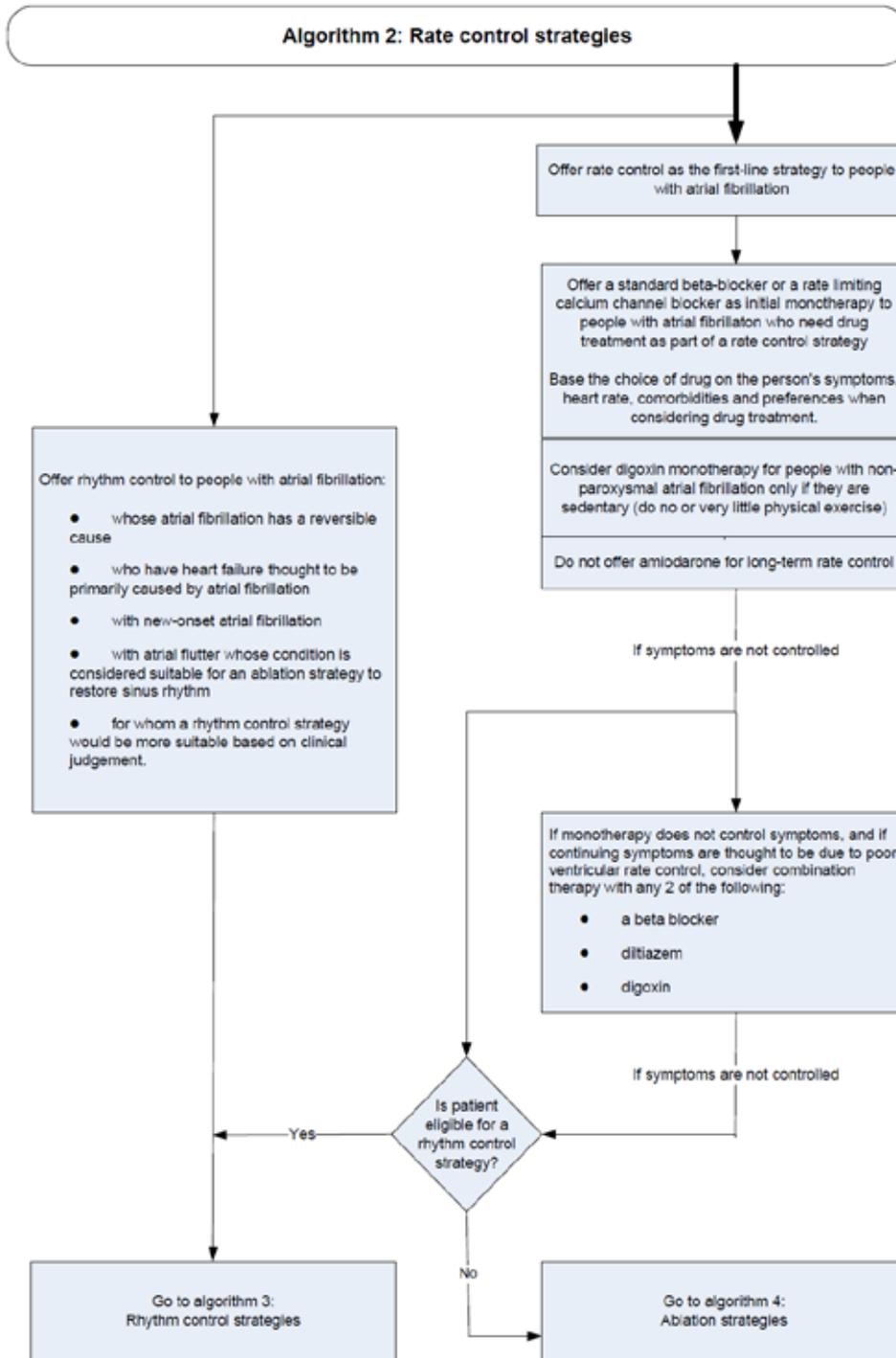
Table 11 Classification of elective surgical interventions according to bleeding risk

- Interventions not necessarily requiring discontinuation of anticoagulation
 - Dental interventions
 - Extraction of one to three teeth
 - Parodontal surgery
 - Incision of abscess
 - Implant positioning
 - Ophthalmology
 - Cataract or glaucoma intervention
 - Endoscopy without surgery
 - Superficial surgery (e.g. abscess incision, small dermatologic excisions, etc.)
- Interventions with minor bleeding risk (i.e. infrequent or with low clinical impact)
 - Endoscopy with biopsy
 - Prostate or bladder biopsy
 - Electrophysiological study or catheter ablation for right-sided supraventricular tachycardia
 - Non-coronary angiography (for coronary angiography and ACS: see 'Patient with atrial fibrillation and coronary artery disease' section)
 - Pacemaker or ICD implantation (unless complex anatomical setting, e.g. congenital heart disease)
- Interventions with major bleeding risk (i.e. frequent and/or with high impact)
 - Catheter ablation of simple left-sided supraventricular tachycardia (e.g. WPW)
 - Spinal or epidural anaesthesia; lumbar diagnostic puncture
 - Thoracic surgery
 - Abdominal surgery
 - Major orthopaedic surgery
 - Liver biopsy
 - Transurethral prostate resection
 - Kidney biopsy
 - Extracorporeal shockwave lithotripsy (ESWL)
- Interventions with major bleeding risk AND increased thrombo-embolic risk^a
 - Complex left-sided ablation (PVI; some VT ablations)

For each patient, individual factors relating to bleeding and thrombo-embolic risk need to be taken into account, and be discussed with the intervening physician.
^aLast intake can vary from ≥24 to 1 h before intervention: see text.

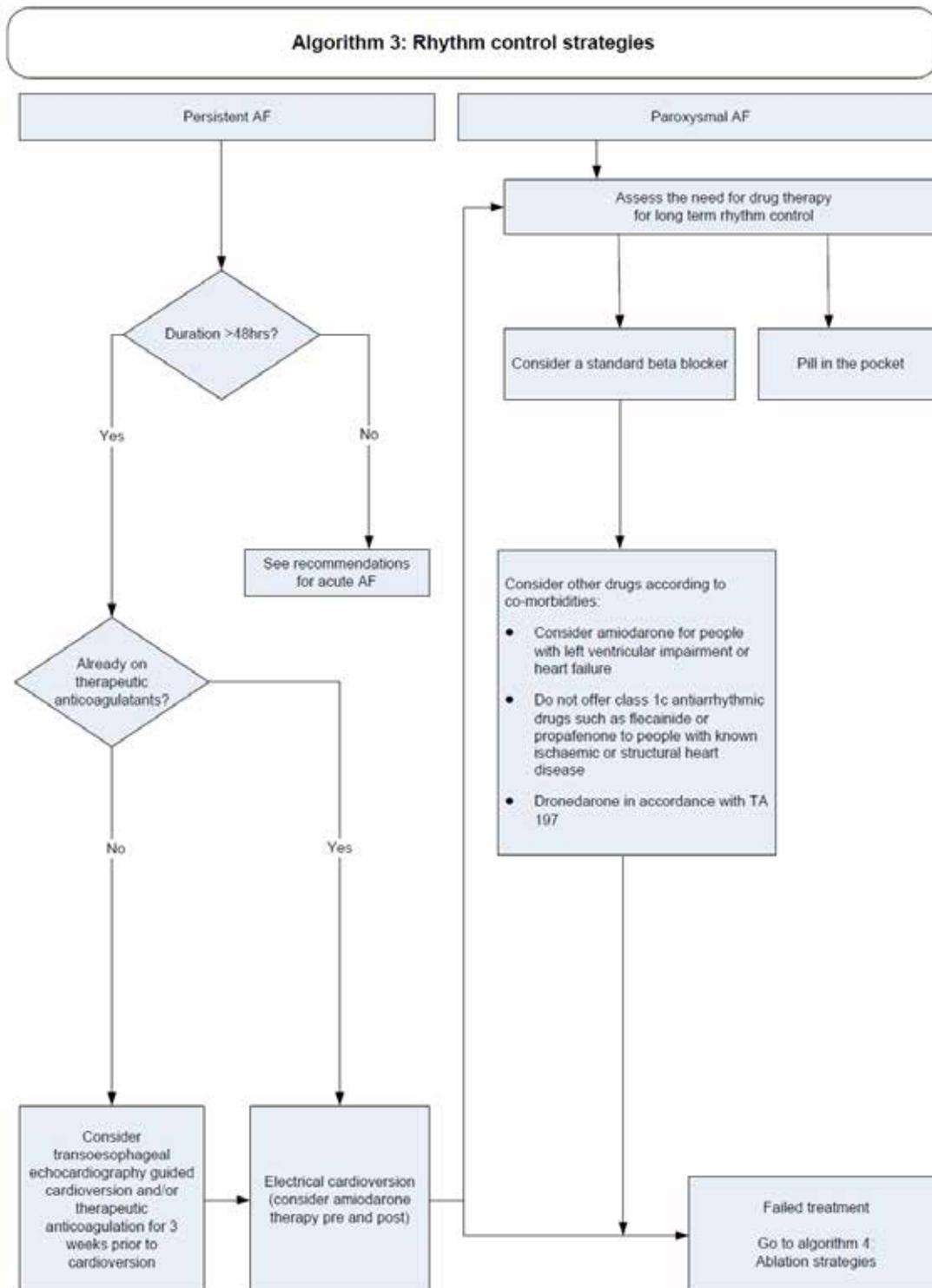


ALLEGATO 29



Atrial fibrillation: the management of atrial fibrillation - Clinical guideline - Methods, evidence and recommendations - Commissioned by the National Institute for Health and Care Excellence June 2014 (NICE Guideline)

ALLEGATO 30



Atrial fibrillation: the management of atrial fibrillation - Clinical guideline - Methods, evidence and recommendations - Commissioned by the National Institute for Health and Care Excellence June 2014 (NICE Guideline)

