

Accademia Altoatesina di Medicina Generale (AcAMG)

Tesi finale della Formazione Specifica in Medicina Generale

**INCIDENZA DI EVENTI AVVERSI
TROMBOEMBOLICI ED EMORRAGICI
NEI PAZIENTI AFFETTI DA
FIBRILLAZIONE ATRIALE NON VALVOLARE
IN TERAPIA CON WARFARIN**

**UNO STUDIO RETROSPETTIVO CONDOTTO
PRESSO SETTE MEDICI DI MEDICINA GENERALE
NEL COMPENSORIO SANITARIO DI BOLZANO
NEL PERIODO 2014-2016**

Medici in formazione:

Dr. Silvia Pergher

Dr. Benedetta Pesavento

Tutor:

Dr. Giovanni Amaddii

Ematologia - Ospedale Centrale di Bolzano

Centro malattie trombotiche e emorragiche

Anno 2014-2017

Indice

Introduzione	3
Materiali e metodi	5
Risultati	6
Discussione.....	16
Conclusioni.....	19
Bibliografia.....	20

Introduzione

La fibrillazione atriale (FA) è l'aritmia più frequente nei Paesi Occidentali; colpisce infatti l'1,3% della popolazione in Italia e l'1% in Germania ⁽¹⁾. Essa è una patologia cronica che a causa dell'aumento dell'aspettativa di vita della popolazione assume sempre più rilevanza nella società e nella quotidianità del lavoro del medico di medicina generale. L'incidenza e la prevalenza aumentano infatti con l'età. Già il Framingham Heart Study alla fine degli anni '90 mostrava una prevalenza della fibrillazione atriale del 7,8% nei soggetti tra i 65 e i 74 anni e dell'11,7% nei soggetti tra i 75 e gli 84 anni ⁽²⁾.

I pazienti affetti da fibrillazione atriale hanno un rischio di mortalità doppio rispetto alla popolazione generale ^(3,4), dovuta principalmente a cause cardiovascolari come la morte cardiaca improvvisa, lo scompenso cardiaco, l'infarto miocardico ed eventi tromboembolici, tra cui al primo posto gli ictus cerebrali, che costituiscono però solo il 6% delle cause di morte ^(5,6). Inoltre, il sottogruppo predominante di tutti i pazienti fibrillanti, è quello con FA non valvolare, che costituisce la sottopopolazione più anziana e con maggiori comorbidità ⁽⁷⁾. La FA è una patologia tipica dell'anziano polimorboso, infatti ad essa si associano frequentemente anche scompenso cardiaco, insufficienza renale cronica, diabete mellito, broncopneumopatia cronica ostruttiva. Questi dati sono anche confermati dall'evidenza che i pazienti con FA hanno un numero di ospedalizzazioni maggiore rispetto alla popolazione di pari età non affetta da tale patologia ⁽⁵⁻⁷⁾.

La FA comporta un rischio di stroke cinque volte maggiore rispetto a quello della popolazione generale ^(5,8). Gli strokes di origine cardioembolica rappresentano il 20% del totale degli strokes e sono associati ad un alto tasso di ricorrenza e ad una prognosi peggiore ⁽¹⁾. Nei pazienti anziani la prima causa di ictus cerebrale è rappresentata proprio dalla FA ⁽⁹⁾. Nel Framingham Heart Study il rischio di stroke riconducibile a FA era dell'1,5% nei pazienti tra i 50 e i 59 anni, mentre saliva al 23,5% nella fascia d'età tra gli 80 e gli 89 anni ⁽¹⁰⁾.

La terapia anticoagulante orale (TAO) con il warfarin o con acenocumarolo migliora la sopravvivenza dei pazienti affetti da fibrillazione atriale ⁽⁶⁾: essa riduce del 60% il rischio di stroke e del 30% il rischio di mortalità totale e cardiovascolare ^(6,11-12). Il meccanismo d'azione del warfarin consiste nell'inibizione dell'enzima vitamina K-epossido-reduttasi e nella conseguente inibizione della trasformazione della vitamina K nella sua forma attiva. Questo comporta il blocco della sintesi delle forme attive dei seguenti fattori della coagulazione: II (protrombina), VII, IX, X. Inoltre viene inibita la sintesi della proteina C e del suo cofattore, proteina S. Il picco plasmatico si ha dopo 0.5-4 ore. L'effetto anticoagulante inizia a comparire dopo 8-12 ore dall'assunzione e raggiunge la massima efficacia dopo 48-72 ore, in quanto il farmaco inibisce la sintesi di fattori della coagulazione, che avendo un'emivita di alcuni giorni, permangono in circolo finché vengono naturalmente degradati. La durata d'azione di ogni singola dose di warfarin è di 2-5 giorni.

La terapia con warfarin deve essere dosata accuratamente, allo scopo di mantenere l'INR all'interno dell'intervallo terapeutico, onde evitare sanguinamenti maggiori che possono risultare anche fatali ⁽¹⁾. Il suo management risulta problematico a causa dello stretto intervallo terapeutico e della variabilità inter- e intraindividuale nella risposta ad una determinata dose, con necessità di monitoraggi continui e aggiustamenti del dosaggio giornaliero, sorveglianza clinica ed educazione continua dei pazienti ^(5,9).

La valutazione dell'efficacia della TAO avviene attraverso la registrazione dell'incidenza delle complicanze emorragiche e/o trombotiche (ovvero la qualità clinica) e attraverso l'analisi di vari indicatori della qualità dell'anticoagulazione (ovvero la qualità del trattamento).

Uno di questi indicatori è il TTR (Time in Therapeutic Range): esso indica la percentuale di tempo trascorso all'interno dell'intervallo terapeutico di INR, che per la fibrillazione atriale non valvolare si trova tra 2 e 3. Il metodo maggiormente utilizzato per calcolare il TTR è quello dell'interpolazione lineare di Rosendaal⁽¹³⁾, che assume che l'INR vari in modo lineare tra due misurazioni. In questo modo, viene assegnato un valore puntuale di INR ad ogni giornata di trattamento nell'intervallo tra due misurazioni dell'INR e viene in seguito calcolata la percentuale di giornate di terapia in cui i valori di INR interpolato si trovano tra 2 e 3⁽¹⁴⁾. Nonostante il TTR non riesca ad esprimere l'intera ampiezza delle fluttuazioni dell'INR⁽¹⁴⁻¹⁸⁾, esso viene considerato un buon predittore di outcome clinico della terapia con warfarin⁽¹⁹⁻²²⁾. La ricerca medica ha individuato diversi altri indicatori di qualità della terapia con warfarin, come la maggiormente citata "Variabilità dell'INR" che, rispetto al TTR, risulta essere un miglior marcatore della stabilità dell'anticoagulazione, mentre il TTR rappresenta meglio l'intensità dell'anticoagulazione⁽¹⁴⁻¹⁸⁾.

Recenti studi hanno dimostrato che per ottenere un buon profilo di efficacia e sicurezza, in altre parole uno stato di protezione dal rischio tromboembolico ed emorragico, è necessario raggiungere un valore di TTR >70%^(1,7,20,23).

Nei trials clinici randomizzati un TTR >70% viene raggiunto in media nel 60% circa dei pazienti; tuttavia i dati del real life indicherebbero una percentuale inferiore⁽⁷⁾. Un'ipotesi plausibile è che i dati del real life siano riferiti a una popolazione più anziana, con più comorbidità, mentre gli studi clinici randomizzati a causa degli stringenti criteri di inclusione tendono ad escludere i pazienti più fragili, con maggior rischio di sanguinamento e di eventi tromboembolici⁽²³⁾. Secondo uno studio di Cotté et al. condotto su pazienti italiani, tedeschi e francesi affetti da FA non valvolare e monitorati presso i medici di famiglia, meno del 50% di essi avrebbero un buon controllo della TAO (TTR>70%); fino al 20% dei pazienti avrebbero un TTR<50%, con un TTR medio superiore al 70% solo nel Regno Unito (72,6%), mentre in Germania, Francia e Italia esso si attesta intorno al 65%⁽¹⁾. Esistono anche realtà dove il trattamento anticoagulante è ben controllato e sistematizzato attraverso la creazione di registri di qualità, come ad esempio in Svezia^(22-23,25), dove si registrano valori medi di TTR più alti (76,2%), sia nei centri ospedalieri (75,7%) sia in quelli delle cure primarie (80,3%)⁽²²⁾. Tuttavia si è notato che, anche in centri specializzati, circa il 40% delle misurazioni dell'INR sono al di fuori del range terapeutico⁽²⁶⁾, e in genere sotto range.

Diversi gruppi di ricerca a livello internazionale si sono occupati di indagare nel real life, sia a livello ospedaliero sia a livello delle cure primarie, la correlazione tra la qualità del trattamento, espressa dal TTR e/o dall'INR, e la qualità clinica, espressa dalle complicanze occorse in corso di terapia con warfarin. Dall'analisi della letteratura emerge un quadro piuttosto eterogeneo, in riferimento alla qualità della terapia anticoagulante, che è pressoché ovunque passibile di miglioramenti. Nonostante ciò l'incidenza delle complicanze resta bassa, aumentando tuttavia quando l'anticoagulazione è condotta in modo subottimale per un lungo periodo o quando sono presenti ulteriori fattori di rischio per un basso TTR (es. età avanzata, insufficienza renale cronica, e altre comorbidità, oltre che la scarsa compliance nell'assunzione della terapia)^(1,22-23,26-28).

In Alto Adige il monitoraggio della terapia con warfarin avviene tramite il software TAOnet, la banca dati che raccoglie i pazienti che assumono tale terapia. TAOnet gestisce la TAO in maniera integrata tra ospedale e territorio, infatti tramite essa vengono registrati i controlli dell'INR e la prescrizione dei dosaggi settimanali di warfarin, sia da parte degli specialisti ematologi, tramite il centro dell'anticoagulazione ospedaliero, sia da parte dei medici di medicina generale, che seguono i loro pazienti in ambulatorio e trasmettono i dati in modo

telematico a tale Centro. Il programma TAOnet non registra né le complicanze occorse in corso di terapia anticoagulante né le comorbidità e la restante terapia cronica dei pazienti.

Il nostro lavoro si propone di analizzare la gestione della terapia anticoagulante orale da parte dei medici di famiglia afferenti al centro dell'anticoagulazione dell'Ospedale Centrale di Bolzano. In particolare abbiamo posto l'attenzione sulla qualità clinica, espressa dall'incidenza delle complicanze emorragiche e tromboemboliche verificatesi nell'intervallo temporale in studio, e sulla qualità della terapia, espressa da parametri numerici, ovvero il TTR e l'INR al momento dell'evento avverso.

Pertanto, gli obiettivi del nostro studio sono i seguenti:

1. Individuare quali sono le complicanze più frequenti in corso di TAO nella popolazione in studio
2. Valutare se le frequenze di tali complicanze sono sovrapponibili ai dati presenti in letteratura
3. Valutare la qualità dell'anticoagulazione nella popolazione generale e nei pazienti con complicanze attraverso il TTR e in secondo luogo l'INR. Inoltre valuteremo se esiste una correlazione tra scarsa qualità della TAO e la comparsa di complicanze.

Materiali e metodi

Essendo iniziata la raccolta effettiva dei dati a luglio 2016 lo studio è retrospettivo e il periodo di osservazione stabilito dal nostro progetto va dal 01.01.2014 al 30.06.2016^(14,18). È uno studio che ha coinvolto l'Ospedale San Maurizio di Bolzano, nella fattispecie il servizio per l'anticoagulazione svolto dal reparto di Ematologia, nella persona del responsabile Dr. Giovanni Amaddii, e diversi ambulatori di medicina generale, i cui medici eseguono il controllo dell'INR ai pazienti in terapia con Warfarin a livello ambulatoriale. Il reclutamento dei medici è stato effettuato mediante invio e-mail con una breve spiegazione del progetto e tramite contatto telefonico. In questo studio sono stati inclusi pazienti affetti da FA non valvolare indipendentemente dall'età e dal sesso, in trattamento con warfarin da almeno sei mesi⁽¹⁵⁾, con target terapeutico di INR compreso tra 2 e 3. Nel periodo di osservazione, i 166 pazienti reclutati presso 7 medici di medicina generale (età media riferita al 31.12.2016 pari a $80,80 \pm 8,09$ anni; femmine 51,81%; maschi 49,19%) hanno inoltre effettuato la terapia in modo continuativo. Sono stati esclusi i pazienti trattati con warfarin per FA valvolare, trombosi venosa profonda ed embolia polmonare. Abbiamo scelto di includere solo pazienti con FA non valvolare, perché questi potrebbero avere l'indicazione al passaggio ai nuovi anticoagulanti orali. Al momento dell'inizio del nostro studio i pazienti che assumevano tali farmaci erano ancora molto pochi, per cui non è stato possibile fare un confronto diretto con questa popolazione.

Consultando le cartelle cliniche presso gli ambulatori di medicina generale si sono ricercate le seguenti complicanze di tipo tromboembolico ed emorragico^(24,26): trombosi venosa profonda (TVP), embolia polmonare (EP), infarto miocardico acuto (IMA), ictus cerebrale cardioembolico, sanguinamento gastrointestinale senza anemia, sanguinamento gastrointestinale con anemia, anemia (definita come anemia richiedente trasfusione o una riduzione di Hb di 2 g/dL), ematoma cutaneo, ematuria, emorragia cerebrale, emovitreo, epistassi.

Per ogni evento avverso si è calcolato, tramite un algoritmo del database TAOnet, il valore di TTR attualizzato, ovvero riferito ai 6 mesi precedenti tale evento. All'atto pratico, si è registrato il TTR calcolato con il metodo di Rosendaal, a partire dall'INR immediatamente precedente alla complicanza e includendo tutti le determinazioni dell'INR dei sei mesi precedenti. Inoltre è stato calcolato il TTR attualizzato riferito alla fine del periodo di osservazione. Contemporaneamente si è verificato il valore di INR concomitante alla complicanza (ricavata dalla documentazione in possesso del curante, ad es. lettera di dimissione ospedaliera, accesso al pronto soccorso,

ecc.) e, se questo dato non era disponibile, si è considerato l'INR immediatamente precedente la stessa (controllato presso il medico curante e inserito in TAOnet) ^(22,27,29).

Dopo aver raccolto i dati si è proceduto a studiare il campione in base ai dati demografici (sesso, età), ai tipi di complicanze, al valore di INR e TTR, utilizzando Microsoft Excel come strumento di lavoro per la creazione della banca dati, delle analisi statistiche e della rappresentazione grafica. Le analisi di significatività statistica (espressa come *p-value* <0.05) sono state eseguite con il test del t di Student per il confronto tra due medie, il test del Chi quadrato per il confronto tra due percentuali e l'Odds ratio per analizzare la forza dell'associazione tra TTR e complicanze.

Risultati

Il gruppo esaminato è composto da 166 pazienti di cui 80 maschi (48,19%) e 86 femmine (51,81%) come rappresentato in **Tabella 1**, tutti affetti da FA non valvolare, in terapia continuativa con warfarin da almeno 6 mesi dalla data d'inizio del periodo di osservazione (01.01.2014).

Tabella 1: Distribuzione della popolazione in studio in base al sesso

SESSO	N° PAZIENTI	% PAZIENTI
MASCHI	80	48,19%
FEMMINE	86	51,81%
TOTALE	166	100%

L'età media calcolata al 31 dicembre 2016 è di $80,80 \pm 8,09$ anni, dove il più giovane aveva 39 anni e il più anziano 95. La fascia d'età più rappresentata è quella dagli 80 agli 89 anni con 81 pazienti ovvero il 48,80% del campione analizzato; la seconda più rappresentata va dai 70 ai 79 anni con 51 pazienti, ovvero il 30,72% (*Tabella 2*). Il 18% dei pazienti totali ha avuto complicanze, con un'età media di $80,80 \pm 6,61$ anni.

Tabella 2: Suddivisione della popolazione in studio per fasce d'età e per frequenza delle complicanze

FASCIA D'ETÀ (ANNI)	N° PAZIENTI	% PAZIENTI	FREQUENZA DELLE COMPLICANZE	% COMPLICANZE
1-39	1	0,60%	0	0%
40-49	0	0,00%	0	0%
50-59	1	0,60%	0	0%
60-69	12	7,23%	1	2,63%
70-79	51	30,72%	14	36,84%
80-89	81	48,80%	22	57,89%
≥90	20	12,05%	1	2,63%
TOTALE	166	100%	38	100%

Nell'intervallo di osservazione si sono registrate un totale di 38 complicanze (9,2% anni-paziente) suddivise in differenti categorie (*Tabella 3* e *Figura 1*), ed elencate qui di seguito per ordine di frequenza: ematoma cutaneo (12 casi, 2,8% anni-paziente), ematuria (7 casi, 1,7% anni-paziente), anemia (5 casi, 1,2% anni-paziente), sanguinamento gastrointestinale con menzione di anemia metaemorragica (5 casi, 1,2% anni-paziente), epistassi (3 casi, 0,7% anni-paziente), emorragia cerebrale (2 casi, 0,5% anni-paziente), emartro (1 caso, 0,25% anni-paziente), ictus cerebrale cardioembolico (1 caso, 0,25% anni-paziente), emovitreo (1 caso, 0,25% anni-paziente), sanguinamento gastrointestinale senza menzione di anemia (1 caso, 0,25% anni-paziente). Non si sono registrati casi di trombosi venosa profonda, né di embolia polmonare, né di infarto miocardico acuto. Si evince dunque che solo una complicanza su 38 è di tipo tromboembolico, e si tratta di un ictus cerebrale cardioembolico. Pertanto l'incidenza di ictus cerebrale nel nostro studio equivale a 0,25% anni-paziente. Riferendoci alla comune classificazione degli eventi emorragici basata sulla gravità ⁽²⁴⁾, nel nostro studio si contano 14 emorragie maggiori (3,4% anni-paziente) e 23 emorragie minori (5,6% anni-paziente).

Tabella 3: Frequenza e incidenza delle complicanze tromboemboliche e emorragiche nella popolazione in studio

EVENTO AVVERSO	FREQUENZA ASSOLUTA	INCIDENZA CUMULATIVA	INCIDENZA ANNI-PAZIENTE
ANEMIA	5	3,0%	1,2%
EMARTRO	1	0,6%	0,2%
EMATOMA CUTANEO	12	7,2%	2,9%
EMATURIA	7	4,2%	1,7%
EMORRAGIA CEREBRALE	2	1,2%	0,5%
EMOVITREO	1	0,6%	0,2%
EPISTASSI	3	1,8%	0,7%
ICTUS CEREBRALE CARDIOEMBOLICO	1	0,6%	0,2%
SANGUINAMENTO GASTROINTESTINALE CON MENZIONE DI ANEMIA	5	3,0%	1,2%
SANGUINAMENTO GASTROINTESTINALE SENZA MENZIONE DI ANEMIA	1	0,6%	0,2%
EMBOLIA POLMONARE	0	0%	0%
TROMBOSI VENOSA PROFONDA	0	0%	0%
INFARTO MIOCARDICO ACUTO	0	0%	0%

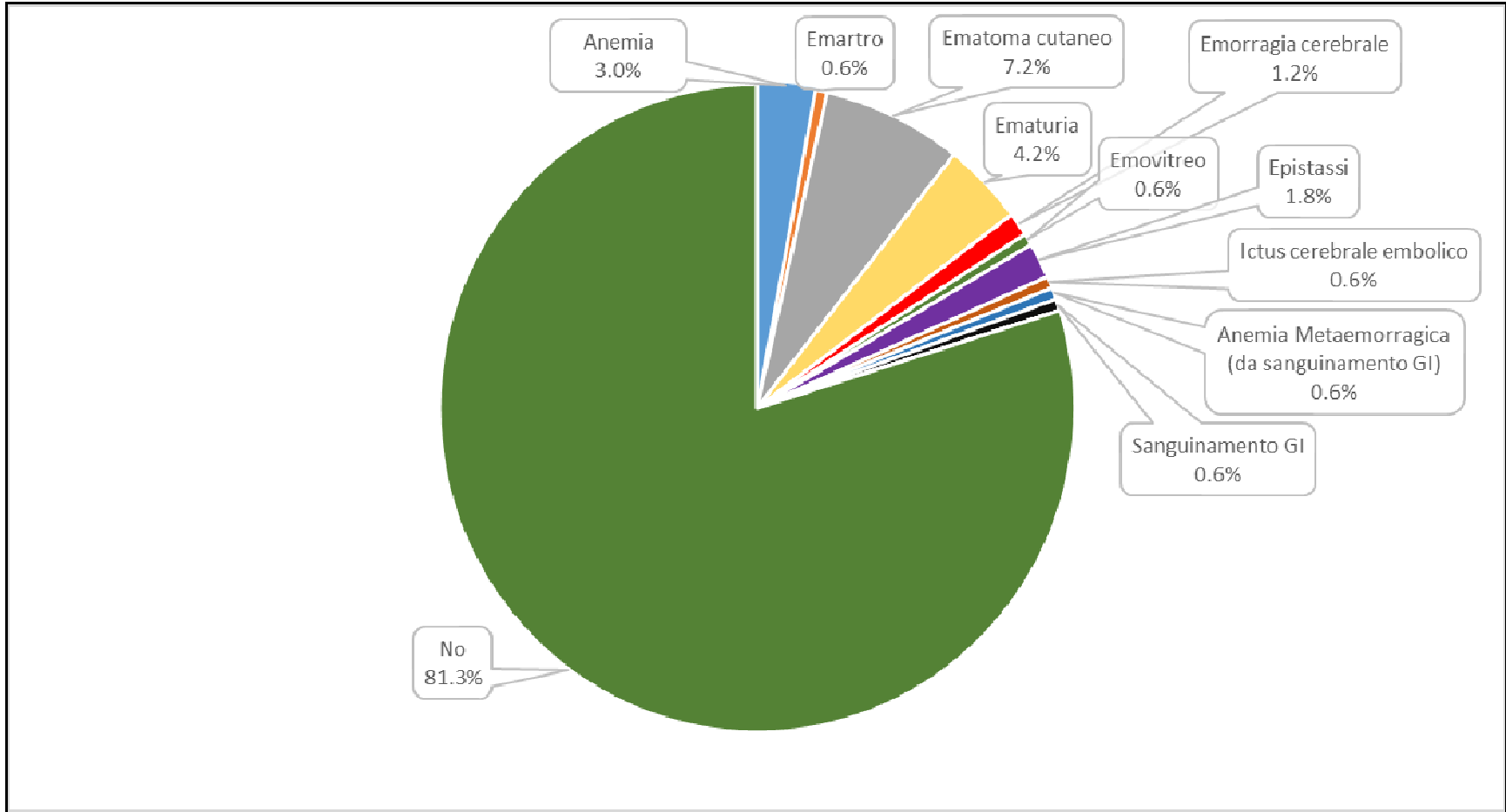


Figura 1: Incidenza cumulativa delle complicanze nella popolazione analizzata

Nella popolazione femminile si sono riscontrati 23 di questi casi, mentre nella popolazione maschile 15 (*Tabella 4*). Nei maschi le complicanze più frequenti sono state l'ematuria (4 casi), l'ematoma cutaneo (3 casi), l'epistassi (3 casi); nelle femmine le complicanze più frequenti sono state l'ematoma cutaneo (9 casi), l'anemia (4 casi) e il sanguinamento gastrointestinale con menzione di anemia metaemorragica (4 casi).

Tabella 4: Distribuzione delle complicanze nella popolazione maschile e femminile

EVENTO AVVERSO	MASCHI	FEMMINE
ANEMIA	1	4
EMARTRO	1	0
EMATOMA CUTANEO	3	9
EMATURIA	5	2
EMORRAGIA CEREBRALE	0	2
EMOVITREO	1	0
EPISTASSI	3	0
ICTUS CEREBRALE CARDIOEMBOLICO	0	1
SANGUINAMENTO GASTROINTESTINALE CON MENZIONE DI ANEMIA	0	5
SANGUINAMENTO GASTROINTESTINALE SENZA MENZIONE DI ANEMIA	1	0
TROMBOSI VENOSA PROFONDA	0	0
EMBOLIA POLMONARE	0	0
INFARTO MIOCARDICO ACUTO	0	0
TOTALE	15	23

Il maggior numero di eventi si è registrato in due fasce d'età, che sono anche le più rappresentate nella nostra popolazione. Come sintetizzato in *Tabella 2* e *Tabella 5*, il 57,89% (22 eventi) delle complicanze si sono verificate in pazienti dagli 80 agli 89 anni di età, dove gli eventi più frequenti sono stati l'ematoma cutaneo (9 casi su 22 complicanze) e l'ematuria (7 casi su 22 complicanze). Il 36,84% (14 eventi) delle complicanze si è registrato in pazienti dai 70 ai 79 anni di età, dove gli eventi più frequenti sono stati l'anemia (3 casi su 14 complicanze) e l'ematoma cutaneo (3 casi su 14 complicanze).

Tabella 5: Frequenza delle complicanze nelle due fasce d'età maggiormente rappresentate

EVENTO AVVERSO	FREQUENZA PER FASCIA D'ETÀ	
	70-79	80-89
ANEMIA	3	2
EMARTRO	1	0
EMATOMA CUTANEO	3	9
EMATURIA	0	7
EMORRAGIA CEREBRALE	1	1
EMOVITREO	1	0
EPISTASSI	1	0
ICTUS CEREBRALE CARDIOEMBOLICO	1	0
SANGUINAMENTO GASTROINTESTINALE CON MENZIONE DI ANEMIA	3	2
SANGUINAMENTO GASTROINTESTINALE SENZA MENZIONE DI ANEMIA	0	1
EMBOLIA POLMONARE	0	0
TROMBOSI VENOSA PROFONDA	0	0
INFARTO MIocardico ACUTO	0	0
TOTALE	14	22

I valori di INR correlati alle complicanze sono disponibili per 35 eventi: in 20 casi (57%) esso risultava nel range terapeutico (INR 2-3), mentre in 15 casi (43%) era al di fuori del range terapeutico: 7 pazienti (20%) avevano un INR<2 e 7 (23%) avevano un INR>3. Nei maschi solo 2 eventi su 13 (15%) presentavano un INR fuori range terapeutico, mentre nelle femmine 12 su 21 (57%) INR correlati alle complicanze erano al di fuori dell'intervallo terapeutico (**Tabella 6**). L'INR medio per le complicanze emorragiche è pari a $2,27 \pm DS 1,65$ ⁽²⁶⁾.

Tabella 6: Distribuzione dei valori di INR in riferimento all'intervallo terapeutico, nella popolazione maschile e femminile

SESSO	N° DI EVENTI AVVERSI		
	INR < 2	INR 2-3	INR > 3
MASCHI	0	11	2
FEMMINE	7	9	5
TOTALE	7	20	7

* Per 4 eventi avversi non era disponibile il valore di INR

La **Tabella 7** rappresenta la distribuzione dei valori di INR rispetto all'intervallo terapeutico per ogni singola complicanza. Da sottolineare alcuni dati significativi: il paziente con ictus cerebrale cardioembolico presentava un INR di 1,6; i casi di epistassi ed ematuria presentavano tutti, eccetto 1 caso (ematuria con INR>3), un INR in range terapeutico; il 50% dei casi di ematoma cutaneo aveva un INR in range, il 25% di essi aveva un INR>3 e il 25% un INR<2; tra i sanguinamenti gastrointestinali con o senza anemia, 2 casi su 5 avevano un INR in range terapeutico e 2 su 5 avevano un INR>3.

Tabella 7: Distribuzione dei valori di INR rispetto all'intervallo terapeutico per ogni singola complicanza

EVENTO AVVERSO	N° EVENTI AVVERSI		
	INR 2-3	INR<2	INR>3
ANEMIA	2	1	1
EMARTRO	0	0	0
EMATOMA CUTANEO	6	3	3
EMATURIA	6	0	1
EMORRAGIA CEREBRALE	0	1	0
EMOVITREO	1	0	0
EPISTASSI	3	0	0
ICTUS CEREBRALE CARDIOEMBOLICO	0	1	0
SANGUINAMENTO GASTROTESTINALE CON MENZIONE DI ANEMIA	2	1	1
SANGUINAMENTO GASTROTESTINALE SENZA MENZIONE DI ANEMIA	0	0	1
TROMBOSI VENOSA PROFONDA	0	0	0
EMBOLIA POLMONARE	0	0	0
INFARTO MIocardico ACUTO	0	0	0
TOTALE	20	7	7

* Per 4 eventi avversi non era disponibile il valore di INR

Si è poi analizzata la correlazione tra complicanze e valori di TTR attualizzato alla stessa complicanza, e gli eventi avversi sono stati suddivisi in due gruppi sulla base del valore soglia del 70% (**Figura 2** e **Tabella 8**): 19 eventi (58%) presentavano un $TTR \leq 70\%$ (scarsa qualità del trattamento anticoagulante); 14 eventi (42%) avevano $TTR > 70\%$ (buona qualità dell'anticoagulazione). Per 5 eventi avversi non era disponibile il valore di TTR. Si riportano alcuni dati rilevanti: su 10 casi di ematoma cutaneo, 8 avevano un $TTR \leq 70\%$ e 2 un $TTR > 70\%$. Su 7 casi di ematuria, 4 presentavano un $TTR \leq 70\%$ e 3 un $TTR > 70\%$. Tra i 4 casi di sanguinamento gastrointestinale, il 50% aveva un $TTR \leq 70\%$. Infine, tra tutte le complicanze con $TTR \leq 70\%$, 14 su 19 avevano un $TTR \leq 60\%$, valore indicativo di molto scarsa qualità dell'anticoagulazione ⁽¹⁹⁾.

Infine si è calcolata l'età media dei pazienti con complicanze per ciascuno dei due gruppi. Il gruppo con $TTR \leq 70\%$ (attualizzato alla complicanza) aveva un'età media di $81,74 \pm 6,43$ anni mentre il gruppo con $TTR > 70\%$ aveva un'età media di $79,71 \pm 7,12$ anni. Tale differenza non risultava statisticamente significativa ($p\text{-value}=0,3998$, con il test t di Student).

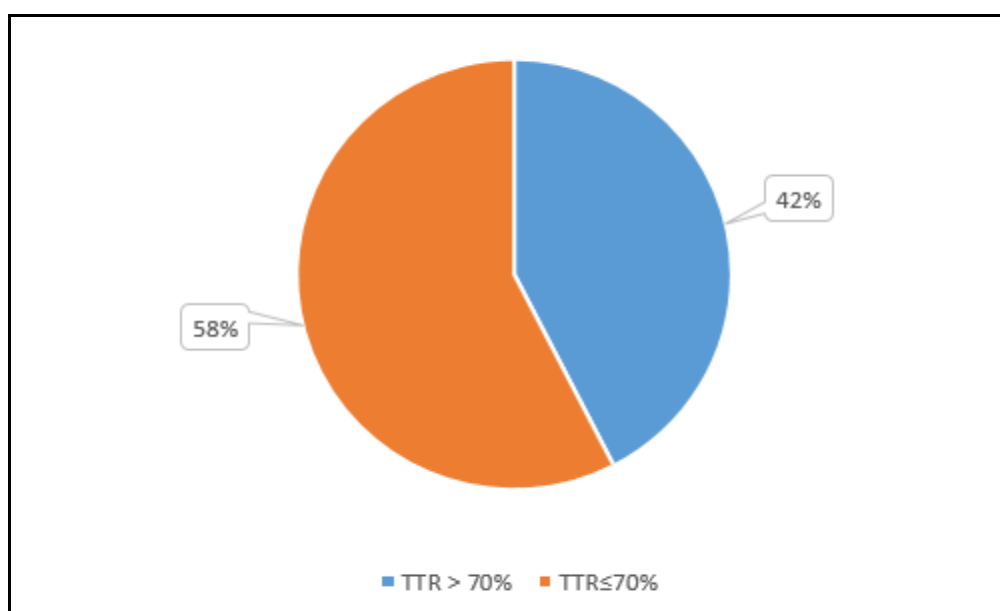


Figura 2: Distribuzione degli eventi avversi in base al rispettivo valore di TTR attualizzato, con valore soglia del 70%

**Per 5 eventi avversi non era disponibile il valore di TTR*

Tabella 8: Distribuzione dei valori di TTR attualizzato sulla base della soglia del 70%, in riferimento ad ogni singola complicanza

EVENTO AVVERSO	N° EVENTI AVVERSI	
	TTR≤70%	TTR>70%
ANEMIA	2	3
EMARTRO	0	1
EMATOMA CUTANEO	8	2
EMATURIA	4	3
EMORRAGIA CEREBRALE	0	1
EMOVITREO	0	1
EPISTASSI	2	1
ICTUS CEREBRALE CARDIOEMBOLICO	1	0
SANGUINAMENTO GASTRONTESTINALE CON MENZIONE DI ANEMIA	2	1
SANGUINAMENTO GASTRONTESTINALE SENZA MENZIONE DI ANEMIA	0	1
TROMBOSI VENOSA PROFONDA	0	0
EMBOLIA POLMONARE	0	0
INFARTO MIocardico ACUTO	0	0
TOTALE	19	14

* Per 5 eventi avversi non era disponibile il valore di TTR attualizzato

Alla fine del periodo di osservazione 89 pazienti su 163 (55%) presentavano un TTR>70% e 74 su 163 (45%) pazienti un TTR≤70%. Per 3 soggetti non era disponibile il valore di TTR. L'incidenza delle complicanze totali risulta maggiore nella popolazione con TTR≤70% (23 vs 13) alla fine del periodo di osservazione (30.06.2016). La differenza tra il numero di complicanze osservate nel gruppo di pazienti con TTR≤70% (23 eventi) e nel gruppo con TTR>70% (13 eventi) è stata analizzata con il test del Chi quadro secondo Yates e risulta statisticamente significativa, con un *p-value* di 0,02. Esiste inoltre un'associazione positiva tra TTR≤70% alla fine del periodo di osservazione e comparsa di complicanze, infatti l'Odds Ratio per le complicanze è di 2,64 (IC al 95% 1,22-5,68), con un *p-value* di 0,01.

Discussione

Il nostro studio retrospettivo ha osservato per un intervallo temporale di 2,5 anni una popolazione di 166 pazienti in terapia con warfarin per FA non valvolare, dei quali ha registrato le complicanze tromboemboliche ed emorragiche e le ha correlate ai valori di INR e di TTR attualizzato riferiti a tali eventi.

Si tratta di un campione “real life”, cioè realmente rappresentativo dei pazienti con FA non valvolare in trattamento anticoagulante presso i medici di medicina generale nel comprensorio sanitario di Bolzano. Infatti, mentre studi clinici randomizzati applicano rigidi criteri d’inclusione ed esclusione, il nostro studio retrospettivo ha applicato un solo criterio di esclusione, cioè la patologia di indicazione alla TAO. Infatti sono stati esclusi solo i pazienti in TAO per TVP/EP e FA valvolare, le cui caratteristiche demografiche e cliniche si discostano da quelle dei pazienti con FA non valvolare. In questo modo abbiamo ottenuto un campione di studio più omogeneo, in particolare in riferimento ad età e comorbidità.

In secondo luogo, il nostro campione è “real life” perché al contrario della maggior parte degli studi clinici randomizzati dove la popolazione in studio è significativamente più giovane e per questo motivo non rappresentativa della realtà clinica della fibrillazione atriale, circa la metà dei nostri pazienti ha un’età superiore agli 80 anni, con un’età media di $80,80 \pm 8,09$ anni, suggestiva per una popolazione complessa, caratterizzata da comorbidità, polifarmacoterapia e fragilità, con conseguente maggiore difficoltà alla compliance e propensione dunque all’instabilità terapeutica.

L’incidenza di complicanze totali è di 9,2% anni-paziente, dove le complicanze emorragiche hanno un’incidenza del 9%, (le emorragie maggiori sono il 3,4%, quelle minori il 5,6%) mentre il restante 0,2% è rappresentato dall’unica complicanza tromboembolica registrata ovvero l’ictus cerebrale cardioembolico, diretta conseguenza della fibrillazione atriale, che la terapia anticoagulante non è riuscita ad evitare.

Se si confrontano questi risultati con i dati del registro svedese AuriculA, che comprende i dati congiunti di cliniche anticoagulanti e di ambulatori delle cure primarie che gestiscono la TAO ^(22-23,25), si evince che l’incidenza di complicanze emorragiche del nostro studio è quasi il doppio di quella presentata da Navgren et al. (5,4% anni-paziente), che ha registrato eventi emorragici sia maggiori sia minori in una popolazione che comprende pazienti anticoagulati anche per altre patologie oltre che la FA; mentre Wieloch et al. che considera solo le complicanze emorragiche maggiori nei pazienti anticoagulati per FA, presenta un valore del 2,6% anni-paziente, poco inferiore al valore emerso nel nostro studio. Cotté et al. in uno studio multicentrico condotto in Francia, Germania, Italia e UK presso i medici di medicina generale mostra un’incidenza di eventi emorragici (totali, verosimilmente maggiori e minori) di 1,1% anni-paziente per i pazienti con $TTR > 70\%$ e 1,3% anni-paziente per i pazienti con $TTR \leq 70\%$.

Per quanto riguarda gli eventi tromboembolici, Wieloch et al. presenta un’incidenza di 1,4% anni-paziente (le complicanze trombotiche arteriose fra cui l’ictus cerebrale costituiscono l’81% del totale); Cotté descrive un’incidenza di stroke ischemico di 0,5% anni-paziente nei pazienti con buona qualità della TAO ($TTR > 70\%$) e dell’1% anni-paziente nei pazienti con scarsa qualità della stessa ($TTR \leq 70\%$).

Pertanto, il nostro dato sull’incidenza degli eventi tromboembolici si presenta in linea con i risultati di efficacia presenti in letteratura. Possiamo dunque confermare che il warfarin offre anche nei pazienti seguiti dai medici di famiglia nel comprensorio di Bolzano, una buona protezione dal rischio tromboembolico associato alla fibrillazione atriale. La terapia risulta efficace nel suo compito di ridurre il rischio di stroke, infatti solo un evento su 38 è uno stroke cardioembolico.

Per quanto riguarda gli eventi emorragici, in particolare i sanguinamenti maggiori, il nostro dato si avvicina a quello presentato da Wieloch et al. mentre invece si discosta di oltre due punti da quello di Cotté et al; per quanto riguarda gli eventi minori, invece, i nostri dati indicano un netto aumento del rischio di sanguinamento rispetto alla letteratura.

Le spiegazioni sono sicuramente molteplici. Rispetto agli studi analizzati ^(1,7,22-23,26) che presentano un'età media grossomodo tra i 71 e i 75 anni, la nostra popolazione risulta più anziana (età media di $80,80 \pm 8,09$ anni); già questo dato di per sé costituisce un fattore di rischio emorragico importante ⁽³⁰⁾, tanto che l'età è un parametro utilizzato nei comuni scores di rischio emorragico, come il HAS-BLED. I pazienti arruolati nel nostro studio provengono solo da ambulatori di medicina generale e non da cliniche specialistiche, al contrario di gran parte della letteratura presa in considerazione. È plausibile che per i pazienti anziani sia più agevole svolgere i controlli per l'anticoagulazione presso il proprio medico curante piuttosto che in ospedale. Questa osservazione ci è stata confermata dagli stessi medici di famiglia. Per il paziente anziano il proprio curante rappresenta un punto di riferimento: conosce la sua storia clinica e familiare, raccoglie le varie problematiche specialistiche e concorda con lui una strategia terapeutica. Al contrario, al reparto di ematologia afferiscono pazienti in media più giovani della popolazione oggetto del nostro studio. Inoltre, essendo questa popolazione più anziana, possiamo supporre che presenti maggiori comorbidità che la letteratura definisce come fattori di rischio per un $TTR \leq 70\%$ ovvero diabete mellito, insufficienza renale cronica, scompenso cardiaco, ecc. ⁽²⁸⁾, e che assuma cronicamente un maggior numero di farmaci potenzialmente in grado di interferire con il Warfarin e alterarne il metabolismo, come i FANS per i dolori cronici. Infine è plausibile una più scarsa compliance con l'invecchiamento dei pazienti ⁽²⁷⁾. Quest'ultimo aspetto non è da sottovalutare, visto che anche minime variazioni del dosaggio di warfarin prescritto (dato da una non corretta assunzione) possono incidere sul valore di INR. Durante i colloqui con i medici di famiglia in occasione della raccolta dei dati, questo aspetto è emerso come significativo anche per loro, soprattutto nei casi di scarsa assistenza familiare o sociale (anche nella preparazione della terapia quotidiana) o di concomitante riduzione delle competenze cognitive dei pazienti. Dunque le interazioni farmacologiche e la supposta scarsa compliance potrebbero giustificare le complicanze con INR fuori range terapeutico.

D'altro canto, bisogna ricordare che la popolazione anziana presenta maggiore fragilità (instabilità nella deambulazione, dolori articolari cronici, alterazioni del sistema neurosensoriale in particolare della sensibilità propriocettiva che possono portare a più frequenti traumatismi e cadute), una maggiore fragilità vascolare e una maggiore predisposizione a lesioni di natura neoplastica, in particolare a carico del sistema gastroenterico e genitourinario che sono ad alto rischio di sanguinamento di per sé, e facilitate in questo dalla terapia anticoagulante ⁽²⁷⁾. In questa chiave è possibile interpretare il dato secondo cui oltre la metà delle complicanze rilevate presenta un valore di INR in range terapeutico (20 su 34 complicanze per cui è disponibile l'INR) e un $TTR > 70\%$ (14 su 33 complicanze). Bisogna tenere sempre presente come futuri medici di famiglia che un paziente in terapia con warfarin, anche se in range terapeutico, è in ogni caso scoagulato, e dunque il rischio di sanguinamento è sempre presente anche se ritenuto "accettabile" quando l'INR è in range terapeutico, a fronte del beneficio dato dalla riduzione del rischio di stroke cardioembolico. Dobbiamo tenere a mente che le complicanze possono insorgere anche in pazienti dove l'anticoagulazione è ben controllata ma quest'ultima agisce su un substrato vulnerabile (tessuto tumorale, contusioni da cadute) che favorisce la tendenza al sanguinamento data dalla terapia stessa ⁽²⁷⁾. A dimostrazione di ciò, esiste un solo caso di complicanza

emorragica (anemia da sanguinamento gastrointestinale) correlato a un sovradosaggio vero di warfarin (per definizione con $INR > 5$).

Infine, abbiamo dimostrato che, in presenza di una scarsa qualità dell'anticoagulazione prolungata nel tempo ($TTR \leq 70\%$), la comparsa di complicanze emorragiche e tromboemboliche è più probabile, anche se l'INR puntuale risulta in range terapeutico, rispetto alla popolazione con un buon controllo della TAO. La popolazione dove la TAO non è ben controllata è a maggior rischio di eventi avversi, come dimostrato dal test del Chi quadrato e dal calcolo dell'Odds Ratio. Questo dato ci suggerisce, come futuri medici di medicina generale, che il raggiungimento di una buona qualità dell'anticoagulazione è un presupposto indispensabile affinché i pazienti presentino il minor numero possibile di complicanze. Se con il warfarin non è possibile raggiungere un'anticoagulazione soddisfacente e i fattori di rischio emorragico sono sotto controllo, al fine di proteggere i pazienti dal rischio di eventi avversi, dobbiamo cercare soluzioni terapeutiche alternative ^(31,32).

Nel nostro studio, tra le complicanze con $TTR \leq 70\%$, 14 su 19 hanno addirittura un $TTR \leq 60\%$ ⁽¹⁹⁾. Secondo Lader et al. al di sotto di tale valore non avrebbe alcun senso somministrare il warfarin perché il beneficio antitrombotico della terapia anticoagulante è perduto. Una soluzione ragionevole potrebbe essere l'invio all'ematologo per valutare l'introduzione dei nuovi anticoagulanti orali ⁽²⁸⁾.

Diversi studi hanno dimostrato come nella popolazione sopra i 75 anni e ad aumentato rischio emorragico, un target di INR inferiore a 2 (con un range 1,6-2,5) sarebbe ragionevole ⁽⁹⁾. Infatti in pazienti con INR e TTR instabili e frequenti valori di INR sopra 5, un target di INR più basso sarebbe in grado di migliorare il TTR e ridurre l'incidenza di eventi avversi ⁽⁹⁾, anche tromboembolici. Un target di INR più basso potrebbe essere una soluzione soddisfacente nella popolazione over 80 in quanto permetterebbe una migliore tolleranza del farmaco, una minore tossicità, e uno stato protettivo da eventi trombotici e emorragici, visto che vengono a mancare le eccessive fluttuazioni di INR che sono la causa per un basso TTR ⁽⁹⁾.

Il limite maggiore del nostro studio è rappresentato dall'esiguo numero di pazienti coinvolti: le tempistiche della raccolta dati non hanno permesso infatti di arruolare un numero maggiore di medici di famiglia. Inoltre, nella raccolta dei dati si sono riscontrate delle difficoltà dovute all'imprecisione nella compilazione della cartella clinica da parte dei medici di famiglia: non sempre sono state segnalate tutte le possibili complicanze della terapia (ad esempio, le epistassi e altre complicanze minori sono state a volte trascurate); a volte alla complicanza non veniva assegnata la data corretta di insorgenza ma presentava la data del successivo controllo del Warfarin, corrispondente alla prima volta in cui il paziente si recava dal medico a riferire della complicanza. Perciò, non essendo disponibile un INR concomitante all'evento avverso, si è tenuto conto dell'INR precedente ⁽²⁷⁾. Questo significa che in alcuni casi il livello di anticoagulazione al momento dell'evento è stato approssimato al valore di INR del controllo immediatamente precedente. Dalla letteratura si evince che entrambi i metodi vengono utilizzati ⁽²⁷⁾.

Inoltre, non siamo in possesso dei dati riguardanti i pazienti deceduti nel periodo di osservazione, le comorbidità e la terapia cronica dei pazienti. Per questo motivo non siamo in grado di fare valutazioni circa la mortalità, né il rischio tromboembolico (calcolato mediante il CHA2DS2-VASc), né il rischio emorragico (calcolabile mediante il HAS-BLED). Pertanto le valutazioni sui fattori di rischio si sono basate essenzialmente sull'età e il sesso dei pazienti.

Anche il portale TAO.net, da cui si sono attinti i valori del TTR attualizzato, ottenuto mediante un algoritmo appositamente richiesto al sistema informatico per questo studio, ha presentato alcune lacune: non si trovano dati sulle complicanze, su eventuali comorbidità o sulla terapia dei pazienti (al contrario di ciò che avviene per il

registro svedese Auricula). Inoltre in 5 casi su 38 complicanze non è stato possibile risalire al valore del TTR. Un'ultima annotazione riguardo il TTR: nonostante la maggior parte degli studi di outcome clinico utilizzi il TTR come predittore prognostico, secondo Lind et al. il TTR sarebbe una "misura grezza" della variabilità dell'INR, in quanto non sarebbe un buon marcatore della stabilità dell'anticoagulazione. Il TTR infatti non riesce a esprimere tutte le fluttuazioni dell'INR, poiché non distingue tra valori che sono "molto" fuori range e valori che sono "poco" fuori range⁽¹⁵⁾. Esso tuttavia è un buon marcatore dell'intensità dell'anticoagulazione, espressa come percentuale di tempo all'interno del range terapeutico. Per questo Lind et al. proporrebbero la variabilità dell'INR, calcolata come deviazione standard dell'INR trasformato, come marcatore prognostico più affidabile di mortalità, stroke, sanguinamento e ospedalizzazioni^(14-16,18).

Conclusioni

I pazienti affetti da fibrillazione atriale non valvolare e in terapia con warfarin seguiti dai medici di famiglia nel comprensorio sanitario di Bolzano presentano una buona protezione contro l'ictus cardioembolico (incidenza pari a 0,2% anni-paziente). Questi risultati indicano un'efficacia clinica sovrapponibile a quella osservata negli studi internazionali. Tuttavia gli eventi avversi emorragici, soprattutto minori, sono molto più frequenti di quanto riportato in letteratura.

Oltre la metà dei pazienti con complicanze ha una scarsa qualità della terapia anticoagulante. Vista l'associazione emersa nel nostro studio tra la scarsa qualità della TAO e la comparsa di complicanze emorragiche, si potrebbe valutare per la nostra popolazione con eventi avversi in corso di warfarin, anche la più anziana, una soluzione alternativa, più efficace del warfarin, con meno eventi avversi, di più facile management per i pazienti come ad esempio i nuovi anticoagulanti orali.

Per i pazienti in cui gli eventi avversi si manifestino nonostante una buona qualità dell'anticoagulazione (TTR>70% e/o INR in range terapeutico), una soluzione potrebbe essere il controllo e la riduzione di altri fattori di rischio emorragico, come la prevenzione delle cadute nei grandi anziani e un più efficace trattamento dell'ipertensione, il controllo delle altre comorbidità del paziente, in particolare diabete mellito e broncopneumopatia cronica ostruttiva.

In conclusione, nella prevenzione dello stroke soprattutto nella popolazione anziana affetta da fibrillazione atriale, come il nostro campione, è auspicabile una soluzione terapeutica ponderata, che tenga in considerazione il rischio tromboembolico e quello emorragico, le preferenze del paziente, la sfera di autonomia, la compliance e lo stato di salute generale del paziente⁽³⁰⁾.

Bibliografia

1. Cotté FE, Benhaddi H, Duprat-Lomon I, Doble A, Marchant N, Letierce A, Huguet M. Vitamin K antagonist treatment in patients with atrial fibrillation and time in therapeutic range in four European countries. *Clin Ther*. 2014 Sep 1;36(9):1160-8.
2. Wolf PA, Benjamin EJ, Belanger AJ, Kannel WB, Levy D, D'Agostino RB. Secular trends in the prevalence of atrial fibrillation: The Framingham Study. *Am Heart J*. 1996 Apr;131(4):790-5.
3. Benjamin EJ, Wolf PA, D'Agostino RB, Silbershatz H, Kannel WB, Levy D. Impact of atrial fibrillation on the risk of death: the Framingham Heart Study. *Circulation*. 1998 Sep 8;98(10):946-52.
4. Kannel WB, Benjamin EJ. Current perceptions of the epidemiology of atrial fibrillation. *Cardiol Clin*. 2009 Feb;27(1):13-24.
5. Gómez-Outes A, Lagunar-Ruíz J, Terleira-Fernández AI, Calvo-Rojas G, Suárez-Gea ML, Vargas-Castrillón E. Causes of Death in Anticoagulated Patients With Atrial Fibrillation. *J Am Coll Cardiol*. 2016 Dec 13;68(23):2508-2521.
6. Pokorney SD, Piccini JP, Stevens SR, Patel MR, Pieper KS, Halperin JL, Breithardt G, Singer DE, Hankey GJ, Hacke W, Becker RC, Berkowitz SD, Nessel CC, Mahaffey KW, Fox KA, Califf RM; ROCKET AF Steering Committee & Investigators; ROCKET AF Steering Committee Investigators. Cause of Death and Predictors of All-Cause Mortality in Anticoagulated Patients With Nonvalvular Atrial Fibrillation: Data From ROCKET AF. *J Am Heart Assoc*. 2016 Mar 8;5(3):e002197.
7. Turk UO, Tuncer E, Alioglu E, Yuksel K, Pekel N, Ozpelit E, Vuran O, Tengiz I. Evaluation of the impact of warfarin time in therapeutic range on outcomes of patients with atrial fibrillation in Turkey: perspectives from the observational, prospective WATER Registry. *Cardiol J*. 2015;22(5):567-75.
8. McManus DD, Rienstra M, Benjamin EJ. An update on the prognosis of patients with atrial fibrillation. *Circulation*. 2012 Sep 4;126(10):e143-6.
9. Cafolla A, Campanelli M, Baldacci E, Potasso L, Bochicchio R, Dragoni F, Foà R. Oral anticoagulant therapy in Italian patients 80 yr of age or older with atrial fibrillation: a pilot study of low vs. standard PT/INR targets. *Eur J Haematol*. 2012 Jul;89(1):81-6.
10. Wolf PA, Abbott RD, Kannel WB. Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: the Framingham Study. *Stroke*. 1991 Aug;22(8):983-8.
11. Aguilar MI, Hart R. Oral anticoagulants for preventing stroke in patients with non-valvular atrial fibrillation and no previous history of stroke or transient ischemic attacks. *Cochrane Database Syst Rev*. 2005 Jul 20;(3):CD001927.

12. Dahal K, Kunwar S, Rijal J, Schulman P, Lee J. Stroke, Major Bleeding, and Mortality Outcomes in Warfarin Users With Atrial Fibrillation and Chronic Kidney Disease: A Meta-Analysis of Observational Studies. *Chest*. 2016 Apr;149(4):951-9.
13. Rosendaal FR, Cannegieter SC, van der Meer FJ, Briët E. A method to determine the optimal intensity of oral anticoagulant therapy. *Thromb Haemost*. 1993 Mar 1;69(3):236-9.
14. Razouki Z, Ozonoff A, Zhao S, Jasuja GK, Rose AJ. Improving quality measurement for anticoagulation: adding international normalized ratio variability to percent time in therapeutic range. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2014 Sep;7(5):664-9.
15. Van Den Ham HA, Klungel OH, Leufkens HG, Van Staa TP. The patterns of anticoagulation control and the risk of stroke, bleeding and mortality in patients with non-valvular atrial fibrillation. *J Thromb Haemost*. 2013 Jan;11(1):107-15.
16. Lind M, Fahlén M, Kosiborod M, Eliasson B, Odén A. Variability of INR and its relationship with mortality, stroke, bleeding and hospitalisations in patients with atrial fibrillation. *Thromb Res*. 2012 Jan;129(1):32-5.
17. Ibrahim S, Jespersen J, Poller L; European Action on Anticoagulation. The clinical evaluation of International Normalized Ratio variability and control in conventional oral anticoagulant administration by use of the variance growth rate. *J Thromb Haemost*. 2013 Aug;11(8):1540-6.
18. Singer DE, Hellkamp AS, Yuan Z, Lokhnygina Y, Patel MR, Piccini JP, Hankey GJ, Breithardt G, Halperin JL, Becker RC, Hacke W, Nessel CC, Mahaffey KW, Fox KA, Califf RM; ROCKET AF Investigators. Alternative calculations of individual patient time in therapeutic range while taking warfarin: results from the ROCKET AF trial. *J Am Heart Assoc*. 2015 Mar 3;4(3): e001349.
19. Lader E, Martin N, Cohen G, Meyer M, Reiter P, Dimova A, Parikh D. Warfarin therapeutic monitoring: is 70% time in the therapeutic range the best we can do? *J Clin Pharm Ther*. 2012 Aug;37(4):375-7.
20. Sandén P, Renlund H, Svensson PJ, Sjölander A. Warfarin treatment complications do not correlate to cTTR when above 70. *Thromb Res*. 2015 Dec;136(6):1185-9.
21. Wan Y, Heneghan C, Perera R, Roberts N, Hollowell J, Glasziou P, Bankhead C, Xu Y. Anticoagulation control and prediction of adverse events in patients with atrial fibrillation: a systematic review. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2008 Nov;1(2):84-91.
22. Wieloch M, Sjölander A, Frykman V, Rosenqvist M, Eriksson N, Svensson PJ. Anticoagulation control in Sweden: reports of time in therapeutic range, major bleeding, and thrombo-embolic complications from the national quality registry Auricula. *Eur Heart J*. 2011 Sep;32(18):2282-9.

23. Navgren M, Forsblad J, Wieloch M. Bleeding complications related to warfarin treatment: a descriptive register study from the anticoagulation clinic at Helsingborg Hospital. *J Thromb Thrombolysis*. 2014 Jul;38(1):98-104.
24. Finazzi G, Filippi A, Palareti G, Zaninelli A. Guida alla terapia anticoagulante orale per Medici di Medicina Generale. 2000
25. Sjögren V, Grzymala-Lubanski B, Renlund H, Friberg L, Lip GY, Svensson PJ, Själander A. Safety and efficacy of well managed warfarin. A report from the Swedish quality register Auricula. *Thromb Haemost*. 2015 Jun;113(6):1370-7.
26. Clark NP, Witt DM, Delate T, Trapp M, Garcia D, Ageno W, Hylek EM, Crowther MA; Warfarin-Associated Research Projects and Other Endeavors Consortium. Thromboembolic consequences of subtherapeutic anticoagulation in patients stabilized on warfarin therapy: the low INR study. *Pharmacotherapy*. 2008 Aug;28(8):960-7.
27. Oake N, Fergusson DA, Forster AJ, van Walraven C. Frequency of adverse events in patients with poor anticoagulation: a meta-analysis. *CMAJ*. 2007 May 22;176(11):1589-94.
28. Pokorney SD, Simon DN, Thomas L, Fonarow GC, Kowey PR, Chang P, Singer DE, Ansell J, Blanco RG, Gersh B, Mahaffey KW, Hylek EM, Go AS, Piccini JP, Peterson ED; Outcomes Registry for Better Informed Treatment of Atrial Fibrillation (ORBIT-AF) Investigators. Patients' time in therapeutic range on warfarin among US patients with atrial fibrillation: Results from ORBIT-AF registry. *Am Heart J*. 2015 Jul;170(1):141-8, 148.
29. Mearns ES, White CM, Kohn CG, Hawthorne J, Song JS, Meng J, Schein JR, Raut MK, Coleman CI. Quality of vitamin K antagonist control and outcomes in atrial fibrillation patients: a meta-analysis and meta-regression. *Thromb J*. 2014 Jun 24;12:14.
30. Darnell SW¹, Davis SC, Whitcomb JJ, Manfredi JA, McLaurin BT. Bleeding risk factors affecting warfarin therapy in the elderly with atrial fibrillation. *Dimens Crit Care Nurs*. 2014 Mar-Apr;33(2):57-63.
31. Hanley CM, Kowey PR. Are the novel anticoagulants better than warfarin for patients with atrial fibrillation? *J Thorac Dis*. 2015 Feb;7(2):165-71.
32. Heidbuchel H, Verhamme P, Alings M, Antz M, Diener HC, Hacke W, Oldgren J, Sinnaeve P, Camm AJ, Kirchhof P; Advisors: Updated European Heart Rhythm Association practical guide on the use of non-vitamin-K antagonist anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation: Executive summary. *Eur Heart J*. 2016 Jun 9. pii: ehw058.