

Linee guida per la diagnosi e la terapia della fibrillazione atriale

Antonino Cartabellotta^{1*}, Carlo Descovich²

¹ Presidente Fondazione GIMBE, ² Responsabile ff UOSD Qualità ed Efficacia delle Cure, Azienda USL di Bologna

La fibrillazione atriale (FA) è una condizione sempre più frequente la cui incidenza, prevalenza e mortalità associate sono aumentate nel periodo 1990-2010¹. Molti pazienti vengono gestiti a livello di cure primarie senza un coinvolgimento diretto degli ospedali. La FA è una causa importante di morbidità, in particolare di stroke, e riduce l'aspettativa di vita. Anche se lo stroke causato dalla FA può essere ampiamente prevenuto con la terapia anti-coagulante, l'assunzione di questo trattamento da parte di pazienti con diagnosi di FA a rischio di stroke è ancora subottimale²⁻⁵.

Dalla pubblicazione delle linee guida del 2006 sono emerse numerose evidenze che ne rendono opportuno un aggiornamento: stratificazione del rischio, prevenzione dello stroke, gestione dell'aritmia, sviluppi della terapia farmacologica e interventistica.

Questo articolo sintetizza le più recenti raccomandazioni del *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE)⁶. Le raccomandazioni del NICE sono basate su una revisione sistematica delle migliori evidenze disponibili e sull'esplicita considerazione della costo-efficacia degli interventi sanitari. Quando le evidenze sono limitate, le raccomandazioni si basano sull'esperienza del gruppo che ha prodotto la linea guida – *Guidelines Development Group* (GDG) – e sulle norme di buona pratica clinica. I livelli di evidenza delle raccomandazioni cliniche sono indicati in corsivo tra parentesi quadre. Tutte le raccomandazioni dovrebbero essere adottate in accordo alle linee guida NICE relative all'esperienza di malattia del paziente⁷ e i benefici e i rischi del trattamento dovrebbero comunque sempre essere discussi con il paziente.

1. Diagnosi e valutazione

- Rilevare manualmente il polso periferico per evidenziare la presenza di pulsazioni irregolari che potrebbero indicare una FA nei soggetti che si presentano con uno dei seguenti sintomi: affanno o dispnea, palpitazioni, sincope o vertigini, dolore toracico, segni clinici compatibili con stroke o attacco ischemico transitorio.
- Eseguire un elettrocardiogramma (ECG) in tutte i soggetti, sintomatici o meno, nei quali la rilevazione del polso periferico ha generato il sospetto clinico di FA.
- Nei soggetti con sospetto di FA parossistica non rilevata dall'ECG standard:
 - eseguire un ECG Holter 24 ore nei pazienti asintomatici o in quelli sintomatici con intervallo degli

Box. Piano di cura personalizzato

- Informazioni sullo stroke^a e strategie di prevenzione^b
- Controllo della frequenza
- Valutazione dei sintomi per il controllo del ritmo
- Chi contattare per consigli, in caso di necessità
- Supporto psicologico se necessario
- Educazione e informazione aggiornata e completa su:
 - causa, effetti e possibili complicazioni della FA
 - gestione del controllo della frequenza e del ritmo
 - scoagulazione
- Consigli pratici sulla scoagulazione⁸
- Network di supporto (es. associazioni di patologie cardiovascolari)

^aSintomi dello stroke, come la FA può causare stroke

^bTerapia anticoagulante per la FA

episodi di aritmia inferiori alle 24 ore

- eseguire un ECG con registrazione degli eventi nei pazienti sintomatici con intervallo degli episodi di aritmia oltre le 24 ore

[Raccomandazioni basate sull'esperienza e l'opinione del GDG]

2. Piano di cura personalizzato

- Proporre a tutti i pazienti con FA un piano di cura personalizzato (box), assicurandosi che sia adeguatamente documentato e consegnato a tutti i pazienti. *[Raccomandazione basata su evidenze da trial controllati randomizzati di qualità molto bassa e moderata e sull'esperienza e l'opinione del GDG]*

Citazione. Cartabellotta A., Descovich C. Linee guida per la diagnosi e la terapia della fibrillazione atriale. Evidence 2014;6(6): e1000083.

Publicato 26 giugno 2014

Copyright. © 2014 Cartabellotta. Questo è un articolo open-access, distribuito con licenza *Creative Commons Attribution*, che ne consente l'utilizzo, la distribuzione e la riproduzione su qualsiasi supporto esclusivamente per fini non commerciali, a condizione di riportare sempre autore e citazione originale.

Fonti di finanziamento. Nessuna.

Conflitti d'interesse. AC è il Presidente del GIMBE, organizzazione no-profit che svolge attività di formazione e ricerca sugli argomenti trattati nell'articolo.

Provenienza. Non commissionato, non sottoposto a peer-review.

* E-mail: nino.cartabellotta@gimbe.org

3. Invio allo specialista

Inviare tempestivamente allo specialista i pazienti con FA a qualunque stadio della malattia se la terapia non controlla i sintomi dell'aritmia e si rende necessaria una gestione più specialistica. Per invio tempestivo si intende un intervallo ≤ 4 settimane dall'ultimo trattamento non efficace o ≤ 4 settimane dalla recidiva di FA dopo cardioversione, per la quale diventa necessaria una gestione specialistica. [Raccomandazione basata su evidenze da trial controllati randomizzati di qualità da bassa ad alta, su valutazioni economiche con potenziali serie limitazioni ed applicabilità parziale e sull'esperienza e l'opinione del GDG]

4. Valutazione del rischio di stroke e del rischio emorragico

In tutti i pazienti con FA dovrebbero essere valutati il rischio di stroke e quello emorragico.

- Utilizzare lo score CHA2DS2-VASc (tabella 1)⁹ per valutare il rischio di stroke nei pazienti che presentano una delle seguenti condizioni:
 - FA parossistica sintomatica o asintomatica, persistente o permanente
 - flutter atriale
 - rischio continuo di recidiva dell'aritmia dopo cardioversione a ritmo sinusale

[Raccomandazione basata su evidenze da studi osservazionali di qualità da bassa a elevata, su uno studio originale di analisi economica con potenziali seri limiti e applicabilità diretta e sull'esperienza e l'opinione del GDG]

- Utilizzare lo score HAS-BLED¹⁰ (tabella 2) per valutare il rischio di sanguinamento nei pazienti che devono iniziare/hanno iniziato la terapia anticoagulante e per evidenziare, correggere e monitorare i fattori di rischio modificabili:
 - ipertensione non controllata

Tabella 1. Stratificazione del rischio di stroke secondo lo score CHA2DS2-VASc. Riprodotto con permesso dell'American College of Chest Physicians⁹

Fattore di rischio	Score
Scempenso cardiaco congestivo o disfunzione ventricolare sinistra	1
Iperensione	1
Età ≥ 75 anni	2
Diabete mellito	1
Stroke o accesso ischemico transitorio o tromboembolismo sistemico	2
Vasculopatia*	1
Età compresa tra i 65 e 74 anni	1
Genere femminile	1

* precedente infarto miocardico, arteriopatia periferica, placche aortiche.

- INR (international normalized ratio) "labile", ossia scarsamente controllato
- concomitante assunzione di altri farmaci, come aspirina o FANS
- iperconsumo di alcool

[Raccomandazione basata su evidenze da studi osservazionali di qualità da bassa a elevata e sull'esperienza e l'opinione del GDG]

- Al momento di discutere rischi e benefici della terapia anticoagulante tenere conto che:
 - per la maggior parte dei pazienti i benefici della terapia anticoagulante sono superiori ai rischi di sanguinamento
 - nei pazienti con aumento del rischio di emorragia i benefici della terapia anticoagulante potrebbero non essere sempre superiori al rischio emorragico, il cui attento monitoraggio è particolarmente rilevante

[Raccomandazione basata sull'esperienza e l'opinione del GDG]

- Non escludere la terapia anticoagulante solo perché il paziente è a rischio di cadute. [Raccomandazione basata sull'esperienza e l'opinione del GDG]

5. Prevenzione farmacologica dello stroke (figura)

Questa revisione delle linee guida enfatizza la necessità di individuare immediatamente i soggetti a rischio molto basso di stroke che non dovrebbero essere trattati con anticoagulanti. Questa terapia deve invece essere presa in considerazione o prescritta a tutti gli altri pazienti, valutando sempre il rischio emorragico. L'anticoagulante può essere un antagonista della vitamina K per via orale (es. warfarin) o un farmaco non antagonista della vitamina K (apixaban, dabigatran etexilate, rivaroxaban, secondo le valutazioni del NICE¹¹⁻¹³).

- Non sottoporre a terapia per la prevenzione dello stroke soggetti di età < 65 anni con FA e nessun fattore di rischio oltre al genere (ovvero a rischio molto basso pari ad uno score CHA2DS2-VASc di 0 per l'uomo e 1 per la donna)

Tabella 2. Score di rischio emorragico HAS-BLED. Riprodotto con permesso della American College of Chest Physician¹⁰

Fattore di rischio	Score
Iperensione	1
Alterazione della funzione renale o epatica*	1 o 2
Stroke	2
Sanguinamento	1
INR labile	2
Età > 65 anni	1
Farmaci o alcool*	1 o 2

*1 punto per ciascuna

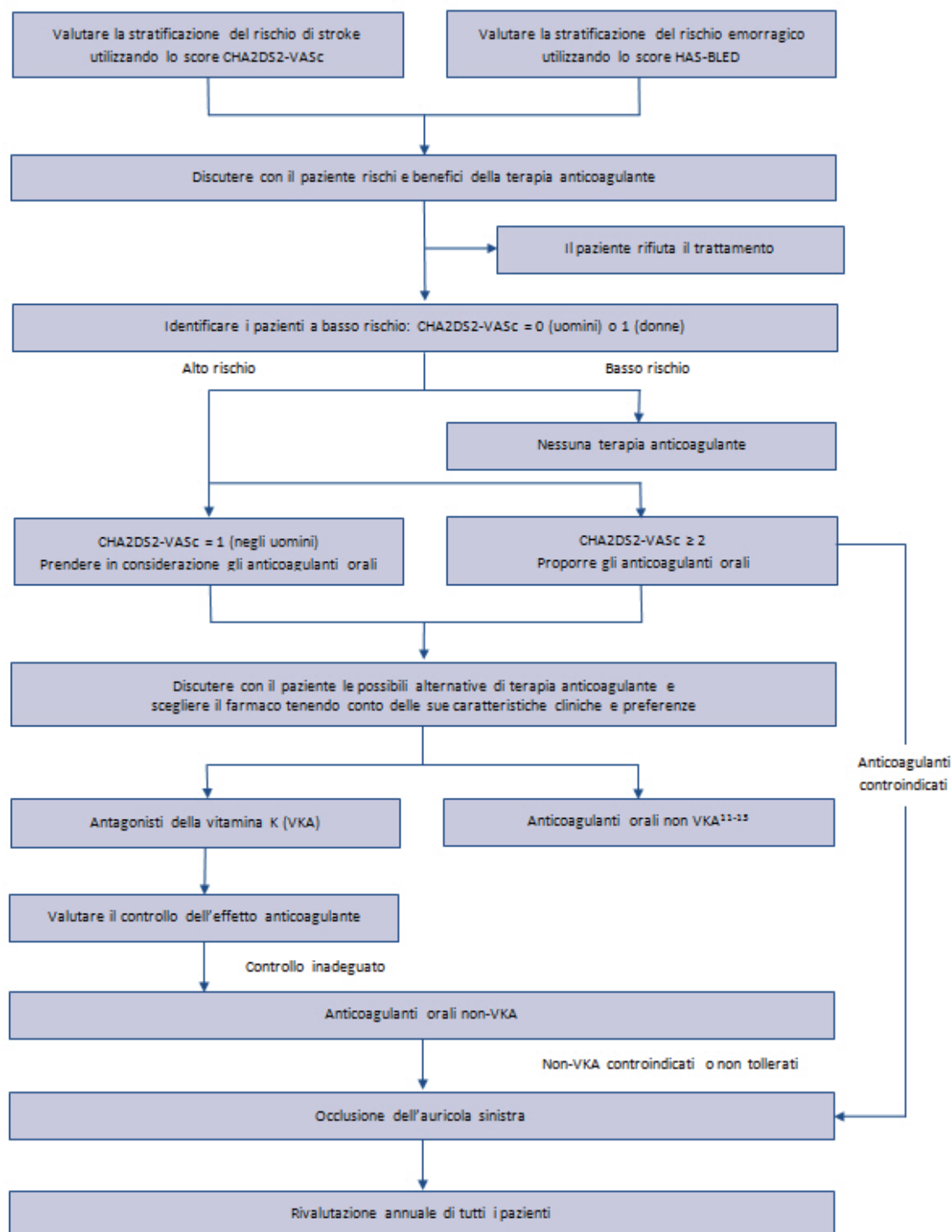


Figura. Prevenzione dello stroke nei pazienti con fibrillazione atriale non valvolare

- Prendere in considerazione la terapia anticoagulante orale negli uomini con score CHA2DS2-VASc pari a 1, valutando sempre il rischio emorragico.

- Prescrivere la terapia anticoagulante orale a pazienti con score CHA2DS2-VASc ≥ 2 , tenendo sempre in considerazione il rischio emorragico.

[Raccomandazioni basate su evidenze da trial controllati randomizzati di qualità da molto bassa a alta, da studi economici con limiti potenziali da minimi a potenzialmente seri e applicabilità diretta o parziale, su una analisi economica diretta con limitazioni potenzialmente serie e applicabilità diretta, e sull'esperienza e l'opinione del GDG]

- Discutere le opzioni della terapia anticoagulante orale con il paziente e scegliere tenendo conto delle sue caratteristiche cliniche e delle sue preferenze. *[Raccomandazione basata sull'esperienza e l'opinione del GDG]*

- Non somministrare ai pazienti con FA aspirina in monoterapia esclusivamente per la prevenzione dell'ictus. *[Raccomandazione basata su evidenze da trial controllati randomizzati di qualità da molto bassa a alta, da studi economici con limiti potenziali da minimi a potenzialmente seri e applicabilità diretta o parziale, su una analisi economica diretta con limitazioni potenzialmente serie e applicabilità diretta, e sull'esperienza e l'opinione del GDG]*

6. Monitoraggio dell'effetto anticoagulante degli antagonisti della vitamina K

Nei pazienti in terapia con antagonisti della vitamina K valutare l'effetto anticoagulante.

- Calcolare il TTR (*time in therapeutic range*) individuale ad ogni visita. Nel calcolare il TTR:

- utilizzare un metodo di calcolo validato (es. metodo di Rosendaal¹⁴) per il dosaggio automatizzato o, in caso di dosaggio eseguito manualmente, calcolare la proporzione dei test in range
- non considerare le misurazioni effettuate durante le prime 6 settimane di terapia
- calcolare il TTR per un periodo di terapia di almeno 6 mesi

[Raccomandazione basata sull'esperienza e l'opinione del GDG].

Nota: il TTR permette di valutare la qualità dell'effetto anticoagulante della terapia, ossia la proporzione di tempo durante il quale i valori di INR del paziente rientrano nei limiti terapeutici. Viene espresso in percentuale e presuppone un cambiamento di tipo lineare tra i risultati dell'INR. Un TTR elevato si associa a una riduzione degli eventi ischemici e trombotici.

- Rivalutare la terapia nei pazienti con scarso controllo dell'effetto anticoagulante indicato da:

- due valori di INR > 5 o un valore di INR > 8 negli ultimi 6 mesi
- due valori di INR < 1.5 negli ultimi 6 mesi

- TTR $< 65\%$

[Raccomandazione basata sull'esperienza e l'opinione del GDG]

- Nel rivalutare la terapia anticoagulante, prendere in considerazione e, se possibile, correggere i seguenti fattori che potrebbero contribuire a scarso controllo dell'effetto anticoagulante:

- funzioni cognitive
- aderenza alla terapia prescritta
- malattie intercorrenti
- interazioni farmacologiche
- stili di vita, inclusi dieta e assunzione di alcol

[Raccomandazione basata sull'esperienza l'opinione del GDG]

- Se non è possibile migliorare l'effetto anticoagulante, valutare rischi e benefici di altre strategie per prevenire lo stroke, tra cui gli anticoagulanti orali non antagonisti della vitamina K. *[Raccomandazione basata sull'esperienza e l'opinione del GDG]*

7. Rivalutazione del rischio di stroke e della terapia anticoagulante

Tutti i pazienti con FA dovrebbero essere rivalutati almeno una volta all'anno.

- Nei pazienti che non assumono anticoagulanti rivalutare il rischio di stroke al 65° anno di età o se il paziente sviluppa, a qualsiasi età, una delle seguenti condizioni:

- diabete
- scompenso cardiaco
- arteriopatia periferica
- malattia coronarica
- stroke, attacco ischemico transitorio o qualsiasi evento tromboembolico sistemico

- Nei pazienti che non assumono anticoagulanti rivalutare annualmente il rischio di stroke e quello emorragico. Assicurarsi che tutte le rivalutazioni e le decisioni vengano documentate.

- Nei pazienti in terapia anticoagulante rivalutare l'effettiva necessità di scoagulare il paziente e la qualità dell'effetto anticoagulante almeno una volta all'anno o più spesso in caso di eventi clinici rilevanti che possano influenzare l'efficacia dell'anticoagulante o modificare il rischio emorragico.

[Raccomandazioni basate sull'esperienza e l'opinione del GDG]

8. Occlusione dell'auricola atriale sinistra

Si tratta di una tecnica via catetere per la chiusura o obliterazione dell'auricola atriale sinistra, principale fonte di trombi causa di stroke e tromboembolismo periferico nei pazienti con FA.

- Considerare l'occlusione dell'auricola sinistra se la terapia anticoagulante è controindicata o non tollerata.

[Raccomandazione basata su evidenze da trial controllati randomizzati di qualità da molto bassa a moderata, su evidenze di tipo economico con limitazioni minimali ed applicabilità parziale e sull'esperienza e l'opinione del GDG]

9. Controllo della frequenza e del ritmo

9.1. Terapia farmacologica

Al momento non ci sono evidenze che la strategia di controllo del ritmo sia più efficace di quella di controllo della frequenza per prevenire lo stroke o ridurre la mortalità. Pertanto, l'obiettivo principale della terapia è il controllo dei sintomi.

- La strategia di prima linea è il controllo della frequenza, a meno che il giudizio clinico non porti a preferire il controllo del ritmo (es. FA di recente insorgenza e FA con causa reversibile). *[Raccomandazione basata su evidenze da trial controllati randomizzati di qualità da molto bassa a moderata, su evidenze di tipo economico con limitazioni da minimali a potenzialmente serie e applicabilità parziale e sull'esperienza e l'opinione del GDG]*
- Ai pazienti con FA che necessitano di un trattamento farmacologico come parte della strategia di controllo della frequenza, proporre inizialmente una monoterapia con beta-bloccante (ad eccezione del sotalolo) o con calcio-antagonista ad effetto bradicardizzante. *[Raccomandazione basata su evidenze da trial controllati randomizzati di qualità molto bassa e sull'esperienza e l'opinione del GDG]*
- Considerare la monoterapia con digossina solo nei pazienti sedentari con FA non parossistica. *[Raccomandazione basata su evidenze da trial controllati randomizzati di qualità da molto bassa a bassa e sull'esperienza e l'opinione del GDG]*
- Se la monoterapia non controlla i sintomi e se il persistere della sintomatologia è imputabile a uno scarso controllo della frequenza ventricolare, prendere in considerazione una terapia combinata con due tra i seguenti farmaci: beta-bloccante, diltiazem, digossina. *[Raccomandazione basata su evidenze da trial controllati randomizzati di qualità da molto bassa a bassa e sull'esperienza e l'opinione del GDG]*
- Considerare una strategia farmacologica o elettrica (o entrambe) per controllare il ritmo nei pazienti con FA la cui sintomatologia continua anche dopo il controllo della frequenza cardiaca o quando la strategia di controllo della frequenza non è risultata efficace. *[Raccomandazione basata su evidenze da trial controllati randomizzati di qualità da molto bassa ad elevata e sull'esperienza e l'opinione del GDG]*
- Valutare la necessità di terapia farmacologica a lungo termine per il controllo del ritmo. *[Raccomandazione basata su evidenze da trial controllati randomizzati di qualità da molto bassa ad elevata e sull'esperienza e*

l'opinione del GDG]

Nota: la terapia farmacologica a lungo termine per il controllo del ritmo potrebbe essere necessaria per i pazienti con FA parossistica con l'obiettivo di prolungare la durata dei periodi in ritmo sinusale, oppure dopo la cardioversione per i pazienti con verosimile rischio di recidiva al fine di aumentare la probabilità di mantenere il ritmo sinusale.

- Se è necessaria una terapia farmacologica a lungo termine per il controllo del ritmo, considerare inizialmente un beta-bloccante (ad eccezione del sotalolo) in assenza di controindicazioni (es. bradicardia eccessiva, asma, arteriopatia periferica). *[Raccomandazione basata su evidenze da trial controllati randomizzati di qualità da molto bassa ad elevata e sull'esperienza e l'opinione del GDG]*
- Se la terapia con beta-bloccante è controindicata o non risulta efficace, valutare altri farmaci per il controllo del ritmo, tenendo in considerazione le eventuali comorbidità. *[Raccomandazione basata su evidenze da trial controllati randomizzati di qualità da molto bassa ad elevata e sull'esperienza e l'opinione del GDG]*

9.2. Terapia non farmacologica

Se il trattamento farmacologico non funziona, l'ablazione atriale sinistra è un'opzione efficace, in particolare se effettuato precocemente e nei pazienti con FA parossistica, piuttosto che in quella persistente. Il pacing atriale dopo ablazione del nodo atrioventricolare è un'opzione alternativa all'ablazione atriale sinistra. Questo trattamento non ripristina il ritmo sinusale, ma riduce in maniera efficace la frequenza ventricolare.

- Se il trattamento farmacologico è inefficace per controllare i sintomi della FA, oppure non è raccomandato:
 - nei pazienti con FA parossistica eseguire l'ablazione atriale sinistra transcatetere
 - nei pazienti con FA persistente considerare l'ablazione atriale sinistra via catetere oppure chirurgica
- Nei pazienti con FA sintomatica sottoposti a interventi necessari di chirurgia cardiotoracica, considerare la contemporanea ablazione atriale sinistra chirurgica. *[Raccomandazioni basate su evidenze da trial controllati randomizzati di qualità da molto bassa a moderata, su evidenze di tipo economico con limitazioni potenzialmente serie ed applicabilità diretta o parziale e sull'esperienza e l'opinione del GDG]*
- Nei pazienti con FA permanente e sintomi di disfunzione ventricolare sinistra attribuibili a frequenza ventricolare elevata, considerare l'ablazione del nodo atrioventricolare con pacing. *[Raccomandazione basata su evidenze da trial controllati randomizzati di qualità da molto bassa a moderata e sull'esperienza e l'opinione del GDG]*
- Quando si prende in considerazione l'ablazione del nodo atrioventricolare con pacing, rivalutare la sintoma-

tologia e l'indicazione all'ablazione dopo aver eseguito il pacing e ottimizzato ulteriormente la terapia farmacologica. [Raccomandazione basata su evidenze da trial controllati randomizzati di qualità da molto bassa a moderata e sull'esperienza e l'opinione del GDG]

10. Potenziali ostacoli all'implementazione

Nei pazienti con FA la terapia anticoagulante è sotto-utilizzata^{4,5}. In particolare negli anziani l'aspirina viene spesso preferita agli anticoagulanti³ anche se questi ultimi, rispetto all'aspirina, riducono di circa il 50% il rischio di stroke¹⁵. Riteniamo che questa linea guida aiuti a risolvere questi problemi attraverso un cambio di paradigma, identificando i pazienti a basso rischio per i quali la terapia anticoagulante non è indicata e chiarendo definitivamente il concetto che l'aspirina non è un'alternativa costo-efficace.

11. Raccomandazioni per la ricerca futura

Il GDG ha identificato le seguenti priorità di ricerca:

- Nei pazienti con FA di nuova diagnosi qual è l'efficacia e la costo-efficacia della terapia cognitivo-comportamentale rispetto all'assistenza tradizionale?
- Nei pazienti di età ≥ 75 anni qual è l'efficacia comparativa delle tre principali classi di farmaci per il controllo della frequenza (beta-bloccanti, calcio antagonisti, digossina) su controllo dei sintomi, qualità di vita e riduzione di morbilità e mortalità?
- Quali sono le eventuali correlazioni tra esiti e complanze in base al numero di procedure di ablazione atriale via catetere?
- I pazienti con FA in cui l'effetto anticoagulante del warfarin è, o si prevede che sia, inadeguato, traggono beneficio dagli anticoagulanti orali non antagonisti della vitamina K?
- I dati continuamente inseriti nei database dei medici di medicina generale possono chiarire meglio il rischio di stroke nei pazienti con FA in relazione ai fattori di rischio e al trattamento in corso?

BIBLIOGRAFIA

1. Chugh SS, Havmoeller R, Narayanan K, Singh D, Rienstra M, Benjamin EJ, et al. Worldwide epidemiology of atrial fibrillation: a Global Burden of Disease 2010 Study. *Circulation* 2014;129:837-47.
2. National Institute for Health and Care Excellence. Support for commissioning: anticoagulation therapy. May 2013. Disponibile a: www.nice.org.uk/guidance/cmg49/chapter/1-key-issues-in-commissioning-anticoagulation-therapy. Ultimo accesso 28 agosto 2014.
3. Cowan C, Healicon R, Robson I, Long WR, Barrett J, Fay M, et al. The use of anticoagulants in the management of atrial fibrillation among general practices in England. *Heart* 2013;99:1166-72.

4. Holt TA, Hunter TD, Gunnarsson C, Khan N, Cload P, Lip GYH. Risk of stroke and oral anticoagulant use in atrial fibrillation: a cross-sectional survey. *Br J Gen Pract* 2012;62:e710-7.
5. Ogilvie IM, Newton N, Welner SA, Cowell W, Lip GY. Underuse of oral anticoagulants in atrial fibrillation: a systematic review. *Am J Med* 2010;123:638-45.
6. National Institute for Health and Care Excellence. Atrial fibrillation: the management of atrial fibrillation. (Clinical guideline 180.) June 2014. Disponibile a: <http://guidance.nice.org.uk/CG180>. Ultimo accesso 28 agosto 2014.
7. National Institute for Health and Care Excellence. Patient experience in adult NHS services: improving the experience of care for people using adult NHS services. (Clinical guideline 138.) February 2012. Disponibile a: <http://guidance.nice.org.uk/CG138>. Ultimo accesso 28 agosto 2014.
8. National Institute for Health and Care Excellence. Venous thromboembolic diseases: the management of venous thromboembolic diseases and the role of thrombophilia testing. (Clinical guideline 144.) June 2012. Disponibile a: <http://guidance.nice.org.uk/CG144>. Ultimo accesso 28 agosto 2014.
9. Lip GYH, Nieuwlaat R, Pisters R, Lane DA, Crijns HJGM. Refining clinical risk stratification for predicting stroke and thromboembolism in atrial fibrillation using a novel risk factor-based approach: the euro heart survey on atrial fibrillation. *Chest* 2010;137:263-72.
10. Pisters R, Lane DA, Nieuwlaat R, de Vos CB, Crijns HJGM, Lip GYH. A novel user-friendly score (HAS-BLED) to assess 1-year risk of major bleeding in patients with atrial fibrillation: the Euro Heart Survey. *Chest* 2010;138:1093-100.
11. National Institute for Health and Care Excellence. Rivaroxaban for the prevention of stroke and systemic embolism in people with atrial fibrillation. NICE technology appraisal guidance 256. May 2012. Disponibile a: www.nice.org.uk/guidance/ta256. Ultimo accesso 28 agosto 2014.
12. National Institute for Health and Care Excellence. Dabigatran etexilate for the prevention of stroke and systemic embolism in atrial fibrillation. NICE technology appraisal guidance 249. March 2012. Disponibile a: <http://guidance.nice.org.uk/TA249>. Ultimo accesso 28 agosto 2014.
13. National Institute for Health and Care Excellence. Apixaban for preventing stroke and systemic embolism in people with nonvalvular atrial fibrillation. NICE technology appraisal guidance 275. February 2013. [hwww.nice.org.uk/guidance/ta275](http://www.nice.org.uk/guidance/ta275). Ultimo accesso 28 agosto 2014.
14. Rosendaal FR, Cannegieter SC, van der Meer FJ, Briet E. A method to determine the optimal intensity of oral anticoagulant therapy. *Thromb Haemost* 1993;69:236-9.
15. Mant J, Hobbs FDR, Fletcher K, Roalfe A, Fitzmaurice D, Lip GYH, et al. Warfarin versus aspirin for stroke prevention in an elderly community population with atrial fibrillation (the Birmingham Atrial Fibrillation Treatment of the Aged Study, BAF-TA): a randomized controlled trial. *Lancet* 2007;370:493-503.