



Area Sanità e Sociale

**Percorso Diagnostico Terapeutico Assistenziale
(PDTA) regionale per la gestione della
terapia anticoagulante orale (TAO)
in pazienti adulti con fibrillazione atriale non-valvolare (FANV)**

Indice

Premessa.....pg. 5

Obiettivo del PDTApg. 5

Metodologia utilizzata nella costruzione del PDTApg. 6

Terapia anticoagulante orale e fibrillazione atrialepg. 7

La TAO nella Regione Veneto.....pg. 12

Flowchartspg. 16

Tabelle Attività.....pg. 31

Indicatori chiave per il monitoraggio dell'implementazione del PDTApg. 56

Bibliografiapg. 59

Allegati.....pg. 61

Descrizione generale del documento

Il Committente

Regione del Veneto: Direttore Generale dell' Area Sanità e Sociale

Il Gruppo di Lavoro

Il progetto è preso in carico in Regione da un gruppo di lavoro interprofessionale e rappresentativo dei referenti che, a vario titolo, intervengono nella programmazione e gestione del percorso in esame:

Giovanna Scroccaro	Referente progetto – Direttore Unità Organizzativa Farmaceutico-Protesica-Dispositivi medici - Regione del Veneto	giovanna.scroccaro@regione.veneto.it
Mario Saugo	Direttore Servizio Epidemiologico Regionale - Regione del Veneto	mario.saugo@regione.veneto.it
Chiara Roni	Farmacista – Unità Organizzativa Farmaceutico-Protesica-Dispositivi medici - Regione del Veneto	chiara.roni@regione.veneto.it
Chiara Bovo	Direttore Sanitario – Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata di Verona	direzione.sanitaria@ospedaleuniverona.it
Domenico Scibetta	Direttore Generale - Azienda ULSS 16 Padova	domenico.scibetta@sanita.padova.it
Claudio Saccavini	Direttore Consorzio Arsenal	csaccavini@consorzioarsenal.it
Vittorio Pengo	Cardiologo Referente CSA - AO PD	vittorio.pengo@unipd.it
Margherita Andretta	Farmacista - ULSS 20 Verona	margherita.andretta@ulss20.verona.it
Stefano Vianello	Direttore Distretto - Azienda ULSS 13 Mirano	stefano.vianello@ulss13mirano.ven.it
Lucia Dalla Torre	Dir. Medico Cure Primarie - ULSS 7 Pieve di Soligo	lucia.dallatorre@ulss7.it
Maurizio Cancian	MMG - ULSS 7 Pieve di Soligo - SIMG	cancian.maurizio@simg.it
Bruno Giometto	Neurologo – ULSS 16 Padova	bruno.giometto@unipd.it
Roberto Valle	Cardiologo – ULSS 14 Chioggia	rvalle@asl14chioggia.veneto.it
Maurizio Anselmi	Cardiologo – ULSS 20 Verona	manselmi@ulss20.verona.it
Loris Roncon	Cardiologo – ULSS 18 Rovigo	roncon.loris@azisanrovigo.it
Lamberto Pressato	Coordinatore progetto – Cure Primarie Regione del Veneto	lamberto.pressato@regione.veneto.it lamberto.pressato@gmail.com

Il documento è stato prodotto con la collaborazione di Jean Marie Franzini e Agnese Maggi di BIP (Business Integration Partners) e di Bayer, Partner di BIP nello sviluppo del modello DMO-Disease Management Optimization sulla Fibrillazione Atriale. La scelta della migliore linea guida sul management della fibrillazione atriale, attraverso la check-list AGREE II, è stata curata dal Dr. Alessandro Battaglia e dal Dr. Bruno Franco Novelletto (SIMG Veneto). Il Dr. Alessandro Camerotto, Responsabile Scientifico del Progetto Regionale ERMETE, e la Dr Vincenza Truppo, Ricercatrice progetto Ermete, hanno contribuito nella definizione della scelta appropriata degli esami di laboratorio previsti.

Stesura e revisione documentoData stesura bozza finale: **Giugno 2016**

Destinatari

Il documento è rivolto prioritariamente a:

- a) Medici di Medicina Generale e Infermieri delle Medicine di Gruppo Integrate
- b) Medici Specialisti ed Infermieri delle U.O. di Cardiologia, Neurologia, Geriatria, Medicina Generale, Pronto Soccorso, Medicina di Laboratorio e dei Centri di Sorveglianza Anticoagulante (CSA) delle Aziende Sanitarie del Veneto
- c) Direzioni Sanitarie e Sociali, Direzioni di Distretto, Medici delle Cure Primarie.

Abbreviazioni

AASS	Aziende Sanitarie
ADI	Assistenza Domiciliare Integrata
aPTT	Tempo di tromboplastina parziale attivata
AVK	Antagonisti della Vitamina K
b.i.d.	Bis in die
Cnn	Classe C non negoziata
CSA	Centro di sorveglianza per la terapia anticoagulante orale
CUP	Centro Unico Prenotazioni
eGFR	Velocità di filtrazione glomerulare calcolata
FANV	Fibrillazione Atriale Non-Valvolare
FCSA	Federazione Centri per la diagnosi della trombosi e la Sorveglianza delle terapie Antitrombotiche
FG	Filtrato Glomerulare
gamma-GT	Gamma-glutamiltanspeptidasi
INR	Rapporto internazionale normalizzato
IPC	Indice di Presa in Carico
MDGI	Medicine di Gruppo Integrate
MMG	Medico di medicina generale
NAO	Nuovi anticoagulanti orali
PS	Pronto Soccorso
PTT	Tempo di tromboplastina parziale
PT	Tempo di protrombina
TAO	Terapia anticoagulante orale
UTAP	Unità territoriali assistenza primaria
TIA	Attacco ischemico transitorio
TE	Tromboembolismo
TTR	Tempo in range terapeutico

Premessa

La Regione del Veneto, nella continua ricerca di ottimizzare i percorsi di cura delle patologie rilevanti - ad alto impatto sociale, organizzativo ed economico - ha attivato un progetto di analisi relativo alla gestione delle terapie anticoagulanti nel paziente con Fibrillazione Atriale Non-Valvolare (FANV) per identificare gli ambiti di miglioramento.

La terapia anticoagulante orale (TAO) costituisce un trattamento di grande e crescente importanza per la cura e la prevenzione delle malattie tromboemboliche.

La sorveglianza clinica della TAO rappresenta una problematica di grande rilevanza sanitaria (per le possibili complicanze di un'inappropriata gestione della terapia), sociale (il paziente è prevalentemente anziano e disagiato) ed economica (costi diretti e indiretti del monitoraggio, costi dovuti alle complicanze).

I nuovi anticoagulanti orali (NAO) potrebbero sviluppare maggiormente la gestione territoriale del paziente in TAO, in considerazione dei possibili vantaggi attesi (di tipo clinico, sociale, organizzativo ed economico) rispetto alla terapia tradizionale con antagonisti della vitamina K (AVK).

Il Piano Socio Sanitario Regionale del Veneto (PSSR 2012-2016) - nell'ottica di una gestione integrata del paziente - raccomanda l'implementazione di modelli organizzativi che favoriscano la continuità dell'assistenza con un impiego coordinato ed uniforme delle risorse.

Tra le strategie identificate è considerata fondamentale la: *“diffusione di Percorsi Diagnostico Terapeutici Assistenziali (PDTA), intesi come la contestualizzazione di linee guida, relative ad una patologia o problematica clinica, nella specifica realtà organizzativa (...). Si tratta di strumenti atti a descrivere obiettivi ed azioni condivise tra le varie componenti coinvolte nella presa in carico (sia operanti nel Territorio, sia nelle strutture ospedaliere), finalizzati a delineare il migliore percorso praticabile in termini di appropriatezza, privilegiando un'ottica di processo piuttosto che di singoli episodi di cura. La concreta attuazione dei PDTA richiede la definizione di indicatori clinici ed organizzativi, di volumi di attività e di tetti di spesa previsti”*.

Una delle aree oggetto di maggiore attenzione è quella della cronicità per l'impatto sulla qualità e durata della vita delle persone, sui costi sanitari e sociali diretti e indiretti, sui carichi di lavoro dei Servizi Sanitari e Sociali, sulle risorse ed energie necessarie ad assicurare qualità di cura e continuità dell'assistenza. L'approccio ai pazienti affetti da patologie croniche non può che essere multidisciplinare integrando prestazioni sanitarie e sociali in reti locali di assistenza che coinvolgano Cure Primarie e specialistiche, ospedale e territorio.

Nella gestione integrata delle cronicità, intesa come programmi di cura a lungo termine, i principali referenti per i pazienti che ne sono affetti sono il medico di medicina generale (MMG) o il pediatra di libera scelta (PLS) che, mediante un approccio generalista, contribuiscono insieme agli specialisti a definire un programma di assistenza individuale e attraverso la relazione di fiducia ne facilitano l'adesione da parte del paziente.

Il presente documento va inteso come indirizzo per l'elaborazione di PDTA locali, in quanto la dimensione di un PDTA non può che essere aziendale. La contestualizzazione del PDTA nelle realtà locali deve tuttavia rispettare l'impianto generale e gli indicatori proposti a livello regionale anche per consentire un reale ed omogeneo monitoraggio dei risultati raggiunti.

Obiettivo del PDTA

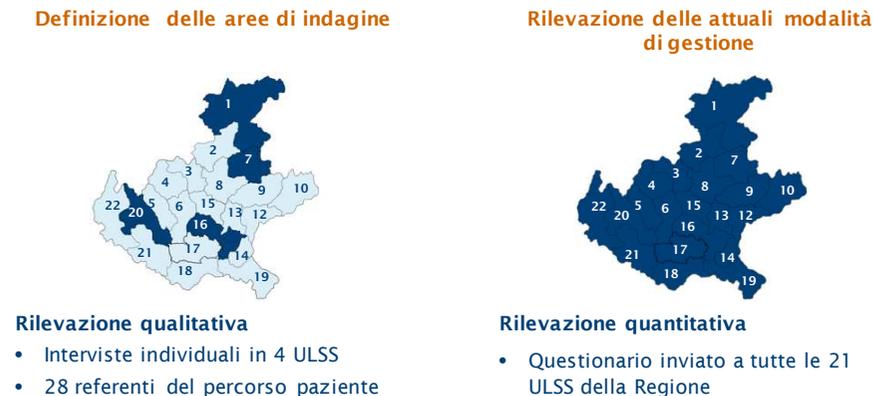
Il gruppo di lavoro si è posto, nella stesura del PDTA, l'obiettivo principale di perseguire la maggiore efficienza possibile dei processi di gestione del paziente, al fine di migliorare l'outcome clinico del paziente con FANV in terapia anticoagulante orale e garantire la sostenibilità economica del sistema.

Metodologia utilizzata nella costruzione del PDTA

Nel rispetto dei criteri di **concretezza e applicabilità**, la costruzione del presente documento è stata preceduta da una preliminare rilevazione quali-quantitativa delle attuali modalità di gestione del paziente con FANV in TAO nella Regione.

La rilevazione dell'attuale percorso paziente si è articolata in due fasi: la prima ha visto il coinvolgimento, nel mese di marzo 2014, di 4 Aziende ULSS pilota (Belluno, Pieve di Soligo, Padova e Verona) con le quali, attraverso interviste strutturate ai referenti del percorso paziente (MMG, Cardiologi, Personale medico dei CSA, Direttori Sanitari, Direttori di Distretti, Referenti per assistenza farmaceutica territoriale e referenti dei Servizi Sociali) sono state definite le aree di indagine sulle quali focalizzare la rilevazione dell'attuale gestione della TAO in Regione. Sulla base degli elementi emersi dalla prima fase un gruppo di lavoro interprofessionale ha elaborato il questionario sottoposto, a maggio 2014, ad ogni Azienda Ulss e Ospedaliera del Veneto (figura 1).

Figura 1 - Definizione dell'attuale percorso di riferimento



L'indagine ha consentito di identificare le soluzioni organizzative (attori e modalità di gestione del paziente) adottate dalle singole aziende ed eventuali linee di indirizzo o protocolli già in atto e di rilevare la variabilità nella gestione della terapia ad oggi presente nelle aziende del Veneto. I risultati della rilevazione sono sintetizzati nei paragrafi successivi del documento.

Al fine di garantire il criterio di **appropriatezza** il gruppo di lavoro ha preso in considerazione le Linee Guida internazionali e i documenti di indirizzo ad oggi presenti in letteratura volendo garantire i più elevati standard di cura al paziente con FANV in TAO.

Per la selezione delle Linee Guida sulla FA, le 16 obbedienti ai criteri di inclusione definiti sono state sottoposte ad una prima valutazione di qualità attraverso un filtro rapido a tre item. Hanno raggiunto pari punteggio a questa prima valutazione la linea guida SIGN 2013 (SIGN - Scottish Intercollegiate Guidelines Network, 2013) e la linea guida NICE 2014 (NICE- National Institute for Health and Care Excellence, 2014). I due documenti sono stati quindi sottoposti ad una seconda valutazione di qualità attraverso la check-list AGREE II a 23 item: la linea guida NICE 2014 ha ottenuto punteggi superiori per quattro aree di

qualità (1, 3, 5, 6) mentre per le aree 2 e 4 le due Linee Guida hanno ottenuto un punteggio identico. In base a queste valutazioni il documento NICE 2014 è stato giudicato “la miglior Linea Guida attualmente disponibile sul management della Fibrillazione Atriale”.

Oltre a questo, quanto riportato nel PDTA tiene conto anche delle posizioni di alcune Società scientifiche, quali ad esempio la Federazione Centri per la diagnosi della trombosi e la Sorveglianza delle Terapie Antitrombotiche (FCSA) (FCSA, 2014; Heneghan C. et al, 2006; Pengo V, 2011) , ANMCO (ANMCO, 2013), AIFA (AIFA, 2013) la “Carta di Venezia” (Carta di Venezia, 2013) stilata dai neurologi ospedalieri impegnati nella cura dell’ictus (Stroke Unit) del Veneto e del Friuli Venezia Giulia e, per quanto non ha trovato risposta da altre fonti, direttamente del consenso del Gruppo di Lavoro.

Per garantire la **misurabilità** dei risultati raggiunti con le soluzioni organizzative proposte dal PDTA sono stati definiti degli indicatori di percorso e di outcome del paziente, già ad oggi misurabili, e confrontabili con quelli di altre esperienze di audit.

Tali indicatori consentiranno operazioni di benchmarking rispetto alla gestione attuale ed in diversi contesti organizzativi, utili, in particolare, nella fase di analisi delle barriere, di elaborazione della strategia di miglioramento e della sua implementazione.

Terapia Anticoagulante Orale e Fibrillazione Atriale

La Terapia Anticoagulante Orale

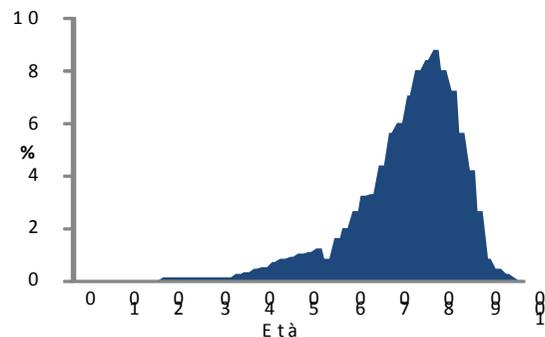
La terapia anticoagulante orale (TAO) rappresenta il trattamento di elezione per la prevenzione e la cura delle malattie tromboemboliche. Il suo scopo fondamentale è ridurre, in modo controllato e reversibile, la coagulabilità del sangue per ottenere la massima protezione possibile dagli incidenti tromboembolici e il minimo rischio di emorragie. Le patologie per le quali è indicata la TAO sono elencate nella Tabella 1.

Tabella 1 – Indicazioni alla TAO e percentuale di impiego

- Fibrillazione Atriale (67%)
- Tromboembolismo Venoso (16%)
- Protesi Valvolari Cardiache (12%)
- Tromboembolismo arterioso, Trombosi cardiaca endocavitaria, Infarto miocardico acuto, Malattie valvolari cardiache, Cardiomiopatia dilatativa, Prevenzione dell’ictus, Ateropatie periferiche (5%)

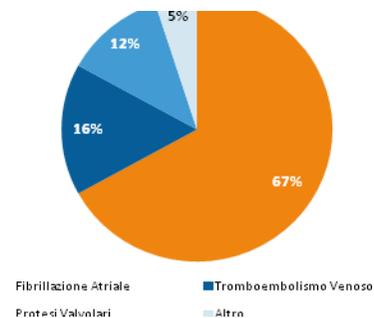
La TAO è una terapia salvavita alla quale viene sottoposto un numero sempre maggiore di pazienti. Si stima che i pazienti trattati in Italia siano 900.000, pari a circa il 2% della popolazione totale, con un’incidenza che aumenta al crescere dell’età (Figura 2) (FCSA, 2011). Secondo l’analisi della FCSA, la principale indicazione terapeutica per la TAO è costituita dalla fibrillazione atriale (Figura 3).

Figura 2- Distribuzione per età dei pazienti in terapia anticoagulante orale in Italia



Fonte: (FCSA, 2011)

Figura 3 - Pazienti in terapia anticoagulante orale per indicazione terapeutica



Fonte: (FCSA, 2011)

Da decenni gli anticoagulanti utilizzati per la prevenzione e il trattamento delle malattie tromboemboliche sono i derivati cumarinici (warfarin e acenocumarolo), prodotti di comprovata efficacia ma che presentano una stretta finestra terapeutica tra azione anticoagulante e rischio emorragico, che rende obbligatoria una costante e frequente attività di monitoraggio per verificare il mantenimento dei valori di INR entro l'intervallo raccomandato, che tuttavia si riscontra in poco più della metà dei casi (Regione Veneto, 2013). Inoltre si evidenzia che un aumento del 10% del tempo al di fuori del range terapeutico comporta un incremento di mortalità del 29%, un aumento di ictus del 12% e una maggiore frequenza di ospedalizzazioni. Pertanto l'impegno della ricerca farmacologica si è indirizzato verso lo sviluppo di farmaci che potessero ovviare alle carenze degli AVK.

I NAO attualmente in commercio in Italia e disponibili a carico del SSN, le cui indicazioni sono riportate nella Tabella 2, sono: dabigatran etexilato che agisce come inibitore diretto della trombina; rivaroxaban e apixaban che inibiscono il fattore della coagulazione Xa. A novembre 2015 l'Agenzia Europea dei Medicinali (EMA) ha approvato idarucizumab, inattivatore specifico per dabigatran, che con Determina n. 173/2016 (GU n. 44 del 23.2.2016) è stato autorizzato all'immissione in commercio in Italia (attualmente non disponibile a carico del SSN ma in classe Cnn).

Tabella 2 - Indicazioni dei NAO approvate dall'EMA nei pazienti con FANV

DABIGATRAN (110 mg e 150 mg)	RIVAROXABAN (15 mg e 20 mg)	APIXABAN (2,5 mg e 5 mg)
Prevenzione di ictus e embolia sistemica in pazienti adulti con FANV con uno o più dei seguenti fattori di rischio: <ul style="list-style-type: none"> - precedenti ictus o attacco ischemico transitorio (TIA); - insufficienza cardiaca sintomatica, \geq Classe 2 NYHA; - età \geq 75 anni; - ipertensione; - diabete mellito. 	Prevenzione dell'ictus e dell'embolia sistemica nei pazienti adulti affetti da FANV con uno o più fattori di rischio, come: <ul style="list-style-type: none"> - pregresso ictus o attacco ischemico transitorio (TIA); - insufficienza cardiaca congestizia; - età \geq 75 anni; - ipertensione; - diabete mellito. 	Prevenzione di ictus e embolia sistemica in pazienti adulti con FANV con uno o più dei seguenti fattori di rischio: <ul style="list-style-type: none"> - precedenti ictus o attacco ischemico transitorio (TIA); - insufficienza cardiaca sintomatica, \geq Classe 2 NYHA; - età \geq 75 anni; - ipertensione; - diabete mellito.

Fonte: (EMA- European Medicine Agency, 2015)

La Fibrillazione Atriale

La fibrillazione atriale (FA) è un'aritmia cardiaca caratterizzata da una completa irregolarità dell'attivazione elettrica degli atri che comporta la sostituzione delle normali contrazioni atriali con movimenti casuali, completamente inefficaci ai fini della propulsione del sangue (ISS - Istituto Superiore di Sanità, 2012).

La FA è l'aritmia di più frequente riscontro nella pratica clinica.

Nei paesi occidentali la fibrillazione atriale colpisce circa l'1-2% della popolazione. La prevalenza media è pari al 2,8% nella popolazione generale (95% IC da 2,3% a 3,4%), aumenta con l'età e mostra importanti differenze per genere: 3,3% nei maschi (95% IC da 2,7% - 4,0%) e 2,4% nelle femmine (95% IC da 1,9% a 2,9%) (Ball, J et al., 2013). Negli ultimi 30 anni la prevalenza della FA ha avuto un incremento del 2,6%: questo dato assume una maggiore rilevanza soprattutto se si prende in considerazione il relativo impatto sociale, socio-assistenziale ed economico. Le proiezioni al 2050 evidenziano un costante aumento della prevalenza, legato principalmente al progressivo invecchiamento della popolazione. Mediamente l'incidenza oscilla intorno ai 2,4 nuovi casi ogni 1.000 persone/anno, con una frequenza che aumenta al crescere dell'età.

Nel 2009 il Servizio Epidemiologico Regionale del Veneto (SER) ha stimato l'incidenza della FA pari a 3 casi su 1.000 e la prevalenza pari a 2,0-2,1% della popolazione generale (SER - Servizio Epidemiologico Regionale del Veneto, 2009), analizzando i dati delle schede di dimissione ospedaliera (SDO) del 2006. Questi dati sono in linea con lo studio ISAF, relativo ad un'indagine del 2011 su un database di 233 MMG, che ha stimato a livello nazionale una prevalenza di 1,9% nella popolazione generale (2,0% nei pazienti con età \geq 15 anni, vedi Tabella 3) (Zoni-Berisso M, et. al., 2013). Inoltre un'indagine svolta nell'Azienda ULSS 20 di Verona, che ha incrociato su una popolazione di 11.139 pazienti i dati delle prescrizioni di warfarin con le SDO dei pazienti con almeno un ricovero per FA nel periodo 2008-2011, ha stimato una prevalenza di poco inferiore al 2,4%. Utilizzando questi ultimi dati si possono stimare circa 132.000 pazienti con FA nella Regione Veneto.

Tabella 3 - Prevalenza della FA in Italia per sesso, età e area geografica

Popolazione generale	2,04%
Uomini	2,08%
Donne	2,01%
Nord Italia	2,4%
Centro Italia	2,1%
Sud Italia	1,7%
Isole	1,8%
15- 50	0,16%
51- 65	1,26%
66- 75	4,48%
76- 85	9,01%
>=86	10,65%

Fonte: (Zoni-Berisso M, et. al., 2013)

Nella Regione Veneto, inoltre, una stima della prevalenza della FA è stata effettuata anche da parte dei 104 MMG aderenti al progetto “Milleinrete – S.I.M.G. Veneto”, risultando nettamente più elevata (2,7% nella popolazione generale) di quanto documentato da altre fonti basate sui flussi correnti di interesse sanitario. Questa segnalazione, opportunamente validata dalla documentazione strumentale o clinica che giustifica l’annotazione della diagnosi è di rilevante interesse in quanto la tracciatura della FA tramite le diagnosi riportate nella SDO e/o tramite l’individuazione dei profili di trattamento AVK tipici della FANV può portare ad una sottostima della prevalenza, in particolare per i pazienti in età molto avanzata.

La FA si associa ad un rischio di ictus cerebrale 5 volte superiore rispetto alla popolazione non affetta da FA: pertanto è fondamentale adottare criteri di valutazione per stabilire l’entità del rischio relativo.

In analogia, poiché le complicanze più rilevanti durante la TAO sono gli episodi emorragici, che costituiscono un fattore limitante in molti pazienti candidabili, prima di impostare il trattamento farmacologico si dovrebbe valutare il rischio emorragico per ogni paziente.

L’agenzia Italiana del Farmaco ha scelto di utilizzare CHA2DS2-VASc score (Tabella 4) e HAS-BLED score (Tabella 5) come strumenti per quantificare rispettivamente il rischio tromboembolico e il rischio emorragico dei pazienti.

Tabella 4 - CHA2DS2-VASc score

Fattore di rischio trombo embolico		CHA2DS2-VASc score
C	Insufficienza cardiaca congestizia (frazione d'eiezione del ventricolo sinistro \leq 40%)	1
H	Ipertensione arteriosa sistemica (valori costanti al di sopra di 140/90 mmHg o ipertensione trattata)	1
A	Età \geq 75 anni	2
D	Diabete mellito	1
S2	Precedente ictus/TIA/TE	2
V	Malattia cardiovascolare (precedente infarto del miocardio, malattia arteriosa periferica o placca aortica)	1
A	Età 65 – 74 anni	1
Sc	Sesso femminile	1

Fonte: (ESC - European Society of Cardiology, 2010)

Tabella 5 - HAS-BLED score

Fattore di rischio emorragico		HAS-BLED score
H	Ipertensione sistolica \geq 160 mmHg	1
A	Funzione epatica e renale anormali quali qualsiasi malattia epatica cronica (es. cirrosi), squilibri biochimici epatici (es. bilirubina >2 volte rispetto ai valori normali associata ad AST, ALT e ALP > 3 volte rispetto ai limiti normali), dialisi cronica, trapianto renale, creatinina sierica $\geq 200 \mu\text{mol/L}$	1 o 2*
S	Precedente ictus	1
B	Sanguinamento che richiede ospedalizzazione o una trasfusione o che causa una diminuzione di Hb $>2 \text{ g/dL}$	1
L	INR labile con tempo medio trascorso nel range terapeutico $< 60\%$	1
E	Età > 65 anni	1
D	Farmaci e alcool ovvero assunzione di antiaggreganti o FANS e/o abuso di alcool	1 o 2*

*1 punto se presente un fattore di rischio, 2 punti se presenti entrambi

Fonte: (ESC - European Society of Cardiology, 2010)

La TAO nella Regione Veneto

Al fine di rilevare le attuali modalità di gestione della TAO in Veneto, la Regione ha avviato nel mese di maggio 2014 una rilevazione tramite questionario inviato alle 21 ULSS e 2 Aziende Ospedaliere.

Scopo della rilevazione è stato quello di definire l'attuale percorso di riferimento del paziente in TAO rappresentandone le specificità dei processi, delle attività e degli attori coinvolti a livello regionale e locale e l'identificazione di attuali criticità e ambiti di miglioramento sostenibile nella gestione della terapia.

La rilevazione effettuata ha avuto come oggetto quattro aree del percorso paziente:

- presa in carico
- accesso al servizio domiciliare
- ruolo dei centri per la sorveglianza della terapia anticoagulante
- attivazione del sistema di alerting in caso di valori a rischio dell'esame INR.

I risultati dell'analisi, riportati nell'allegato 1, sono di seguito sintetizzati:

- Pazienti in TAO in Veneto nel 2014 = 106.093 (92% AVK, 8% NAO)
- Pazienti in carico ai Centri CSA = 14% dei pazienti in AVK
- Pazienti in carico ai MMG = 86% dei pazienti in AVK
- Il monitoraggio della terapia con AVK viene effettuato a livello:
 - Domiciliare: tutte le AASS lo effettuano, ma i criteri di accesso non sono univoci a livello regionale; nel 2013 mediamente il 34% dei pazienti ha effettuato almeno un prelievo domiciliare (dato rilevato in sole 12 AASS); in 6 Aziende ULSS e nella AO di Padova è attiva la sperimentazione con coagulometro portatile
 - Territoriale: in 15 Aziende ULSS sono presenti dei punti di prelievo periferici; in 11 è possibile effettuare il prelievo nelle MDGI; in tutte le AASS è possibile effettuare il prelievo direttamente in ospedale
 - Presso CSA: in soli 6 casi su 13 sono presenti dei criteri specifici per indirizzare ai CSA i pazienti più complessi
- In 13 AASS è presente un riferimento strutturato per le consulenze al MMG sulla gestione della TAO
- Centri CSA: i CSA (n=13) sono presenti in 12 Aziende ULSS (2 sono nelle AO di PD e VR e uno a Negrar); sono attivi presso diverse UUOO (4 c/o Cardiologia, 3 c/o Laboratorio Analisi, 3 c/o Medicina, 1 c/o Ematologia, 1 c/o Patologia Clinica, 1 non specificato)
- Meccanismi di alerting per valori di INR fuori range: in 16 AASS sono presenti dei protocolli strutturati (comunicazione del risultato fuori range al MMG e/o al paziente), ma esiste una grande variabilità dei valori di attivazione

Il dato sembra quindi confermare che la maggior parte dei pazienti in TAO con AVK è in carico alla Medicina Generale, mentre la rimanente parte è in carico ai Centri specialistici.

Tali dati risultano in linea anche con una precedente analisi regionale effettuata nel 2011 (allegato 2).

Dal 2013 sono disponibili a carico del SSN i NAO, per i quali la Regione Veneto ha individuato i Centri autorizzati alla prescrizione (aggiornati con decreto del Direttore Generale Area Sanità e Sociale n. 233 del 6.8.2015), presenti in tutte le AASS.

Dal rilevamento dei flussi regionali riferiti all'anno 2015 i pazienti in TAO nella Regione Veneto sono 117.901, con una prevalenza del 2,39%, dato in linea con la media italiana.

Dei pazienti in terapia anticoagulante la grande maggioranza (84%) è in trattamento con AVK, mentre il restante 16% è passato o inizia un trattamento con NAO (Figura 4; Figure 5a e 5b).

La quota di pazienti in trattamento con NAO è aumentata dell'8,6% rispetto al 2014, ed è pari a 18.903 pazienti.

Figura 4 - Pazienti e spesa per i farmaci anticoagulanti orali nella Regione Veneto – 2015

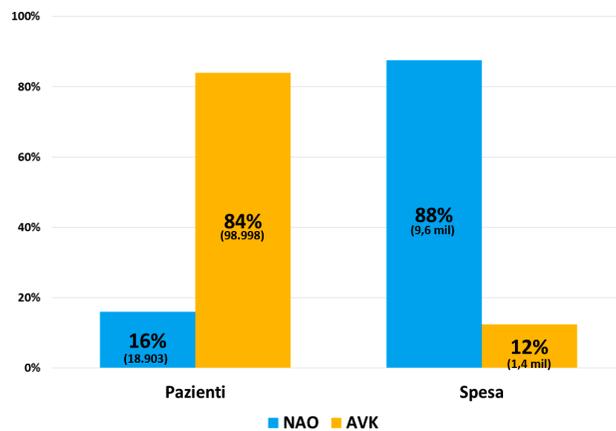


Figura 5a - Percentuale di pazienti che passano a trattamento NAO da AVK nelle Aziende Sanitarie della Regione Veneto - 2015

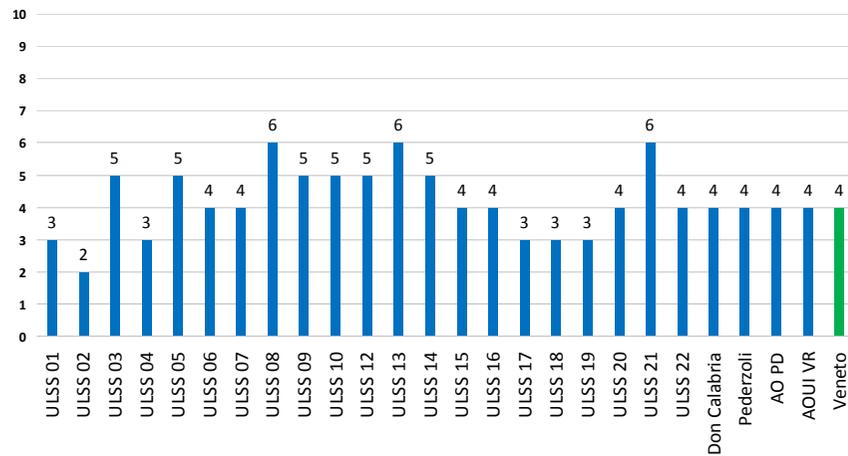
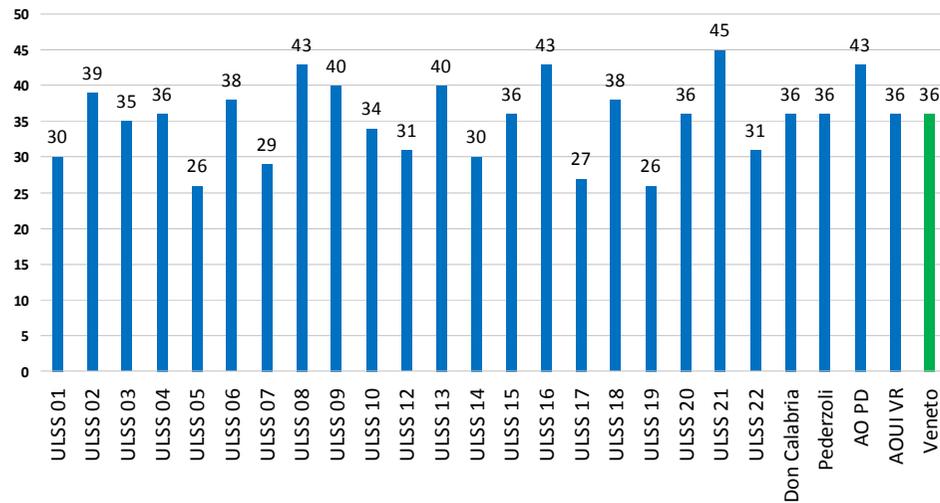


Figura 5b - Percentuale di pazienti naive al trattamento anticoagulante trattati con NAO nelle Aziende Sanitarie della Regione Veneto - 2015



La mancanza di percorsi strutturati e di omogeneità di comportamento nella presa in carico da parte della medicina generale e dei centri specialistici (CSA e/o Centri specialistici di riferimento aziendali) può generare situazioni di ridotta sicurezza per i pazienti e inefficienze gestionali con aumenti di costi sanitari e sociali. Dall'esperienza maturata si individua **l'integrazione tra l'attività delle cure primarie e quella dei centri specialistici** come il modello assistenziale maggiormente in grado di garantire efficacia e sicurezza per il paziente (Regione Veneto, 2013).

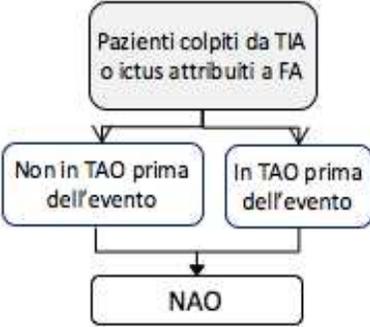
Per Centri specialistici si intendono i Centri regionali autorizzati alla prescrizione dei NAO (ultimo aggiornamento disponibile: decreto del Direttore Generale Area Sanità e Sociale n. 233 del 6.8.2015), con esperienza di gestione del paziente anticoagulato in TAO. Si richiama, in proposito, quanto previsto dall'Allegato A al decreto del Direttore Generale Area Sanità e Sociale n. 146 del 19.08.2014, ovvero che ciascuna Azienda ULSS, in accordo con il coordinatore del team NAO, si attivi mettendo a disposizione le risorse umane/tecnologiche necessarie, al fine di garantire che i pazienti vengano indirizzati al centro autorizzato più idoneo per la presa in carico.

Flowcharts

Flowchart 1/a - Indirizzo alla terapia anticoagulante del paziente con FANV

RESPONSABILITA'	ATTIVITA'	RIFERIMENTI DOCUMENTALI / NOTE
MMG	<pre> graph TD A[Popolazione con sospetta FANV] --> B[Valutazione del paziente] B --> C[Esclusione controindicazioni alla terapia] C --> D[Valutazione del rischio trombotico ed emorragico] </pre>	Vedi Tabella Attività «Indirizzo alla terapia anticoagulante».
CARDIOLOGO	<pre> graph TD E[Conferma diagnosi] --> F[Scelta terapeutica] F --> G[Compilazione esenzione al ticket per patologia] </pre>	

Flowchart 1/d Paziente con evento recente Scelta della terapia anticoagulante orale

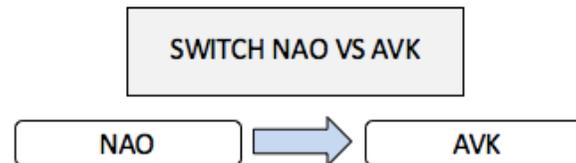
RESPONSABILITA'	ATTIVITA'	RIFERIMENTI DOCUMENTALI / NOTE
<p>SPECIALISTA CENTRO NAO</p>	 <p>In caso di TAO prima dell'evento Switch indipendente dal TTR raggiunto e score Ischemico. Calcolare lo score del rischio emorragico per individuare e incentivare l'eliminazione dei fattori di rischio modificabili e incentivare la sorveglianza clinica</p>	<p>Vedi Linee di Indirizzo per l'impiego dei nuovi anticoagulanti orali (NAO) nella Regione Veneto"</p>

Flowchart 1/e – Passaggio da AVK a NAO e da NAO a AVK



Il passaggio deve avvenire come segue:

- Da AVK a rivaroxaban: sospendere AVK e iniziare il trattamento non appena INR <3
- Da AVK a dabigatran o apixaban: sospendere AVK e iniziare il trattamento non appena INR <2



Il passaggio deve avvenire come segue:

- Sovrapporre AVK a NAO per almeno 5 giorni
- Dopo almeno 5 giorni, sospendere NAO e proseguire solo con AVK non appena INR in range

Flowchart 2/a - Inizio Terapia con AVK

RESPONSABILITA'	ATTIVITA'	RIFERIMENTI DOCUMENTALI / NOTE
MMG	<div style="text-align: center;"> <div style="border: 1px solid black; padding: 5px; width: fit-content; margin: 0 auto;">Colloquio ed educazione del paziente</div> <div style="text-align: center;">↓</div> <div style="border: 1px solid black; padding: 5px; width: fit-content; margin: 0 auto;">Definizione della terapia e consegna scheda con dosaggio</div> <div style="text-align: center;">↓</div> <div style="border: 1px solid black; padding: 5px; width: fit-content; margin: 0 auto;">Prescrizione esame PT e indirizzo alla forma di monitoraggio più adeguata</div> </div>	<p>Vedi Tabella Attività «Inizio terapia con AVK» e il paragrafo “Criteri di accesso al prelievo domiciliare”.</p> <p>NB Non è raccomandato l’<u>utilizzo di EBPM ad inizio terapia</u> (LG ESC 2012).</p> <p>Vedi <u>Allegato 3 per la gestione della fase iniziale della terapia con AVK</u>.</p>
INFERMIERE	<div style="text-align: center;"> <div style="border: 1px solid black; padding: 5px; width: fit-content; margin: 0 auto;">Consegna card AVK e guida alla terapia e vademecum del paziente</div> </div>	<p>Vedi <u>Allegato 4 “Scheda per il paziente che utilizza anticoagulanti orali (AVK)”</u>.</p> <p>Vedi <u>allegato 5 “Card per il paziente in trattamento anticoagulante orale con AVK”</u>.</p>

Flowchart 2/b - Monitoraggio INR - terapia con AVK – paziente non complesso modello domiciliare

(ogni 3-4 settimane, entro massimo 6 settimane nei pazienti stabili)

RESPONSABILITA'	ATTIVITA'	RIFERIMENTI DOCUMENTALI / NOTE
<p>INFERMIERE</p>	<pre> graph TD MD[Modello domiciliare] --> T[tradizionale] MD --> C[Con coagulometro] T --> P[prelievo] P --> TC[Trasporto campione] TC --> IR[Invio risultati] C --> PL[Prelievo e lettura del campione] PL --> IR IR --> LET[Letture esame e aggiustamento terapia] </pre>	<p>Vedi Tabella Attività «Monitoraggio terapia con AVK – Modello domiciliare».</p> <p>Si raccomanda l'adozione di uno strumento per la registrazione delle informazioni raccolte dall'accertamento infermieristico.</p> <p>L'ULSS gestisce l'ottimizzazione del servizio centralizzato per la raccolta dei campioni.</p> <p>•L'ULSS /Medicina di Laboratorio stabilisce e garantisce gli standard per la <u>governance</u> del processo con <u>coagulometri</u>: il prelievo, il Controllo di Qualità e l'allineamento con gli analizzatori del laboratorio di riferimento.</p> <p>•Il <u>coagulometro</u> portatile deve essere "on line" con il laboratorio, in modo da tracciare le prestazioni e inserirle nel fascicolo del paziente.</p> <p>•Si raccomanda l'adozione di uno strumento per la registrazione delle informazioni raccolte dall'accertamento infermieristico.</p>
<p>MEDICINA DI LABORATORIO</p>	<p>Invio risultati</p>	
<p>MMG</p>	<p>Letture esame e aggiustamento terapia</p>	<p>Lo scarico dei referti da parte del MMG è previsto secondo le tempistiche del progetto "Fascicolo Sanitario Elettronico Regionale". E' prevista l'adozione di sistemi esperti validati a livello regionale.</p>

Flowchart 2/c - Monitoraggio INR - terapia con AVK – paziente non complesso modello territoriale
 (ogni 3-4 settimane, entro massimo 6 settimane nei pazienti stabili)

RESPONSABILITA'	ATTIVITA'	RIFERIMENTI DOCUMENTALI / NOTE
<p>INFERMIERE</p>	<pre> graph TD A[Modello territoriale] --> B[Prelievo c/o punto prelievo] A --> C[Con coagulometro c/o UTAP/MDGI] B --> D[prelievo] D --> E[Trasporto campione] E --> F[Invio risultati] C --> G[Prelievo e lettura del campione] F --> H[Letture esame e aggiustamento terapia] G --> H </pre>	<p>Vedi Tabella Attività «Monitoraggio terapia con AVK – Modello territoriale».</p> <p>L'ULSS gestisce l'ottimizzazione del servizio centralizzato per la raccolta dei campioni.</p> <ul style="list-style-type: none"> L'ULSS /Medicina di Laboratorio stabilisce e garantisce gli standard per la <u>governance</u> del processo con <u>coagulometri</u>: il prelievo, il Controllo di Qualità e l'allineamento con gli analizzatori del laboratorio di riferimento. Il <u>coagulometro</u> portatile deve essere "on line" con il laboratorio, in modo da tracciare le prestazioni e inserirle nel fascicolo del paziente. Si raccomanda l'adozione di uno strumento per la registrazione delle informazioni raccolte dall'accertamento infermieristico.
<p>MEDICINA DI LABORATORIO</p>	<p>Invio risultati</p>	
<p>MMG</p>	<p>Letture esame e aggiustamento terapia</p>	<p>Lo scarico dei referti da parte del MMG è previsto secondo le tempistiche del progetto "Fascicolo Sanitario Elettronico Regionale". E' prevista l'adozione di sistemi esperti validati a livello regionale.</p>

Flowchart 2/d - Monitoraggio INR - terapia con AVK – paziente complesso
 (ogni 3-4 settimane, entro massimo 6 settimane nei pazienti stabili)

RESPONSABILITA'	ATTIVITA'	RIFERIMENTI DOCUMENTALI / NOTE
MMG	<p style="text-align: center;">Centro autorizzato alla prescrizione dei NAO – da riservare a pazienti complessi</p> <p style="text-align: center;">Indirizzo del pz complesso al Centro NAO</p>	<p>Vedi Tabella Attività «Monitoraggio terapia con AVK – Centro autorizzato alla prescrizione dei NAO – da riservare ai pazienti complessi» e Paragrafo “Criteri di Indirizzo Centro autorizzato alla prescrizione dei NAO”.</p>
SPECIALISTA CENTRO NAO	<p style="text-align: center;">Consulenza/presa in carico temporanea</p>	<p>Condizioni di complessità possono riguardare:</p> <ul style="list-style-type: none"> -pazienti candidati e sottoposti ad ablazione o cardioversione elettrica;
INFIERMIERE	<p style="text-align: center;">prelievo</p>	<ul style="list-style-type: none"> -pazienti sottoposti a interventi di cardiocirurgia e protesi valvolari; -pazienti in concomitante terapia antiaggregante (DAPT);
SPECIALISTA CENTRO NAO	<p style="text-align: center;">Lettura esame e aggiustamento terapia</p> <p style="text-align: center;">Rinvio del paziente al MMG a normalizzazione della condizione clinica</p>	<ul style="list-style-type: none"> -pazienti con funzionalità renale intermedia; -pazienti con valori estremi di peso corporeo; -pazienti con età estreme (giovani adulti fino a 45 anni e grandi anziani over 85 anni); -tutte le altre situazioni nelle quali la gestione della TAO è difficoltosa per il MMG.

Flowchart 2/e - Gestione complicanze della terapia con AVK – parametri INR fuori range modello domiciliare - territoriale

RESPONSABILITA'	ATTIVITA'	RIFERIMENTI DOCUMENTALI / NOTE
<p>INFERMIERE</p>		<p>Vedi Tabella Attività «Gestione dei parametri fuori range terapeutico e di allarme clinico dell'esame INR» e Tabella 6 "Valori di alerting per esame INR e comportamento consigliato per il medico curante".</p>
<p>MEDICINA DI LABORATORIO</p>		<p>Si raccomanda che l'Azienda Sanitaria strutturi un preciso protocollo che assicuri l'informazione al MMG del valore fuori range a rischio.</p> <p>Se INR > 5 (Allarme Clinico) confermare il referto del <u>coagulometro</u> con un prelievo tradizionale.</p> <p>In caso di comunicazione telefonica si suggerisce di prevedere una procedura di verifica dell'identità dell'interlocutore e della tracciabilità della comunicazione.</p>
<p>MMG</p>		<p>Lo scarico dei referti da parte del MMG è previsto secondo le tempistiche del progetto "Fascicolo Sanitario Elettronico Regionale"</p>

Flowchart 2/f - Gestione complicanze della terapia con AVK – parametri INR fuori range paziente complesso

RESPONSABILITA'	ATTIVITA'	RIFERIMENTI DOCUMENTALI / NOTE
<p>SPECIALISTA CENTRO NAO</p>	<pre> graph TD A[Centro autorizzato alla prescrizione dei NAO (paziente complesso)] --> B[Letture esame e valutazione del paziente] B --> C[Notifica valori INR a rischio al paziente e correzione della terapia] C --> D[Valutazione invio a PS (Solo in caso di emorragie maggiori)] D --> E[Programmazione follow up] </pre>	<p>Vedi Tabella Attività «Gestione dei parametri fuori range terapeutico e di allarme clinico dell'esame INR» e Tabella 6 "Valori di alerting per esame INR e comportamento consigliato per il medico curante".</p>

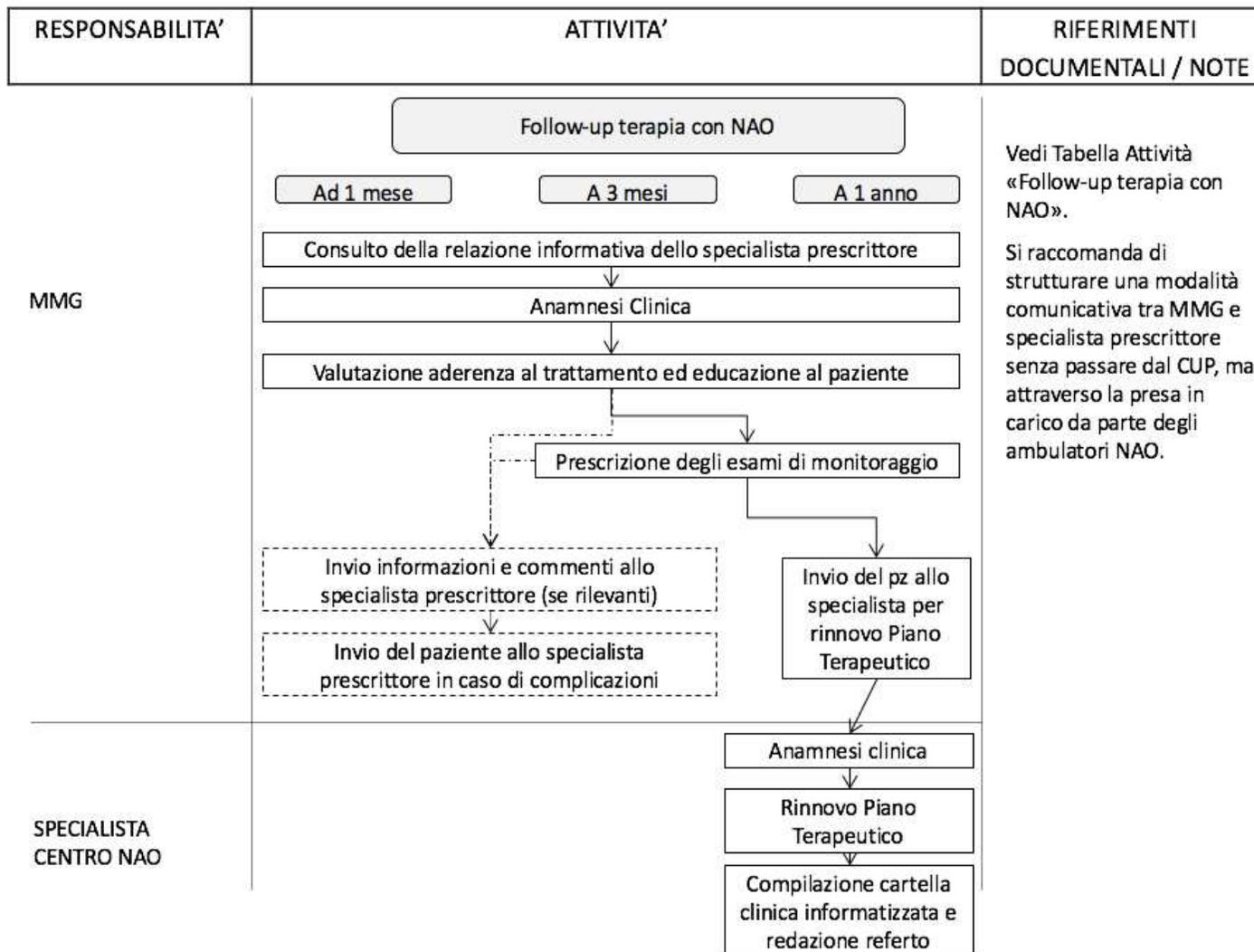
Flowchart 2/g - Gestione complicanze della terapia con AVK – complicanze emorragiche

RESPONSABILITA'	ATTIVITA'	RIFERIMENTI DOCUMENTALI / NOTE
MMG / SPECIALISTA CENTRO NAO	<div style="text-align: center;"> <p>Emorragie minori</p> <p>Indagine clinica delle possibili cause di emorragie</p> <p>↓</p> <p>Correzione della terapia</p> </div>	<p>Vedi Tabella Attività «Gestione complicanze emorragiche» e Tabelle 6 “Valori di alerting per esame INR e comportamento consigliato per il medico curante” e 7 “Dosaggi di CCP per reverse emostatico in caso di emorragie maggiori”.</p>
SPECIALISTA CENTRO NAO	<div style="text-align: center;"> <p>Emorragie maggiori o chirurgia d'urgenza</p> <p>Sospensione terapia</p> <p>↓</p> <p>Infusione di concentrati del complesso protrombinico (CCP)</p> <p>↓</p> <p>Controllo INR</p> <p>Se INR >1,5</p> <p>→</p> </div>	
SPECIALISTA CENTRO NAO	<div style="text-align: center;"> <p>Emorragie endocraniche confermate da TAC/RM</p> <p>Sospensione terapia</p> <p>↓</p> <p>Infusione di concentrati del complesso protrombinico (CCP)</p> <p>↓</p> <p>Infusione di Vitamina K</p> <p>↓</p> <p>Controllo INR</p> <p>↓</p> <p>Completamento reverse</p> </div>	

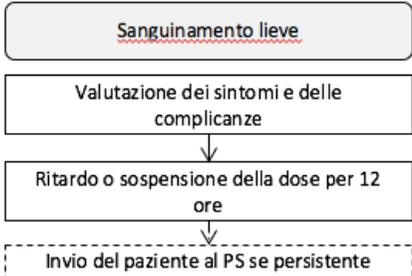
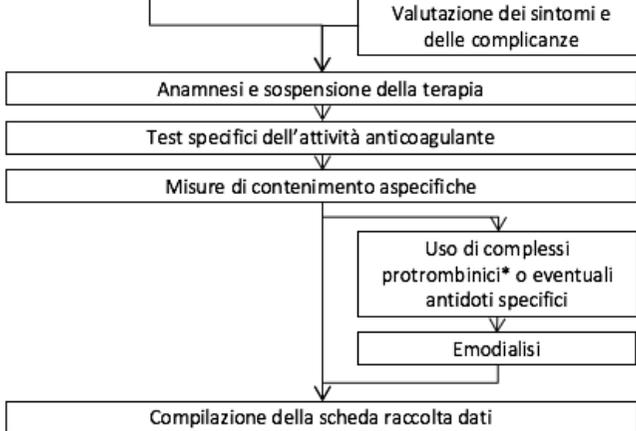
Flowchart 3/a - Inizio Terapia con NAO

RESPONSABILITA'	ATTIVITA'	RIFERIMENTI DOCUMENTALI / NOTE
MMG	<div style="text-align: center;"> <div style="border: 1px solid black; border-radius: 10px; padding: 5px; width: fit-content; margin: 0 auto 10px auto;">Inizio terapia con NAO</div> <div style="border: 1px solid black; padding: 5px; width: fit-content; margin: 0 auto 5px auto;">Colloquio ed educazione del paziente</div> <p style="text-align: center;">↓</p> <div style="border: 1px solid black; padding: 5px; width: fit-content; margin: 0 auto 5px auto;">Invio del paziente allo specialista prescrittore</div> <p style="text-align: center;">↓</p> <div style="border: 1px solid black; padding: 5px; width: fit-content; margin: 0 auto 5px auto;">Compilazione scheda informativa per il prescrittore NAO</div> </div>	<p>Vedi Tabella Attività «Inizio terapia con NAO».</p> <p>Vedi Allegato 6 «Scheda informativa per il medico prescrittore NAO».</p> <p>Vedi allegato 7 «Card per il paziente in trattamento NAO».</p>
SPECIALISTA CENTRO NAO	<div style="text-align: center;"> <div style="border: 1px solid black; padding: 5px; width: fit-content; margin: 0 auto 5px auto;">Anamnesi clinica</div> <p style="text-align: center;">↓</p> <div style="border: 1px solid black; padding: 5px; width: fit-content; margin: 0 auto 5px auto;">Valutazione dei test ematochimici ed emocoagulativi</div> <p style="text-align: center;">↓</p> <div style="border: 1px solid black; padding: 5px; width: fit-content; margin: 0 auto 5px auto;">Scelta del trattamento antitrombotico</div> <p style="text-align: center;">↓</p> <div style="border: 1px solid black; padding: 5px; width: fit-content; margin: 0 auto 5px auto;">Informazione ed educazione del paziente</div> <p style="text-align: center;">↓</p> <div style="border: 1px solid black; padding: 5px; width: fit-content; margin: 0 auto 5px auto;">Compilazione del piano terapeutico</div> <p style="text-align: center;">↓</p> <div style="border: 1px solid black; padding: 5px; width: fit-content; margin: 0 auto 5px auto;">Compilazione cartella clinica informatizzata e referto</div> <p style="text-align: center;">↓</p> <div style="border: 1px solid black; padding: 5px; width: fit-content; margin: 0 auto 5px auto;">Consegna card del paziente in NAO</div> </div>	<ul style="list-style-type: none"> •Si raccomanda di creare un coordinamento con i CUP aziendali per prenotare la visita solo con lo specialista prescrittore NAO. •Si propone che l'invio allo specialista avvenga mediante l'utilizzo di una scheda informativa standard, in accordo ai criteri AIFA.

Flowchart 3/b – Monitoraggio del paziente in trattamento con NAO



Flowchart 3/c - Gestione complicanze della terapia con NAO

RESPONSABILITA'	ATTIVITA'	RIFERIMENTI DOCUMENTALI / NOTE
MMG	 <pre> graph TD A[Sanguinamento lieve] --> B[Valutazione dei sintomi e delle complicanze] B --> C[Ritardo o sospensione della dose per 12 ore] C --> D[Invio del paziente al PS se persistente] </pre>	<p>Vedi Tabella Attività «Gestione delle complicanze emorragiche e della chirurgia d'urgenza terapia NAO».</p> <p>Vedi Allegato 8 «Scheda di raccolta dati sulle complicanze emorragiche in corso di NAO».</p>
MMG	 <pre> graph TD A[Sanguinamento moderato] --> B[Valutazione dei sintomi e delle complicanze] C[Sanguinamento maggiore] --> B </pre>	
SPECIALISTA PS	 <pre> graph TD A[Valutazione dei sintomi e delle complicanze] --> B[Anamnesi e sospensione della terapia] B --> C[Test specifici dell'attività anti-coagulante] C --> D[Misure di contenimento aspecifiche] D --> E[Uso di complessi protrombinici* o eventuali antidoti specifici] E --> F[Emodialisi] F --> G[Compilazione della scheda raccolta dati] </pre>	<p>*Tale impiego si configura come off-label e, pertanto, andrà effettuato nel rispetto della normativa in vigore in materia (Decreto 146/2014).</p>

Il percorso del paziente con Fibrillazione Atriale Non-Valvolare (FANV): fasi e attori coinvolti

ATTIVITA': Indirizzo alla Terapia Anticoagulante					
CHI	AZIONE	DESCRIZIONE	FREQUENZA	QUANDO	NOTE
MMG	Valutazione paziente e conferma diagnosi	Valuta il paziente e prescrive un ECG con visita cardiologica per confermare la diagnosi di FANV.	Singola	Alla presenza di un sospetto diagnostico di FA	Nice 2014
	Esclusione di controindicazioni assolute o relative alla terapia	Propone al paziente di eseguire e valuta i seguenti esami diagnostici per escludere controindicazioni alla terapia: <ul style="list-style-type: none"> - Coagulopatia emorragica: screening coagulativo di base (PT, PTT, Fibrinogeno). - Funzionalità renale: eGFR - Anemia: esame emocromocitometrico - Deficit di funzionalità epatica: ALT , gamma-GT, - Gravidanza: test per tutte le donne in età fertile. 		In presenza dei profili di rischio identificati (anemia, deficit di funzionalità epatica)	
	Valutazione del rischio trombotico e emorragico	Assegna CHA2DS2-VASc e HAS BLED score. (Si vedano Tabelle 4 e 5).	Annuale	Alla prima valutazione e alla rivalutazione periodica annuale	Nice 2014
SPECIALISTA CARDIOLOGO	Conferma di diagnosi e indirizzo terapeutico, e compilazione esenzione al ticket per patologia	Diagnostica la FANV e indirizza al trattamento più adeguato considerando: <ul style="list-style-type: none"> a) le condizioni cliniche del paziente b) il contesto socio familiare e l'offerta dei servizi locali c) la non preclusione ad intraprendere un trattamento con AVK per un periodo di 6 mesi, dopo il quale può essere valutato l'eventuale passaggio ai NAO qualora la qualità della terapia dovesse risultare insoddisfacente (cfr "Linee di Indirizzo per l'impiego dei nuovi anticoagulanti orali (NAO) nella Regione Veneto") 			

ATTIVITA': Inizio terapia con AVK					
CHI	AZIONE	DESCRIZIONE	FREQUENZA	QUANDO	NOTE
MMG	Colloquio ed educazione del paziente	<p>Informa il paziente e/o il caregiver su:</p> <ul style="list-style-type: none"> - importanza di una compliance appropriata; - variabilità della dose del farmaco; - importanza e finalità del controllo periodico dell'esame PT; - rischi connessi alla terapia, distinguendo da emorragie minori ed emorragie maggiori che richiedono l'intervento del medico. 		Inizio terapia ed eventuale rivalutazione del trattamento	
	Definizione della terapia e consegna scheda con dosaggio	Definisce la dose di carico e consegna al paziente lo schema terapeutico giornaliero cartaceo.			Rilevanza della consegna della scheda terapeutica a tutti i pazienti. Si raccomanda il non utilizzo delle EBPM all'inizio della terapia anticoagulante (cfr LG ESC 2012). Si veda Allegato 3.
	Prescrizione esame PT e indirizzo alla forma di monitoraggio più adeguata per profilo paziente	<p>Definisce uno schema di monitoraggio indicando un periodo massimo da non superare entro cui effettuare i successivi esami del PT (massimo 6 settimane per pazienti stabilizzati).</p> <p>Sulla base delle condizioni cliniche e socio-ambientali del paziente, lo indirizza alla forma più appropriata di monitoraggio (domiciliare o territoriale c/o punti prelievo periferici o ospedalieri, MDGI, laboratori analisi convenzionati).</p> <p>Compila l'impegnativa per gli esami PT e illustra al paziente le modalità di ricevimento della risposta.</p>			Si veda il paragrafo "Criteri di accesso al prelievo domiciliare"

	Richiesta prelievo domiciliare	Compila la richiesta di prelievo domiciliare per l'assistito da inviare al distretto. Informa il paziente sulle modalità con cui il prelievo verrà effettuato.		Quando il paziente soddisfa i criteri di accesso al prelievo domiciliare.	Si veda paragrafo "Criteri di accesso al prelievo domiciliare"
INFERMIERE	Consegna card TAO e guida alla terapia	Stampa e consegna al paziente una card (da conservare tra i documenti personali) che indica l'uso di anticoagulanti orali. Stampa al paziente una scheda contenente le principali indicazioni relative a: <ul style="list-style-type: none"> - modalità di assunzione dei farmaci; - interazioni con altri farmaci; - sanguinamenti; - dieta; - numeri di emergenza. 			Si veda: <ul style="list-style-type: none"> - Allegato 4- Scheda per il paziente che utilizza anticoagulanti orali (AVK) - Allegato 5 - Card per il paziente in trattamento anticoagulante orale con AVK
	Consegna Vademecum del paziente	Consegna al paziente il libretto educativo appositamente preparato e distribuito dall'AIFA e dalla FCSA " <i>Vademecum del Paziente Anticoagulato</i> " con il consiglio di leggerlo a domicilio e di chiedere spiegazioni in occasione del successivo controllo in caso di dubbi o difficoltà di comprensione.			

Criteri di accesso al prelievo domiciliare

Il prelievo domiciliare per il monitoraggio dell'INR, quando non inserito in una presa in carico domiciliare più complessa, può essere considerato una risposta prestazionale, professionalmente qualificata, ad un bisogno puntuale di tipo infermieristico che, anche qualora si ripeta nel tempo, non presupponga la presa in carico del paziente, né una valutazione multidimensionale e l'individuazione di un piano di cura multidisciplinare. E' richiesto dal medico, responsabile del processo di cura del paziente ed è volto a soddisfare un bisogno sanitario semplice **nei casi in cui il paziente presenti limitazioni funzionali che rendono impossibile l'accesso ai servizi ambulatoriali.** (Ministero della Salute, 2006).

ATTIVITA': Monitoraggio terapia con AVK – Modello Domiciliare					
CHI	AZIONE	DESCRIZIONE	FREQUENZA	QUANDO	NOTE
Opzione 1. Prelievo tradizionale					
INFERMIERE	Prelievo domiciliare	<p>Si reca, secondo la data e i tempi concordati con il paziente, presso il domicilio dell'assistito per effettuare il prelievo venoso.</p> <p>Accetta l'impegnativa del medico e comunica il codice per lo scarico del risultato dell'esame via internet.</p> <p>Effettua il prelievo "Tradizionale" secondo gli standard di sicurezza stabiliti dalla ULSS.</p> <p>Ha un breve colloquio con il paziente durante il quale cerca di rilevare, e quindi segnalare al MMG, variazioni nell'assunzione del farmaco, comparsa di malattie, inserimento nuovi farmaci o cambio delle terapie croniche, cambio di abitudini alimentari, comparsa di complicanze emorragiche, future visite o interventi.</p>			Si raccomanda l'adozione di uno strumento per la registrazione delle informazioni raccolte dall'accertamento infermieristico.
	Trasporto campione	Trasporta il campione presso il laboratorio di analisi identificato dalla ULSS per l'esame del prelievo venoso.			L'ULSS gestisce l'ottimizzazione del servizio centralizzato per la raccolta dei campioni

MEDICINA DI LABORATORIO	Fase preanalitica, analitica e postanalitica	<p>Fase preanalitica (check- in, controllo campione, centrifugazione): tecnico laboratorio biomedico.</p> <p>Fase analitica (Controllo Qualità, Esecuzione analitica): tecnico laboratorio biomedico.</p> <p>Validazione clinica: dirigente.</p> <p>Fase postanalitica (firma referto): dirigente. Comunica i risultati di allarme (INR > 5) al medico richiedente.</p> <p>La firma digitale genera un referto PDF scaricabile immediatamente. In alcune ULSS si genera anche il formato CDA2 inviato direttamente nella cartella del MMG.</p>			Lo scarico dei referti da parte del MMG è previsto secondo le tempistiche del progetto "Fascicolo Sanitario Elettronico Regionale".
Opzione 2. Prelievo con Coagulometro Portatile					
INFERMIERE	Prelievo domiciliare	<p>Si reca, secondo la data e i tempi concordati con il paziente, presso il domicilio dell'assistito per effettuare il prelievo.</p> <p>Accetta l'impegnativa del medico ed effettua il prelievo e la lettura del campione mediante l'utilizzo del coagulometro portatile.</p> <p>Ha un breve colloquio con il paziente durante il quale cerca di rilevare, e quindi segnalare al MMG, variazioni nell'assunzione del farmaco, comparsa di malattie, inserimento nuovi farmaci o cambio delle terapie croniche, cambio di abitudini alimentari, comparsa di complicanze emorragiche, future visite o interventi.</p>			<p>L'ULSS /Medicina di Laboratorio stabilisce e garantisce gli standard per la governance del processo con coagulometri: il prelievo, il Controllo di Qualità e l'allineamento con gli analizzatori del laboratorio di riferimento.</p> <p>Il coagulometro portatile deve essere "on line" con il laboratorio, in modo da tracciare le prestazioni e inserirle nel fascicolo del paziente.</p> <p>Si raccomanda l'adozione di uno strumento per la registrazione delle</p>

					informazioni raccolte dall'accertamento infermieristico.
Per entrambe le opzioni					
MMG	Lettura esame e aggiustamento della terapia	Scarica i risultati dell'esame INR nella cartella del proprio assistito. Calcola il TTR ad ogni visita tramite un sistema esperto validato (calcolo TTR escludendo le misure relative alle prime 6 settimane di terapia, Nice 2014). In caso di parametri fuori range, indaga eventuali emorragie e rivaluta la posologia calcolandola con strumenti di supporto validati. Trasferisce al paziente e/o al caregiver il promemoria cartaceo contenente il risultato dell'esame, lo schema terapeutico giornaliero e la data entro la quale deve essere effettuato il controllo successivo.			Lo scarico dei referti da parte del MMG è previsto secondo le tempistiche del progetto "Fascicolo Sanitario Elettronico Regionale". E' prevista l'adozione di sistemi esperti validati a livello regionale.

ATTIVITA': Monitoraggio terapia con AVK – Modello Territoriale					
CHI	AZIONE	DESCRIZIONE	FREQUENZA	QUANDO	NOTE
PAZIENTE	Accettazione	Si reca munito dell'impegnativa e della tessera sanitaria presso il laboratorio di analisi, punto di prelievo, UTAP/MDGI per effettuare l'esame dell'INR come concordato con il proprio MMG.			
Opzione 1. Prelievo tradizionale					
INFERMIERE	Prelievo al paziente	Effettua il prelievo venoso al paziente e invia il campione al laboratorio analisi.			
MEDICINA DI LABORATORIO	Fase preanalitica, analitica e postanalitica	Fase preanalitica (check- in, controllo campione, centrifugazione): tecnico laboratorio biomedico Fase analitica (Controllo Qualità, Esecuzione analitica): tecnico			Lo scarico dei referti da parte del MMG è previsto secondo le

		<p>laboratorio biomedico. Validazione clinica: dirigente. Fase postanalitica (firma referto): dirigente. Comunica i risultati di allarme (INR > 5) al medico richiedente. La firma digitale genera un referto PDF scaricabile immediatamente. In alcune ULSS si genera anche il formato CDA2 inviato direttamente nella cartella del MMG.</p>			<p>tempistiche del progetto “Fascicolo Sanitario Elettronico Regionale”</p>
<p>Opzione 2. Prelievo con Coagulometro Portatile c/o UTAP/MDGI</p>					
<p>INFERMIERE</p>	<p>Prelievo al paziente e lettura del dato con coagulometro portatile</p>	<p>Accetta l’impegnativa del medico ed effettua il prelievo e la lettura del campione mediante l’utilizzo del coagulometro portatile e inserisce il risultato nella cartella informatizzata del paziente. Ha un breve colloquio con il paziente durante il quale cerca di rilevare, e quindi segnalare al MMG, variazioni nell’assunzione del farmaco, comparsa di malattie, inserimento nuovi farmaci o cambio delle terapie croniche, cambio di abitudini alimentari, comparsa di complicanze emorragiche, future visite o interventi.</p>			<p>L’ULSS /Medicina di Laboratorio stabilisce e garantisce gli standard per la governance del processo con coagulometri: il prelievo, il Controllo di Qualità e l’allineamento con gli analizzatori del laboratorio di riferimento. Il coagulometro portatile deve essere “on line” con il laboratorio, in modo da tracciare le prestazioni e inserirle nel fascicolo del paziente. Si raccomanda l’adozione di uno strumento per la registrazione delle informazioni raccolte dall’accertamento infermieristico.</p>

Per entrambe le opzioni					
MMG	Lettura esame e aggiustamento della terapia	<p>Scarica e prende visione dei risultati dell'esame INR nella cartella del proprio assistito.</p> <p>Calcola il TTR ad ogni visita tramite un sistema esperto validato (calcolo TTR escludendo le misure relative alle prime 6 settimane di terapia, Nice 2014).</p> <p>In caso di parametri fuori range, indaga eventuali emorragie e rivaluta la posologia calcolandola con strumenti di supporto validati.</p> <p>Trasferisce al paziente il promemoria cartaceo contenente il risultato dell'esame, lo schema terapeutico giornaliero e la data entro la quale deve essere effettuato il controllo successivo.</p>			Lo scarico dei referti da parte del MMG è previsto secondo le tempistiche del progetto "Fascicolo Sanitario Elettronico Regionale". E' prevista l'adozione di sistemi esperti validati a livello regionale.

ATTIVITA': Monitoraggio terapia con AVK – Centro autorizzato alla prescrizione dei NAO – Da riservare ai pazienti complessi					
CHI	AZIONE	DESCRIZIONE	FREQUENZA	QUANDO	NOTE
MMG	Indirizzo del paziente complesso al Centro autorizzato alla prescrizione dei NAO	Indirizza il paziente complesso ad un Centro autorizzato alla prescrizione dei NAO per una consulenza o per la presa in carico temporanea, fino al rientro nella norma della condizione clinica.		Quando il paziente soddisfa i criteri per l'accesso al Centro autorizzato alla prescrizione dei NAO.	Si veda il paragrafo "Criteri di indirizzo Centro autorizzato alla prescrizione dei NAO".
SPECIALISTA DEL CENTRO AUTORIZZATO ALLA PRESCRIZIONE DEI NAO	Presa in carico temporanea del paziente / Consulenza	<p>Raccoglie la documentazione clinica fornita dal paziente e compila la cartella informatizzata.</p> <p>Con l'ausilio di un sistema informatizzato prescrive la dose di farmaco e consegna la scheda con il dosaggio giornaliero al paziente.</p> <p>Invia al personale amministrativo la richiesta per l'esame PT (in caso di presa in carico temporanea).</p>			

PERSONALE AMMINISTRATIVO DEL CENTRO AUTORIZZATO ALLA PRESCRIZIONE DEI NAO	Registrazione del paziente	Consegna ai pazienti richiedenti il modulo per la richiesta di invio degli esami via mail o fax e il questionario in cui annotare eventuali modifiche alle terapie croniche o assunzione di terapie occasionali, modifica di abitudini alimentari, comparsa di malattie che avvengono nel periodo tra 2 controlli.	Singola	Prima visita presso il centro in caso di presa in carico temporanea	
	Accettazione pazienti	Esegue l'accettazione dei pazienti i cui controlli sono prenotati per la giornata. Ritira e consegna al medico i questionari compilati dai pazienti che desiderano ricevere il risultato dell'esame via mail o fax.	Secondo lo schema di monitoraggio del paziente (entro massimo 6 settimane)	Ogni prelievo. In caso di presa in carico temporanea.	
INFERMIERE DEL CENTRO AUTORIZZATO ALLA PRESCRIZIONE DEI NAO	Prelievo	Effettua il prelievo venoso al paziente.	Secondo lo schema di monitoraggio del paziente (entro massimo 6 settimane)	Ogni prelievo. In caso di presa in carico temporanea.	Per le indicazioni relative alle modalità di prelievo si rimanda ai protocolli interni aziendali.
SPECIALISTA DEL CENTRO AUTORIZZATO ALLA PRESCRIZIONE DEI NAO	Lettura esami, definizione e aggiustamento della terapia	Scarica e firma i risultati degli esami PT inviati dal laboratorio di analisi. Si assicura che i risultati dell'esame vengano registrati nella cartella clinica del paziente. Definisce attraverso un software gestionale contenente il risultato dell'esame, lo schema terapeutico giornaliero e la data del controllo successivo (calcolo TTR).	Secondo lo schema di monitoraggio del paziente (entro massimo 6 settimane)	Ogni prelievo. In caso di presa in carico temporanea.	
	Colloquio, prescrizione dosaggio e prossimo prelievo o invio via mail/fax del risultato al paziente.	Breve colloquio con il paziente in cui comunica il risultato e riceve dal paziente eventuali informazioni su situazioni quali la comparsa di malattie, inserimento nuovi farmaci o cambio delle terapie croniche, cambio di abitudini alimentari, comparsa di complicanze emorragiche, future visite o interventi. Le informazioni ricevute devono essere inserite nella cartella del paziente attraverso il programma gestionale del centro. Firma e consegna al paziente il referto cartaceo dell'esame, lo schema terapeutico giornaliero e la data del controllo successivo. Oppure	Secondo lo schema di monitoraggio del paziente (entro massimo 6 settimane)	Ogni prelievo. In caso di presa in carico temporanea.	

		Si assicura che il risultato dell'esame, unitamente allo schema terapeutico giornaliero e alla data del controllo successivo, venga inviato al paziente via mail/fax.			
	Rinvio del paziente al MMG	Indirizza il paziente al MMG per la prosecuzione della terapia.		A normalizzazione della condizione clinica	Si veda il paragrafo "Criteri di indirizzo Centro autorizzato alla prescrizione dei NAO".

Criteri di Indirizzo Centro autorizzato alla prescrizione dei NAO

Dall'esperienza regionale maturata si individua l'integrazione tra l'attività delle cure primarie e quella dei centri specialistici come il modello assistenziale maggiormente in grado di garantire efficacia e sicurezza per il paziente.

Si raccomanda il coinvolgimento degli specialisti operanti all'interno dei Centri autorizzati alla prescrizione dei NAO esclusivamente nella gestione dei pazienti più complessi, tramite consulenza e/o presa in carico temporanea.

E' altresì importante, al fine di poter garantire un adeguato/tempestivo accesso alla consulenza specialistica per i casi più complessi, che i pazienti seguiti dai Centri specialistici vengano ripresi in carico dal MMG per la prosecuzione della terapia una volta che la condizione clinica sia rientrata nella norma.

Condizioni di complessità possono riguardare:

- Pazienti candidati e sottoposti ad ablazione chirurgica o conversione elettrica;
- Pazienti sottoposti a interventi di cardiocirurgia e protesi valvolari;
- Pazienti in concomitante terapia antiaggregante (DAPT);
- Pazienti con funzionalità renale intermedia;
- Pazienti con valori estremi di peso corporeo;
- Pazienti con età estreme (giovani adulti fino a 45 anni e grandi anziani over 85 anni);
- Tutte le altre situazioni nelle quali la gestione della TAO è difficoltosa per il MMG.

ATTIVITA': Gestione dei parametri fuori range terapeutico e di allarme clinico dell'esame INR					
Nota: Si raccomanda che l'Azienda Sanitaria strutturi un preciso protocollo che assicuri l'informazione al MMG del valore fuori range a rischio.					
CHI	AZIONE	DESCRIZIONE	FREQUENZA	QUANDO	NOTE
Monitoraggio domiciliare e territoriale con coagulometro portatile					
INFERMIERE	Lettura esame, notifica al MMG valori INR fuori range terapeutico e allarme clinico INR > 5 e informa il paziente	Alla lettura del risultato dell'esame informa il paziente e/o il caregiver del valore fuori range terapeutico e/o allarme clinico (INR > 5). Avverte telefonicamente il MMG del risultato dell'INR fuori range terapeutico e/o allarme clinico (INR > 5).	All'occorrenza	In caso di valori esami INR fuori range terapeutico o allarme clinico (così come definiti nella Tabella 6).	Se INR > 5 (Allarme Clinico) confermare il referto del coagulometro con un prelievo tradizionale.
Monitoraggio domiciliare e territoriale con prelievo tradizionale					
MEDICINA DI LABORATORIO	Fase postanalitica e notifica al MMG valori fuori range e allarme clinico INR > 5	Fase postanalitica (firma referto): dirigente. Comunica i risultati di allarme (INR > 5) al medico richiedente. La firma digitale genera un referto PDF scaricabile immediatamente. In alcune ULSS si genera anche il formato CDA2 inviato direttamente nella cartella del MMG.			Lo scarico dei referti da parte del MMG è previsto secondo le tempistiche del progetto "Fascicolo Sanitario Elettronico Regionale"
Per entrambe le opzioni di monitoraggio domiciliare e territoriale					
MMG	Valutazione paziente e correzione della terapia.	Valuta eventuali eccezioni che rendano non necessario attivare il meccanismo di alerting (es. programmati eventi chirurgici, manovre invasive). Modifica la terapia con AVK o, in caso di valori più elevati, prescrive la somministrazione di Vitamina K secondo lo schema della Tabella 6 e ne informa il paziente e/o caregiver per assicurarsi la sua piena consapevolezza della criticità da gestire.	All'occorrenza		In caso di comunicazione telefonica si suggerisce di prevedere una procedura di verifica dell'identità dell'interlocutore e della tracciabilità della comunicazione.
	Valutazione invio a PS	Valuta l'opportunità di inviare il paziente al Pronto Soccorso.	All'occorrenza	In caso di emorragie maggiori.	

	Programmazione follow up	Programma la data del monitoraggio successivo secondo lo schema della Tabella 6.	All'occorrenza		
Monitoraggio presso Centro autorizzato alla prescrizione dei NAO					
SPECIALISTA	Lettura esame e valutazione del paziente.	Legge gli esami, redige e firma il referto. Conferma valore esame a rischio. Valuta eventuali eccezioni che rendano non necessario attivare il meccanismo di alerting (es. programmati eventi chirurgici, manovre invasive).		In caso di valori esami INR fuori range. Così come definiti nella Tab. 6.	
	Notifica valori INR a rischio e correzione della terapia.	Convoca il paziente per la visita durante la quale modifica la terapia con AVK o, in caso di valori più elevati, prescrive la somministrazione di Vitamina K secondo lo schema della Tabella 6.	All'occorrenza		
	Valutazione invio a PS	Valuta l'opportunità di inviare il paziente al Pronto Soccorso.	All'occorrenza	In caso di emorragie maggiori.	
	Programmazione follow up	Programma la data del monitoraggio successivo secondo lo schema della Tabella 6.	All'occorrenza		

ATTIVITÀ: Gestione complicanze emorragiche					
CHI	AZIONE	DESCRIZIONE	FREQUENZA	QUANDO	NOTE
Emorragie Minori					
MMG/ SPECIALISTA DEL CENTRO AUTORIZZATO ALLA PRESCRIZIONE DEI NAO	Indagine clinica delle possibili cause di emorragie	Ricerca le possibili cause locali di emorragie e mantiene l'INR in range; lo riduce solo quando indicato dalla situazione clinica.		In caso di emorragia minore senza eccessiva anticoagulazione (es. ematomi muscolari, epistassi di entità medio grave, emoftoe, macroematuria).	
	Correzione della terapia	Riporta l'INR al target terapeutico mediante gli interventi elencati nella Tabella 6.		In caso di emorragia minore con eccessiva	

				anticoagulazione.	
Emorragie Maggiori o chirurgia d'urgenza (con o senza emorragia associata)					
SPECIALISTA DEL CENTRO AUTORIZZATO ALLA PRESCRIZIONE DEI NAO	Sospensione terapia	Sospende la terapia con AVK.			
	Infusione di concentrati del complesso protrombinico (CCP)	Infonde al paziente CCP secondo lo schema della tabella 7.		Valutando la situazione clinica del paziente, caso per caso.	
	Controllo INR	Controlla l'INR del paziente.		Dopo 5-10 minuti dalla fine dell'infusione.	
	Infusione di CCP	Infonde al paziente CCP al dosaggio corrispondente all'INR residuo secondo lo schema della tabella 7.		Se INR > 1,5	
Emorragia endocranica confermata da TAC o RM					
SPECIALISTA DEL CENTRO AUTORIZZATO ALLA PRESCRIZIONE DEI NAO	Sospensione terapia	Sospende la terapia con AVK.			
	Infusione di CCP	Infonde immediatamente al paziente 20 UI/Kg di CCP.			
	Infusione di Vitamina K	Infonde al paziente 10 mg di vitamina K e.v. diluita in 100 ml di soluzione fisiologica			
	Controllo INR	Controlla l'INR del paziente.			
	Completamento reverse	Completa il reverse fino ad ottenere un INR < 1,5 infondendo al paziente CCP secondo lo schema della tabella 7.			

Tabella 6 - Valori di alerting per esame INR e comportamento consigliato per il medico curante.

INR	COMPORTAMENTO CONSIGLIATO	CONTROLLO INR
<1,5	Aumentare del 5-10% la dose settimanale	Entro 4-8 giorni
3,0 -5,0 (fuori range terapeutico) e assenza di emorragia o presenza di emorragie minori	Ridurre la dose del 1° giorno (dal 50% fino alla sospensione in relazione al rischio emorragico); continuare con dose ridotta del 10–20%.	Entro 7 giorni
5,0-6,0 (Allarme Clinico) e assenza di emorragia o presenza di emorragie minori	Sospendere gli AVK per un giorno e continuare con dose ridotta del 10–20%..	Entro 4- 7 giorni
6,0-8,0 (Allarme Clinico) e assenza di emorragia o presenza di emorragie minori	Sospendere gli AVK per un giorno; somministrare 2 mg di vitamina K per os; riprendere la terapia il giorno dopo o comunque non appena possibile con dose ridotta del 10–20%.	Giorno Seguente
>8 (Allarme Clinico) e assenza di emorragia o presenza di emorragie minori	Sospendere gli AVK per un giorno; somministrare 3-5 mg di vitamina K per os; riprendere la terapia il giorno dopo o comunque non appena possibile con dose ridotta del 10–20%.	Giorno Seguente

Fonte: Elaborazione da (FCSA, 2014).

Tabella 7 - Dosaggi di CCP per reverse emostatico in caso di emorragie maggiori

INR	UI/kg
<2	20
2,1 – 3,9	30
4,0 – 5,9	40
>6	50

Fonte: (FCSA, 2014).

ATTIVITÀ: <u>Paziente già in AVK</u> Rivalutazione della terapia anticoagulante orale					
CHI	AZIONE	DESCRIZIONE	FREQUENZA	QUANDO	NOTE
MMG	Rivalutazione terapia	Rivaluta la terapia con AVK dopo 6 mesi (come stabilito dalle “Linee di Indirizzo per l’impiego dei nuovi anticoagulanti orali (NAO) nella Regione Veneto”) e, in caso di paziente instabile , lo indirizza al Centro autorizzato alla prescrizione dei NAO per valutazione dell’eventuale passaggio a NAO.	Ogni 6 mesi		<p>L’instabilità va valutata dopo 6 mesi di terapia (nelle prime 6 settimane non si considera l’instabilità) sul TTR.</p> <p>Il paziente con FANV si può considerare instabile quando sia in TAO con AVK da almeno 6 mesi e presenti nei 3-6 mesi precedenti:</p> <p>a) 2 valori di INR > 5 o 1 valore > 8; b) 2 valori INR < 1.5; c) TTR < 65%.</p> <p>Nella caso della FANV, i pazienti “instabili” trovano indicazione per i NAO.</p>

ATTIVITA’: Inizio terapia con NAO					
CHI	AZIONE	DESCRIZIONE	FREQUENZA	QUANDO	NOTE
MMG	Colloquio ed educazione del paziente	Sensibilizza il paziente (e se rilevante e possibile il caregiver) sui rischi della patologia e l’importanza della compliance per una profilassi efficace.	Ad ogni accesso	Ad ogni contatto	
	Invio il paziente allo specialista prescrittore	Propone allo specialista i pazienti da valutare per la terapia con NAO, così come stabilito dalla “Linee di Indirizzo per l’impiego dei nuovi anticoagulanti orali (NAO) nella Regione Veneto”. Richiede una visita specialistica, indicando “ <i>valutazione al trattamento con NAO</i> ”.	Singola	Indirizzo terapia NAO	Si raccomanda di creare un coordinamento con i CUP aziendali per prenotare la visita solo con lo specialista prescrittore NAO. Si propone che l’invio

					allo specialista avvenga mediante l'utilizzo di una scheda informativa standard, in accordo ai criteri AIFA. Allegato 6 - Scheda informativa per il medico prescrittore NAO (Decreto n. 146/2014 e n. 233/2015).
	Compilazione scheda informativa per il prescrittore NAO	Compila la scheda informativa con i risultati dei seguenti esami relativi agli ultimi 6 mesi: <ul style="list-style-type: none"> - emocromo; - creatinina con calcolo eGFR*; - ALT*; - TTR (se già in trattamento con AVK); - numero esami fuori range terapeutico INR < 2 e INR > 4 (se già in trattamento con AVK); - HAS BLED e CHA2DS2-VASc SCORE assegnato durante la visita. 	Singola	Indirizzo terapia NAO	*Progetto regionale ERMETE.
CENTRO AUTORIZZATO ALLA PRESCRIZIONE DEI NAO	Anamnesi clinica	Valuta le condizioni di salute del paziente, le patologie concomitanti e i trattamenti in corso e le registra sul supporto informatico dedicato		Prima visita e al rinnovo del piano terapeutico	
	Valutazione dei test ematochimici ed emocoagulativi	Valuta i test per verificare controindicazioni o precauzioni al trattamento con NAO: <ul style="list-style-type: none"> - Emocromo; - funzionalità renale: creatinina con eGFR* - ALT*; - emocoagulazione (PT, aPTT, Fibrinogeno) 		Prima visita e al rinnovo del piano terapeutico	*Progetto regionale ERMETE. Per valutazione della funzionalità renale consigliata creatinina. Consigliata azotemia, associata alla creatinina, nei casi di insufficienza renale e nella valutazione dello stato di idratazione.

Scelta del trattamento antitrombotico	Rivaluta l'opportunità di un trattamento con NAO rispetto AVK e sceglie la terapia, in funzione delle condizioni cliniche del paziente e del contesto socio-ambientale		Prima visita e al rinnovo del piano terapeutico	
Informazione ed educazione del paziente	Spiega al paziente e al caregiver: <ul style="list-style-type: none"> - caratteristiche farmaci NAO; - modalità di assunzione; - conseguenze della mancata assunzione; - rischi di interazione con altri farmaci. 		Prima visita e al rinnovo del piano terapeutico	
Compilazione del piano terapeutico	Compila il piano terapeutico online di AIFA, che definisce i criteri di eleggibilità dei pazienti candidabili al trattamento NAO e raccoglie i dati di esito clinico.		Prima visita e al rinnovo del piano terapeutico	Ruolo fondamentale dello specialista prescrittore, che compila direttamente il piano terapeutico
Compilazione cartella clinica informatizzata e referto	Compila la nota per MMG, prescrive la terapia e la successiva visita alla scadenza del piano terapeutico.		Prima visita e al rinnovo del piano terapeutico	Prenotazione tramite CUP per visita con specialista prescrittore (coordinamento con il CUP per prenotazione visita solo con prescrittore)
Consegna card NAO	Consegna al paziente la card con le seguenti informazioni: <ul style="list-style-type: none"> - farmaco prescritto e dosaggio; - data inizio del trattamento; - calendario visite follow up/appuntamenti; - riferimenti logistici per comunicazioni su eventi avversi ed effetti collaterali e/o complicanze maggiori. 		Prima visita e al rinnovo del piano terapeutico	Allegato 7 - Card per il paziente in trattamento NAO (Decreto 146/2014).

CHI	AZIONE	DESCRIZIONE	FREQUENZA	QUANDO	NOTE
Ad 1 mese dall'inizio della terapia					
MMG	Visionare la relazione informativa dello specialista prescrittore	Contiene informazioni sulla struttura da contattare in caso di complicanze maggiori o urgenze		Appena possibile	
	Anamnesi clinica	Valuta le condizioni di salute del paziente. Registra l'insorgenza di nuove condizioni patologiche. Rileva la comparsa di eventi avversi ed effetti collaterali, con particolare rilievo all'eventuale comparsa di eventi emorragici o tromboembolici. Verifica l'assenza di controindicazioni o interazioni con le terapie concomitanti.			
	Valutazione aderenza al trattamento ed educazione al paziente	Controlla che il numero di confezioni prescritte sia sufficiente a fornire le dosi necessarie fino al controllo successivo. Verifica che non sia trascorso un intervallo di tempo superiore alle dosi prescritte dall'ultima prescrizione. In caso di aderenza inadeguata responsabilizza il paziente ad una corretta compliance. Verifica la comprensione delle informazioni e educa il paziente e il caregiver.	Ad ogni visita		
	Invio informazioni e commenti clinici allo specialista prescrittore	Invia informazioni e commenti allo specialista prescrittore.		Se rilevante	Si raccomanda di strutturare una modalità comunicativa tra MMG e specialista prescrittore.
	Invio del paziente allo specialista prescrittore	Invia il paziente allo specialista prescrittore per rivalutare l'appropriatezza della terapia in caso di eventi avversi o complicazioni (es. clearance della creatinina è < 30 ml/min)		In caso di complicazioni	
Ad 3 mesi dall'inizio della terapia					
MMG	Visionare la relazione informativa dello specialista	Contiene informazioni sulla struttura da contattare in caso di complicanze maggiori o urgenze		Se disponibile	

prescrittore				
Anamnesi clinica	<p>Valuta le condizioni di salute del paziente. Registra l'insorgenza di nuove condizioni patologiche. Rileva la comparsa di eventi avversi ed effetti collaterali, con particolare rilievo all'eventuale comparsa di eventi emorragici o tromboembolici. Verifica l'assenza di controindicazioni o interazioni con le terapie concomitanti.</p>			
Valutazione aderenza al trattamento ed educazione al paziente	<p>Controlla che il numero di confezioni prescritte sia sufficiente a fornire le dosi necessarie fino al controllo successivo Verifica che non sia trascorso un intervallo di tempo superiore alle dosi prescritte dall'ultima prescrizione In caso di aderenza inadeguata responsabilizza il paziente ad una corretta compliance. Verifica la comprensione delle informazioni e educa il paziente e il caregiver.</p>	Ad ogni visita		
Prescrizione degli esami di monitoraggio	<p>Prescrive i seguenti esami di laboratorio:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Emocromo; - ALT*; - Creatinina con calcolo eGFR*#; 			<p>*Progetto ERMETE #Generalmente la Medicina di Laboratorio calcola eGFR col formula CKD-EPI come da linee guida KDIGO 2012. Per i NAO, il monitoraggio della funzionalità renale con la formula di Cockcroft-Gault (calcolo automatico in alcuni software di cartella clinica, inserendo peso e altezza del paziente e il valore della creatinina ematica) è</p>

				essenziale specialmente nei pazienti fragili, e soprattutto se in terapia con dabigatran, anche ai fini dell'eventuale necessità di adattamento del dosaggio del farmaco (Decreto 146/2014).	
	Invia informazioni e commenti clinici allo specialista prescrittore	Invia informazioni e commenti allo specialista prescrittore.		Se rilevante	Si raccomanda di strutturare una modalità comunicativa tra MMG e specialista prescrittore.
	Invia del paziente allo specialista prescrittore	Invia il paziente allo specialista prescrittore per rivalutare l'appropriatezza della terapia in caso di eventi avversi/complicazioni (es. clearance della creatinina è < 30 ml/min).		In caso di complicazioni	
Ad 1 anno dall'inizio della terapia¹					
MMG	Visionare la relazione informativa dello specialista prescrittore	Contiene informazioni sulla struttura da contattare in caso di complicanze maggiori o urgenze		Se disponibile	
	Anamnesi clinica	Valuta le condizioni di salute del paziente. Registra l'insorgenza di nuove condizioni patologiche. Rileva la comparsa di eventi avversi ed effetti collaterali, con particolare rilievo all'eventuale comparsa di eventi emorragici o tromboembolici. Verifica l'assenza di controindicazioni o interazioni con le terapie concomitanti.			

¹ Se la clearance della creatinina è < 60 ml/min o in presenza di un paziente con più di 75 anni o fragile, la valutazione della creatinina deve essere semestrale.

<p>Valutazione aderenza al trattamento ed educazione al paziente</p>	<p>Controlla che il numero di confezioni prescritte sia sufficiente a fornire le dosi necessarie fino al controllo successivo Verifica che non sia trascorso un intervallo di tempo superiore alle dosi prescritte dall'ultima prescrizione In caso di aderenza inadeguata responsabilizza il paziente ad una corretta compliance. Verifica la comprensione delle informazioni e educa il paziente e il caregiver.</p>	<p>Ad ogni visita</p>		
<p>Prescrizione degli esami di monitoraggio</p>	<p>Prescrive i seguenti esami di laboratorio:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Emocromo; - ALT*; - Creatinina con calcolo eGFR*#; 			<p>*Progetto ERMETE #Generalmente la Medicina di Laboratorio calcola eGFR col formula CKD-EPI come da linee guida KDIGO 2012. Per i NAO, il monitoraggio della funzionalità renale con la formula di Cockcroft-Gault (calcolo automatico in alcuni software di cartella clinica, inserendo peso e altezza del paziente e il valore della creatinina ematica) è essenziale specialmente nei pazienti fragili, e soprattutto se in terapia con dabigatran, anche ai fini dell'eventuale necessità di adattamento del dosaggio del farmaco</p>

					(Decreto 146/2014).
	Invio del paziente allo specialista prescrittore per rinnovo PT con eventuali informazioni e commenti clinici	Invia il paziente allo specialista prescrittore per rivalutare l'appropriatezza della terapia per il rinnovo del piano terapeutico o in caso di eventi avversi/complicazioni (es. clearance della creatinina è < 30 ml/min)			Si raccomanda di strutturare una modalità comunicativa tra MMG e specialista prescrittore senza passare dal CUP, ma attraverso la presa in carico da parte degli ambulatori NAO.
Ad 1 anno dall'inizio della terapia o in caso di complicazioni					
CENTRO AUTORIZZATO ALLA PRESCRIZIONE DEI NAO	Anamnesi clinica	Valuta le condizioni di salute del paziente e gli esami di laboratorio. Registra l'insorgenza di nuove condizioni patologiche. Rileva la comparsa di eventi avversi ed effetti collaterali. Verifica l'assenza di controindicazioni o interazioni con le terapie concomitanti.			
	Compilazione cartella clinica informatizzata, redazione referto e rinnovo Piano Terapeutico	Registra i dati clinici, rinnova il Piano Terapeutico, prescrive la successiva visita alla scadenza del Piano Terapeutico e compila la nota per il MMG.			

ATTIVITÀ: Gestione delle complicanze emorragiche e della chirurgia d'urgenza terapia NAO					
CHI	AZIONE	DESCRIZIONE	FREQUENZA	QUANDO	NOTE
Sanguinamento lieve					
MMG	Valutazione dei sintomi e delle complicanze	Valuta i sintomi riferiti dal paziente, ne raccoglie l'anamnesi e si informa sul momento di assunzione dell'ultima dose.		In caso di: – emorragia congiuntivale – rettorragia in paziente con emorroidi – gengivorragia da spazzolamento – epistassi che si autorisolve con la compressione	
	Ritardo o sospensione della dose per 12 ore	Ove necessario indica al paziente di ritardare di 12 ore la somministrazione della dose o saltarla per le 12 ore seguenti in caso di farmaci somministrati b.i.d.			
	Invio del paziente al pronto soccorso	Invia il paziente al pronto soccorso se l'emorragia è persistente.			
Sanguinamento moderato					
MMG	Valutazione dei sintomi e delle complicanze	Valuta i sintomi riferiti dal paziente, ne raccoglie l'anamnesi e si informa sul momento di assunzione dell'ultima dose. Invia il paziente al pronto soccorso.			
MEDICO DI PRONTO SOCCORSO	Anamnesi e sospensione terapia	Accerta nuovamente l'ora di assunzione dell'ultima dose, raccoglie l'anamnesi del paziente e sospende la terapia.		In caso di emorragia sintomatica in aree o organi critici: – intracranica – intraspinale – intraoculare	

				<ul style="list-style-type: none"> - retro peritoneale - intra-articolare - pericardica o intramuscolare con sindrome compartimentale 	
	Test specifici dell'attività anticoagulante	Valuta i livelli di attività anticoagulante dei NAO con test specifici anti II (ECT o dTT) per dabigatran o anti-X attivato per xabani, creatinina con eGFR*, funzione epatica (solo ALT*) ed emocromo.			*Progetto ERMETE
	Misure di contenimento aspecifiche	<p>Attua misure di contenimento aspecifiche:</p> <ul style="list-style-type: none"> - compressione meccanica; - chirurgia/emostasi locale; - reintegrazione dei liquidi; - eventuale trasfusione di emazie. <p>Prescrive l'assunzione orale di carbone (se assunzione di NAO < 2 ore precedenti).</p>			
	Compilazione della scheda raccolta dati	Il medico compila la scheda di raccolta dati sulle complicanze emorragiche per monitorare le complicanze emorragiche in corso di NAO.			Allegato 8 - Scheda di raccolta dati sulle complicanze emorragiche in corso di NAO.
Sanguinamento maggiore					
MEDICO DI PRONTO SOCCORSO	Tutte le misure indicate in caso di sanguinamenti moderati				
	Uso di complesso protrombinico, emodialisi, fattore VIIa ricombinante	<p>Considera secondo l'ordine riportato:</p> <ol style="list-style-type: none"> a) uso di concentrati di complesso protrombinico a 3 o 4 fattori (50 U/kg peso corporeo), preferibilmente UMANCOMPLEX da Piano Sangue o eventuali antidoti specifici; b) Uso di complesso protrombinico attivato (FEIBA) 40 U/kg peso corporeo; 		In caso di sanguinamento maggiore (rischio di vita e/o compromissione emodinamica)	Gli utilizzi di cui ai punti a e b si configurano come off-label e, pertanto, andranno effettuati nel rispetto della normativa

		c) Emodialisi in caso di elevati livelli di dabigatran associati a insufficienza renale (es. >200 ng/ml e CICr < 50 ml/min); d)			in vigore in materia (Decreto 146/2014).
	Compilazione della scheda raccolta dati	Il medico compila la scheda di raccolta dati sulle complicanze emorragiche per monitorare le complicanze emorragiche in corso di NAO.			Allegato 8 - Scheda di raccolta dati sulle complicanze emorragiche in corso di NAO
Chirurgia d'urgenza					
MEDICO DI PRONTO SOCCORSO	Accertamento	Accerta l'ora di assunzione dell'ultima dose.			
	Misure di contenimento aspecifiche	Prescrive l'assunzione orale di carbone (se assunzione di NAO < 2 ore precedenti), se compatibile con l'anestesia.			
	Test specifici dell'attività anticoagulante	Valuta i livelli di attività anticoagulante dei NAO con test specifici anti II (ECT o dTT) per dabigatran o anti-X attivato per xabani, creatinina con eGFR*, funzione epatica (solo ALT*) ed emocromo.			*Progetto ERMETE
	Uso di complesso protrombinico, emodialisi	Accertata la presenza significativa di farmaco in circolo considera: a) uso di concentrati di complesso protrombinico a 3 o 4 fattori (50 U/kg peso corporeo), preferibilmente UMANCOMPLEX da Piano Sangue o eventuali antidoti specifici; b) Uso di complesso protrombinico attivato (FEIBA) 40 U/kg peso corporeo; c) Emodialisi in caso di elevati livelli di dabigatran associati a insufficienza renale (es. >200 ng/ml e CICr < 50 ml/min).			Gli utilizzi di cui ai punti a e b si configurano come off-label e, pertanto, andranno effettuati nel rispetto della normativa in vigore in materia (Decreto 146/2014).
	Monitoraggio livelli di NAO	Dopo la chirurgia monitora i livelli di NAO, considerando la risomministrazione di concentrati o di complesso protrombinico attivato (FEIBA) in caso di sanguinamento eccessivo a giudizio del chirurgo, valutando anche in base ai risultati dei test di laboratorio il rapporto tra rischio emorragico e rischio tromboembolico.			

Indicatori chiave per il monitoraggio dell'implementazione del PDTA

Gli indicatori di seguito definiti, così come gli obiettivi regionali, potranno essere oggetto di aggiornamento.

Indicatori di percorso

1 PROPORZIONE DI PAZIENTI CON DIAGNOSI DI FANV REGISTRATA IN CARTELLA		
Numeratore	N. di pazienti attivi nell'anno di osservazione con età maggiore o uguale a 15 anni con diagnosi lifetime di FANV registrati in cartella dal MMG	Obiettivo regionale > 2%
Denominatore	N. totale di assistiti in carico nell'anno di osservazione con età maggiore o uguale a 15 anni	
Fonte dati	Cartella del MMG (estrazione anonimizzata da parte delle softwarehouse)	
Note	Diagnosi di FANV codificata secondo ICD9-CM. <i>E' di interesse documentare la base della diagnosi (ECG/Holter/diagnosi di dimissione/referto specialistico disponibili in cartella)</i>	
VALORE ATTUALE	n.d.	

2 PROPORZIONE DI PAZIENTI CON DIAGNOSI DI FANV CON MONITORAGGIO DELL'INR REGISTRATO IN CARTELLA		
Numeratore	N. di pazienti attivi nell'anno di osservazione con diagnosi lifetime di FANV in terapia con AVK per i quali è registrato il monitoraggio dell'INR in cartella dal MMG	Obiettivo regionale Dato misurato
Denominatore	N. di pazienti attivi nell'anno di osservazione con diagnosi lifetime di FANV in terapia con AVK registrati in cartella dal MMG	
Fonte dati	Cartella del MMG (estrazione anonimizzata da parte delle softwarehouse)	
Note	Diagnosi di FANV codificata secondo ICD9-CM. Almeno un INR nei 12 mesi.	
VALORE ATTUALE	n.d.	

Indicatori di risultato

3 PERCENTUALE DI PAZIENTI CON FANV IN TRATTAMENTO CON ANTICOAGULANTE		
Numeratore	Pazienti con diagnosi di FANV in trattamento con anticoagulanti	Obiettivo regionale
Denominatore	Pazienti con diagnosi di FANV	70%
Fonte dati	DWH Regionale (estrazione Servizio Epidemiologico Regionale) (Flusso prescrizioni farmaceutiche; Flusso SDO; Anagrafe assistiti)	
VALORE ATTUALE	n.d.	

4 PERCENTUALE DI PAZIENTI AFFETTI DA FIBRILLAZIONE ATRIALE IN TRATTAMENTO CON NAO NONOSTANTE UN ADEGUATO CONTROLLO DELL'INR IN CORSO DI TERAPIA CON ANTICOAGULANTI ORALI CLASSICI E SENZA UN'ALTERAZIONE DEL RISCHIO TROMBOTICO ED EMORRAGICO		
Numeratore	Pazienti affetti da fibrillazione atriale in trattamento con NAO nonostante un adeguato controllo dell'INR in corso di terapia con anticoagulanti orali classici e senza un'alterazione del rischio trombotico ed emorragico	Obiettivo regionale
Denominatore	Pazienti affetti da fibrillazione atriale in trattamento con NAO	5%
Fonte dati	DWH Regionale (estrazione CRUF-Clicon Health DB)	
VALORE ATTUALE	n.d.	

5 PERCENTUALE DI PAZIENTI AFFETTI DA FIBRILLAZIONE ATRIALE AVVIATI AL TRATTAMENTO CON NAO SENZA UNA TERAPIA CON ANTICOAGULANTI ORALI CLASSICI PER ALMENO 6 MESI		
Numeratore	Pazienti affetti da fibrillazione atriale avviati al trattamento con NAO senza una terapia con anticoagulanti orali classici per almeno 6 mesi	Obiettivo regionale
Denominatore	Pazienti affetti da fibrillazione atriale avviati al trattamento con NAO	50%
Fonte dati	DWH Regionale (estrazione CRUF-Clicon Health DB)	
VALORE ATTUALE	n.d.	

6 PERCENTUALE DI PAZIENTI AFFETTI DA FIBRILLAZIONE ATRIALE SENZA UN ADEGUATO CONTROLLO DELL'INR IN CORSO DI TERAPIA CON ANTICOAGULANTI ORALI CLASSICI O CON UN'ALTERAZIONE DEL RISCHIO TROMBOTICO O EMORRAGICO NON IN TRATTAMENTO CON NAO		
Numeratore	Pazienti affetti da fibrillazione atriale senza un adeguato controllo dell'INR in corso di terapia con anticoagulanti orali classici o con un'alterazione del rischio trombotico o emorragico non in trattamento con NAO	Obiettivo regionale
Denominatore	Pazienti affetti da fibrillazione atriale senza un adeguato controllo dell'INR in corso di terapia con anticoagulanti orali classici o con un'alterazione del rischio trombotico o emorragico	20%
Fonte dati	DWH Regionale (estrazione CRUF-Clicon Health DB)	
VALORE ATTUALE	n.d.	

7 PERCENTUALE DI PAZIENTI GIA' IN TERAPIA ANTICOAGULANTE NEI PAZIENTI CON FANV CON NUOVO EPISODIO DI ICTUS ISCHEMICO/TIA		
Numeratore	Pazienti FANV con nuovo episodio di Ictus ischemico o TIA già in trattamento con anticoagulanti	Obiettivo regionale
Denominatore	Pazienti FANV con nuovo episodio di Ictus ischemico o TIA	Dato misurato
Fonte dati	DWH Regionale (estrazione Servizio Epidemiologico Regionale) (Flusso prescrizioni farmaceutiche; Flusso SDO; Anagrafe assistiti)	
Note	<i>Poiché i casi di interesse afferenti alle Stroke Unit sono ampiamente sottotrattati, la quota di episodi di ictus ischemico o TIA attribuibili a FANV verrà stimata da dati di letteratura.</i>	
VALORE ATTUALE	n.d.	

8 PERCENTUALE DI PAZIENTI FANV IN TERAPIA ANTICOAGULANTE DOPO NUOVO EPISODIO DI ICTUS ISCHEMICO/TIA		
Numeratore	Pazienti FANV con nuovo episodio di Ictus ischemico o TIA in terapia post-evento con NAO	Obiettivo regionale
Denominatore	Pazienti FANV con nuovo episodio di Ictus ischemico o TIA	> 75%
Fonte dati	DWH Regionale (estrazione Servizio Epidemiologico Regionale) (Flusso prescrizioni farmaceutiche; Flusso SDO; Anagrafe assistiti)	
Note	Le indicazioni regionali sulla base della carta di Venezia raccomandano di avviare a terapia con NAO i pazienti con ictus ischemico/TIA (attribuibile a FANV).	
VALORE ATTUALE	n.d.	

Bibliografia

- AIFA, 2013. Concept Paper. I nuovi anticoagulanti orali nella prevenzione di ictus e tromboembolismo sistemico in pazienti con fibrillazione atriale non valvolare., s.l.: s.n.
- American College of Chest Physician (ACCP) 2003. Holbrock A. et al. Evidence-based management of anticoagulant therapy CHEST 2003
- Ball, J et al., 2013. Atrial fibrillation: profile and burden of an evolving epidemic in the 21st century.. International Journal of Cardiology, p. 1807–24.
- Barcellona D, et al., 2006. Guida alla terapia con anticoagulanti orali., s.l.: FCSA.
- Bip - Business Integration Partners, 2014. Elaborazione sulla dei risultati della rilevazione tramite questionario delle attuali modalità di gestione della TAO in Regione Veneto. (Aprile – Maggio 2014) "Progetto Gestione TAO Stato dell'Arte in Regione Veneto"., s.l.: s.n.
- Colonna P et al. Documento ANMCO su prevenzione del tromboembolismo nella fibrillazione atriale e ruolo dei nuovi anticoagulanti orali. Position paper ANMCO. G Ital Cardiol 2013,14(4):295-332
- Dalla Torre L. et al., 2012. "Gestione della Terapia Anticoagulante Orale: Modelli a confronto nella Regione del Veneto", Este: s.n.
- Denas G, et al., 2009. Effectiveness and safety of a management protocol to correct over-anticoagulation with oral vitamin K: a retrospective study of 1,043 cases.. Journal of Thrombosis and Haemostasis, pp. 340-7.
- Dialogo sui farmaci, 2012. Prevenzione dell'ictus nella fibrillazione atriale: vecchi e nuovi anticoagulanti orali. Dossier n.4-2012. 4.pp. 160-168.
- EHRA - European Heart Rhythm Association, 2013. Practical Guide on the use of new oral anticoagulants in patients with non- valvular atrial fibrillation.. 15(625 - 651).
- EHRA - European Heart Rhythm Association, 2015. Updated European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation Heidbuchel H et al. Europace doi:10.1093/europace/euv309
- EMA- European Medicine Agency, 2015. Apixaban- Summary of Product Characteristics. [Online].
- EMA- European Medicine Agency, 2015. Pradaxa- Summary of Product Characteristics. [Online].
- EMA- European Medicine Agency, 2015. Xarelto- Summary of Product Characteristics. [Online].
- ESC - European Society of Cardiology, 2010. Guidelines for the management of atrial fibrillation. European Heart Journal, Issue 31, p. 2369–2429.
- ESC - European Society of Cardiology, 2012. 2012 focused update of the ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation. European Heart Journal, Issue 33, p. 2719–2747.
- FCSA, 2011. Controllo Qualità, s.l.: s.n.
- FCSA, 2014. Guida alla terapia con anticoagulanti orali. XII a cura di s.l.:s.n.
- ISS - Istituto Superiore di Sanità, 2012. Distribuzione temporale degli episodi di Fibrillazione Atriale, s.l.: s.n.
- NICE Clinical Guideline 180 "Atrial fibrillation: the management of atrial fibrillation" 2014
- NICE 2015. Quality standard/guidance/qs93 Atrial Fibrillation
- NICE Consensus 2014: Supporting local implementation of NICE guidance on use of the non-Vitamin K antagonist oral anticoagulants (NOACs) in non-valvular atrial fibrillation.

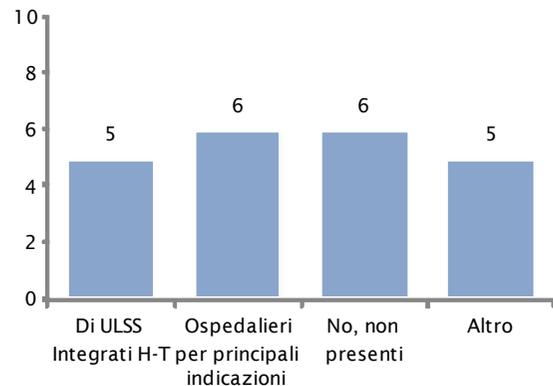
- Olesen JB, et al., 2012. The value of the CHA2DS2-VASc score for refining stroke risk stratification in patients with atrial fibrillation with a CHADS2 score 0–1: a nationwide cohort study.. *Thromb Haemost*, Issue 107, p. 1172–9.
- Palareti G., 2001. Linee guida per il monitoraggio della terapia anticoagulante. 2(1).
- Pisters R, et al., 2010. A novel user-friendly score (HAS-BLED) to assess 1-year risk of major bleeding in patients with atrial fibrillation: the Euro Heart Survey.. *Chest*, pp. 1093-100.
- Regione del Veneto, 2014. Indicazioni operative per la terapia con i NAO nella Regione Veneto. Integrazione al Decreto n.75 del 25 luglio 2013; Decreto 146 del 19 agosto.
- Regione Veneto, 2013. Linee di indirizzo per l'impiego dei nuovi anticoagulanti orali (NAO) nella Regione Veneto; allegato 1 al Decreto 75 del 25 Luglio 2013, s.l.: s.n.
- Rosendaal FR et al. A method to determine the optimal intensity of oral anticoagulant therapy. *Thromb Haemost* 1993; 69:236-9.
- SER - Servizio Epidemiologico Regionale del Veneto, 2009. Epidemiologia Della Fibrillazione Atriale. Dati dalla letteratura scientifica e dalle fonti informative disponibili.. *Bollettino Informativo*, Dicembre, pp. 3-6.
- SIMG - FCSA, 2000. Guida alla Terapia Anticoagulante Orale per i Medici di Medicina Generale, s.l.: s.n.
- SPREAD - Stroke Prevention and Education Awareness Diffusion, 2012. Ictus cerebrale: linee guida italiane di prevenzione e trattamento, s.l.: s.n.
- Zoni-Berisso M, et. al., 2013. Frequency, patient characteristics, treatment strategies, and resource usage of atrial fibrillation (from the Italian Survey of Atrial Fibrillation Management [ISAF] study). *American Journal of Cardiology*, pp. 705-11.

Allegati

Allegato 1

La survey ha evidenziato la presenza di una presa in carico del paziente in TAO strutturata in PDTA o protocolli in circa il 50% delle aziende (11 su 23), in 6 aziende la presa in carico è strutturata con procedure interne ai reparti, guide pratiche all'uso degli anticoagulanti o linee guida indirizzate al MMG (Figura 1).

Figura 1 – Presenza di PDTA o Protocolli



Domanda: Esistono protocolli o PDTA della ULSS per la presa in carico del paziente in TAO?

Fonte: (Bip - Business Integration Partners, 2014)

Il monitoraggio del numero dei pazienti in TAO non è previsto in solamente 4 aziende rispondenti al questionario, in 5 sono presenti registri dei pazienti mentre le altre effettuano l'estrazione periodica dei pazienti o altre forme di monitoraggio quali il monitoraggio della spesa e registro dei pazienti presso i CSA o in cura presso le UTAP/MDGI.

Il monitoraggio delle nuove terapie è invece principalmente relativo ai piani terapeutici attivati e alla spesa farmaceutica.

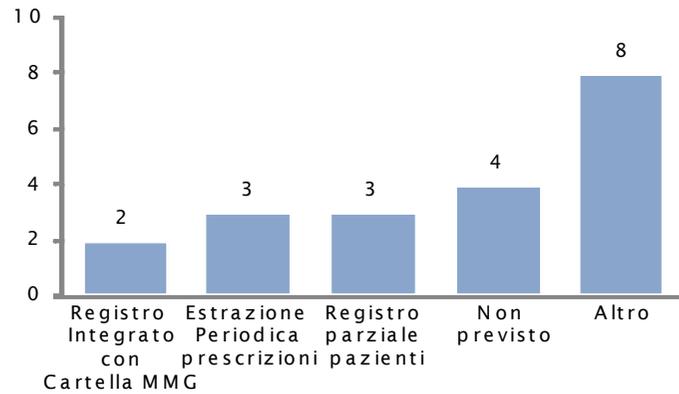
Un riferimento strutturato per la gestione della terapia al MMG è previsto in 13 ULSS: 9 di queste prevedono un numero telefonico o personale dedicato. L'introduzione delle nuove terapie è supportata con progettualità specifiche di formazione sui NAO in 20 delle 21 ULSS, i destinatari delle attività formative sono principalmente i MMG, seguiti da specialisti cardiologi e dei dipartimenti di emergenza-urgenza.

La rilevazione ha poi evidenziato la mancanza di criteri univoci regionali che regolino l'accesso al prelievo domiciliare per il monitoraggio dell'esame INR per i pazienti in terapia con AVK.

L'opzione del prelievo domiciliare è garantita ai pazienti non deambulanti, in assistenza domiciliare integrata (ADI) o impossibilitati per motivi sanitari in oltre il 70% delle aziende, tra gli altri criteri censiti si rileva la possibilità del prelievo domiciliare per i pazienti impossibilitati per motivi non inerenti allo status di salute o nelle 3 settimane successive ad un intervento chirurgico.

La media regionale dei pazienti in trattamento con AVK che effettuano il prelievo domiciliare è del 33,8% con importanti variazioni tra le ULSS, da un massimo del 50% ad un minimo del 19% e con 9 ULSS che non hanno fornito il dato, probabilmente perché non rilevato.

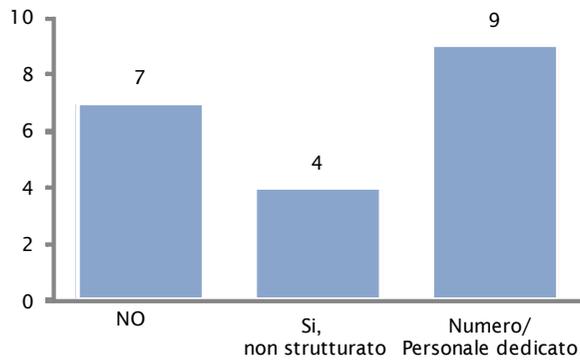
Figura 2 - Monitoraggio pazienti in TAO



Domanda: La ULSS ha un monitoraggio strutturato dei pazienti in TAO? Esiste un registro?

Fonte: (Bip - Business Integration Partners, 2014)

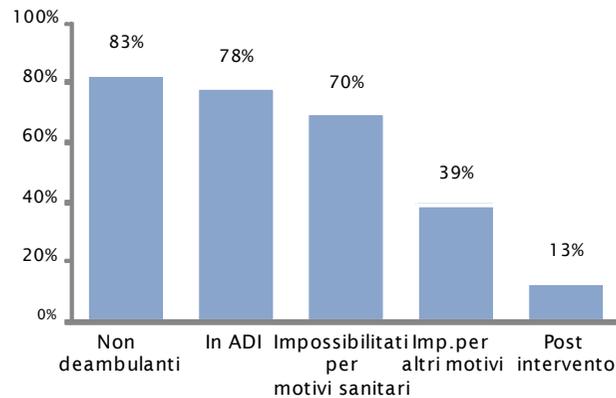
Figura 3 - Supporto al MMG per gestione TAO



Domanda: Esiste un riferimento strutturato per le consulenze ai MMG sulla gestione della TAO?

Fonte: (Bip - Business Integration Partners, 2014)

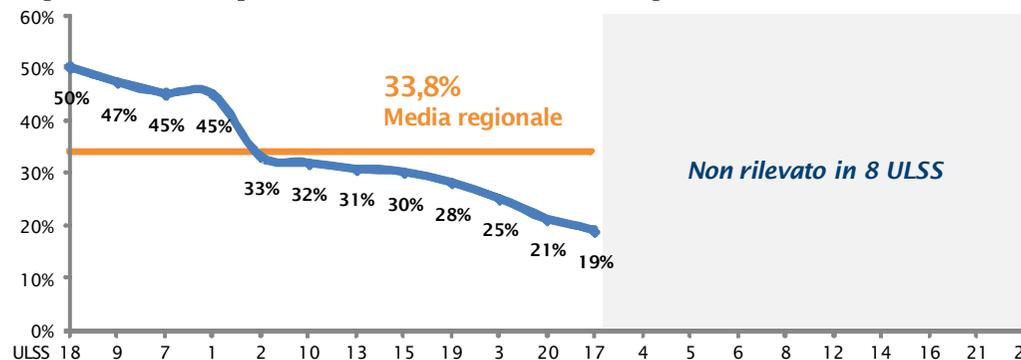
Figura 4 - Criteri di accesso al prelievo domiciliare



Domanda: Quali sono i criteri per l'accesso al prelievo domiciliare per l'esame dell'INR?

Fonte: (Bip - Business Integration Partners, 2014)

Figura 5 - Accesso al prelievo domiciliare nelle ULSS della Regione



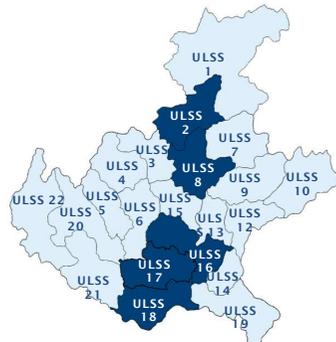
Domanda: Qual è la percentuale di pazienti in TAO nella ULSS che ha effettuato il prelievo domiciliare per l'esame dell'INR nel 2013?

Fonte: (Bip - Business Integration Partners, 2014)

Nella maggioranza delle ULSS il servizio è gestito internamente da infermieri di ULSS o delle UTAP/MDGI mentre in 4 delle realtà censite (ULSS 1;7;8; AO PD) il servizio è esternalizzato a cooperative infermieristiche.

In 6 Aziende della regione (ULSS 2; 8; 16; 17; 18; AO PD) sono al momento attive sperimentazioni che prevedono l'utilizzo con coagulometro portatile per la lettura ed esame domiciliare dell'INR, mentre nelle restanti realtà il servizio domiciliare prevede il prelievo e invio del campione al laboratorio di analisi (Figura 6).

Figura 6 - ULSS con attiva sperimentazione di coagulometro portatile



Fonte: (Bip - Business Integration Partners, 2014)

Terza area di indagine del questionario di rilevazione è stato il ruolo dei CSA all'interno del percorso regionale del paziente in TAO con AVK. In Regione sono 12 le Aziende Sanitarie che presentano almeno un CSA nel proprio territorio (due sono attivi nelle AO di Padova e Verona e uno in una struttura privata-accreditata), per un totale di 13 CSA. I CSA sono presenti in differenti UUOO (4 in Cardiologia, 3 in Laboratorio analisi, 3 in Medicina, 3 altro) e prendono in carico complessivamente 13.560 pazienti, pari a circa il 14% dei pazienti in trattamento con AVK. Il restante 86% rimane quindi in carico alle cure primarie per quanto riguarda monitoraggio e modifiche alla terapia.

Due Centri non sono autorizzati alla prescrizione dei NAO. Il 46% dei centri (n=6) è accreditato presso la Federazione dei Centri per la Sorveglianza degli Anticoagulati (FCSA).

Figura 7 - Ubicazione e dimensione dei centri TAO

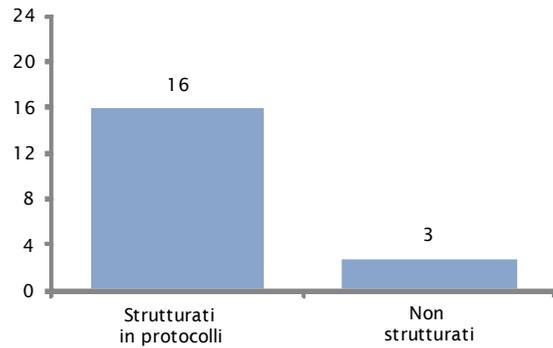
Dimensionamento CSA					
#	Azienda Sanitaria	Presidio Ospedaliero	Unità Operativa	N di pazienti	FCSA
1	ULSS 2	Feltre	Cardiologia	200	no
2	ULSS 5	Arzignano	Patologia Clinica	450	sì
3	ULSS 6	Vicenza	Ematologia	600	no
4	ULSS 7	Vittorio Veneto	Angiologia c/o Medicina	500	sì
5	ULSS 9	Treviso	Medicina interna	1.700	no
6	ULSS 10	San Donà	nd	800	no
7	ULSS 15	Camposampiero	Medicina interna	1.500	no
8	AO PD		Cardiologia	5.620	sì
9	ULSS 18	Rovigo	Cardiologia	600	no
10	ULSS 20	San Bonifacio	Laboratorio Analisi	300	sì
11	AOUI VR		Laboratorio Analisi	1.000	sì
12	ULSS 21	Legnago	Cardiologia	220	no
13	Osp Sacro Cuore Don Calabria, Negrar		Laboratorio Analisi	70	sì
Totale pazienti seguiti dai CSA				13.560	

Fonte: (Bip - Business Integration Partners, 2014)

Tra le criticità gestionali rilevate vi è la mancanza nella maggior parte dei centri (54%) di criteri di accesso volti ad indirizzare verso il centro solamente i pazienti più complessi. Oltre al monitoraggio dei pazienti in trattamento con AVK, i CSA svolgono un ruolo di riferimento nel raccordo con e la consulenza al MMG per la gestione dei casi più complessi. Tale raccordo è strutturato attraverso un numero telefonico dedicato e con un indirizzo e-mail in 12 centri. Relativamente alle nuove terapie il 36% dei centri è impegnato in attività di informazione al paziente e formazione al MMG. Il 22% ha in carico il monitoraggio dei pazienti in trattamento con NAO mentre il 13% è il centro di riferimento per la gestione delle complicanze relative alla terapia.

La rilevazione si è poi focalizzata sull'analisi dei meccanismi di alerting, procedure della comunicazione di risultati al di fuori del range terapeutico dell'INR. Dalla rilevazione è emersa la presenza di protocolli strutturati per i meccanismi di alerting in 16 ULSS: tali meccanismi prevedono, nella maggior parte dei casi, la comunicazione del risultato al di fuori del range terapeutico al MMG e al paziente, in 7 delle ULSS rispondenti viene avvisato anche il caregiver del paziente. Nonostante la presenza di protocolli strutturati nella maggior parte delle ULSS, si rileva una grande variabilità dei valori di attivazione dei meccanismi di alerting: per i valori dell'esame INR superiori al range terapeutico le soglie di attivazione variano da un minimo di 4 ad un massimo di 7, per quanto riguarda i valori al di sotto del range terapeutico la soglia di attivazione è prevista solamente in 5 ULSS.

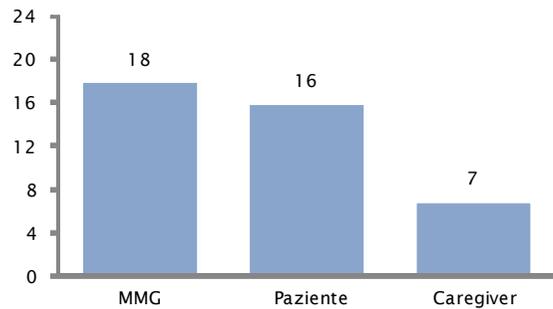
Figura 8 - Protocolli per la gestione dei parametri a rischio



Domanda: Esistono meccanismi strutturati di alerting per la gestione dei parametri di INR a rischio?

Fonte: (Bip - Business Integration Partners, 2014)

Figura 9 – Avviso in caso di valori fuori range terapeutico



Domanda: In caso di parametri di INR fuori range terapeutico chi viene avvisato?

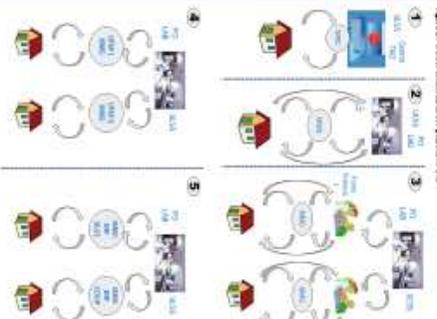
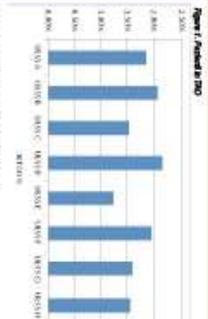
Fonte: (Bip - Business Integration Partners, 2014)

Allegato 2 Progetto CARD Veneto



Gestione della Terapia Anticoagulante Orale: Modelli a Confronto nella Regione Veneto

Dalla Torre L., Mazzolo E., Cavallaro S., Lunardi M., Gatto A., Casadevallari M., Ghiselli L., Righetti M., Tassin A., Trevisan F., Sassi F., Di Rosa D., Marzoglio C., Zanon D., Pavesio F., Mazzuca A.



Introduzione
La terapia anticoagulante orale (TAO) costituisce un trattamento di grande e crescente importanza per la cura e la prevenzione della malattia trombotica.
-Trattazione Venosa Profonda, Embolia Polmonare e Profassi della Retevele (19%)
-Trombi Venosari Cerebrali (14%)
-Altra patologia (10%)
La TAO è un trattamento impegnativo sia per il paziente sia per il medico che la prescrive. È dunque vana di pensare a prescrite e viene deciso in base a criteri venuti per la delimitazione dell'area, l'efficacia e la sicurezza della TAO sono dipendenti dal mantenimento dell'INR nell'intervallo terapeutico. Da uno stato su una popolazione di pazienti in trattamento con TAO, solo il 20% dei pazienti ha INR in target con antipaganti della vitamina K (VKA), e il 55,5% di quelli già in target con VKA, sono nel range terapeutico ottimale (INR tra 2,0 e 3,0). Per questo motivo è necessario un'adeguata organizzazione del percorso del paziente in TAO, che coinvolga tutti gli attori del sistema sanitario.
La sorveglianza clinica della TAO rappresenta una problematica di grande rilevanza sanitaria (per la possibilità di complicanze di una inappropriata gestione della terapia), e che necessita di un'adeguata organizzazione del servizio. In questo contesto, per i costi elevati che per questi studi in caso di complicazioni, i nuovi farmaci antitrombotici potrebbero modificare profondamente l'approccio alla TAO aprendo nuove prospettive di gestione di questi pazienti.

Tabella 1: Costi delle diverse modalità di gestione del paziente TAO

Modalità di gestione	Costo medio (€)	Costo medio (€) - TAO	Costo medio (€) - TAO
Modello 1 (TAO)	1.200,00	1.200,00	1.200,00
Modello 2 (TAO)	1.000,00	1.000,00	1.000,00
Modello 3 (TAO)	800,00	800,00	800,00
Modello 4 (TAO)	700,00	700,00	700,00
Modello 5 (TAO)	600,00	600,00	600,00
Modello 6 (TAO)	500,00	500,00	500,00
Modello 7 (TAO)	400,00	400,00	400,00
Modello 8 (TAO)	300,00	300,00	300,00
Modello 9 (TAO)	200,00	200,00	200,00
Modello 10 (TAO)	100,00	100,00	100,00

Metodi
Il Team di lavoro, diretto dal Comitato Scientifico CARD Veneto, a responsabilità della realizzazione del progetto che è stato sviluppato:
1. Valutazione e individuazione del personale organizzativo esistente nelle diverse realtà distrettuali regionali
2. Valutazione organizzativo-economica dei modelli di gestione del paziente in TAO
3. Individuazione di un modello organizzativo per la gestione del paziente in terapia anticoagulante orale considerato idoneo alle future prospettive farmacologiche

Risultati
Nella Regione Veneto di sono circa 80.000 pazienti in trattamento anticoagulante orale (1,65% della popolazione totale), con una prevalenza della FA, che costituisce il 60-70% della popolazione totale. La Regione Veneto è costituita da una popolazione totale di 814.000 soggetti con FA. L'incidenza è di circa 31000 abitanti.
Il team di lavoro è composto da 8 ULSS che rappresentano circa il 30% (1.899.590 residenti) della popolazione totale regionale (4.912.655 residenti). La popolazione in TAO è di circa 13.000 pazienti. Sono stati individuati 5 possibili percorsi di trattamento (Figura 2):
1. Centro TAO
2. Laboratorio analisi
3. Laboratorio analisi (FRP)
4. Unità Terapeutica Assistenza Primaria
5. Assistenza domiciliare (AD)
Il percorso maggiormente utilizzato è il numero 2 e 3 (65,5%), (115.383). Meno utilizzati sono il numero 1 (15,5%), (22.259). Per quanto riguarda i costi del percorso (Tabella 1) si osserva una elevata eterogeneità degli stadi: l'indice di variabilità sono:
- Numero medio pazienti per paziente
- Gestione in struttura o FRP
- Utilizzo di coagulanti
- Accordi con MMG
Si consideri, inoltre, che i costi separati, si riferiscono esclusivamente a costi standard del SSN: infatti, l'andamento delle prestazioni erogate in un ambito lontano da quello territoriale, potrebbe avere un impatto sui costi sociali sostenuti dall'azienda ospedaliera.
Conclusioni
Dall'analisi emerge che la gestione del paziente in TAO è principalmente in carico alle strutture ospedaliere. Il percorso laboratorio analisi/FRP è il più utilizzato (65,5%). Particolare attenzione è rivolta al percorso terapia domiciliare (AD) (22,25%). I nuovi farmaci antitrombotici potrebbero sviluppare nuove modalità di gestione del paziente in TAO in termini di costi, organizzazione del servizio, modelli di cura, sociale, organizzativo ed economico.

Obiettivo
L'obiettivo del Progetto è di condurre a valutare i modelli organizzativi esistenti nella Regione Veneto per la gestione della terapia anticoagulante orale e, in considerazione alle nuove prospettive farmacologiche, individuare Percorsi Diagnostico Terapeutici Assistenziali in grado di garantire qualità, appropriatezza, equità, efficacia, efficienza e sicurezza del paziente in TAO.

Referenze
1. Il Coa 24 ore 24h, Comitato di Monitoraggio, Marzo 2011
2. Coa 24 ore 24h, Comitato di Monitoraggio, Marzo 2011
3. Coa 24 ore 24h, Comitato di Monitoraggio, Marzo 2011
4. Coa 24 ore 24h, Comitato di Monitoraggio, Marzo 2011

Ritagli editoriali
Böckinger
Eichschm

Allegato 3 Schema per avvio della TAO nei pazienti con FANV

A Simple Scheme to Initiate Oral Anticoagulant Treatment in Outpatients With Nonrheumatic Atrial Fibrillation

Vittorio Pengo, MD, Alessandra Biasiolo, DScI, and Cinzia Pegoraro, MD

Atrial fibrillation (AF) is a common arrhythmia associated with an increased incidence of stroke,¹ which is significantly reduced with oral anticoagulant treatment.² Diagnosis of AF is often made by means of ambulatory electrocardiography, with oral anticoagulant treatment initiated on an outpatient basis. The most popular protocol to initiate warfarin treatment considers prothrombin time-international normalized ratio (PT-INR) determinations every day for the first 4 days.³ This protocol was shown to be effective in a relatively young group of inpatients but not in older groups.^{4,5} Moreover, the inconvenience of daily monitoring of treatment renders this scheme impractical for outpatients with AF. We have recently developed a scheme for early indication of warfarin maintenance dose on the basis of PT-INR at day 3 after 2 consecutive daily 10-mg doses of warfarin.⁶ However, it was recently shown that a 5-mg loading dose produces less excess of anticoagulation,⁷ reinforcing the advice to initiate anticoagulation on an outpatient basis with an antithrombotic maintenance warfarin dose of 4 to 5 mg/day.⁸ Because excess anticoagulation and older age are associated with increased bleeding complications,⁹ we decided to shift from the total 20-mg warfarin dose in 2 days (induction scheme) into a total of 20 mg of warfarin administered over 4 consecutive days. Similar to the induction scheme, we then established a correlation between the INR on the fifth day and the warfarin maintenance dose.

From January 1998 to June 1999, all consecutive patients with nonrheumatic AF referred to the Thrombosis Center of the Padova Civic Hospital for initiation of oral anticoagulant treatment were considered for the study; no patient was receiving heparin when evaluated for the study. Patients were excluded if they (1) were treated with drugs known to interfere with warfarin (in particular amiodarone, which is often prescribed to these patients), (2) had an associated disease known to affect coagulation, (3) had a relative contraindication to treatment, (4) had undergone a previous course of anticoagulant treatment, (5) had a basal INR that was above 1.2, or (5) refused their informed consent to participate. All patients followed the basic educational program at the center. Patients received a prescription of 5 mg/day of warfarin for 4

consecutive days. PT-INR determination was scheduled on the fifth day. Dose prescription on the fifth day was freely decided by the doctor in charge. Thereafter, the date of the next PT-INR determination and prescription was recommended to be <1 week apart for the first 2 weeks.

INR determinations were obtained by using recombinant thromboplastin (Instrumentation Laboratory, Milan, Italy) and an Electra 1400 coagulometer (Hemoliance, Milan, Italy) with an International Sensitivity Index value close to 1.0, certified for each batch by the manufacturer and a national authority. External quality control and clinical and laboratory follow-up of patients attending the center were in line with the recommendations of the Italian Federation of Anticoagulation Clinics.¹⁰ Follow-up was continued for up to 3 months to establish the warfarin maintenance dosage; the warfarin dose was considered to be stabilized when the INR values were between 2.0 and 3.0 (therapeutic range) on 3 consecutive occasions, 1 week apart. Major and minor bleedings as well as thromboembolic complications were recorded and defined as previously reported.^{9,11}

The relation between the INR at day 5 (after 4 consecutive daily doses of 5 mg of warfarin) and the weekly maintenance dose of warfarin in patients was evaluated. To test the validity of an early maintenance dose, an additional group of patients with nonrheumatic atrial fibrillation were prescribed the predicted maintenance dose after 4 days of treatment according to the obtained scheme.

To expedite estimation of the warfarin maintenance dose, each patient's INR value on day 5 was plotted against the weekly maintenance dose. The best fit was obtained by means of minimal squares. The mean warfarin dosage in groups of patients was compared by the unpaired *t* test with Welch's correction. The agreement between the estimated and actual maintenance dose was assessed by plotting the data according to Bland and Altman.¹²

From a total of 105 candidate outpatients with AF, 14 were excluded (8 for associated interfering drugs, 3 for basal INR >1.2, and 3 for an associated dilated cardiomyopathy). After informed consent, the remaining 91 patients (mean age 71 years, range 42 to 88) received 5 mg/day of warfarin for 4 consecutive days. Fifty-four (59%) were men, and major risk factors for systemic embolism (hypertension, reduced left ventricular ejection fraction, previous stroke) were present in 50 (55%), 21 (23%), and 9 (10%) patients, respectively. Thirty patients were not included in data analysis; 16 of these patients completed the 3 months

From the Department of Clinical and Experimental Medicine, Cardiology Section, University of Padova, Padova, Italy; Dr. Pengo's address is: Department of Clinical and Experimental Medicine, Thrombosis Center, University of Padova School of Medicine, "Ex Biscione" Hospital, Via Colonnelle, 64 135128 Padova, Italy. E-mail: vittorio.pengo@unipd.it. Manuscript received May 29, 2001; revised manuscript received and accepted July 6, 2001.

1214

©2001 by Excerpta Medica, Inc. All rights reserved.
The American Journal of Cardiology Vol. 88 November 15, 2001

0002-9149/01/\$-see front matter
PII S0002-9149(01)02069-0

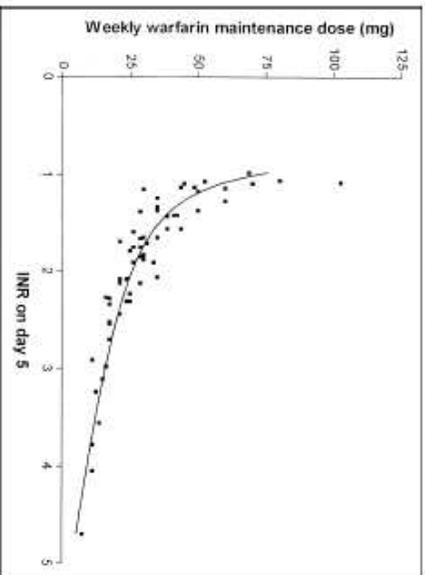


FIGURE 1. Relation between INR on day 5 (after receiving 5 mg/day of warfarin for 4 consecutive days) and weekly warfarin maintenance dose in 61 outpatients with nonrheumatic AF starting oral anticoagulant treatment.

TABLE 1 Predicted Weekly Warfarin Maintenance Dose on the Basis of INR on Day 5 After 5 mg/day of Warfarin for Four Consecutive Days*

INR on Day 5	mg/wk
1.0	71
1.1	57
1.2	48
1.3	43
1.4	39
1.5	35
1.6	33
1.7	31
1.8	29
1.9	27
2.0	26
2.1	24
2.2	23
2.3	22
2.4	21
2.5	20
2.6	19
2.7	18
2.8	17
2.9	16.5
3.0	16
3.1	15
3.2	14
3.3	13.5
3.4	13
3.5	12
3.6	11.5
3.7	11
3.8	10.5
3.9	10
4.0	9
4.1	8.5
4.2	8
4.3	7.5
4.4	7

*According to this scheme, a warfarin maintenance dose of 20 mg/week is predicted for a patient with an INR of 2.5 on day 5.

of follow-up without reaching stable anticoagulation according to the study's definition (unstable patients), and the remaining 14 patients did not complete the period of follow-up (9 were monitored at other centers, 4 changed treatment to aspirin, and 1 patient stopped treatment after an episode of minor bleeding).

Analysis of the 61 patients who reached a stable INR revealed a hyperbolic relation between INR on day 5 and warfarin maintenance dose (Figure 1). The 4 patients (6.6%) with INR values >3.5 on day 5 were >75 years of age. Patients >75 years of age received a maintenance dose of 26.4 ± 11.2 mg/week of warfarin, significantly lower than that in younger patients (38.3 ± 21.1 mg/week, p < 0.001). From the best-fit nonlinear regression curve (Figure 1), the weekly maintenance dose of warfarin on the basis of INR on day 5 after 4 consecutive days on warfarin (5 mg/day) could be calculated. Table 1 lists the weekly maintenance dose of warfarin according to 0.1 intervals of INR. Table 1 shows a wide range of warfarin dosages, ranging from 1 to 10 mg/day.

To test the validity of the proposed scheme for early detection of warfarin maintenance dose, we applied it to an additional 23 patients starting oral anticoagulant treatment. Figure 2 shows a comparison between the predicted and actual weekly maintenance dose in 23 patients. The mean difference between the predicted and actual doses was 1.6 mg/week (95% confidence interval 0.0007 to 3.195), and the maximum difference between the predicted and actual doses was 9 mg/week. Among the 61 and additional 23 patients followed for 3 months, only 1 had minor bleeding.

Oral anticoagulants have become a standard treatment for stroke prevention in AF.² Elderly patients, particularly, appear to benefit from this treatment even if an increased risk of serious bleeding is reported.^{9,13} Because of aging in this population and the very high prevalence of elderly patients with AF, the impact of those undergoing anticoagulation in the health system is likely to become relevant in the near future. Many of these patients will probably start treatment as outpatients, and would thus benefit from a protocol able to identify the therapeutic INR without delay and risk of complications. Given that the existing flexible 3-day loading dose regimen is not suitable for these patients because it was designed for hospitalized patients on heparin for deep vein thrombosis,² we previously established a scheme of 10 mg/day of warfarin for 2 days, with the INR on day 3 predicting the maintenance dose in patients with AF.⁶ This scheme was based on previous work proposed on the basis of pharmacodynamic considerations (a modification of the maximum-effect model).¹⁴ An induction scheme may be associated with overanticoagulation in elderly

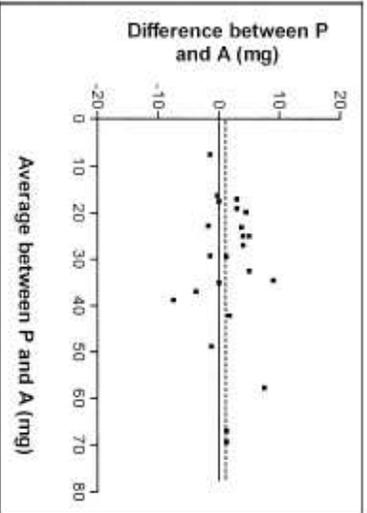


FIGURE 2. Agreement between predicted (P) and actual (A) weekly warfarin maintenance dose in 23 outpatients with non-rheumatic AF. Dashed line represents the mean of differences between predicted and actual weekly maintenance dose.

patients,⁵ and recent recommendations for oral anticoagulant treatment state that patients should start treatment with a maintenance dosage. Therefore, we developed an algorithm to rapidly predict the maintenance dose in outpatients starting on 5 mg/day of warfarin. A good exponential relation was found and a precise maintenance dose prediction scheme was obtained safely in the absence of overanticoagulation.¹⁵ In elderly patients, age-adjusted protocols exhibit a clear superiority over the classic scheme,^{6,17} however, ≥ 4 feedback prothrombin time measurements are still required for accurate maintenance dose prescription.¹⁶⁻¹⁹ In this study, a prediction scheme was obtained with only 1 INR determination on day 5. Because some elderly patients are very sensitive to warfarin because of their age, per se, and/or the presence of rare genetic variants of cytochrome P450,²⁰ some caution should be used. For instance, in very elderly patients at risk of bleeding, it may be wise to integrate this scheme by checking the INR value also on day 3 to identify a possible early, excessive response to treatment. The early prescription scheme developed in this study was validated by testing a group of patients, thus supporting its applicability in clinical practice. With use of this easy age-adjusted scheme, ambulatory physicians can greatly improve their performance in the initial phase of anticoagulant treatment. Furthermore, using the same dosage for 4 consecutive days may improve patient compliance.

In summary, we have developed an easy scheme

to rapidly predict the warfarin maintenance dose in outpatients with AF after 4 consecutive days of 5 mg/day of warfarin administration. This is based on the nonlinear relation between the single INR value on day 5 and actual warfarin maintenance dosage. This easy age-adjusted protocol may greatly improve the initial phase of anticoagulant treatment in outpatients with AF.

- Wolf PA, Altkorn RD, Esmond WB. Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: the Framingham study. *Stroke* 1981;12:983-988.
- Lampert A, Albert GW, Drake JE, Dunn MD, Jacobson AK, Singer DE. Antithrombotic therapy in atrial fibrillation. *Chest* 1998;114(suppl):779S-789S.
- Fennerty A, Dolben J, Thomas P, Beckhouse G, Beasley DP, Campbell LA, Rowledge PA. Flexible induction dose regimen for warfarin and prediction of maintenance dose. *Br Med J* 1984;288:1268-1270.
- Cobb DJ, Morita CR, Ataman RI, Dally RJ, Galina AS. Prospective evaluation of a flexible protocol for starting treatment with warfarin and predicting its maintenance dose. *Am Heart J J Med* 1989;19:191-197.
- Cooper NW, Hazards TI. Prospective evaluation of a modified Tenacity regimen for anticoagulating elderly people. *Age Ageing* 1986;27:835-838.
- Pezgo V, Zano A, Barbiero F, Barole A, Zamprano P, Brocchi T. Initiation of warfarin treatment in our patients with nonrheumatic atrial fibrillation: a scheme for early initiation of maintenance dose. *Chin Appl Theriol Heart* 1998;4:274-276.
- Harrison L, Johnson M, Manicopoulos MP, Crowther M, Moffat K, Hirsh J. Comparison of 5-mg and 10-mg loading doses in initiation of warfarin therapy. *Ann Intern Med* 1997;126:133-136.
- Hirsh J, Dalen JE, Deykin D, Poller L, Bussey H. Oral anticoagulants: Mechanism of action, clinical effectiveness and optimal therapeutic range. *Chest* 1995;108(suppl):331S-346S.
- Palmer G, Leali N, Cocciari S, Pozzi M, Marconi C, D'Angelo A, Pezgo V, Elio N, Mora M, Caravella N, Devoto G, Barattini M, Minoceri S. Bleeding complications of oral anticoagulant treatment: an age- and sex-related, prospective collaborative study (ISCOAT). *Lancet* 1996;348:433-438.
- Palmer G, Devoto AG, Caravella N, Marconi C, Brudo F, Barattini M, Finazzi G, Marongiu F, Pezgo V, Pirico D, Tosetto A, Tripodi A. Italian Federation of Anticoagulation Clinics. A guide to oral anticoagulant treatment. *Hematologica* 1998;28(suppl 1):1-46.
- Pezgo V, Zano A, Barbiero F, Baratto A, Xiana G, Perinetti L, John N, Norreum F, Dalin Vehn S. Effectiveness of fixed maintenance warfarin in the prevention of thromboembolism and vascular death in nonrheumatic atrial fibrillation. *Am J Geriatr* 1998;42:433-437.
- Bland Martin J, Altman DG. Statistical methods for assessing agreement between two methods of clinical measurement. *Lancet* 1981;1:307-310.
- Finn SD, Callaghan CM, Martin DC, McDonald MB, Hendrix TG, White RH. The risk for and the severity of bleeding complications in elderly patients treated with warfarin. *Ann Intern Med* 1996;124:970-979.
- Dei SAR. Pharmacokinetic optimization of warfarin therapy. *Chin Pharm J* 1994;33:97-98.
- Oates A, Jackson PR, Austin CA, Chamer HS. A new regimen for starting warfarin therapy in our patients. *Br J Clin Pharmacol* 1998;46:151-161.
- Geddie J, Oates S, Hampton EK, Chamer HS, Hazards TI. A comparison of low-dose warfarin induction regimens with the modified Ramsey regimen in elderly inpatients. *Age Ageing* 2000;29:31-34.
- Robertson GW, Galina AS, Drunkat T, Miller C, Jorgensen LE, Cobb D, Wang LNH, Eaton VS. Comparison of an age adjusted warfarin loading protocol with standard dosing and Ramsey's protocol. *Ann NY Acad Sci* 1999;86:731-736.
- Svee DK, Gekman RW, Mingsall DR, Laddas TM. Bayesian pharmacokinetic-pharmacodynamic forecasting of prothrombin response to warfarin therapy: preliminary evaluation. *Thromb Haemostasis* 1985;71:14-180.
- Boyle DA, Ludman TM, Carver BL, Becker AJ, Taylor JW. Evaluation of a Bayesian regression program for predicting warfarin response. *Thromb Haemostasis* 1989;11:276-284.
- Ahrali GR, Day CP, Kesteven PJ, Daily AE. Association of polymorphism in the cytochrome P450 CYP2C9 with warfarin dose requirement and risk of bleeding complications. *Lancet* 1999;353:717-719.

Allegato 4 - Scheda per il paziente che utilizza anticoagulanti orali (AVK) Fonte: (SIMG - FCSA, 2000)

SCHEDA PER IL PAZIENTE CHE UTILIZZA ANTICOAGULANTI ORALI	
<ol style="list-style-type: none"> 1. In caso di dubbio non esitare mai a chiedere. 2. Portare sempre con sé, tra i documenti, un cartellino che indica chiaramente l'utilizzo di anticoagulanti orali. 3. Non assumere farmaci (anche d'erboristeria) senza aver prima parlato col medico o col farmacista, ricordando che utilizzate gli anticoagulanti. 4. Evitare iniezioni intramuscolari. 5. Assumere l'anticoagulante orale sempre alla stessa ora (circa un'ora prima di cena oppure 3 ore dopo cena). 6. Adottare un sistema certo e sicuro per non confondersi nell'assunzione del farmaco (es. segnare sul calendario la dose da assumere nei giorni successivi e spuntare subito dopo aver preso il farmaco). 7. Rispettare sempre i tempi prescritti tra un controllo e l'altro (in caso contrario aumenta il rischio di problemi). 8. Seguire una dieta senza variazioni notevoli dei cibi riportati nella tabella in basso. 9. Evitare sport o attività rischiose per traumi o ferite. 10. In caso di sanguinamenti lievi fare pressione con un fazzoletto o garza puliti, per fermare o ridurre l'emorragia (in caso di sanguinamento nasale premere con forza la punta del naso con due dita per 3-4 minuti d'orologio e poi attendere prima di risoffiarsi il naso): <ol style="list-style-type: none"> a. se il sanguinamento si arresta con facilità comunicarlo, senza urgenza, al medico; b. se il sanguinamento persiste contattare il medico o recarsi in pronto soccorso; c. se il sanguinamento è di maggiore entità recarsi in pronto soccorso. 11. Avvisare il medico in caso di: <ol style="list-style-type: none"> a. urine molto scure o rossastre; b. feci nerastre; c. comparsa di "disturbi di stomaco" non presenti in precedenza; d. mestruazioni chiaramente più abbondanti del solito. 	
DIETA	
<p>Seguire una dieta senza variazioni notevoli di vitamina K; in caso di modifiche importanti delle abitudini alimentari (es. diventare vegetariani) è necessario avvertire in anticipo il medico.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Evitare: prezzemolo (consentito solo come ornamento) e verze • Attenzione per variazioni > 100 g.: broccoli, cavoletti, cavolo cappuccio, spinaci, cime di rapa, germogli, e lattuga • Attenzione per variazioni notevoli: asparagi, avocado, piselli, lenticchie, semi di soia, insalata verde e fegato 	
NUMERI TELEFONICI UTILI	
MEDICO DI FAMIGLIA
• STUDIO
• CELLULARE
OSPEDALE / CENTRO
PRONTO INTERVENTO	118

Allegato 5 - Card per il paziente in trattamento anticoagulante orale con AVK

CARD PER IL PAZIENTE IN TRATTAMENTO ANTICOAGULANTE ORALE CON AVK			
COGNOME	[_____]	NOME	[_____]
DATA DI NASCITA	[_____]	LUOGO DI NASCITA	[_____]
RESIDENTE A	[_____]	VIA	[_____]
MEDICO DI FAMIGLIA	NOME	[_____]	
	INDIRIZZO	[_____]	
	NUMERO DI TELEFONO	[_____]	
IN CASO DI BISOGNO CONTATTARE	NUMERO DI TELEFONO	[_____]	
FARMACO PRESCRITTO	NOME	[_____]	
	POSOLOGIA	[_____]	
	AVVERTENZE	[_____]	
DATA DI INIZIO TRATTAMENTO	[_____]		
DURATA DEL TRATTAMENTO	[_____]		
IN CASO DI EMERGENZA	CONTATTARE	[_____]	
	NUMERO DI TELEFONO	[_____]	
	GRUPPO SANGUIGNO PAZIENTE	[_____]	

RANGE TERAPEUTICO INR			
NOTE			
DATA	VALORE INR	DOSE FARMACO	NOTE

Allegato 6 - Scheda informativa per il medico prescrittore NAO (Decreto n. 146/2014 e n. 233/2015)

SCHEMA INFORMATIVA PER IL MEDICO PRESCRITTORE DI NAO			
Da inviare solo in caso di	CHAD2DS2-VASc \geq 1 e HAS-BLED > 3 per Dabigatran (Pradaxa)		
	CHAD2DS2-VASc > 3 e HAS-BLED > 3 per Rivaroxaban (Xarelto)		
	CHAD2DS2-VASc \geq 1 e HAS-BLED > 3 per Apixaban (Eliquis)		
<p>Egregio collega, ti invio [_____] per valutare l'opportunità di prescrizione la terapia con NAO per FANV. Finora il paziente è stato seguito dallo specialista [_____] del reparto di [_____] dell'Ospedale di [_____]. Ti confermo che non è presente significativa valvulopatia.</p>			
<i>Lettera</i>	<i>Fattore di rischio</i>	<i>Punti</i>	<i>Presenza</i>
C	Scompenso cardiaco / disfunzione ventricolare sinistra	1	
H	Iperensione arteriosa	1	
A	Età \geq 75 anni	2	
D	Diabete mellito	1	
S	Ictus / attacco ischemico transitorio / trombo embolia	2	
V	Malattia vascolare (pregresso infarto miocardico, arteriopatia ostruttiva cronica, placca aortica)	1	
A	Età 65-74 anni	1	
Sc	Sesso femminile	1	
Valore di CHADSVASc		Totale	
<i>Lettera</i>	<i>Caratteristiche cliniche</i>	<i>Punti</i>	<i>Presenza</i>
H	Iperensione arteriosa sistolica > 160 mmHg	1	
A	Funzione renale e/o epatica anormali (1 punto ognuno)	1 o 2	
S	Ictus precedente	1	
B	Sanguinamento anamnesico o predisposizione (anemia)	1	
L	INR labile (<60% del tempo in range terapeutico TTR)	1	
E	Età > 65 anni	1	
D	Uso di FANS, antiaggreganti piastrinici o consumo di alcool (1 punto ognuno)	1 o 2	

Valore di HAS-BLED	Totale	
Emocromo ultimi 6 mesi	[_____]	
Creatinina sierica ultimi 6 mesi	[_____]	
Creatinina clearance (Cockcroft & Gault)	[_____]	
Transaminasi ultimi 6 mesi	[_____]	
Paziente in terapia anticoagulante orale		
Paziente seguito da un centro TAO	[_____]	
TTR negli ultimi 6 mesi	[_____]	
INR > 4 negli ultimi 6 mesi (n. test)	[_____]	
INR < 2 negli ultimi 6 mesi (n. test)	[_____]	
Valore massimo PT	[_____]	
Paziente NON in terapia anticoagulante orale		
INR	[_____]	
PTT	[_____]	
Il paziente non è in TAO perché i regolari controlli INR non sono possibili perchè	[_____]	
MEDICO DI FAMIGLIA [_____]	TELEFONO PAZIENTE [_____]	

Fonte: (Regione del Veneto, 2014)

Allegato 7 - Card per il paziente in trattamento NAO (Decreto 146/2014)

CARD PER IL PAZIENTE IN TRATTAMENTO NAO			
COGNOME	[_____]	NOME	[_____]
DATA DI NASCITA	[_____]	LUOGO DI NASCITA	[_____]
RESIDENTE A	[_____]	VIA	[_____]
	NOME		[_____]
MEDICO PRESCRITTORE	INDIRIZZO		[_____]
	NUMERO DI TELEFONO		[_____]
	NOME		[_____]
FARMACO PRESCRITTO	POSOLOGIA		[_____]
	AVVERTENZE		[_____]
DATA DI INIZIO TRATTAMENTO			[_____]
	CONTATTARE		[_____]
IN CASO DI EMERGENZA	NUMERO DI TELEFONO		[_____]
	GRUPPO SANGUIGNO PAZIENTE		[_____]

FARMACI IN USO	Nome	Dosaggio
	[_____]	[_____]
	[_____]	[_____]
	[_____]	[_____]
ISTRUZIONI PER IL PAZIENTE <ul style="list-style-type: none"> • Assumere sempre il farmaco secondo prescrizione medica (una o due volte al dì) • Non sospendere mai il trattamento senza prima aver chiesto al medico • Non assumere mai altri farmaci senza che il medico sia informato • Avvisare il dentista o altri medici dei farmaci che si assume prima di qualsiasi intervento • In caso di emorragia rivolgersi al medico curante o al Pronto Soccorso 		

Fonte: (Regione del Veneto, 2014)

SCHEDA DI MONITORAGGIO PER IL MEDICO DI FAMIGLIA

VALUTARE AD OGNI VISITA

- Aderenza al trattamento
- Eventi trombo-embolici
- Eventi emorragici
- Altri eventi avversi
- Altre patologie concomitanti

ESAMI DEL SANGUE

- Non è richiesto il monitoraggio dell'INR
- Monitorare ogni anno: Hb, funzionalità renale ed epatica
- Se CrCl 30-60 mL/min, età > 75 anni o paziente fragile: monitorare la funzionalità renale ogni 6 mesi
- Se CrCl 15-30 mL/min: monitorare la funzionalità renale ogni 3 mesi
- Se presenti condizioni aggravanti: monitorare funzionalità renale e/o epatica

DATA	CR SIERICA	CRCL	HB	TEST EPATICI

VISITE EFFETTUATE E APPUNTAMENTI

DATA	SEDE	DA FARE
[_____]	[_____]	
[_____]	[_____]	
[_____]	[_____]	
[_____]	[_____]	
[_____]	[_____]	
[_____]	[_____]	

Fonte: (Regione del Veneto, 2014)

Allegato 8 - Scheda di raccolta dati sulle complicanze emorragiche in corso di terapia con NAO

SCHEDA DI RACCOLTA DATI SULLE COMPLICANZE EMORRAGICHE IN CORSO DI TERAPIA CON NAO			
DATA	[_____]	ORA	[_____]
CODICE PAZIENTE			
<ul style="list-style-type: none"> • Sigla città del Pronto Soccorso • Prime 2 lettere del cognome e del nome • Es. Rossi Mario, Padova: PD_RO/MA 			
COGNOME	[_____]	NOME	[_____]
DATA DI NASCITA	[_____]	SESSO	[_____]
PESO	[_____]	ALTEZZA	[_____]
EMORRAGIA		SEDE	
<ul style="list-style-type: none"> • Maggiore <i>Cerebrale, retro perineale, articolare, oculare con perdita del visus oppure calo di Hb > 2g o trasfusione di 2 o più sacche di sangue o GR concentrati</i> <input type="checkbox"/> • Minore <input type="checkbox"/> • Spontanea <input type="checkbox"/> • Traumatica <input type="checkbox"/> 			
TROMBOSI			
<ul style="list-style-type: none"> • Venose <input type="checkbox"/> • Arteriose <input type="checkbox"/> 		SEDE [_____]	
ALTRO (specificare)			[_____]
IN CURA CON			
<ul style="list-style-type: none"> • Dabigatran (Pradaxa) • Rivaroxaban (Xarelto) • Apixaban (Eliquis) 		DOSE [_____]	
DATA INIZIO TERAPIA		[_____]	
DATA ULTIMA DOSE		ORA	[_____]
ESAME DI LABORATORIO allegare copia senza cognome e nome		ORA	[_____]
CLEARANCE DELLA CREATININA		VALORE	[_____]
Clearance in ml/min = [(140 – età) x peso corporeo] / [72 x creatinine mia] x 0.85 nelle donne (l'equazione di cockroft-Gault)			

Assunzione di farmaci in grado di potenziare l'attività dei NAO

- Aspirina (anche a basse dosi)
- Clopidrogel
- Prasugrel
- Ricagrelor
- FANS
- Eparine
- Atorvastatina
- Verapamile
- Diltiazem
- Chinidina
- Amiodarone
- Dronedarone
- Itraconazolo
- Fluconazolo
- Ciclosporina
- Tacrolimus
- Claritomicina
- Eritromicina
- Inibitori delle proteasi

Fonte: (Regione del Veneto, 2014)