

REPUBBLICA ITALIANA

Anno 71° - Numero 20

GAZZETTA  **UFFICIALE**
DELLA REGIONE SICILIANA

PARTE PRIMA

Palermo - Venerdì, 12 maggio 2017

SI PUBBLICA DI REGOLA IL VENERDI'
*Sped. in a.p., comma 20/c, art. 2,
L. n. 662/96 - Filiale di Palermo*

DIREZIONE, REDAZIONE, AMMINISTRAZIONE: VIA CALTANISSETTA 2-E, 90141 PALERMO
INFORMAZIONI TEL. 091/7074930-928-804 - ABBONAMENTI TEL. 091/7074925-931-932 - INSERZIONI TEL. 091/7074936-940 - FAX 091/7074927
POSTA ELETTRONICA CERTIFICATA (PEC) gazzetta.ufficiale@certmail.regione.sicilia.it

ASSESSORATO DELLA SALUTE

DECRETO 28 aprile 2017.

Documento di indirizzo regionale “Percorso diagnostico terapeutico assistenziale per la prevenzione del rischio di ictus nel paziente con fibrillazione atriale” pag. 2



DECRETI ASSESSORIALI

ASSESSORATO DELLA SALUTE

DECRETO 28 aprile 2017.

Documento di indirizzo regionale “Percorso diagnostico terapeutico assistenziale per la prevenzione del rischio di ictus nel paziente con fibrillazione atriale”.

L'ASSESSORE PER LA SALUTE

Visto lo Statuto della Regione;
Vista la legge istitutiva del Servizio sanitario nazionale n. 833 del 23 dicembre 1978;

Visto il decreto legislativo n. 502/92;
Vista la legge regionale n. 12 del 2 maggio 2007;
Vista la legge regionale 15 maggio 2000, n. 10;
Vista la legge regionale 14 aprile 2009, n. 5 “Norme per il riordino del Servizio sanitario regionale”;

Visto il D.P.C.M. 29 novembre 2001 “Definizione dei livelli essenziali di assistenza” che indica la necessità di individuare percorsi diagnostico-terapeutici sia per il livello cura ospedaliera, sia per quello ambulatoriale;

Visto il D.P.C.M. 12 gennaio 2017 “Definizione e aggiornamento dei livelli essenziali di assistenza”;

Visto il decreto del Presidente della Repubblica 7 aprile 2006 “Approvazione del Piano sanitario nazionale 2006-2008”, che individua gli obiettivi da raggiungere per attuare la garanzia costituzionale del diritto alla salute e degli altri diritti sociali e civili in ambito sanitario e, in particolare, il punto 4.4 che promuove il governo clinico quale strumento per il miglioramento della qualità delle cure per i pazienti e per lo sviluppo delle capacità complessive del S.S.N., allo scopo di mantenere standard elevati e migliorare le performance professionali del personale, favorendo lo sviluppo dell'eccellenza clinica;

Visto il Piano della salute 2011 – 2013, pubblicato nella *Gazzetta Ufficiale* della Regione siciliana n. 32 del 29 luglio 2011;

Vista l'Intesa della Conferenza permanente per i rapporti tra lo Stato le Regioni e le Province autonome di Trento e di Bolzano del 5 agosto 2014 adottata con D.M. del 2 aprile 2015, n. 70, pubblicata nella *Gazzetta Ufficiale* della Repubblica italiana n. 127 del 4 giugno 2015 “Regolamento recante definizione degli standard qualitativi, strutturali, tecnologici e quantitativi relativi all'assistenza ospedaliera”, la quale prevede al capitolo 5 “Standard generali di qualità” l'implementazione di linee guida e la definizione di protocolli diagnostici terapeutici specifici;

Visto il D.M. 21 giugno 2016 “Piani di cui all'articolo 1, comma 528, della legge 28 dicembre 2015, n. 208, per le aziende ospedaliere (A.O.), le aziende ospedaliere universitarie (A.O.U.), gli istituti di ricovero e cura a carattere scientifico pubblici (I.R.C.C.S.) o gli altri enti pubblici”, pubblicato nella *Gazzetta Ufficiale* della Repubblica italiana n. 164 del 15 luglio 2016, che nell'Allegato tecnico b inserisce quale ambito assistenziale di valutazione l'indicatore “ictus ischemico: mortalità a 30 giorni”;

Visto il D.P. Reg. n. 1312 del 23 marzo 2017 di conferimento incarico del dirigente generale del Dipartimento per le attività sanitarie e osservatorio epidemiologico (DASOE);

Considerato che la definizione di indicazioni di appropriatezza garantisce ai pazienti un puntuale ricorso a dia-

gnosi e terapie opportune, senza l'esposizione a inutili rischi ed inoltre migliora l'utilizzo delle risorse e dei posti letto di degenza;

Considerato che l'analisi dei dati epidemiologici regionali ha permesso di evidenziare come la fibrillazione atriale, per la sua elevata incidenza e gli ingenti costi diretti e indiretti, rappresenta anche per la Sicilia una patologia di estrema rilevanza socio-sanitaria consistente e crescente, atteso che tale patologia riveste un nodo cruciale sia in termini di salute, sia in termini di spesa sanitaria;

Considerato che l'implementazione del Percorso diagnostico terapeutico assistenziale (PDTA) terapia anticoagulante orale costituisce adempimento LEA (lett. X del questionario LEA);

Ritenuto di definire ed implementare un Percorso diagnostico terapeutico assistenziale per la prevenzione del rischio di ictus nel paziente con fibrillazione atriale, coerente con la letteratura scientifica internazionale nonché validato e supportato dalle principali società scientifiche di settore, che consenta di offrire agli operatori sanitari un documento quale utile guida nelle scelte applicative, al fine di ottimizzare l'uso delle risorse attraverso la continuità assistenziale e per un approccio comune per l'indirizzo delle terapie tra il medico di medicina generale, i medici del pronto soccorso e gli specialisti territoriali e ospedalieri di settore;

Considerato che il Percorso diagnostico terapeutico assistenziale (PDTA) è uno strumento che consente di strutturare e integrare attività e interventi in un contesto in cui diverse specialità sono implicate nella presa in cura attiva e globale del paziente;

Considerata l'esigenza di favorire, in un'ottica di HTA, gli appropriati processi decisionali negli operatori che devono efficacemente prevenire il rischio di ictus nei pazienti con fibrillazione atriale nelle strutture e nei diversi setting assistenziali del S.S.R.;

Considerato che il PDTA permette di valutare la congruità delle attività svolte rispetto agli obiettivi delle linee guida e/o ai riferimenti presenti in letteratura e alle risorse disponibili, consente inoltre il confronto e la misura delle attività (processi) e degli esiti (outcomes) attraverso indicatori specifici, con l'obiettivo di raggiungere un continuo miglioramento dell'efficacia, dell'efficienza e dell'appropriatezza di ogni intervento;

Viste le risultanze del gruppo di lavoro istituito dal dirigente generale del Dipartimento per le attività sanitarie e osservatorio epidemiologico (DASOE), con nota prot. n. 87807 del 17 novembre 2015 e successive integrazioni, con la partecipazione delle società scientifiche il cui documento di indirizzo conclusivo intende mettere a disposizione degli operatori sanitari uno strumento per la gestione pratica e integrata del Percorso diagnostico terapeutico assistenziale (PDTA) per la prevenzione del rischio di ictus nel paziente con fibrillazione atriale;

Ritenuto di approvare tale documento di indirizzo elaborato dal gruppo di lavoro regionale;

Decreta:

Art. 1

Per le motivazioni citate in premessa, è approvato il Documento di indirizzo regionale “Percorso diagnostico

terapeutico assistenziale per la prevenzione del rischio di ictus nel paziente con fibrillazione atriale”, afferente alla materia dell'*Health Technology Assessment* (HTA), allegato al presente decreto.

Art. 2

Tutte le aziende sanitarie pubbliche e private accreditate adottano i provvedimenti necessari alla stretta osservanza del documento di cui all'articolo 1, nonché al moni-

toraggio dell'effettiva applicazione dello stesso tramite lo schema di indicatori contenuto nel documento.

Art. 3

Il presente decreto è pubblicato nel sito istituzionale dell'Assessorato della salute e nella *Gazzetta Ufficiale* della Regione siciliana.

Palermo, 28 aprile 2017.

GUCCIARDI

COPIA TRATTA DAL SITO UFFICIALE DELLA G.U.R.S
NON VALIDA PER LA COMMERCIALIZZAZIONE



REGIONE SICILIA

Assessorato della salute

Documento di indirizzo regionale

**Percorso diagnostico terapeutico assistenziale per la
prevenzione del rischio di ictus nel paziente con
fibrillazione atriale**

OBIETTIVI E METODOLOGIA

Il presente documento rappresenta il Percorso Diagnostico Terapeutico Assistenziale (PDTA) del paziente con Fibrillazione Atriale (FA) a rischio di Ictus della Regione Siciliana.

Premessa

La Regione Siciliana, nell'ambito dello sviluppo e miglioramento delle attività di pianificazione e programmazione sanitaria regionale e in un'ottica di Health Technology Assessment (HTA), ha concluso un progetto di Disease Management Optimization (DMO) sul paziente con FA a rischio di ictus (Figura 1). Tale progetto è nato dall'esigenza di identificare spazi di miglioramento dei percorsi di gestione di patologie rilevanti sulla base dei principi di centralità del paziente, miglioramento della qualità, outcome, sostenibilità economica e di orientare i processi decisionali degli operatori.

Nell'ambito delle patologie rilevanti, le malattie cardiovascolari risultano quelle a maggiore incidenza sulla spesa sanitaria, con un assorbimento di quasi un terzo della spesa complessiva (42% sulla spesa delle patologie rilevanti - analisi Bip 2014 a partire dal Piano Sanitario Nazionale 2011-2013). In particolare, la FA risulta essere una delle prime cause di ictus, che a sua volta rappresenta la seconda causa di morte e la prima causa di disabilità nell'adulto (Ministero della Salute, 2010).

Il progetto di DMO sul paziente con FA a rischio ictus ha previsto:

- un'analisi del percorso del paziente con FA a rischio di ictus attraverso la raccolta di elementi clinici, organizzativi ed economici dai flussi amministrativi del sistema informatico regionale;
- un'analisi della gestione della patologia attraverso interviste strutturate ai referenti del percorso paziente (dai referenti della programmazione sanitaria ai referenti della presa in carico clinica del paziente);
- l'identificazione degli ambiti di miglioramento nella gestione della FA a parità di risorse investite e la definizione delle possibili leve da attivare per raggiungere gli obiettivi prioritari di miglioramento e ottimizzazione del percorso.

Figura 1 - Il percorso progettuale



A valle del progetto DMO, si è scelto come leva di intervento la definizione di un PDTA "evoluto" che guidi il percorso di ottimizzazione della presa in carico dei pazienti con FA.

Il presente PDTA si focalizza in particolare sulla prevenzione del rischio di Ictus nei pazienti con FA.

Si rimanda a successivi approfondimenti per quanto riguarda i trattamenti antiaritmici e la gestione dell'ictus e delle sue conseguenze.

Gruppo di Lavoro multidisciplinare

Il presente documento è stato realizzato dal Gruppo di lavoro multidisciplinare, composto dai rappresentanti delle principali Società Scientifiche del settore coinvolte nella gestione clinica assistenziale dei pazienti affetti da fibrillazione, che hanno contribuito a sviluppare in maniera sinergica i vari aspetti clinici-assistenziali che caratterizzano il presente PDTA (Associazione Nazionale Medici Cardiologici Ospedalieri [ANMCO], Associazione Italiana di Aritmologia ed Elettrostimolazione [AIAC], Associazione Nazionale Cardiologi Extraospedalieri [ANCE], Associazioni Regionali Cardiologi Extraospedalieri [ARCA], Società Italiana di Cardiologia [SIC], Società Italiana di Cardiologia Invasiva-Gruppo Italiano Studi Emodinamici [SICI-GISE], Società Italiana Cardiologia Ospedalità Accreditata [SICOA], Società Italiana di Medicina di Emergenza ed Accettazione [SIMEU], Società Italiana di Medicina Generale e delle Cure Primarie [SIMG], Società Italiana di Neurologia [SIN], Società Nazionale di Aggiornamento per il Medico di Medicina Generale [SNAMID], Scienze Neurologiche Ospedaliere [SNO]) come di seguito riportato.

Per l'Assessorato della Salute:

Giovanni De Luca (Coordinatore)- Servizio "Qualità, Governo clinico e sicurezza dei pazienti"

Stefano Campo - Funzionario

Pasquale Cananzi - Servizio "Farmaceutica"

Salvatore Scondotto - Servizio "Sorveglianza ed Epidemiologia Valutativa"

Componenti esterni:

| | |
|--------------------|--|
| Maurizio Abrignani | ANMCO - ASP Trapani |
| Placido Bramanti | SIN - IRCCS "Bonino Pulejo- Piemonte" Messina |
| Scipione Carerj | SIC - AOU Policlinico "G.Martino" Messina |
| Achille Dato | ARCA |
| Marco Di Franco | ANCE |
| Antonio Gasparro | SIN - A.O.O.R "Villa Sofia - Cervello" Palermo |
| Umberto Giordano | AIAC - ARNAS Civico Palermo |
| Clemente Giuffrida | SIMEU - IRCCS "Bonino Pulejo - Piemonte" Messina |
| Michele Gulizia | ANMCO - ARNAS "Garibaldi" Catania |
| Francesco La Placa | ASP Palermo |
| Filippo Lo Presti | SNO - ASP Messina |
| Pietro Marino | SNAMID |
| Giuseppe Miranda | SICOA - Casa di Cura "Noto Pasqualino" Palermo |
| Salvatore Novo | SIC - AOU Policlinico "P.Giaccone" Palermo |
| Gaetano Satullo | SICI-GISE - A.O. "Papardo" Messina |
| Sergio Siragusa | SIE - Centro FCSA -AOUP "P. Giaccone" Palermo |
| Luigi Spicola | SIMG |

Il documento è stato realizzato anche con la collaborazione di Jean Marie Franzini e Agnese Maggi di Bip Life Sciences.

Obiettivi di un PDTA “evoluto”

L'obiettivo di questo PDTA è definire un percorso concreto che guidi la presa in carico del paziente con FA a rischio di ictus migliorando gli outcome clinici e l'efficienza dei vari processi assistenziali. I PDTA spesso definiscono un percorso teorico che rappresenta un “desiderata” della programmazione sanitaria.

Questo PDTA intende qualificarsi come strumento evoluto in funzione di:

- **Concretezza**, in quanto si basa sulla fotografia puntuale della gestione della patologia definita attraverso un'analisi organizzativa e quantitativa dell'attuale percorso paziente (si forniscono in seguito i risultati delle analisi condotte).
- **Applicabilità**, intendendo essere uno strumento operativo, con una chiara definizione dei flussi attesi, ruoli e responsabilità degli operatori coinvolti e con una serie di strumenti di supporto (es. schede stampabili per pazienti, MMG e specialisti).
- **Misurabilità**, prevedendo un sistema di indicatori (KPI - key performance indicators) misurabili nelle singole fasi del percorso, al fine di monitorarne l'implementazione.

Destinatari del documento

Il presente documento è rivolto prioritariamente a:

- Direzioni Sanitarie delle Aziende Sanitarie del SSR.
- Medici Specialisti ed Infermieri delle UO di Cardiologia, Neurologia, Geriatria, Medicina Interna, Ematologia, Pronto Soccorso, Laboratorio Analisi e dei Centri di Sorveglianza Anticoagulante (CSA) delle Aziende Sanitarie del SSR.
- Medici specialisti cardiologi, neurologi e internisti del territorio.
- Medici di Medicina Generale.

Perché un PDTA sulla Fibrillazione Atriale

La patologia

La FA è un'aritmia atriale caratterizzata da un'attività elettrica caotica ed irregolare che determina la perdita della funzione meccanica della contrazione atriale (AIAC Raviele A. et al, 2010).

Il numero dei pazienti affetti da FA nel nostro Paese è di circa 1,1 milioni (Filippi et al, 2013). L'età mediana dei pazienti è di 75 anni, il 70% circa ha un'età compresa tra i 65 e gli 85 anni (Battigelli D. et, 2013).

Nello studio di Framingham (Lloyd-Jones DM, et al., 2004) l'incidenza della FA risulta del 2% in un periodo d'osservazione di 20 anni per ciascuna delle due forme, parossistica e permanente; ciò corrisponde ad un'incidenza di circa lo 0,2% per anno per le due forme considerate (Battigelli D. et, 2013).

Se si considera un'incidenza dello 0,2% per anno, si può stimare che il numero di nuovi casi di FA in Italia sia di circa 120.000 persone ogni anno. Negli ultimi 30 anni la prevalenza della FA ha avuto un incremento del 2,6%: le proiezioni di lungo periodo evidenziano un costante aumento della prevalenza, legato principalmente al progressivo invecchiamento della popolazione e, secondo le previsioni, ciò comporterà il raddoppiamento della popolazione con FA entro il 2050 (Miyasaka Y. et al., 2006).

Questo dato assume una maggiore rilevanza soprattutto se si prende in considerazione l'impatto clinico, socio-assistenziale ed economico della patologia.

La terapia Anticoagulante

La TAO è una terapia salvavita alla quale viene sottoposto un numero sempre maggiore di pazienti in Italia e nel mondo. Si stima che i pazienti trattati in Italia siano 900.000, pari a circa l'1,5% della popolazione totale, con un'incidenza che aumenta al crescere dell'età (FCSA, 2011). Secondo l'analisi della Federazione dei centri per la diagnosi della trombosi e la sorveglianza delle terapie antitrombotiche (FCSA, 2011) la principale indicazione terapeutica per la TAO è costituita dalla FA (Figura 2).

La terapia anticoagulante orale (TAO) rappresenta il trattamento di elezione per la prevenzione e la cura delle malattie tromboemboliche. Lo scopo della terapia è ridurre, in modo controllato e reversibile, la coagulabilità del sangue per ottenere la massima protezione possibile dagli incidenti tromboembolici con il minimo rischio di emorragie.

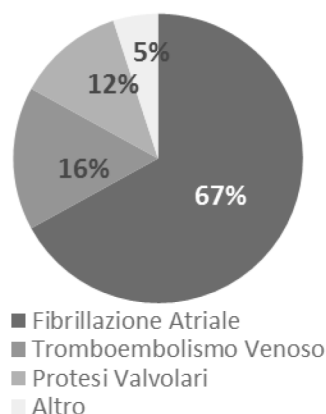
Gli anticoagulanti tradizionalmente utilizzati per la prevenzione e il trattamento delle malattie tromboemboliche sono i derivati cumarinici (warfarin ed acenocumarolo), prodotti di comprovata efficacia ma che presentano una stretta correlazione tra azione anticoagulante e rischio emorragico che rende obbligatoria una costante e frequente attività di monitoraggio per verificare il mantenimento dei valori di INR entro l'intervallo raccomandato. L'importanza del monitoraggio per la prevenzione degli eventi è fondamentale, basta considerare 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 (Ewen E. et al., 2012).

La gestione tramite VKA deve considerare le patologie che rappresentano controindicazioni assolute o relative al trattamento della TAO: diatesi emorragica, pregressa emorragia cerebrale in anamnesi, ulcera peptica attiva, recente sanguinamento gastrointestinale, genitourinario o respiratorio, anemia di origine non chiarita, grave insufficienza epatica o renale, grave ipertensione. Invece condizioni come demenza, alcolismo, disturbi psichiatrici, tendenza alle frequenti cadute a terra, riducono la compliance alla TAO o aumentano il rischio emorragico (Berti S. et al, 2014) (Meier B et al, 2014).

I NAO (Nuovi Anticoagulanti Orali) entrati in commercio a partire dal 2013 costituiscono una valida alternativa terapeutica al trattamento con AVK; i nuovi farmaci agiscono come inibitori diretti della trombina (dabigatran) o come antagonisti del fattore X° attivato (rivaroxaban, apixaban ed edoxaban), non richiedono un monitoraggio continuo dell'INR per regolare le dosi e non sono influenzati dall'alimentazione.

Per le indicazioni di ciascuno si rimanda a scheda tecnica e piano terapeutico AIFA-(EMA-European Medicine Agency, 2015).

Figura 2 - Pazienti in terapia anticoagulante orale per indicazione terapeutica



LA GESTIONE ATTUALE DEL PAZIENTE CON FA

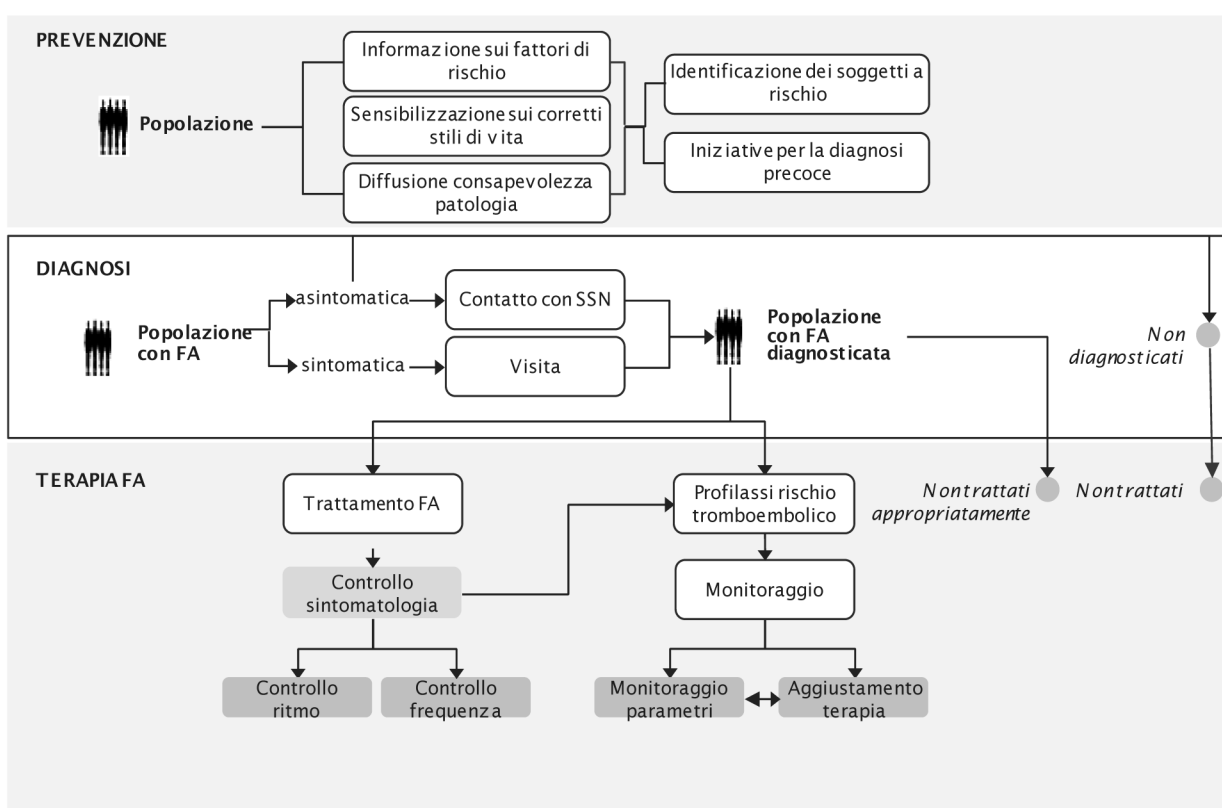
Framework di riferimento

Nell'individuare il percorso dei pazienti con fibrillazione atriale a rischio di ictus sono state approfondite le fasi che ne caratterizzano la presa in carico (Figura 3):

- prevenzione
- diagnosi e terapia della FA.

Con la prevenzione si ha l'obiettivo di mantenere lo stato di salute del paziente e ridurre i fattori di rischio cardiovascolare che possono determinare l'insorgere e la recidiva dell'ictus. Una tempestiva identificazione del paziente con fibrillazione atriale a rischio di ictus mira ad attivare una migliore e più appropriata terapia di profilassi.

Figura 3 - Il framework di riferimento.



Evidenze delle analisi quantitative

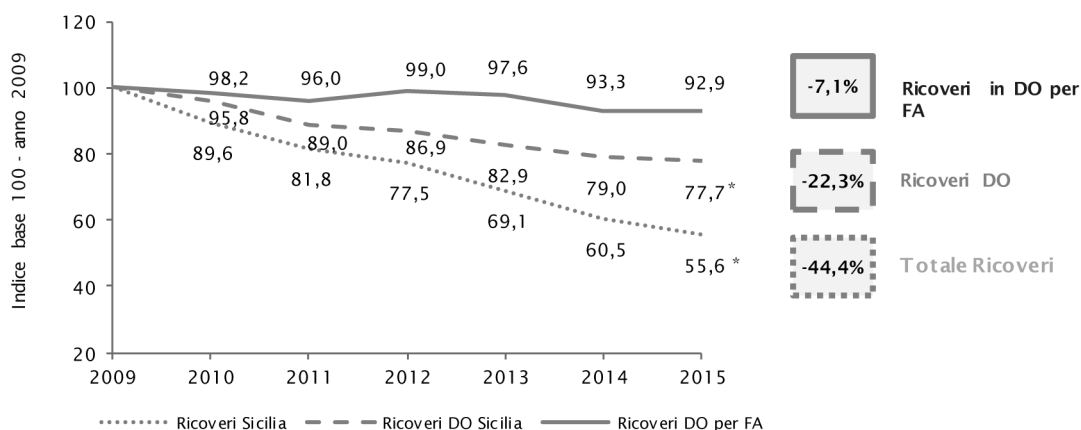
L'analisi del percorso paziente è stata condotta in due fasi, una prima organizzativa, basata su interviste strutturate ai principali referenti clinici del percorso paziente (si veda paragrafo Framework di riferimento) e una seconda quantitativa che ha visto il calcolo di indicatori del percorso a partire dai flussi amministrativi regionali (SDO, prescrizioni ambulatoriali, prescrizioni farmaceutiche, prestazioni riabilitative). Non disponendo di un registro specifico di patologia si è ricostruito l'universo di riferimento intercettando tutti i pazienti che in un periodo di 7 anni (2009-2015) abbiano avuto almeno un ricovero con indicazione di FA tra le diagnosi principali e secondarie della SDO (ICD 9-CM 42731).

Tale ricostruzione ha permesso di definire una popolazione di riferimento corrispondente ad una prevalenza della patologia dell'1,53%. Il dato, nonostante il *bias* di aver considerato come tracciante le ospedalizzazioni, con il rischio di sottostimare il fenomeno intercettando solo i casi più gravi, è sostanzialmente in linea con i dati di letteratura che stimano una prevalenza tra l'1,0% (Battigelli D. et, 2013) e l'1,85% (Filippi et al, 2013).

Come principali risultati delle analisi svolte su dati regionali relativi al periodo 2009-2015, emerge:

1. una rilevanza crescente della FA in termini di ospedalizzazioni indotte (Figura 1) e di Ictus associati (**Errore. L'origine riferimento non è stata trovata.**)
2. l'esigenza di intervenire per migliorare sia la presa in carico che gli outcome: vi sono evidenze di una variabilità nei tassi di ricovero per ictus che in alcune ASP della regione risulta ampiamente al di sopra della media nazionale (**Errore. L'origine riferimento non è stata trovata.**) e di un sottotrattamento (**Errore. L'origine riferimento non è stata trovata., Errore. L'origine riferimento non è stata trovata.**) della popolazione a rischio.

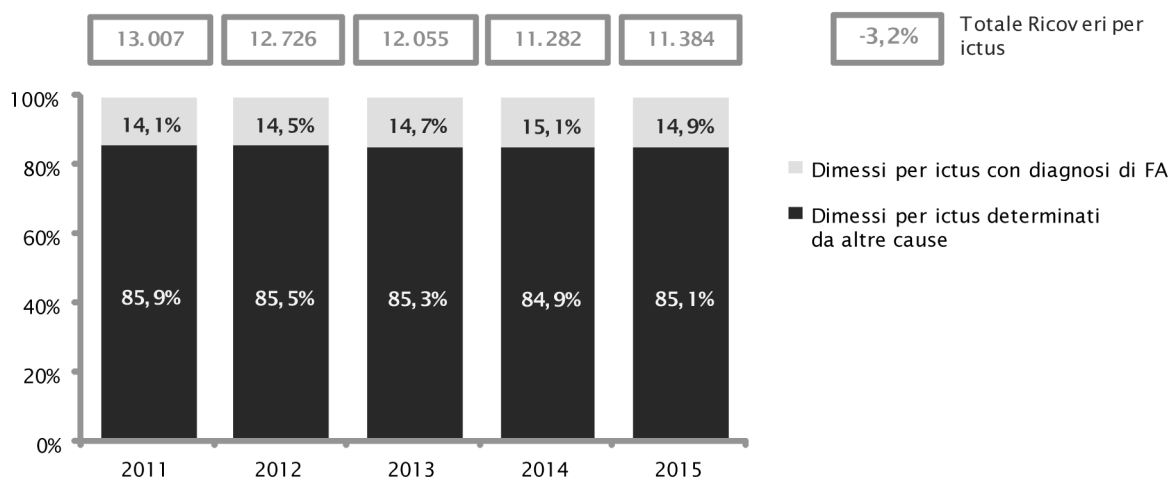
Figura 1- Trend ricoveri per acuti con diagnosi di FA (2009-2015)



Fonti: Elaborazione Bip su dati regionali SDO Acuti DO+DH (2009-2015), Dimessi per FA = Dimessi con almeno una diagnosi cod. ICD-9-CM 42731; Ministero della Salute. Rapporto SDO Anni 2013, 2014; *I Semestre 2015.

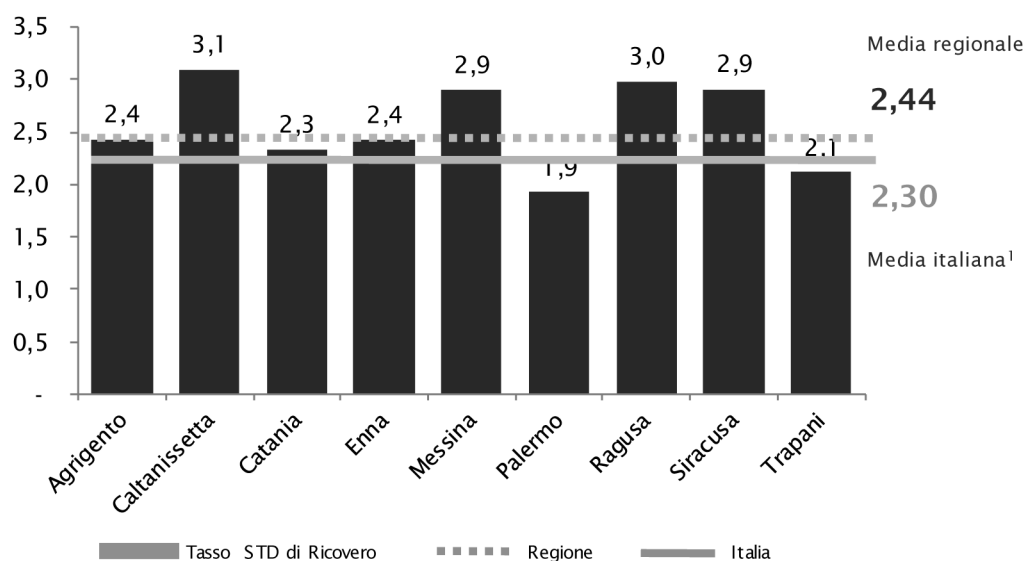
La Figura 1 mostra come a fronte di una forte riduzione di tutte le ospedalizzazioni nel periodo 2009-2015 (-44,4% totale ricoveri, -21% ricoveri ordinari), effetto tra l'altro delle politiche di appropriatezza e di integrazione tra ospedale e territorio della Regione, nello stesso periodo il calo dei ricoveri con diagnosi di FA sia stato solamente del -7,1%.

Analizzando i dati relativi ai ricoveri per ictus si osserva un incremento della casistica riconducibile ad una diagnosi di FA associata (incidenza dal 14% al 15%) e una diminuzione progressiva delle ospedalizzazioni per ictus (-13% totale, -3,2% valore medio anno su anno).

Figura 5 - Ricoveri Ictus con distinzione della diagnosi (2011-2015)

Fonti: Elaborazione Bip su dati regionali SDO Acuti DO+DH (2011-2015). Dimessi per FA = Dimessi con almeno una diagnosi cod. ICD-9-CM 42731; Dimessi per Ictus = Dimessi con almeno una diagnosi cod. ICD-9-CM 430-431-434-436

A fronte della riduzione complessiva della casistica che porta nel 2015 il tasso standard di ricoveri per ictus sostanzialmente in linea con il dato nazionale (2,4 vs 2,3 ricoveri per 1.000 abitanti), permane un'ampia variabilità tra le ASP regionali, con aziende che sono di un terzo oltre il valore medio nazionale.

Figura 6 - Tasso standard* Ictus per 1000 abitanti nelle ASP della Regione Siciliana (2015)

Fonti: Elaborazione Bip su dati regionali SDO Acuti (2015)

* Riferimento popolazione italiana, anno 2015

1. Agenas "Identificazione, sperimentazione e validazione di alcuni indicatori di qualità delle attività sanitarie e socio sanitarie del territorio"

Dall'analisi della profilassi antitrombotica nei pazienti con ictus e precedente diagnosi di FA emerge un aumento costante nel periodo considerato dei pazienti in trattamento (dal 65% al 90%). Positivo è quindi il risultato degli interventi già attuati per lo screening della popolazione a rischio e la presa in carico in profilassi.

Di contro rimane tuttavia ancora significativa la quota di pazienti trattati con antiaggreganti piastrinici. Circa il 50% dei pazienti colpiti da ictus con una diagnosi di FA era in trattamento con antiaggreganti piastrinici nel periodo precedente l'evento acuto, nonostante questo sia un trattamento inappropriato per la prevenzione dell'ictus secondo le ultime linee guida della Società Europea di Cardiologia (ESC, European Society of Cardiology)

Figura 7 - Pazienti con ictus e precedente diagnosi di FA in profilassi antitrombotica (2011-2015)

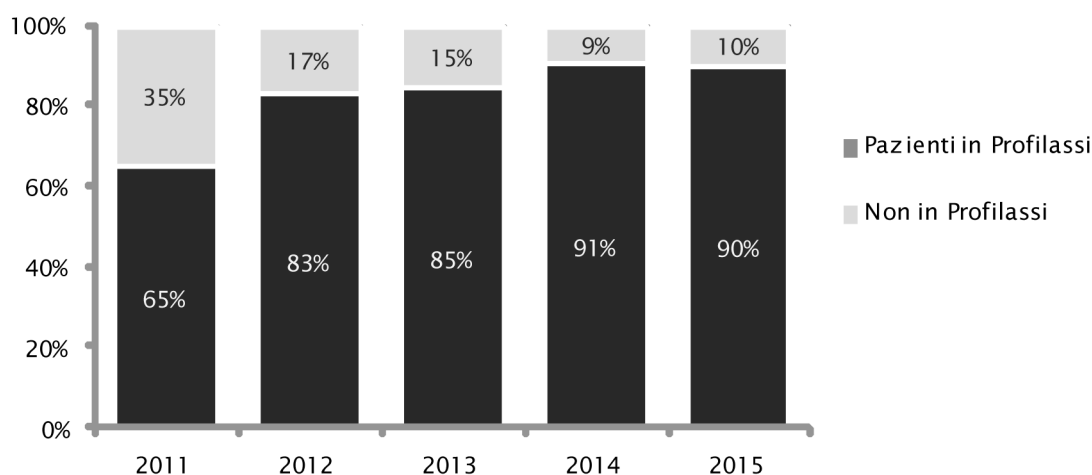
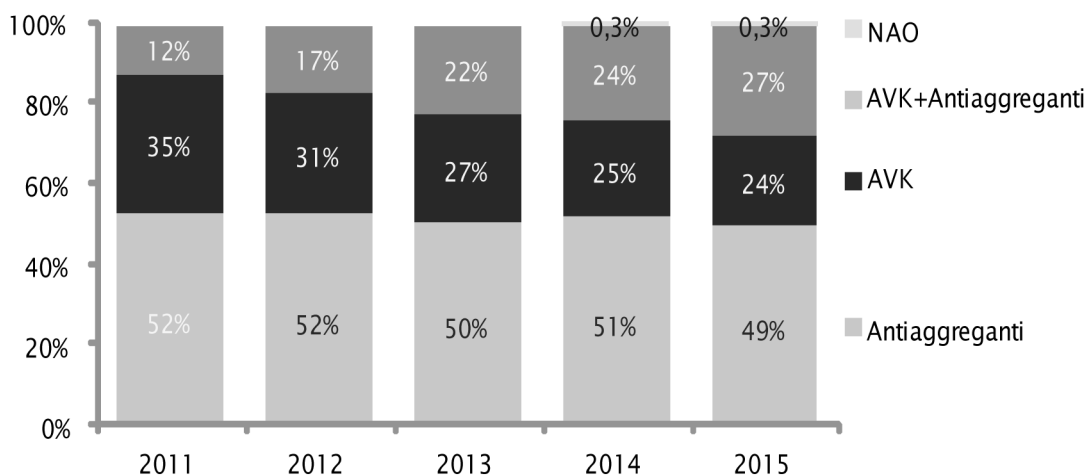


Figura 8 - Farmaci utilizzati in profilassi da pazienti che hanno avuto un ictus (2011-2015)



Fonti: elaborazione Bip su dati regionali SDO Acuti DO+DH (2011 - 2015) e Farmaceutica territoriale (2011 - 2015)

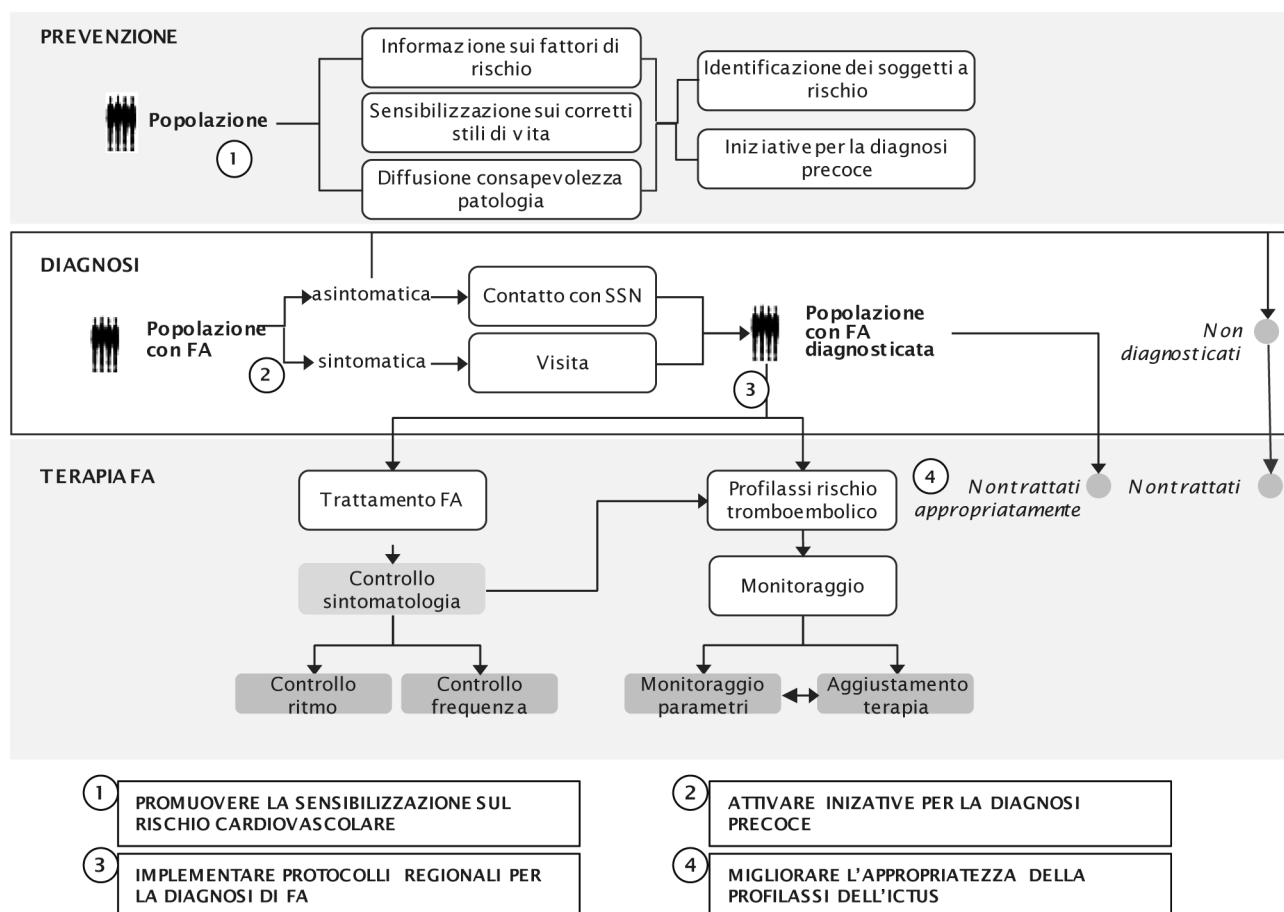
LE PRIORITÀ DI INTERVENTO

La lettura delle evidenze quantitative descrittive del percorso paziente e dell'attuale rete di offerta dei servizi regionali, integrata con l'analisi organizzativa effettuata lungo le tre fasi del percorso paziente ha portato il Gruppo di Lavoro a definire le priorità di intervento in seguito descritte.

1. Diagnosi: necessità di definire ed implementare protocolli regionali per la diagnosi precoce di FA e per un approccio comune per l'indirizzo alle terapie.
2. Profilassi: i dati regionali evidenziano, seppur in riduzione, la permanenza di una quota di pazienti con FA colpiti da ictus non in profilassi appropriata. Ridurre tale percentuale può diminuire il rischio d'ictus del 77% per ogni nuovo paziente trattato (Filippi et al, 2013).
3. Sottotrattamento ed appropriatezza terapeutica: permane una quota rilevante di pazienti ancora non trattata appropriatamente rispetto al rischio di ictus (oltre il 50% dei pazienti con FA colpiti da ictus era in terapia con terapia antiaggregante piastrinica nel periodo precedente all'evento).
4. Protocolli condivisi: nell'ambito del trattamento della fibrillazione atriale vi è la necessità di una diffusa condivisione dei protocolli tra i diversi attori dell'assistenza al fine di garantire un'efficiente ed uniforme gestione della patologia nel territorio regionale.
5. Campagne d'informazione, prevenzione e screening regionali per la stratificazione dei pazienti a rischio di FA e il rilievo di FA misconosciuta.

Questo PDTA rappresenta il primo intervento regionale per rispondere alle criticità esistenti, andando a migliorare e ottimizzare l'attuale percorso, con il coinvolgimento di tutti i referenti clinici della patologia in oggetto.

Figura 9 - Le priorità di intervento del nuovo percorso



LA GESTIONE ATTESA DEL PAZIENTE CON FA

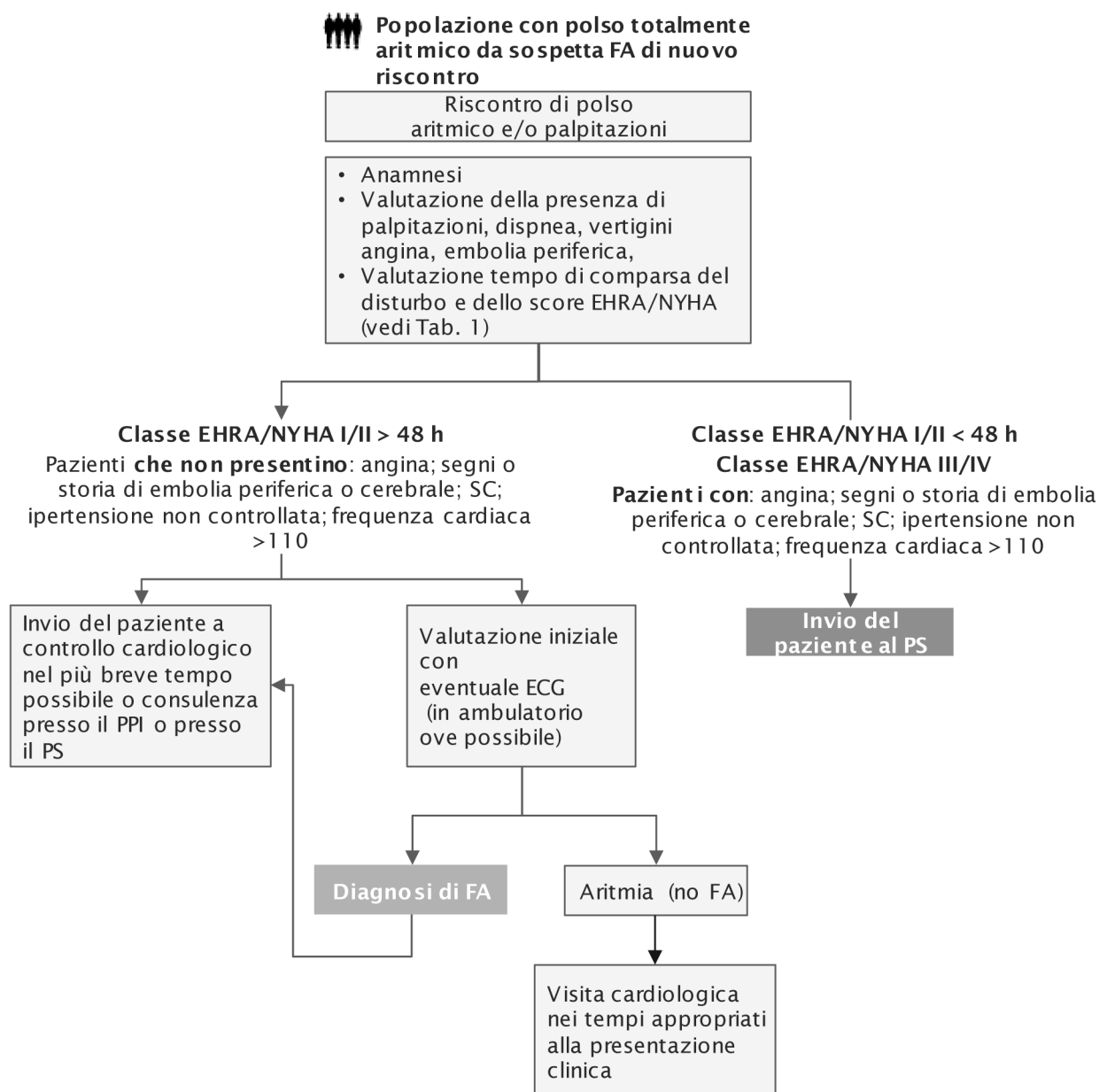
Il presente PDTA propone la definizione del flusso di attività svolte dai diversi soggetti coinvolti nelle fasi di diagnosi, terapia e di monitoraggio o follow-up del paziente con FA.

Il capitolo introduce gli interventi migliorativi nelle fasi del percorso sopra riportate ed è organizzato nelle seguenti sezioni:

- diagnosi: modalità di valutazione e diagnosi della FA da parte di tutti i medici che possono intercettare i pazienti (medici di medicina generale, specialisti e di pronto soccorso);
- terapia: criteri per l'indirizzo alla terapia anticoagulante (AVK o NAO) secondo le raccomandazioni delle ultime Linee Guida internazionali (ESC, European Society of Cardiology, 2016, ISO-SPREAD, 2016) nel rispetto dei criteri delle norme regolatorie nazionali e regionali di prescrivibilità;
- monitoraggio: definizione di tempistiche, esami necessari per il controllo della terapia e protocolli per la gestione delle complicanze.

Per ogni sezione sono riportate delle flow chart che descrivono il flusso atteso del paziente, la sequenza di attività e le responsabilità dei diversi soggetti coinvolti nel percorso.

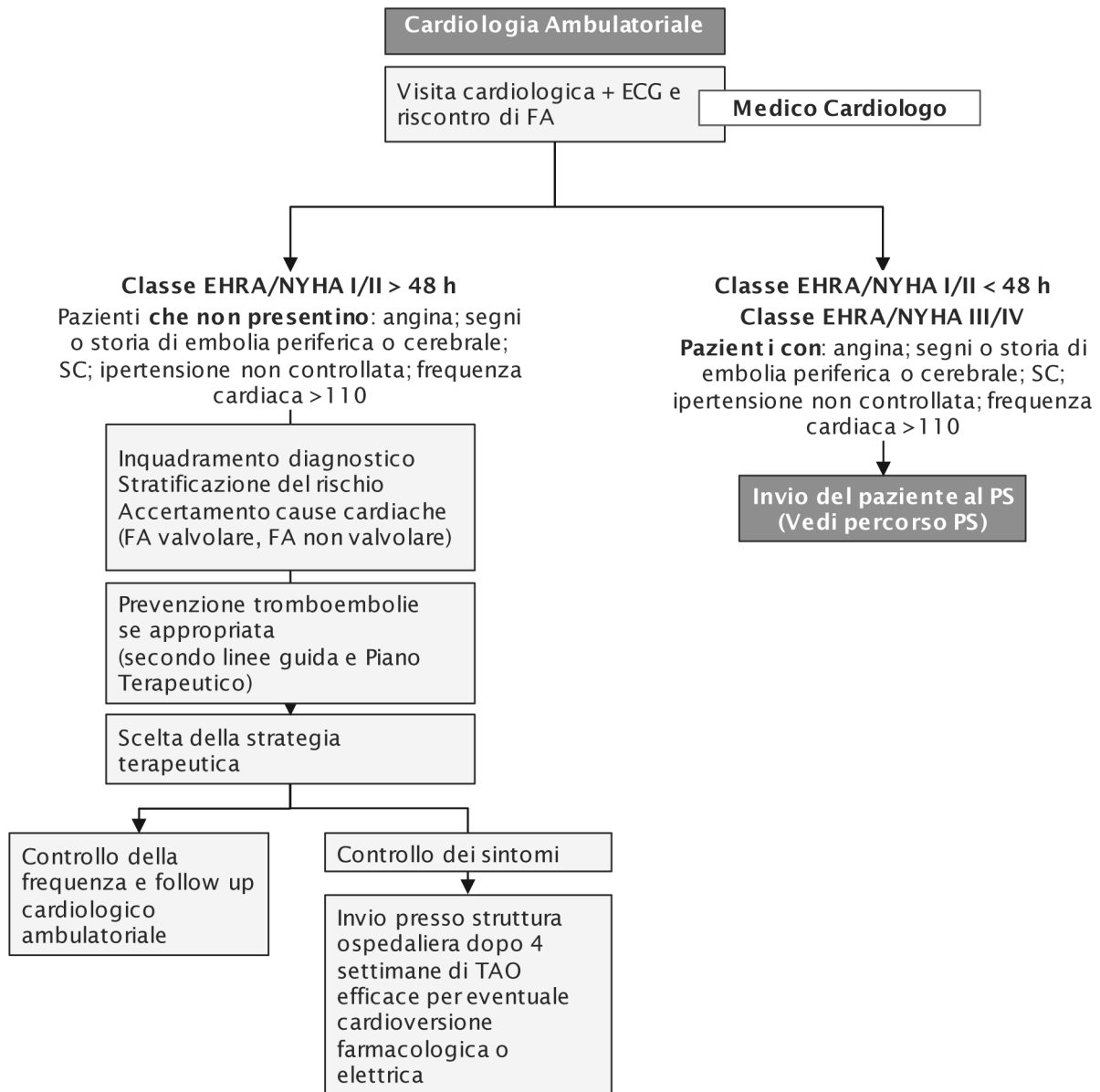
COPIA TRATTA DAL SITO UFFICIALE
NON VALIDA PER LA COMMERCIALIZZAZIONE

Diagnosi di Fibrillazione Atriale**Flowchart1- Diagnosi presso il MMG**

Elaborazione da: (Battigelli D. et, 2013)

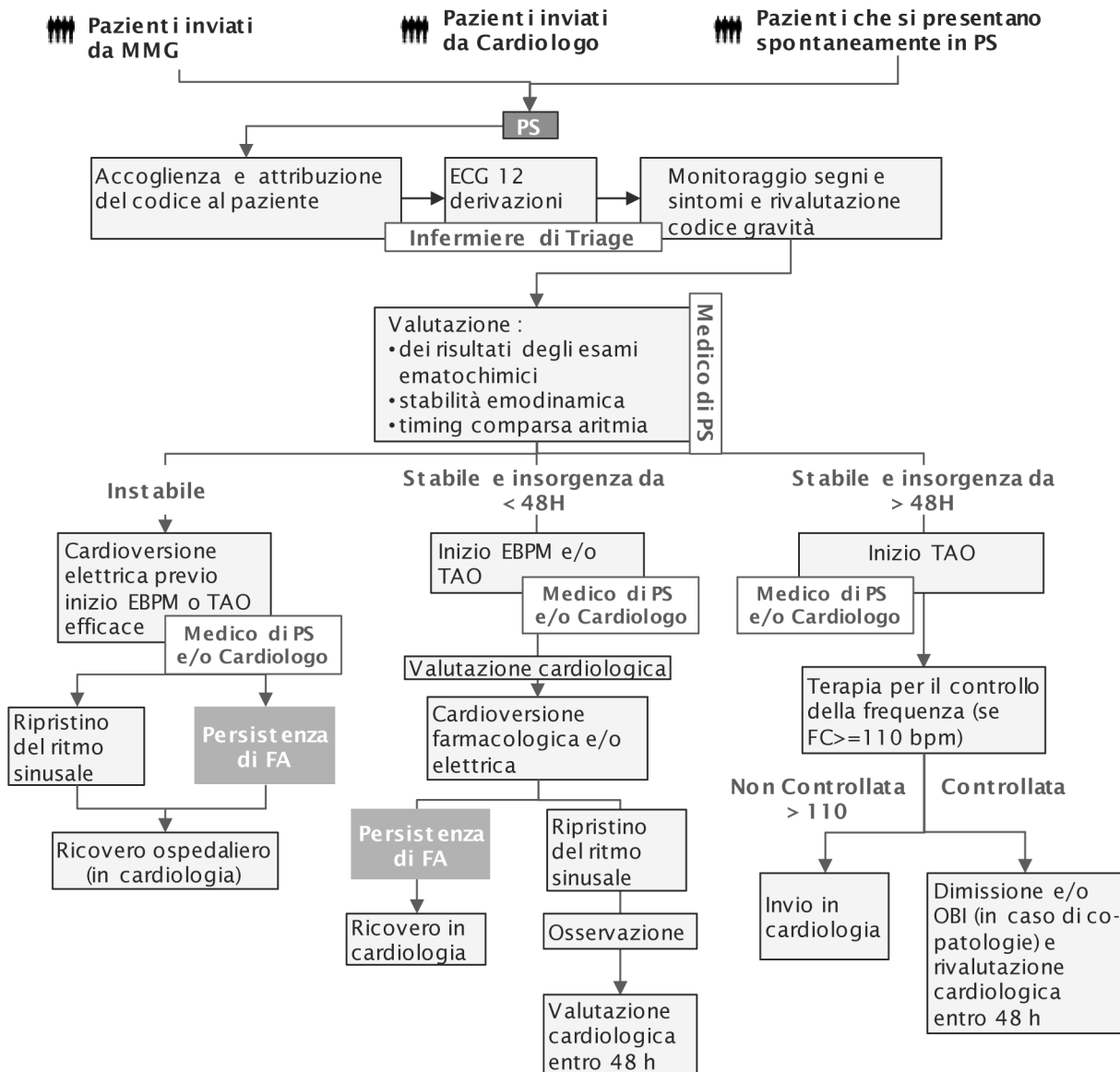
COPIA TRATTA
NON VALIDA

Flowchart2- Diagnosi presso il Cardiologo

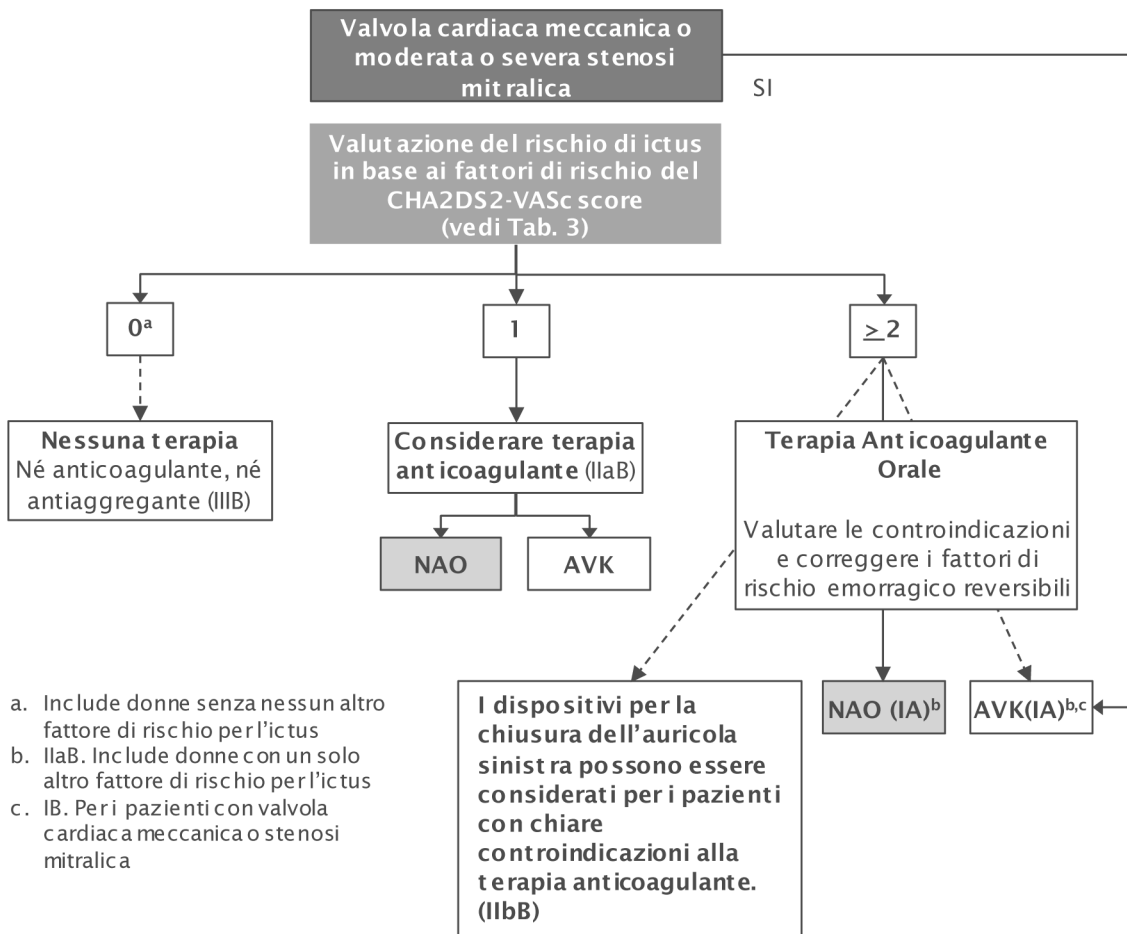


Elaborazione da: (AIAC Raviele A. et al, 2010) (A.Cartabellotta & Descovich, 2014); (ESC. European Society of Cardiology, 2016)

Flowchart3 - Diagnosi in Pronto Soccorso: Controllo dei sintomi e del ritmo



Elaborazione da: (AIAC Raviele A. et al, 2010) (A.Cartabellotta & Descovich, 2014)

Indirizzo alla terapia anticoagulante**Flowchart 4 - Indirizzo alla terapia anticoagulante**

(ESC. European Society of Cardiology, 2016)

COPIA TRATTATA
NON VALIDA P

Raccomandazioni per la prevenzione dell'ictus nei pazienti con FA

| Raccomandazione | Classe ^a | Livello ^b | |
|---|---------------------|----------------------|---|
| La terapia anticoagulante orale per la prevenzione del tromboembolismo è raccomandata in tutti i pazienti di sesso maschile con FA e CHA ₂ DS ₂ -VASC \geq 2 | I | A | |
| La terapia anticoagulante orale per la prevenzione del tromboembolismo è raccomandata in tutti i pazienti di sesso femminile con FA e CHA ₂ DS ₂ -VASC \geq 3 | I | A | |
| La terapia anticoagulante orale per la prevenzione del tromboembolismo dovrebbe essere considerata in tutti i pazienti di sesso maschile con FA e CHA ₂ DS ₂ -VASC =1, tenendo conto delle caratteristiche individuali e delle preferenze del paziente | IIa | B | |
| La terapia anticoagulante orale per la prevenzione del tromboembolismo dovrebbe essere considerata in tutti i pazienti di sesso femminile con FA e CHA ₂ DS ₂ -VASC =2, tenendo conto delle caratteristiche individuali e delle preferenze del paziente | IIa | B | |
| La terapia con AVK (INR 2.0-3.0 o maggiore) è raccomandata per la prevenzione dell'ictus in pazienti con FA e stenosi mitralica da moderata a severa o valvole cardiache meccaniche | I | B | |
| Quando si inizia una terapia anticoagulante, nei pazienti con FA eleggibili a NAO (apixaban, dabigatran, edoxaban, erivaroxaban), il trattamento con NAO è da preferirsi agli AVK. | I | A | |
| Nei pazienti trattati con AVK, il tempo trascorso in range terapeutico (TTR) dovrebbe essere mantenuto al livello più alto possibile e strettamente monitorato. | I | A | |
| I pazienti con FA già in trattamento con AVK possono essere considerati per la terapia con NAO se il TTR non è ben controllato nonostante una buona aderenza, o per preferenza del paziente in assenza di controindicazioni a NAO (es. protesi meccanica) | IIb | A | |
| La combinazione della terapia con anticoagulanti orali ed antiaggreganti piastrinici aumenta il rischio emorragico e dovrebbe essere evitata in pazienti con FA senza indicazione alla terapia antiaggregante piastrinica. | III (harm) | B | |
| Nei pazienti con FA senza ulteriori fattori di rischio per ictus, sia uomini che donne, la terapia anticoagulante o antiaggregante non è raccomandata per la prevenzione dell'ictus. | III (harm) | B | |
| La monoterapia con antiaggreganti non è raccomandata nei pazienti con FA per la prevenzione dell'ictus, indipendentemente dal rischio di ictus. | III (harm) | A | |
| I NAO (apixaban, dabigatran, edoxaban, and rivaroxaban) non sono raccomandati in pazienti con protesi valvolare meccanica (Livello di Evidenza B) o stenosi mitralica moderata/severa (Livello di Evidenza C) | III (harm) | B | C |

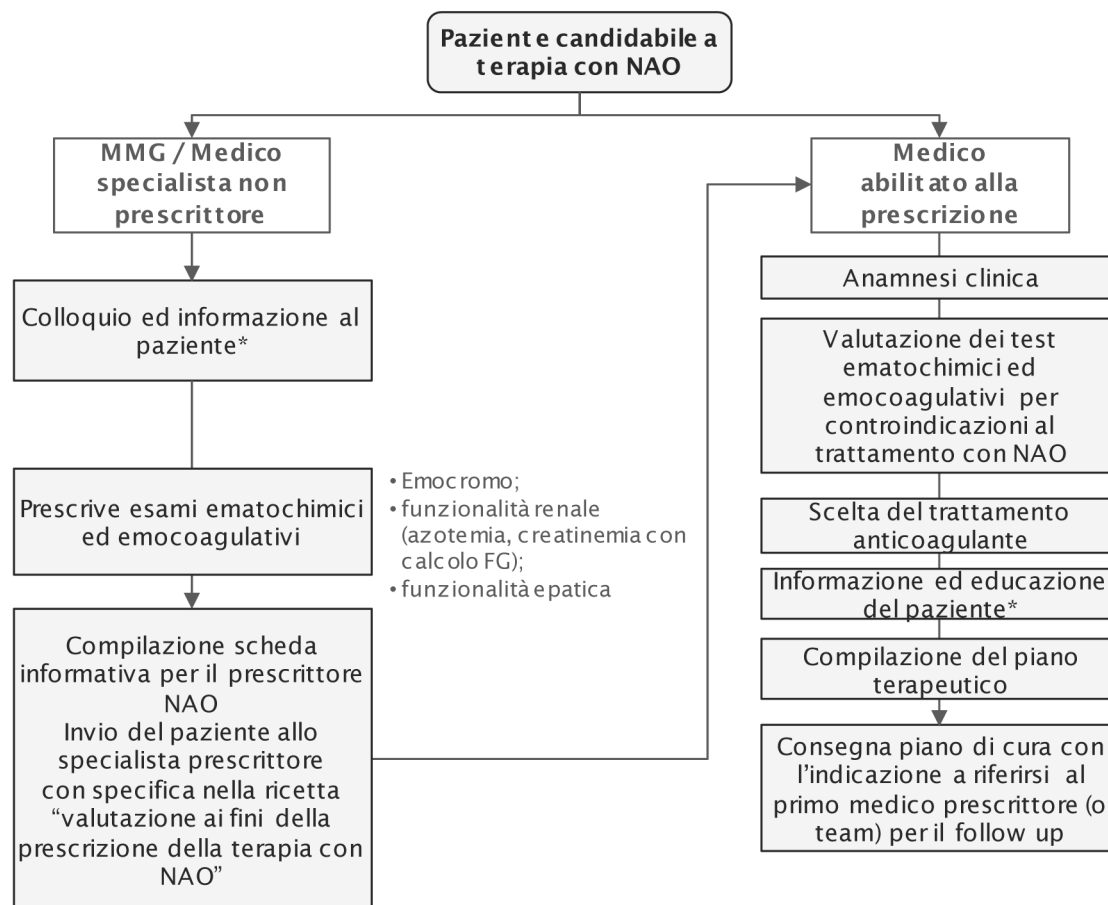
a. Classe di raccomandazione

b. Livello di evidenza

Fonte: (ESC. European Society of Cardiology, 2016)

Inizio terapia con NAO

Flowchart5 - Inizio della terapia con NAO

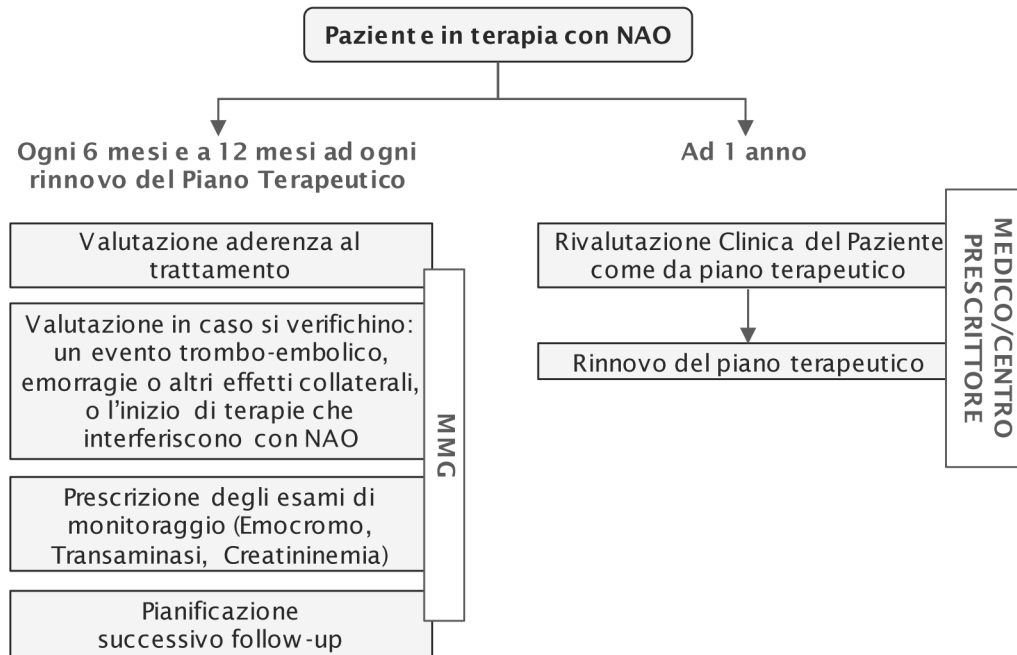


*Educazione su rischi connessi alla terapia, distinguendo fra emorragie minori ed emorragie maggiori che richiedono l'intervento del medico.

Elaborazione da: (Battigelli D. et, 2013) (FCSA, 2014)

Follow up terapia con NAO

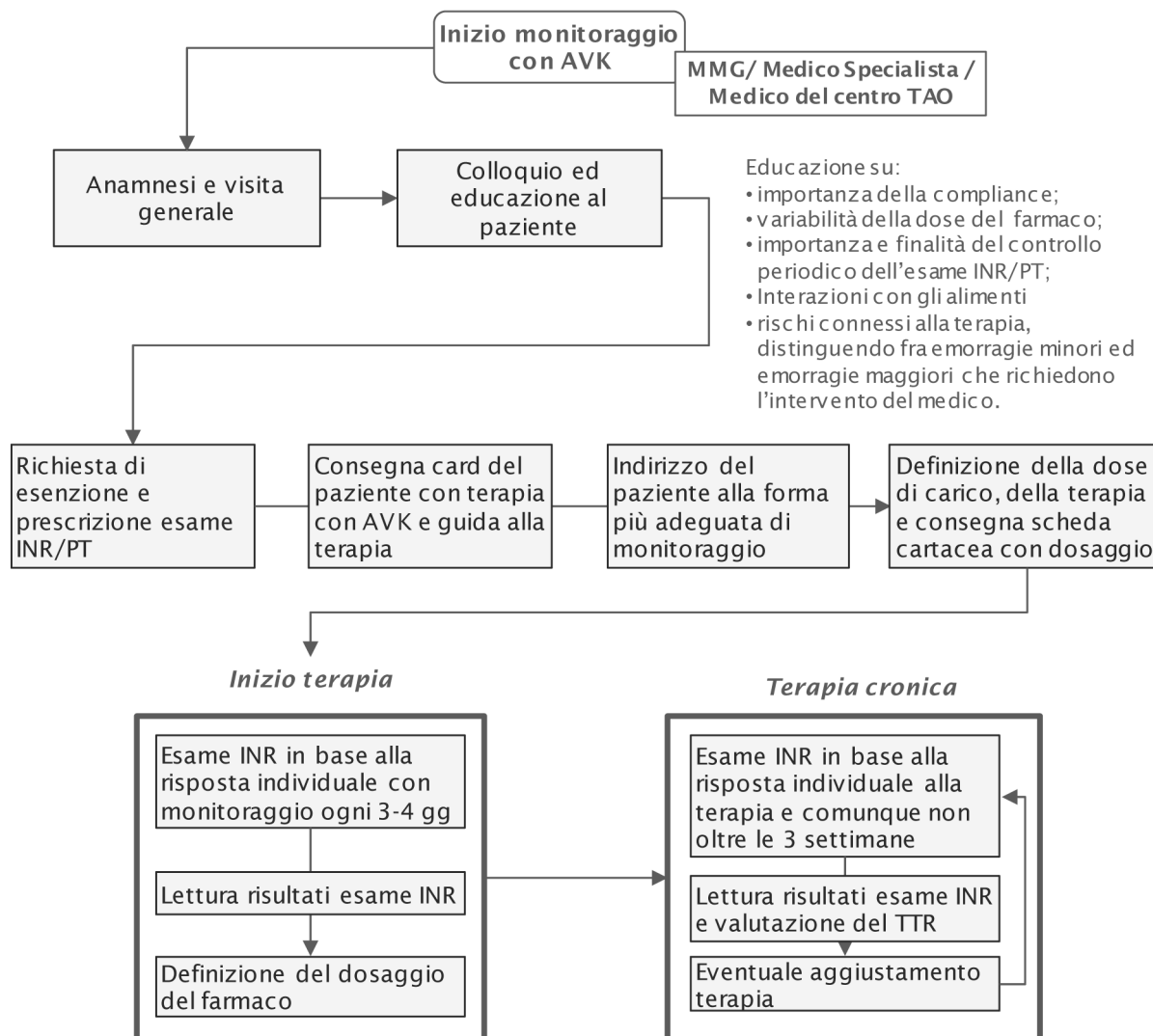
Flowchart6 - Follow-up terapia con NAO



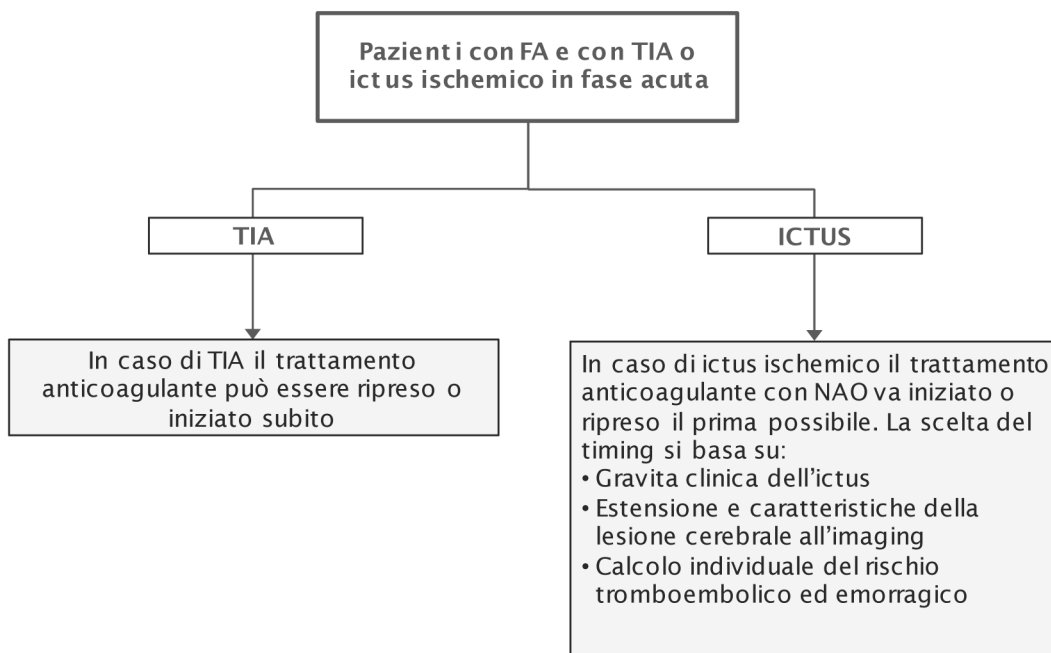
Elaborazione da : (EHRA, 2015);

Inizio e monitoraggio della terapia con AVK

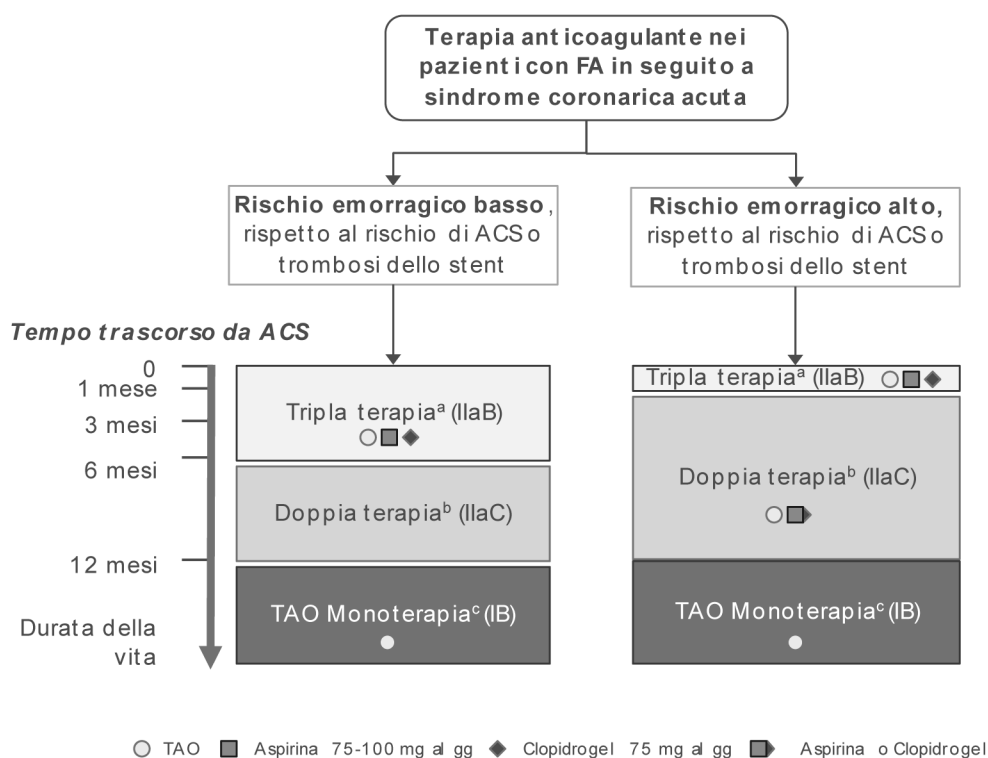
Flowchart7 - Inizio e monitoraggio della terapia con AVK



Elaborazione da: (FCSA, 2014)

Inizio o ripresa della terapia anticoagulante dopo ictus o TIA

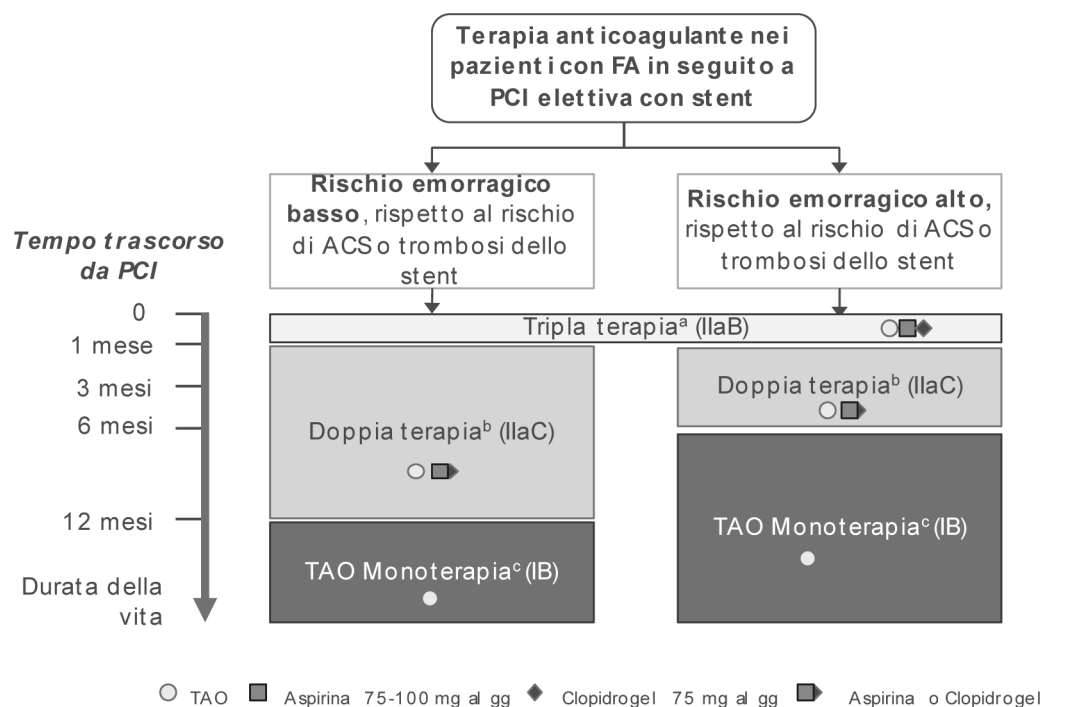
Fonte: ISO-SPREAD, 2016

Terapia anticoagulante nei pazienti con FA in seguito a sindrome coronarica acuta

- a) Doppia terapia con anticoagulanti orali e aspirina o clopidogrel può essere considerata in pazienti selezionati, in particolar modo in quelli non sottoposti ad impianto di stent o a maggior distanza dall'evento indice.
- b) Terapia con anticoagulanti orali e un antiaggregante
- c) Doppia terapia con anticoagulanti orali e un antiaggregante (aspirina o clopidogrel) può essere considerata nei pazienti ad alto rischio di eventi coronarici.

Fonte: ESC. European Society of Cardiology, 2016

COPIA TRATTA DAL
NON VALIDA PER

Terapia anticoagulante nei pazienti con FA in seguito a PCI elettiva con stent

- a) Doppia terapia con anticoagulanti orali e aspirina o clopidogrel può essere considerata in pazienti selezionati.
- b) Terapia con anticoagulanti orali e un antiaggregante
- c) Doppia terapia con anticoagulanti orali e un antiaggregante (aspirina o clopidogrel) può essere considerata nei pazienti ad alto rischio di eventi coronarici.

Fonte: ESC. European Society of Cardiology, 2016

COPIA TRATTA DA
NON VALIDA PER

Chiusura dell'auricola sinistra

Nelle ultime Linee Guida Europee sulla fibrillazione atriale (2016) l'indicazione alla chiusura dell'auricola viene posta per la prevenzione dell'ictus in pazienti con FA e controindicazioni alla terapia anticoagulante (ESC. European Society of Cardiology, 2016).

Il documento di consenso EHRA/EAPCI (Meier B et al, 2014) identifica le seguenti situazioni passibili di chiusura dell'auricola:

- Pazienti con elevato rischio di ictus ed elevato rischio di emorragia.
- Pazienti con eventi tromboembolici durante TAO in range terapeutico o in trattamento con NAO (quando non è identificabile una diversa eziologia dell'evento embolico).

Il recente documento italiano di consenso ANMCO/AIAC/SICI-GISE/SIC/SICCH 2016 definisce altre situazioni cliniche che possono essere prese in considerazione nella chiusura dell'auricola:

- Pazienti con FA non valvolare ad alto rischio tromboembolico ed elevato rischio emorragico (HAS-BLED uguale o >3).
- Pazienti con necessità di triplice terapia antitrombotica a tempo indeterminato.
- Pazienti con patologie tumorali e aumentato rischio emorragico, sottostimato dal punteggio HAS-BLED.
- Pazienti in cui il trattamento anticoagulante orale è inefficace nella protezione da eventi ischemici cerebrali verosimilmente correlati a tromboembolia che origini dalla LAA.
- Paziente con insufficienza renale terminale o in dialisi, tenendo presente che tutti i NAO risultano controindicati con clearance della creatinemia <15 ml/min e che il warfarin in tali pazienti potrebbe aumentare le calcificazioni tissutali e il tasso di aterosclerosi.
- Pazienti con sanguinamenti maggiori a partenza dal tratto genito-urinario, gastrointestinale o altri distretti quali quello oculare.
- Pazienti con difficoltà alla gestione delle terapie orali (es. malattie psichiatriche, deficit del visus).

Comunque ulteriori studi sono necessari per validare in queste ultime situazioni proposte dal documento di consensus italiano l'utilità della chiusura percutanea della LAA. La decisione andrà quindi condivisa nell'ambito del rapporto medico-paziente, dopo adeguata informazione circa tutti i vantaggi e svantaggi connessi alla procedura di chiusura percutanea della LAA o alle alternative terapeutiche (TAO/NAO).

Gestione delle complicanze emorragiche della terapia anticoagulante**Definizione di Emorragia Minore, Clinicamente rilevante e Maggiore****Emorragia minore**

Ogni emorragia per la quale il paziente richiede una valutazione clinica (ad esempio ematuria, incremento del flusso mestruale, epistassi, ecchimosi, ematomi spontanei, etc.) e che non comporta riduzione dei livelli di emoglobina o la definizione di emorragia clinicamente rilevante.

Emorragia clinicamente rilevante

Ogni segno o sintomo di emorragia (incluso emorragie riscontrate con tecniche di imaging) che non può essere classificata come emorragia maggiore ma che abbia almeno uno dei seguenti criteri:

1. Richieda intervento medico.
2. Determini ospedalizzazione o incremento del livello di cura.
3. Determini necessità di visita medica.

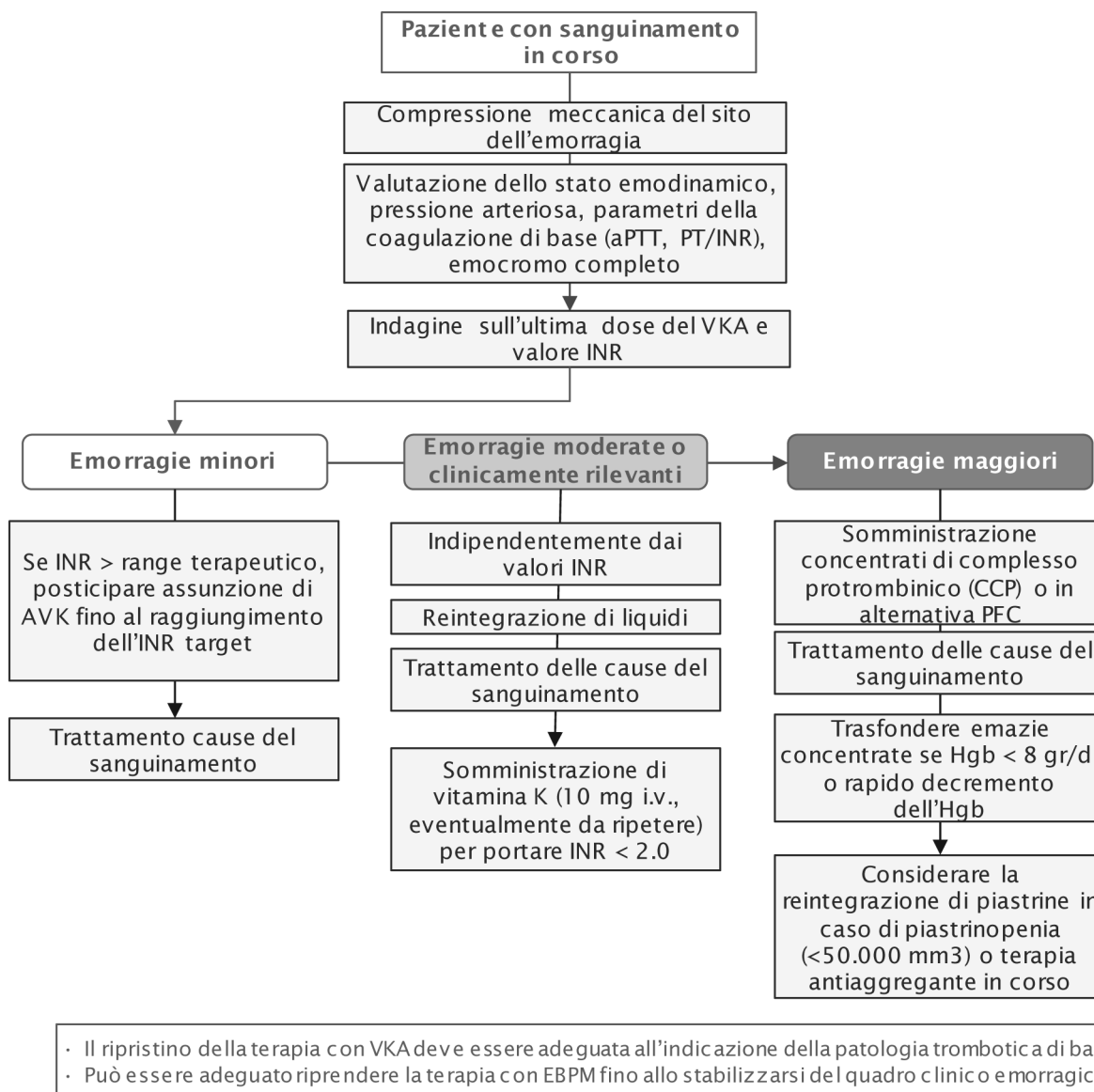
Emorragia maggiore in pazienti non-chirurgici

Comprende pazienti sintomatici con:

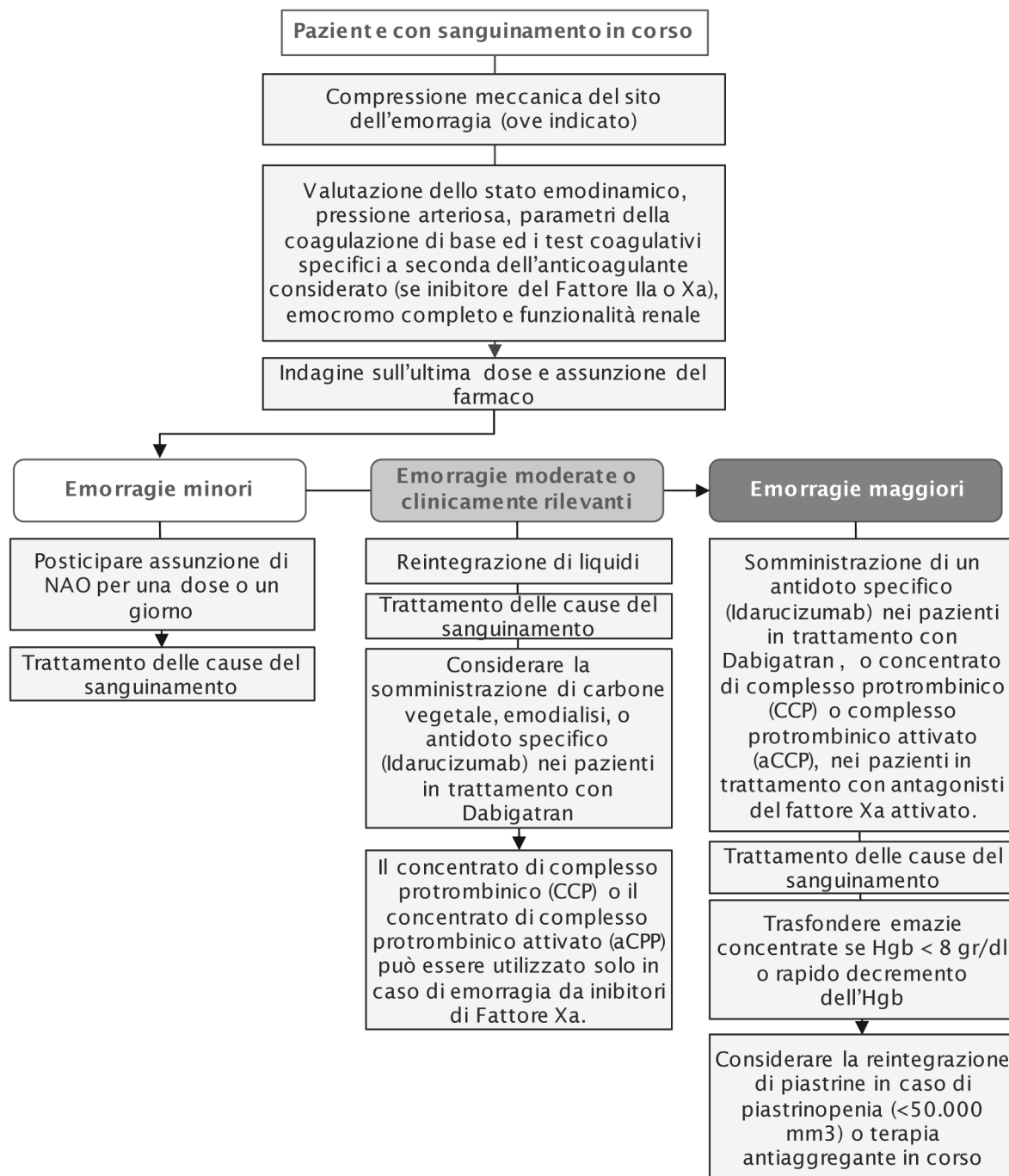
- Emorragie in zone critiche o d'organo (intracranica, intraspinale, intraoculare, retroperitoneale, intra-articolare, pericardica, intramuscolare con sindrome da compartimento, oppure:
- Emorragia che determina la riduzione di almeno 2 gr/dl di emoglobina, comporti necessità trasfusionale di 2 o più unità di emazie concentrate.

Fonti: Khorsand N. et al., 2014; Kaatz S. et al., 2015; Klok FA. et al., 2017

Flowchart 8 - Gestione delle complicanze emorragiche della terapia con AVK



Elaborazione a partire da ESC. European Society of Cardiology, 2016;; (Ansell JE et al., 2004)

Flowchart9 - Gestione delle complicanze emorragiche della terapia con NAO

- Il ripristino della terapia con inibitori diretti FXa o FIIa deve essere adeguata all'indicazione della patologia trombotica di base
- Può essere adeguato riprendere la terapia con EBPM fino allo stabilizzarsi del quadro clinico e emorragico

da ESC. European Society of Cardiology, 2016; EMA- European Medicine Agency, 2016; EHRA European Heart Rhythm Association 2015; (Lamberts M. et al., 2017)

INDICATORI PER IL MONITORAGGIO

| 1 PAZIENTI CON FA IN TRATTAMENTO CON ANTICOAGULANTI E/O ANTIAGGREGANTI | | |
|--|--|--|
| Numeratore | Pazienti con FA in trattamento con anticoagulanti e/o antiaggreganti | Obiettivo regionale |
| Denominatore | Pazienti con diagnosi di FA | Aumentare l'appropriatezza dei trattamenti, riducendo la quota di pazienti trattati con antiaggregante |
| Fonte dati | Flusso SDO, Flusso prescrizioni farmaceutiche Diagnosi FA: Tracciata tra le diagnosi primarie o secondarie con ICD 9-CM 42731 nei ricoveri dei tre anni precedenti Farmaci AVK: ATC B01AA03; B01AA07 Farmaci NAO: ATC B01AF02; B01AF01; B01AE07; B01AF03 Farmaci antiaggreganti: ATC B01AC06; B01AC05; B01AC04 | |

| 2 PAZIENTI NON IN TRATTAMENTO CON ANTICOAGULANTI PRIMA DI UN EVENTO ISCHEMICO ATTRIBIBILE A FA | | |
|--|---|---|
| Numeratore | Pazienti con ictus e precedente diagnosi di FA non in terapia con Anticoagulanti | Obiettivo regionale |
| Denominatore | Pazienti con ictus e precedente diagnosi di FA | Ridurre la quota di pazienti non trattati |
| Fonte dati | Flusso SDO, Flusso prescrizioni farmaceutiche Ictus: Tracciati tra i ricoveri dei tre anni precedenti con diagnosi primaria o secondaria di ictus (ICD-9-CM 430-431-434-436) Diagnosi FA: diagnosi primaria o secondaria di FA (ICD 9-CM 42731) precedente al ricovero per ictus Farmaci AVK: ATC B01AA03; B01AA07; Farmaci NAO: ATC B01AF02; B01AF01; B01AE07; B01AF03 | |

| 3 PAZIENTI IN TRATTAMENTO ANTICOAGULANTE IN SEGUITO AD EVENTO ISCHEMICO ATTRIBIBILE A FA | | |
|--|--|--|
| Numeratore | Pazienti con pregresso ictus attribuibile a FA che assumono una terapia con Anticoagulante orale | Obiettivo regionale |
| Denominatore | Paziente con pregresso ictus attribuibile a FA | Avviare il paziente al trattamento più appropriato in seguito all'evento acuto |
| Fonte dati | Flusso SDO, Flusso prescrizioni farmaceutiche Ictus attribuibili a FA: Tracciati tra i ricoveri dei tre anni precedenti con diagnosi primaria o secondaria di ictus (ICD-9-CM 430-431-434-436) e diagnosi primaria o secondaria di FA (ICD 9-CM 42731) nello stesso ricovero o in ricoveri precedenti Farmaci AVK: ATC B01AA03; B01AA07; Farmaci NAO: B01AF02; B01AF01; B01AE07; B01AF03 | |

BIBLIOGRAFIA

- A.Cartabellotta & Descovich, C., 2014. Linee guida per la diagnosi e la terapia della fibrillazione atriale. Volume Evidence 2014 6(6)..
- AIAC Raviele A. et al, 2010. Linee Guida AIAC 2010 per la gestione e il trattamento della fibrillazione atriale. Issue Aggiornamento 2013.
- 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.
- AMNCO Nardi et al., 2016. Position paper ANMCO: I nuovi anticoagulanti orali nella prevenzione del tromboembolismo nella fibrillazione atriale: scenari clinici e prospettive future.. *Giornale Italiano di Cardiologia*, 17(9 Suppl 1)), pp. 35-285.
- Ansell JE et al., 2004. The pharmacology and management of the vitamin K antagonists. Seventh ACCP conference on antithrombotic and thrombolytic therapy. *Chest*, Issue 126, pp. 204S-233S.
- Apostolakis B, Lane DA, Guo Y, et al., 2012. Performance of the HEMORRAGES, ATRIA and HAS-BLED bleeding risk prediction scores in anticoagulated patients with atrial fibrillation.
- Battigelli D. et, 2013. SIMG - Fibrillazione Atriale in Medicina Generale.
- Berti S. et al, 2014. Documento di posizione GISE/AIAC sui requisiti di processo diagnostico ed interventistico riferiti al trattamento della chiusura percutanea dell'auricola sinistra in pazienti affetti da fibrillazione atriale non valvolare. *Giornale Italiano di Cardiologia*, 15(9), pp. 524-526.
- Casu G. et al., 2016. Documento di consenso ANMCO/AIAC/SICI-GISE/SIC/SICCH: Chiusura percutanea dell'auricola sinistra in pazienti con fibrillazione atriale non valvolare: indicazioni, selezione del paziente, competenze e organizzazione e formazione degli operatori.. *Giornale Italiano di Cardiologia*, 17(7-8), pp. 529-569.
- 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, 2015. Updated EHRA practical guide for use of the non-VKA oral anticoagulants.
- EMA- European Medicine Agency, 2015. *Eliquis- Summary of Product Characteristics*. [Online].
- EMA- European Medicine Agency, 2015. *Lixiana - 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].
- EMA- European Medicine Agency, 2016. *Praxbind- 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. Focused update of the ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation. *European Heart Journal*, 21(33), p. 2719-2747.
- ESC. European Society of Cardiology, 2016. *Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS*, s.l.: s.n.
- Ewen E. el al., 2012. Patterns of warfarin use and subsequent outcomes in atrial fibrillation in primary care practices. *Journal of Vascular Health and Risk Management*, Issue 8, pp. 587-598.
- FCSA, 2011. *Controllo Qualità*, s.l.: s.n.
- FCSA, 2014. *Guida alla terapia con anticoagulanti orali*. XII a cura di s.l.:s.n.
- Filippi et al, 2013. Frequency, patient characteristics, treatment strategies, and resource usage of atrial fibrillation. Volume The Italian Survey of Atrial Fibrillation Management [ISAF] study.
- ISO-SPREAD, 2016. *SPREAD - Stroke Prevention and Educational Awareness Diffusion. Ictus cerebrale: Linee guida italiane di prevenzione e trattamento*. [Online].
- Kaatz S. et al., 2015. Definition of clinically relevant non-major bleeding in studies of anticoagulants in atrial fibrillation and venous thromboembolic disease in non-surgical patients: communication from the SSC of the ISTH. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, Nov 11(13), pp. 2119-26.
- Khorsand N. et al., 2014. Assessment of effectiveness of major bleeding management: proposed definitions for effective hemostasis: communication from the SSC of the ISTH.. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, Issue 1, pp. 211-2014.
- Klok FA. et al., 2017. External validation of the VTE-BLEED score for predicting major bleeding in stable anticoagulated patients with venous thromboembolism.. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, p. [Epub ahead of print].
- Lamberts M. et al., 2017. Major Bleeding Complications and Persistence With Oral Anticoagulation in Non-Valvular Atrial Fibrillation: Contemporary Findings in Real-Life Danish Patients.. *Journal of the American Heart Association*, Feb 14(2).
- Lloyd-Jones DM, et al., 2004. Lifetime risk for development of atrial fibrillation: the Framingham Heart Study.. *Circulation*, Volume 110, pp. 1042-6.
- Meier B et al , 2014. EHRA/EAPCI expert consensus statement on catheter-based left atrial appendage occlusion. Volume 16:1397-1416.
- Ministero della Salute, 2010. *Organizzazione dell'assistenza all'ictus: le Stroke Unit*, s.l.: Quaderni del Ministero della Salute n.2.
- Ministero della Salute, 2011. Il Piano Sanitario Nazionale 2011-2013.
- Miyasaka Y. et al., 2006. Secular Trends in Incidence of Atrial Fibrillation in Olmsted County, Minnesota, 1980 to 2000, and Implications on the Projections for Future Prevalence. *Circulation*, Issue 114, pp. 119-125.
- Murray RD et al., 2000. Transesophageal echocardiography guided enoxaparin antithrombotic strategy for cardioversion of atrial fibrillation: The ACUTE II pilot study.. *American Heart Journal*, 139(6), p. E1-E7.
- NICE, 2006. *National clinical guideline for management in primary and secondary care*. London Royal College of Physicians, s.l.: s.n.
- Pamukcu B, Lip GYH, Lane DA, 2010 . Simplifying stroke risk stratification in atrial fibrillation patients: implications of the CHA2 DS2 -VASc risk stratification scores.Age Ageing.
- Regione Emilia Romagna, 2014. *La terapia con i NAO - Guida pratica per il paziente*, s.l.: s.n.
- SIMG - FCSA, 2000. *Guida alla Terapia Anticoagulante Orale per i Medici di Medicina Generale*, s.l.: s.n.
- Sole 24 ore Sanità, 2009. La scienza accende i riflettori sulla fibrillazione atriale. *Sole 24 ore Sanità*, 9-15 Giugno.
- The Criteria Committee of the New York Heart Association, 1994. Nomenclature and Criteria for Diagnosis of Diseases of the Heart and Great Vessels. In: 9th a cura di Boston: Little, Brown & Co., p. 253-256.
- Wynn GJ et al., 2014. The European Heart Rhythm Association symptom classification for atrial fibrillation: validation and improvement through a simple modification.. *Europace*, Issue 16, p. 965-972.

ALLEGATI**Elenco acronimi**

| | |
|-----------|---|
| ANMCO | Associazione Nazionale Medici Cardiologi Ospedalieri |
| AIAC | Associazione Italiana di Aritmologia ed Elettrostimolazione |
| ANCE | Associazione Nazionale Cardiologi Extraospedalieri |
| AO | Azienda Ospedaliera |
| ARCA | Associazioni Regionali Cardiologi Ambulatoriali |
| ARNAS | Azienda di Rilievo Nazionale di Alta Specializzazione |
| ASP | Azienda Sanitaria Provinciale |
| AVK | Antagonisti vitamina K |
| CICr | Clearance della creatinina |
| CSA | Centro di Sorveglianza per la Terapia anticoagulante Orale |
| DASOE | Dipartimento per le Attività Sanitarie e Osservatorio Epidemiologico |
| DMO | Disease Management Optimization |
| DO | Degenza Ordinaria |
| ESC | European Society of Cardiology |
| FA | Fibrillazione Atriale |
| FANV | Fibrillazione Atriale Non Valvolare |
| FCSA | Federazione dei Centri Sorveglianza Anticoagulati |
| GISE | Gruppo Italiano di Studi Emodinamici - Società Italiana di Cardiologia Interventistica |
| INR | Rapporto Internazionale Normalizzato |
| KPI | Key Performance Indicator (Indicatore di performance) |
| MCAU | Medicina e Chirurgia d'Accettazione e Urgenza |
| MMG | Medico di Medicina Generale |
| NAO | Nuovi anticoagulanti Orali |
| PCI | Percutaneous Coronary Intervention |
| PDTA | Piano Diagnostico Terapeutico Assistenziale |
| PO | Presidio Ospedaliero |
| P-gp | P-glicoproteina |
| PS | Pronto Soccorso |
| PSR | Piano Sanitario Regionale |
| PT | Tempo di Protrombina |
| PTOR | Prontuario Terapeutico Ospedaliero Regionale |
| SCA | Sindrome Coronarica Acuta |
| SDO | Scheda di Dimissione Ospedaliera |
| SIC | Società Italiana di Cardiologia |
| SICI-GISE | Società Italiana di Cardiologia Interventistica |
| SICOA | Società Italiana Cardiologia Ospedalità Accreditata |
| SIMEU | Società Italiana di Medicina di Emergenza ed Urgenza. |
| SIMG | Società Italiana di Medicina Generale e delle Cure Primarie |
| SIN | Società Italiana di Neurologia |
| SNAMID | Società Nazionale di Aggiornamento per il Medico di Medicina Generale |
| SNO | Scienze Neurologiche Ospedaliere |
| TAO | Terapia Anticoagulante Orale |
| TC | Tomografia Computerizzata |
| UO | Unità Operativa |

Allegato 1 - Scheda per il paziente in trattamento con AVK**SCHEDA PER IL PAZIENTE CHE UTILIZZA ANTICOAGULANTI ORALI**

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):
 - 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:
 - a. urine molto scure o rossastre;
 - b. feci nerastre;
 - c. emorragie congiuntivali
 - d. vomito con sangue
 - e. macchie scure sulla pelle
 - f. comparsa di "disturbi di stomaco" non presenti in precedenza;
 - g. mestruazioni chiaramente più abbondanti del solito.

DIETA

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.

- 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 | | IN ALTERNATIVA: | |
| STUDIO | | OSPEDALE / CENTRO | |
| CELLULARE | | PRONTO INTERVENTO | 118 |

(SIMG - FCSA, 2000)

Allegato 2 - Scheda per il paziente in trattamento con NAO**SCHEDA PER IL PAZIENTE CHE UTILIZZA ANTICOAGULANTI ORALI**

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. Seguire sempre la prescrizione fatta e assumere sempre l'anticoagulante orale all'orario indicato dal medico (Pradaxa e Eliquis due volte al giorno, una la mattina e una la sera; Xarelto e Lixiana una volta al giorno).
6. Adottare un sistema certo e sicuro per non confondersi nell'assunzione del farmaco.
7. Evitare sport o attività rischiose per traumi o ferite.
8. 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):
 - 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.
9. Avisare il medico in caso di:
 - a. urine molto scure o rossastre;
 - b. feci nerastre;
 - c. emorragie congiuntivali
 - d. vomito con sangue
 - e. macchie scure sulla pelle
 - f. comparsa di "disturbi di stomaco" non presenti in precedenza;
 - g. mestruazioni chiaramente più abbondanti del solito.

NUMERI TELEFONICI UTILI

| | | | |
|--------------------|-------|-------------------|-------|
| MEDICO DI FAMIGLIA | | IN ALTERNATIVA: | |
| STUDIO | | OSPEDALE / CENTRO | |
| CELLULARE | | PRONTO INTERVENTO | 118 |

(SIMG - FCSA, 2000) (Regione Emilia Romagna, 2014)

Allegato 3 - Card per il paziente in trattamento anticoagulante orale con AVK

| CARD PER IL PAZIENTE IN TRATTAMENTO ANTICOAGULANTE ORALE | |
|--|------------------------|
| COGNOME | NOME |
| DATA DI NASCITA | LUOGO DI NASCITA |
| RESIDENTE A | VIA |
| MEDICO DI FAMIGLIA | Numero studio |
| | Numero cellulare |
| IN CASO DI BISOGNO CONTATTARE | Numero di telefono |
| INIZIO TRATTAMENTO | DURATA DEL TRATTAMENTO |
| RANGE TERAPEUTICO INR | FARMACO ANTICOAGULANTE |
| NOTE | |

| DATA | VALORE INR | DOSE FARMACO | NOTE |
|------|------------|--------------|------|
| | | | |
| | | | |
| | | | |
| | | | |
| | | | |
| | | | |
| | | | |
| | | | |
| | | | |
| | | | |
| | | | |

Elaborazione a partire da (SIMG - FCSA, 2000)



Allegato 4 - Scheda informativa per il medico prescrittore di NAO

| SCHEDE INFORMATIVA PER IL MEDICO PRESCRITTORE DI NAO | | | |
|--|--|--------|----------|
| <p>Egregio Collega, ti invio[.....] per valutare l'opportunità di prescrivere terapia con nuovi anticoagulanti (NAO) per FA non valvolare. Ti confermo che non è presente significativa valvulopatia e che sono stati eseguiti gli esami pretrattamento (emocromo, PT, PTT, transaminasi, creatininemia); Cockroft& Gault = [.....] Sotto riportati i valori di CHA2DS2-VASc e HAS-BLED Il paziente NON è in TAO perché i regolari controlli INR non sono possibili in quanto [.....]. · Paziente è in TAO con TTR negli ultimi sei mesi: [.....]%; valori e date ultimi INR [.....][.....] [.....][.....] [.....][.....] · Numero test con INR < 2 negli ultimi sei mesi:[.....] · Numero test con INR > 4 negli ultimi sei mesi:[.....]</p> | | | |
| Lettera | Caratteristiche cliniche | Punti | Presenza |
| C | Scompenso cardiaco / disfunzione ventricolare sinistra | 1 | |
| H | Ipertensione arteriosa | 1 | |
| A | Età ≥ 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 CHA2DS2VASc | | Totale | |
| Lettera | Caratteristiche cliniche | Punti | Presenza |
| H | Ipertensione arteriosa sistolica > 160 mmHg | 1 | |
| A | Funzione renale e/o epatica anormali (1 punto ognuno) | 1 o 2 | |
| S | Ictus precedente | 1 | |
| B | Sanguinamento anamnestico 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 | |
| Ulteriori elementi utili MEDICO DI FAMIGLIA[.....] ASP DEL PAZIENTE [.....] TELEFONO DEL PAZIENTE [.....] | | | |

(Battigelli D. et, 2013)

Allegato 5 - Card per il paziente in trattamento NAO

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

Elaborazione a partire da: (EHRA - European Heart Rhythm Association, 2013)

Tabella 2- Classificazione NYHA

| Classe NYHA | Definizione |
|-------------|---|
| NYHA I | Cardiopatia, ma senza conseguenti limitazioni dell'attività fisica. L'attività fisica ordinaria non è limitata, non compaiono sintomi per attività superiori all'ordinario. |
| NYHA II | Il paziente sta bene a riposo ma l'attività fisica ordinaria causa la comparsa di sintomi. |
| NYHA III | Compaiono sintomi anche per attività fisiche inferiori all'ordinario ma sta bene a riposo. |
| NYHA IV | Il paziente non riesce a svolgere alcuna attività; ha sintomi anche a riposo. |

(The Criteria Committee of the New York Heart Association, 1994)

Tabella 1 - Classificazione EHRA modificata

| Classe EHRA | Definizione |
|-------------|--|
| EHRA I | Nessun Sintomo |
| EHRA IIa | Sintomi lievi: nessuna difficoltà a svolgere le usuali attività quotidiane |
| EHRA IIb | Sintomi moderati: nessuna difficoltà a svolgere le usuali attività quotidiane ma il paziente è impattato dai sintomi |
| EHRA III | Sintomi severi: difficoltà a svolgere le usuali attività quotidiane |
| EHRA IV | Sintomi invalidanti: incapacità a svolgere le usuali attività quotidiane |

(Wynn GJ et al., 2014)

Tabella 3 - Valutazione del rischio trombotico (CHA₂DS₂-VASc score)

| Fattore di rischio trombo embolico | CHA ₂ DS ₂ - VASc score |
|---|---|
| Insufficienza cardiaca congestizia (frazione d'eiezione del ventricolo sinistro $\leq 40\%$) | 1 |
| Iperensione arteriosa sistemica (valori costanti al di sopra di 140/90 mmHg o ipertensione trattata) | 1 |
| Età ≥ 75 anni | 2 |
| Diabete mellito | 1 |
| Precedente ictus/TIA/TE | 2 |
| Malattia cardiovascolare (precedente infarto del miocardio, malattia arteriosa periferica o placca aortica) | 1 |
| Età 65 - 74 anni | 1 |
| Sesso femminile | 1 |

(Pamukcu B, Lip GYH, Lane DA, 2010)

Tabella 4 - Valutazione del rischio emorragico (HAS-BLED score)

| Fattore di rischio trombo embolico | HAS-BLED score |
|--|----------------|
| Iperensione sistolica ≥ 160 mmHg | 1 |
| 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* |
| Precedente ictus | 1 |
| Sanguinamento che richiede ospedalizzazione o una trasfusione o che causa una diminuzione di Hb > 2 g/dL | 1 |
| INR labile con tempo medio trascorso nel range terapeutico $< 60\%$ | 1 |
| Età > 65 anni | 1 |
| Farmaci e alcool ovvero assunzione di antiplastrinici o FANS e/o abuso di alcool | 1 o 2* |
| Iperensione sistolica ≥ 160 mmHg | 1 |

*Un punto ciascuno

(Apostolakis B, Lane DA, Guo Y, et al., 2012)

Tabella 5 - Interazioni farmacologiche con gli AVK di maggiore rilevanza clinica

| ANTIBIOTICI, ANTIMICOTICI | CARDIOVASCOLARI | ANTINFIAMMATORI -ANALGESICI | NEUROLOGICI | GASTRO- INTESTINALI | MISCELLANEA |
|--|--|--|---|----------------------------|--|
| Potenzianti l'effetto degli AVK | | | | | |
| Ciprofloxacina, Cotrimossazolo, Eritromicina, Fluconazolo, Isoniazide, Miconazolo, Variconazolo, *Amoxicillina, *Levofloxacina, *Claritromicina, *Tetraciclina | Amiodarone, Clofibrato, Diltiazem, Fenofibrato, Propafenone, Propranololo, Sulfinpirazone, *Acido acetilsalicilico, *Fluvastatina, *Simvastatina, Gemfibrozil | Fenilbutazone, Piroxicam, *Acetaminofene, *Colecoxib, *Interferone, *Tramadolo, *Acido acetilsalicilico | Citalopram, *Disulfiram, *Fenintoina, *Cloralidrato, *Fluvoxamina, **Inibitori del reuptake della serotonina | Omeprazolo, *Cimetidina | Steroidi anabolici, Fluorouracile, Tamoxifene, Gemcitabina |
| Inibenti l'effetto degli AVK | | | | | |
| Griseofulvina, Ribavirina, Rifampicina, *Ritonavir, *Dicloxacillina | Colesterolamina | Mesalamina, *Azatioprina | Barbiturici, Carbamazepina, Clordiazepossido | *Sucralfato | Mercaptopurina |
| *Effetto probabile **Possibile incremento del sanguinamento gastrointestinale | | | | | |

(FCSA, 2014)

Tabella 6 - Interazioni di analgesici e antinfiammatori con gli AVK

| | ANALGESICO/ANTINFIAMMATORIO | PROBABILITA' DI INTERAZIONE* | EVIDENZA** |
|--|--|---------------------------------|------------|
| Potenziamento dell'effetto anticoagulante (aumento INR) | | | |
| FANS | Paracetamolo, Acido acetilsalicilico | Moderata | Stabilita |
| | Naprossene, Ketoprofene | Maggiore | Probabile |
| | Indometacina, Sulindac, Diclofenac, Acemetacina, Lornoxicam, Meloxicam, Acido tiaprofenico, Dexibuprofene, Glucosamina, Nimesulide | Moderata | Probabile |
| | Tolmetina, Proglumetacina, Ketorolac, aceclofenac, Cinnoxicam, Piroxicam, Tenoxicam, Ibuprofene, Flurbiprofene, Oxaprozina, Nabumetone | Moderata | Teorica |
| Oppioidi | Tramadolo | Minore | Teorica |
| Inibizione dell'effetto anticoagulante (riduzione INR) | | | |
| FANS | Mesalazina, Sulfasalazina | Moderata | Probabile |

* **Maggiore:** interazione pericolosa per la vita e/o da richiedere interventi medici per minimizzare o prevenire eventi avversi;

Moderata: interazione tale da richiedere modifiche al regime terapeutico;

Minore: interazione che non dovrebbe richiedere variazioni di terapia.

** **Stabilita:** interazione stabilita da studi controllati;

Probabile: interazione fortemente suggerita;

Teorica: documentabilità scarsa.

Tabella 7 - Farmaci interferenti con NAO

| Farmaco | Meccanismo | DABIGATRAN | APIXABAN | EDOXYBAN | RIVAROXABAN |
|--------------------------------------|--|--|---------------------|--|---|
| Antiarritmici | | | | | |
| Amiodarone | Competizione moderata con P-gp | +12-60% ** | No dati ** | +40% ** | Effetto modesto (da usare con cautela se creatinina clearance 15-50 ml/min)** |
| Digossina | Competizione con P-gp | Nessun effetto | No dati | Nessun effetto | Nessun effetto |
| Diltiazem | Competizione con P-gp e debole inibizione CYP3A4 | Nessun effetto | +40% ** | No dati | Effetto modesto (da usare con cautela se ClCr 15-50 ml/min) |
| Dronedarone | Competizione con P-gp e inibizione CYP3A4 | +70-100%**** | No dati (cautela)** | +85% (Ridurre dose NAO del 50%)*** | Effetto moderato ma no dati: cautela, evitare ¹ ** |
| Chinidina | Competizione con P-gp | +53%** | No dati | +77% ** (Riduzione dose non richiesta da label) | Misura di incremento sconosciuta ¹ ** |
| Verapamil | Competizione con P-gp e debole inibizione CYP3A4 | +12-180% (ridurre la dose e assumere insieme)*** | No dati | +53% ** | Effetto modesto (da usare con cautela se ClCr 15-50 ml/min) |
| Altri farmaci cardiovascolari | | | | | |
| Atorvastatina | Competizione con P-gp e inibizione CYP3A4 | +18% | No dati | Nessun effetto | Nessun effetto |
| Antibiotici | | | | | |
| Claritromicina eritromicina | Competizione moderata con P-gp e inibizione CYP3A4 | +15-20% ** | No dati | +90% (ridurre dose NAO del 50%)*** | +30-54% ** |
| Rifampicina | Competizione con P-gp, induzione di BCRP e CYP3A4/CYP2J2 | -66% **** | -54% **** | Evitare se possibile: -35%, ma aumento compensatorio di metaboliti attivi * | Fino a -50% **** |

(EHRA, 2015)

LEGENDA:

****ROSSO: controindicato/non raccomandato;

*** ARANCIONE: ridurre la dose (da 150 a 110 mg BID per dabigatran; da 20 a 15 mg OD per rivaroxaban; da 5 a 2,5 mg BID per apixaban);

GIALLO: considerare la riduzione della dose in presenza di due o più fattori con doppio asterisco ();

*BLU: diminuzione di livelli plasmatici non rilevante a livello clinico.

1.Mancanza di dati clinici o di farmacocinetica.

P-gp = P-glicoproteina

| Farmaco | Meccanismo | DABIGATRAN | APIXABAN | EDOXABAN | RIVAROXABAN |
|--|--|---|--|---|--|
| Farmaci antivirali | | | | | |
| Inibitori delle proteasi HIV (ritonavir etc.) | Competizione o induzione P-gp e BCRP; inibizione CYP3A4 | No dati ¹ **** | Forte potenziamento ¹ **** | No dati ¹ **** | Fino a +153% ¹ **** |
| Fungistatici | | | | | |
| Fluconazolo | Inibizione moderata CYP3A4 | No dati | No dati | No dati | +42% (se somministrato sistemicamente)** |
| Itraconazolo; Ketoconazolo; Posaconazolo; Voriconazolo | Competizione potente con P-gp e BCRP e inibizione CYP3A4 | +140-150% **** | +100% **** | +87-95% (ridurre dose NAO del 50%) *** | Fino a +160% **** |
| Immunosoppressori | | | | | |
| Ciclosporina; Tacrolimus | Competizione con P-gp | Non raccomandato ¹ **** | No dati | +73%*** | Incremento sconosciuto ¹ ** |
| Antiflogistici | | | | | |
| Naprossene | Competizione con P-gp | No dati | +55% ** | Nessun effetto (tempo di sanguinamento aumentato) | No dati |
| Antiacidi | | | | | |
| H2B; PPI; idrossidi di Al/Mg | Assorbimento GI | -12-30% | Nessun effetto | Nessun effetto | Nessun effetto |
| Altri | | | | | |
| Carbamazepina; Fenobarbital; Fenitoina; Erba di San Giovanni | Competizione con P-gp, induzione di BCRP e CYP3A4/CYP2J2 | -66% **** | -54% **** | -35% * | Fino a -50% **** |
| Altri fattori | | | | | |
| Età ≥ 80 | Aumento livelli plasmatici | *** | ** | ** | ** |
| Età ≥ 75 | Aumento livelli plasmatici | ** | ** | ** | ** |
| Peso ≤ 60Kg | Aumento livelli plasmatici | ** | ** | ** | ** |
| Funzione renale compromessa | Aumento livelli plasmatici | ** | ** | *** | ** |
| Altri rischi di aumento sanguinamento | | Interazioni farmacodinamiche (farmaci antiaggreganti; FANS; terapia steroidea sistemica; altri anticoagulanti); storia di sanguinamento gastro-intestinale; interventi chirurgici recenti su organi critici (cervello; occhio); trombocitopenia (e.g. chemioterapia); HAS-BLED ≥3** | | | |

(EHRA, 2015)

(2017.18.1090)102

La *Gazzetta Ufficiale* della Regione siciliana è in vendita al pubblico:

| | |
|--|---|
| AGRIGENTO - Pusante Alfonso - via Dante, 70. | MODICA - Baglieri Carmelo - corso Umberto I, 460. |
| ALCAMO - Toyschool di Santannera Rosa - via Vittorio Veneto, 267. | NARO - "Carpediem" di Celauro Gaetano - viale Europa, 3. |
| BAGHERIA - Carto - Aliotta di Aliotta Franc. Paolo - via Diego D'Amico, 30; Rivendita giornali Leone Salvatore - via Papa Giovanni XXIII (ang. via Consolare). | PALERMO - Edicola Romano Maurizio - via Empedocle Restivo, 107; "La Libreria del Tribunale" s.r.l. - piazza V. E. Orlando, 44/45; Edicola Badalamenti Rosa - piazza Castelforte, s.n.c. (Partanna Mondello); "La Bottega della Carta" di Scannella Domenico - via Caltanissetta, 11; Libreria "Forense" di Valenti Renato - via Maqueda, 185; Libreria "Ausonia" di Argento Sergio - via Ausonia, 70/74; Grafill s.r.l. - via Principe di Palagonia, 87/91. |
| BARCELLONA POZZO DI GOTTO - Maimone Concetta - via Garibaldi, 307; Edicola "Scilipoti" di Strocchio Agostino - via Catania, 13. | PARTINICO - Lo Iacono Giovanna - corso dei Mille, 450. |
| CAPO D'ORLANDO - "L'Italiano" di Lo Presti Eva & C. s.a.s. - via Vittorio Veneto, 25. | PIAZZA ARMERINA - Cartolibreria Armanna Michelangelo - via Remigio Roccella, 5. |
| CASTELVETRANO - Cartolibreria - Edicola Marotta & Calia s.n.c. - via Q. Sella, 106/108. | PORTO EMPEDOCLE - MR di Matriona Giacinto & Matriona Maria s.n.c. - via Gen. Giardino, 6. |
| CATANIA - Libreria La Paglia - via Etna, 393/395. | RAFFADALI - "Striscia la Notizia" di Randisi Giuseppina - via Rosario, 6. |
| FAVARA - Costanza Maria - via IV Novembre, 61; Pecoraro di Piscopo Maria - via Vittorio Emanuele, 41. | SANT'AGATA DI MILITELLO - Edicola Ricca Benedetto - via Cosenz, 61. |
| GELA - Cartolibreria Eschilo di Simona Trainito - corso Vittorio Emanuele, 421. | SANTO STEFANO CAMASTRA - Lando Benedetta - corso Vittorio Emanuele, 21. |
| MAZARA DEL VALLO - "Flli Tudisco & C." s.a.s. di Tudisco Fabio e Vito Massimiliano - corso Vittorio Veneto, 150. | SIRACUSA - Cartolibreria Zimmiti Catia - via Necropoli Grotticelle, 25/O. |
| MENFI - Ditta Mistretta Vincenzo - via Inico, 188. | TERRASINI - Serra Antonietta - corso Vittorio Emanuele, 336. |
| MESSINA - Rag. Colosi Nicolò di Restuccia & C. s.a.s. - via Centonze, 227, isolato 66. | |
| MISILMERI - Ingrassia Maria Concetta - corso Vittorio Emanuele, 528. | |

Le norme per le inserzioni nella *Gazzetta Ufficiale* della Regione siciliana, parti II e III e serie speciale concorsi, sono contenute nell'ultima pagina dei relativi fascicoli.

PREZZI E CONDIZIONI DI ABBONAMENTO - ANNO 2017

PARTE PRIMA

| | |
|--|----------|
| I) Abbonamento ai soli fascicoli ordinari, incluso l'indice annuale | |
| — annuale | € 81,00 |
| — semestrale | € 46,00 |
| II) Abbonamento ai fascicoli ordinari, incluso i supplementi ordinari e l'indice annuale: | |
| — soltanto annuale | € 208,00 |
| Prezzo di vendita di un fascicolo ordinario | € 1,15 |
| Prezzo di vendita di un supplemento ordinario o straordinario, per ogni sedici pagine o frazione | € 1,15 |

SERIE SPECIALE CONCORSI

| | |
|--|---------|
| Abbonamento soltanto annuale | € 23,00 |
| Prezzo di vendita di un fascicolo ordinario | € 1,70 |
| Prezzo di vendita di un supplemento ordinario o straordinario, per ogni sedici pagine o frazione | € 1,15 |

PARTI SECONDA E TERZA

| | |
|--|-----------------------------|
| Abbonamento annuale | € 166,00 + I.V.A. ordinaria |
| Abbonamento semestrale | € 91,00 + I.V.A. ordinaria |
| Prezzo di vendita di un fascicolo ordinario | € 3,50 + I.V.A. ordinaria |
| Prezzo di vendita di un supplemento ordinario o straordinario, per ogni sedici pagine o frazione | € 1,00 + I.V.A. ordinaria |

Fascicoli e abbonamenti annuali di annate arretrate: il doppio dei prezzi suddetti.

Fotocopia di fascicoli esauriti, per ogni facciata € 0,15 + I.V.A. ordinaria

Per l'estero i prezzi di abbonamento e vendita sono il doppio dei prezzi suddetti

L'importo dell'abbonamento, **corredato dell'indicazione della partita IVA o, in mancanza, del codice fiscale del richiedente**, deve essere versato, a mezzo **bollettino postale**, sul c/c postale n. 00304907 intestato alla "Gazzetta Ufficiale della Regione siciliana - abbonamenti", ovvero direttamente presso l'Istituto di credito che svolge il servizio di cassa per la Regione (Banco di Sicilia), indicando nella causale di versamento per quale parte della *Gazzetta* ("prima" o "serie speciale concorsi" o "seconda e terza") e per quale periodo (anno o semestre) si chiede l'abbonamento.

L'Amministrazione della *Gazzetta* non risponde dei ritardi causati dalla omissione di tali indicazioni. In applicazione della circolare del Ministero delle Finanze - Direzione Generale Tasse - n. 18/360068 del 22 maggio 1976, il rilascio delle fatture per abbonamenti od acquisti di copie o fotocopie della *Gazzetta* deve essere esclusivamente richiesto, dattiloscritto, nella causale del certificato di accreditamento postale, o nella quietanza rilasciata dall'Istituto di credito che svolge il servizio di cassa per la Regione, unitamente all'indicazione delle generalità, dell'indirizzo completo di C.A.P., della partita I.V.A. o, in mancanza, del codice fiscale del versante, oltre che dall'esatta indicazione della causale del versamento.

Gli abbonamenti hanno decorrenza dal 1° gennaio al 31 dicembre, se concernenti l'intero anno, dal 1° gennaio al 30 giugno se relativi al 1° semestre e dal 1° luglio al 31 dicembre, se relativi al 2° semestre.

I versamenti relativi agli abbonamenti devono pervenire improrogabilmente, pena la perdita del diritto di ricevere i fascicoli già pubblicati ed esauriti o la non accettazione, entro il 31 gennaio se concernenti l'intero anno o il 1° semestre ed entro il 31 luglio se relativi al 2° semestre.

I fascicoli inviati agli abbonati vengono recapitati con il sistema di spedizione in abbonamento postale a cura delle Poste Italiane S.p.A. oppure possono essere ritirati, a seguito di dichiarazione scritta, presso i locali dell'Amministrazione della *Gazzetta*.

L'invio o la consegna, a titolo gratuito, dei fascicoli non pervenuti o non ritirati, da richiedersi all'Amministrazione entro 30 giorni dalla data di pubblicazione, è subordinato alla trasmissione o alla presentazione di una etichetta del relativo abbonamento.

Le spese di spedizione relative alla richiesta di invio per corrispondenza di singoli fascicoli o fotocopie sono a carico del richiedente e vengono stabilite, di volta in volta, in base alle tariffe postali vigenti.

Si fa presente che, in atto, l'I.V.A. ordinaria viene applicata con l'aliquota del 22%.

AVVISO Gli uffici della *Gazzetta Ufficiale* della Regione siciliana sono aperti al pubblico dal lunedì al venerdì dalle ore 9,00 alle ore 13,00 ed il mercoledì dalle ore 15,45 alle ore 17,15. Negli stessi orari è attivo il servizio di ricezione atti tramite posta elettronica certificata (P.E.C.).

COPIA TRATTA DAL SITO UFFICIALE DELLA G.U.R.S.
NON VALIDA PER LA COMMERCIALIZZAZIONE

Copia tratta dal sito Ufficiale della G.U.R.S Copia non valida per la
commercializzazione

TRATTA DAL SITO UFFICIALE DELLA G.U.R.S.
NON VALIDA PER LA COMMERCIALIZZAZIONE

VITTORIO MARINO, *direttore responsabile*

MELANIA LA COGNATA, *condirettore e redattore*

SERISTAMPA di Armango Margherita - VIA SAMPOLO, 220 - PALERMO

PREZZO € 3,45

Copia tratta dal sito Ufficiale della G.U.R.S Copia non valida per la
commercializzazione