

# Osservatorio comorbidità nei grandi anziani con Fibrillazione Atriale

*Observatory of Comorbidities in the oldest old with Atrial Fibrillation*

Loredana Alletto<sup>1</sup>, Raffaele Antonelli Incalzi<sup>2</sup>, Alfonso Bellia<sup>1,3</sup>, Lucio Corsaro<sup>1,4</sup>, Claudio Cricelli<sup>1,5</sup>, Simona Frontoni<sup>1,3</sup>, Domenico Gabrielli<sup>6</sup>, Antonio Gaudio<sup>7</sup>, Renato Lauro<sup>8</sup>, Gerardo Medea<sup>5</sup>, Paola Pisanti<sup>9</sup>, Nicoletta Reale<sup>10</sup>, Federico Spandonaro<sup>11,12</sup>, Entela Xoxi<sup>13</sup>, Ketty Vaccaro<sup>1,14</sup>.

## Abstract

La Fibrillazione Atriale (FA) è una patologia correlata all'età - colpisce il 16% degli ultra ottantacinquenni - che aumenta di circa cinque volte il rischio di ictus cerebrale. La terapia anticoagulante ha un ruolo centrale nel trattamento della FA, e la sua applicazione nel paziente anziano è ostacolata dalla presenza di comorbidità, di politerapia e dalla necessità di gestione delle possibili interazioni farmacologiche. Ulteriori elementi di difficoltà derivano dalla interazione tra diversi specialisti, dall'inerzia prescrittiva, dalla complessità del sistema di accesso alle cure e, non ultimo, anche dalle difficoltà di gestione del paziente anziano in terapia

anticoagulante da parte dei *caregiver* familiari. Obiettivo dell'Osservatorio è stato identificare le problematiche dei pazienti con FA riguardo la gestione della terapia anticoagulante in presenza di diverse patologie e terapie concomitanti, attraverso il contributo del *Board multistakeholder*, dell'analisi della comunicazione *on line* sulla FA, nonché a due *survey* su medici e pazienti. È stato delineato un quadro della condizione dei pazienti anziani con FA e delle difficoltà nella gestione quotidiana della malattia, a partire dal quale sono state formulate alcune proposte di intervento rivolte ai decisori, ai clinici e in generale a tutti coloro che sono chiamati alla gestione concreta della malattia insieme a pazienti e *caregiver*.

## English abstract

Atrial fibrillation (AF) is an age-related disease affecting 16% of people over 85 years worldwide, and associated with fivefold increased risk for ischemic stroke. The anticoagulant is a cornerstone in the management of AF, but its usage in the elderly patient is limited by the presence of comorbidities and multiple concomitant therapies with relevant drug-drug interactions. Further issues arise from difficulties in interaction between general practitioners and specialists, prescriptive inertia and limited access to healthcare system. The Observatory of Comorbidities was aimed to identify major clinical management issues of elderly patients with AF and multiple concomitant comorbidities/therapies, through a multi-stakeholder approach on the analysis of online communication regarding AF, and qualitative research analysis on common attitudes of physicians and patients themselves.

By this approach, we provided a picture of the condition of elderly patients with their daily life difficulties in the management of AF. In addition, we formulated some proposals for intervention directed to decision-makers, physicians and, in general, to all those concretely involved in the management of AF alongside patients and caregivers.

<sup>1</sup> Health Web Observatory, Roma

<sup>2</sup> Società Italiana di Gerontologia e Geriatria (SIGG), Roma

<sup>3</sup> Dipartimento di Medicina dei Sistemi, Università di Roma "Tor Vergata", Roma

<sup>4</sup> BHAVE

<sup>5</sup> Società Italiana di Medicina Generale e delle cure primarie (SIMG)

<sup>6</sup> Associazione Nazionale Medici Cardiologi Ospedalieri (ANMCO), Roma

<sup>7</sup> CITTADINANZATTIVA, Roma

<sup>8</sup> Italian Barometer Diabetes Observatory (IBDO), Roma

<sup>9</sup> Commissione per il Piano Nazionale Cronicità del Ministero della Salute, Roma

<sup>10</sup> A.LI.Ce. Italia Ody, Genova

<sup>11</sup> Dipartimento di Economia e Finanza, Università di Roma "Tor Vergata", Roma

<sup>12</sup> Centro per la ricerca economica applicata in sanità (C.R.E.A. Sanità), Roma

<sup>13</sup> Università Cattolica "Sacro Cuore", Roma

<sup>14</sup> Area Welfare e Salute, Fondazione CENSIS

## Indirizzo per la corrispondenza:

Alfonso Bellia

Dipartimento di Medicina dei Sistemi, Università di Roma "Tor Vergata"

Health Web Observatory

e-mail: bellia@med.uniroma2.it

## Introduzione

La Fibrillazione Atriale (FA) rappresenta una patologia estremamente rilevante nei grandi anziani<sup>1</sup>.

Si tratta, infatti, di una patologia diffusa e correlata all'età: in Italia, un anziano su dodici è affetto da FA e, mentre si tratta del 3% nei soggetti nella fascia d'età 65-69 anni, il dato raggiunge il 16,1% negli *over 85*<sup>2</sup>. Inoltre la FA aumenta di circa 5 volte il rischio di ictus cerebrale<sup>3</sup>.

Per questi motivi la FA ha un notevole impatto sulla qualità di vita del paziente anziano, sia per la sintomatologia correlata sia per la delicata gestione della terapia anticoagulante necessaria a ridurre il rischio di eventi trombo-embolici<sup>4</sup>. A complicare il quadro nel paziente anziano è la frequente coesistenza di altre patologie croniche, tra cui diabete, broncopatia cronica ostruttiva, diverse cardiopatie, affezioni renali, che necessitano tutte di trattamenti in grado di determinare significative interazioni farmacologiche<sup>2,4,5</sup>.

Alcuni studi hanno rilevato che circa un terzo degli anziani non riceve un trattamento anticoagulante, spesso per il rischio di complicanze emorragiche incrementate dal carico di comorbidità, oppure per inerzia prescrittiva, o per limiti di conoscenza sulla maggiore sicurezza dei nuovi anticoagulanti orali diretti (DOAC dall'inglese *direct-acting oral anticoagulants*) rispetto a quelli tradizionali (soprattutto nell'ambito delle potenziali interazioni farmacologiche), ma anche per fattori legati al sistema sanitario e al complesso sistema di accesso alle cure<sup>6,7</sup>. In quest'ultimo caso, il riferimento è alla frammentazione delle cure legata alla presenza di più medici prescrittori e alle difficoltà di accesso al sistema di prescrizione, alla difficoltà di interazione tra diversi specialisti e tra specialisti e medici di medicina generale (MMG), ed alla frequente mancanza di una "presa in carico" condivisa<sup>8</sup>.

Secondo il Rapporto 2018 dell'Osservatorio Ictus Italia<sup>9</sup> il numero di persone che attualmente vive in Italia con gli esiti invalidanti di un ictus ha raggiunto la cifra record di 940 mila persone, con costi stimati di 16 miliardi di € al Sistema Sanitario Nazionale e 5 miliardi di € alle famiglie. L'impatto sulla famiglia del paziente è particolarmente rilevante, essendo questa coinvolta in prima fila nella gestione dell'ammalato e trovandosi spesso a mediare le esigenze clinico-assistenziali con quelle familiari e lavorative, nonché a confrontarsi con le differenze nel sistema di offerta di salute a livello territoriale.

La famiglia del paziente ha un ruolo centrale nella cura, poiché viene coinvolta nella gestione pratica del malato e nella prevenzione delle situazioni a rischio di improvvise complicazioni emorragiche.

In questo contesto, l'acquisizione in rete di informazioni sullo stato di salute e le patologie proprie e dei propri familiari, sui consueti e i nuovi approcci diagnostici e terapeutici, rappresenta per i pazienti e i *caregiver* uno strumento fondamentale per la gestione, tendenzialmente sempre più autonoma e responsabilizzata, del paziente anziano in terapia anticoagulante.

Sulla base di tali premesse il Progetto "Osservatorio comorbidità nei grandi anziani con Fibrillazione Atriale", realizzato dall'*Health Web Observatory* (HWO), si è posto l'obiettivo di identificare specifiche aree di intervento, attinenti alla gestione della FA, in esito ad un percorso di:

- analisi del contesto clinico del paziente anziano affetto da FA e diverse comorbidità, con un focus specifico sulla terapia anticoagulante negli "*oldest old*" e sulle problematiche legate alle interazioni farmacologiche;
- esplorazione del punto di vista del paziente, con riferimento al livello di informazione sulla patologia, i trattamenti e i rischi ad essi connessi, l'accesso alle cure e la comunicazione medico-paziente;
- approfondimento, attraverso una indagine su medici specialisti e MMG, sul ruolo del sistema delle cure per il paziente anziano con FA, in relazione all'offerta terapeutica e ai suoi sistemi prescrittivi, alla gestione del paziente e alla comunicazione tra diversi specialisti e MMG;
- verifica, attraverso un'analisi della comunicazione *online* sul tema della FA e delle interazioni, degli aspetti su cui più si concentrano i dubbi ed i bisogni conoscitivi degli utenti della rete, tra cui *caregiver* e pazienti.

L'Osservatorio si è avvalso del contributo di un *Board* Tecnico Scientifico, formato da tecnici sia clinici che esperti di sanità pubblica, da referenti istituzionali e rappresentanti dei pazienti, beneficiando delle loro conoscenze e competenze in tutti momenti di condivisione previsti dalle fasi progettuali.

Inoltre, con l'intento di arricchire gli elementi quali-quantitativi dell'Osservatorio, e per consentire una maggiore forza e coerenza realistica alle proposte di intervento, HWO ha prodotto, nel corso del progetto, un *setting* di ricerche costituito da una indagine su medici e pazienti, utile ad ottenere una visione integrata e complessiva della FA nel paziente *over 75* con comorbidità, nonché di un *social media listening*, al fine di cogliere aspetti salienti delle informazioni e delle opinioni che si formano in rete ed i relativi bisogni.

Il *Board* Tecnico Scientifico è stato composto da:

- Loredana Alletto, *Senior Project Leader Health Web Observatory*
- Raffaele Antonelli Incalzi, Past President Società Italiana di Gerontologia e Geriatria (SIGG)
- Alfonso Bellia, Ricercatore Confermato Dipartimento di Medicina dei Sistemi, Università di Roma "Tor Vergata" – Consigliere *Health Web Observatory*
- Lucio Corsaro, *Founder & Advisor BHAVE* – Vice Presidente *Health Web Observatory*
- Claudio Cricelli, Presidente Società Italiana di Medicina Generale e delle cure primarie (SIMG) - Consigliere *Health Web Observatory*

- Simona Frontoni, Professore Associato Dipartimento di Medicina dei Sistemi, Università di Roma “Tor Vergata” – Consigliere *Health Web Observatory*
- Domenico Gabrielli, Past President Associazione Nazionale Medici Cardiologi Ospedalieri (ANMCO)
- Antonio Gaudio, Presidente CITTADINANZATTIVA
- Renato Lauro, Presidente *ITALIAN BAROMETER DIABETES OBSERVATORY (IBDO)*
- Gerardo Medea, Responsabile Nazionale Ricerca SIMG
- Paola Pisanti, Coordinatore Commissione per il Piano Nazionale Cronicità del Ministero della Salute
- Nicoletta Reale, Presidente A.LI.Ce. Italia Odv
- Federico Spandonaro, Università degli Studi di Roma “Tor Vergata”, Presidente C.R.E.A. Sanità
- Entela Xoxi, *Research Consultant* Università Cattolica “Sacro Cuore”
- Ketty Vaccaro, Responsabile Area Welfare e Salute, Fondazione CENSIS – Presidente *Health Web Observatory*.

I successivi paragrafi introduttivi offrono una sintesi del contesto in cui si inserisce il presente studio, riassumendo le prospettive dei clinici e dei pazienti/caregiver, i relativi aspetti economico-sanitari e il ruolo degli strumenti regolatori di accesso alle cure.

*Il paziente anziano con fibrillazione atriale in trattamento con gli anticoagulanti orali diretti: comorbidità, interazioni farmacologiche e attuali strumenti per gestirle*

Il miglioramento delle condizioni socio-sanitarie e la condizione epidemiologica legata al progressivo e massiccio invecchiamento hanno determinato l'aumento della sopravvivenza a condizioni cliniche che, in passato, risultavano fatali ed hanno portato progressivamente a una profonda modificazione dello scenario di cura nella società e, più in particolare, nel nostro Paese. Parallelamente all'invecchiamento della popolazione si è avuto un progressivo incremento delle malattie ad andamento cronico, spesso presenti contemporaneamente nello stesso individuo.

La gestione delle patologie cronico degenerative richiede percorsi assistenziali in grado di prendere in carico l'individuo malato nel lungo termine e prevenire la disabilità, con la garanzia di continuità assistenziale, accessibilità alle cure e integrazione degli interventi socio-sanitari.

Il fenotipo clinico sul quale si intende concentrare l'attenzione è un malato cronico, affetto da più patologie presenti contemporaneamente, determinato e influenzato da molteplici fattori biologici “malattia-specifici” che ne caratterizzano la “complessità”, ma anche da elementi non biologici specifici (fattori socio-familiari, economici, ambientali, di accesso alle cure ecc.)<sup>4</sup>. Questi due elementi, interagendo in maniera dinamica, delineano “la fragilità” del paziente, definita come condizione

di vulnerabilità, conseguente al declino correlato all'età ed in cui un possibile insulto all'omeostasi, dovuto anche a minimi eventi stressanti, determina un repentino cambio dello stato di salute. Il concetto di fragilità vuole superare il modello incentrato sul singolo apparato o sulla somma dei singoli apparati e sulla fisiopatologia degli stessi, e diviene, quindi, il paradigma di una multimorbidità attenta anche alle problematiche non biologiche, che richiederebbe un approccio personalizzato, che tenga conto sia delle conseguenze determinate dall'assunzione contemporanea di più farmaci e da loro possibili interazioni sul piano farmacocinetico e farmacodinamico, sia delle esigenze dell'individuo malato che possono modificarsi nel tempo, in modo da identificarne le priorità<sup>10-12</sup>. A fronte della longevità conseguita grazie al progresso delle cure (alla fine del 2017 nei registri di monitoraggio AIFA per i DOAC erano inseriti 40.000 ultranovantenni e un migliaio addirittura di ultracentenari), scontiamo un maggior numero di cronicità; ciò significa molte persone curate allo stesso tempo con più farmaci per diverse patologie, sovente senza che gli specialisti coinvolti siano a conoscenza del quadro completo della persona. In questa categoria di pazienti fragili si colloca proprio l'*oldest old*, il più anziano tra gli anziani, il cui tratto distintivo è dunque caratterizzato dalla complessità e dalla specificità.

Su questo paziente confluiscie tipicamente l'intervento di più figure professionali specialistiche, focalizzate sul trattamento della singola malattia, determinando l'instaurarsi di una situazione di politerapia, non accompagnata da una presa in carico globale oltre che da un monitoraggio del rapporto rischio/beneficio delle terapie prescritte, soprattutto in relazione a possibili interazioni tra farmaci. Inoltre, la mera applicazione nel singolo individuo malato dei suggerimenti e delle indicazioni relative a ciascuna patologia provenienti dalle linee guida non solo non è in grado di definire un processo di cura individualizzato, multiprofessionale e “cucito” sul paziente, ma non esclude il rischio di un maggiore onere terapeutico, di un aumento di effetti collaterali o addirittura di conseguenze indesiderate o del peggioramento delle altre condizioni cliniche presenti<sup>13</sup>.

In verità, la gestione del paziente complesso non dovrebbe prescindere dall'acquisire tutte le conoscenze necessarie per gestire l'attuale incertezza di fronte al malato, passando da una medicina impersonale, incentrata sulla cura della singola malattia, a una medicina che identifichi nel malato l'obiettivo prioritario e che tenga conto di un modello assistenziale in grado di realizzare progetti di cura personalizzati e a lungo termine, di razionalizzare l'uso delle risorse sanitarie e di migliorare la qualità di vita degli individui malati<sup>12</sup>.

*Il contesto clinico: trattare la FA negli anziani over 75*

Numerose evidenze testimoniano l'impatto epidemiologico crescente della FA, soprattutto nell'anziano e in presenza di diverse altre patologie<sup>14,15</sup>. Più in generale, il paziente cardiopatico sta cambiando in quanto, oltre ai tradizionali fattori di rischio e alle classiche patologie cardiovascolari, stanno diventando sempre più comuni le comorbidità legate

all'età dei pazienti, e la stessa patologia cardiovascolare ed i fattori di rischio vanno modificandosi nelle varie fasi della malattia. Tutto ciò rende necessario il passaggio da una visione sistematica, legata alla patologia, ad una visione più "olistica", legata al paziente che può esso stesso mutare nel tempo. Due temi diventano cruciali nell'affrontare questo mutamento: il concetto di personalizzazione e la capacità di relazione tra specialisti<sup>16</sup>.

Da un punto di vista clinico, la presenza di FA in un anziano impone prima di tutto di identificare le caratteristiche del paziente, bilanciare il rischio trombo-embolico con quello emorragico e scegliere la terapia più adeguata. In tal senso i DOAC hanno rappresentato una nuova frontiera nella prevenzione trombo-embolica nei pazienti con FA e sono ormai fortemente raccomandati come prima linea terapeutica (classe di raccomandazione 1, ovvero una raccomandazione supportata da prove di efficacia di livello superiore e derivate da studi di alta qualità metodologica) dalle linee guida della *European Society of Cardiology*<sup>7,17</sup>.

L'anticoagulazione, infatti, migliora sicuramente gli *outcomes* clinici, anche nei pazienti ad alto rischio di sanguinamento, consentendo un miglioramento significativo della sopravvivenza libera da eventi<sup>18</sup>; ciò è osservato anche nei pazienti anziani, e in particolare negli over 75, in cui gli *score* di rischio trombotico sono frequentemente più elevati - con almeno tre criteri presenti - e quindi il beneficio anti-trombotico dell'anticoagulazione risulta maggiormente evidente<sup>19,20</sup>. I tradizionali inibitori della vitamina K sono altrettanto efficaci nel ridurre il rischio trombotico<sup>21</sup>, ma a costo di un aumento del rischio emorragico che, come largamente riportato in letteratura, aumenta con l'età molto più sensibilmente del rischio trombotico. Da qui l'esigenza di disporre di molecole che presentino un rapporto rischio/beneficio il più bilanciato possibile, da potere usare con sicurezza anche nell'anziano<sup>22,23</sup>. Vi è poi il riscontro di un significativo beneficio anti-trombotico della terapia anticoagulante rispetto a quella anti-aggregante piastrinica, senza un rilevante aggravio di rischio sul versante emorragico<sup>24</sup>. Ne deriva quindi che anche il soggetto molto anziano, se ne ha indicazione, va adeguatamente trattato e i DOAC risultano appropriati e supportati, anche nell'anziano ultranovantenne, da una solida evidenza.

Nonostante il profilo generale di sicurezza, il trattamento anti-coagulante con DOAC nel paziente anziano, soprattutto se fragile, può tuttavia essere associato a un rischio aumentato di sanguinamento, in particolare a carico dell'apparato digerente<sup>25</sup>. Il rischio non sembra tuttavia direttamente legato all'età avanzata, quanto piuttosto alla presenza ed alla severità delle comorbidità, in particolare al declino della funzione renale; è questa un'ulteriore conferma della necessità di personalizzazione della terapia e di un approccio olistico alla persona con le sue diverse criticità, piuttosto che un approccio alla singola patologia<sup>26</sup>.

Per definire ulteriormente la sicurezza e il beneficio netto

delle terapie anticoagulanti nella popolazione generale sono estremamente utili gli studi di registro, in quanto consentono di verificare nella pratica clinica i risultati ottenuti nelle sperimentazioni cliniche. È ad esempio il caso del programma ETNA AF, il più ampio studio prospettico multicentrico osservazionale su singolo DOAC, condotto in Europa, Asia Orientale, Brasile e Giappone, sull'uso dell'anticoagulante edoxaban nel mondo reale, che solo in Europa ha coinvolto più di 15.000 pazienti affetti da FA con un *follow-up* previsto sino a quattro anni<sup>27,28</sup>. Oltre ai dati su efficacia e sicurezza, il registro ha raccolto, già nei primi 2 anni di follow up, e raccoglierà fino al 2023 *feedback* sull'impiego di edoxaban e sull'utilizzo delle risorse nei sistemi sanitari dei Paesi in cui il farmaco viene utilizzato. Il registro è inoltre uno strumento utile per eseguire analisi di sottogruppi in popolazioni specifiche di pazienti, come gli anziani o i soggetti con compromissione della funzionalità renale o epatica.

La metanalisi di Malik<sup>29</sup> del 2019, condotta su sottopopolazioni di soggetti con età >75 anni ricavate da cinque *trial* randomizzati controllati destinati al confronto tra DOAC e warfarin, ha mostrato che i pazienti anziani presentano in generale un maggior rischio (atteso) sia di ictus ischemico che di sanguinamento rispetto ai più giovani. In tale popolazione, i diversi DOAC hanno tutti dimostrato efficacia paragonabile tra loro e superiore al warfarin in termini di riduzione del rischio ischemico, ed un ulteriore notevole vantaggio nel ridurre l'incidenza di emorragie intracraniche. Quest'ultimo dato è sicuramente rilevante, in quanto rassicura ulteriormente sull'utilizzo dell'anticoagulazione - con le molecole e i dosaggi appropriati - anche nei più anziani o, più in generale, in quei pazienti in cui l'eventuale sovrapposizione al farmaco sia particolarmente pericolosa a causa del possibile declino della funzione renale.

Infatti, nel caso della popolazione anziana, quasi tutti i sanguinamenti maggiori sono associati a un declino della funzionalità renale, e purtroppo gli *score* utilizzati in clinica per valutare il rischio emorragico (ad esempio lo *score* HAS BLED) sono di ausilio limitato nella stratificazione del rischio in questa tipologia di pazienti<sup>30,31</sup>. È necessaria una valutazione più ampia dei fattori di rischio per emorragie negli anziani, ad esempio considerando anche l'eventuale storia di cadute o la possibilità di interazioni farmacologiche<sup>32</sup>. Va comunque ricordato che già nei *trial* registrativi dei DOAC è stato arruolato un numero rilevante di anziani con più di 75 anni (sino al 40%), e gli *outcomes* in questi pazienti erano allineati a quelli della popolazione generale, con effetti paragonabili tra le varie molecole<sup>33,34</sup>. Pertanto anche il paziente anziano dovrebbe accedere ad un trattamento anticoagulante in assenza di controindicazioni assolute, proprio per via del rischio assoluto aumentato di ictus e relative disabilità.

Fin qui è stato delineato un paziente obiettivamente complesso, caratterizzato da diverse patologie e trattamenti, cui si associano altre problematiche cliniche intercorrenti:

ad esempio la riacutizzazione di una malattia cronica, che può determinare un peggioramento significativo, sia pur transitorio, della funzionalità renale; oppure problematiche che attengono alla capacità stessa di assumere il farmaco; o ancora la possibilità di sanguinamenti (anche subclinici) del tratto gastro-intestinale, la cui incidenza aumenta con l'età.

Ma, per completare il quadro, va fatta anche una attenta riflessione sulle potenziali interazioni farmacologiche degli anti-coagulanti con altri farmaci di uso comune.

A tal proposito, tutti e quattro i DOAC attualmente disponibili (dabigatran, rivaroxaban, apixaban, edoxaban) presentano delle potenziali interazioni a livello del Citocromo 3A4 (CYP3A4), della glicoproteina P (P-gp) o di entrambi, con effetti variabili e non trascurabili<sup>35</sup>. In particolare le interazioni con il CYP3A4 sono molto comuni nel caso dei farmaci antipsicotici, di diversi prodotti cardiovascolari, e quindi l'aggiunta di un altro elemento condizionante, quale può essere un nuovo anticoagulante orale, può avere dei riflessi su questo tipo di terapia<sup>35</sup>. Tuttavia, i DOAC interagiscono in maniera differente con il CYP3A4. Rispetto agli altri anti-Xa, ad esempio, edoxaban ha un metabolismo marginale attraverso questo citocromo, indicando che può avere minori interazioni farmaco-farmaco<sup>36</sup>. Sul versante della interazione con la P-gp l'effetto non è di minor rilievo; avendo infatti la P-gp un ruolo importante nella regolazione del trasporto transmembrana di diversi farmaci - tra cui anche importanti farmaci antitumorali - la sua stimolazione o la sua inibizione, come nel caso dei DOAC, può avere importanti ripercussioni sul piano clinico.

Le conseguenze dell'inibizione della P-gp sono molteplici e possono riguardare l'assorbimento intestinale dei farmaci, la ripartizione transmembrana dei medesimi, la concentrazione endocerebrale, sino addirittura ad effetti sulle cellule dendritiche. Somministrare quindi dei potenti inibitori può determinare una serie di effetti che al momento conosciamo sul piano teorico, ma di cui non conosciamo esattamente le implicazioni pratiche. Soltanto uno studio di fase III ha analizzato in modo prospettico il trattamento concomitante con alcuni farmaci come criterio di riduzione della dose (riduzione della dose di edoxaban nello studio ENGAGE-AF per i pazienti trattati con i forti inibitori delle glicoproteine P)<sup>37</sup>.

A tale scopo esistono un paio di siti web di notevole rilievo che permettono di essere sempre aggiornati su questo punto:

- Interazioni: <http://medicine.iupui.edu/clinpharm/ddis/clinical-table/>
- Meccanismo d'azione del citocromo P450: <https://books.google.it/book>

Va menzionata anche una app specifica che consente di analizzare le principali interazioni dei DOAC, Warfarin e Acenocumarolo, disponibile per Android: <https://play.google.com/store/apps/details?id=com.ontherapy&gl=IT> e iOS: <https://apps.apple.com/it/app/farmamico/id1565372628>.

Un altro aspetto rilevante, proprio nei pazienti che presentano una compromissione renale più seria, riguarda il warfarin, di cui è nota l'associazione con un più rapido declino della funzione renale. Oggi è dimostrato che la somministrazione di warfarin si associa a un declino più rapido della funzione renale rispetto ai DOAC, in quanto l'inibizione della vitamina K può amplificare alcuni meccanismi di formazione delle calcificazioni vascolari renali e accelerare il declino della funzione renale<sup>38,39</sup>. Paradossalmente quindi, proprio in quei casi in cui sarebbe necessaria particolare attenzione alle comorbidità, viene ancora oggi prescritto un farmaco anticoagulante - il warfarin - che, specialmente se non correttamente gestito, ha le potenzialità per accelerare il declino renale oltre a favorire il declino accelerato della massa ossea<sup>40</sup>.

Da ciò deriva la considerazione che i DOAC, con particolare riferimento al paziente anziano complesso con FA, hanno una indicazione solida rispetto agli anticoagulanti orali tradizionali, che va comunque ponderata responsabilmente alla luce delle possibili interferenze ed interrelazioni con altri farmaci.

Non meno importante è, per questi pazienti, la prevenzione delle reazioni avverse. Questo ambito dovrebbe seguire principalmente due filoni: l'ottimizzazione della prescrizione del singolo farmaco in rapporto alle caratteristiche fisiologiche del paziente; la semplificazione della politerapia o quanto meno la selezione di farmaci a minor rischio di reazioni avverse determinate dalla somministrazione contemporanea con altri farmaci.

Per ciò che attiene il primo punto, esistono diverse misure e strumenti, oggi anche multimediali, che presuppongono lo studio delle caratteristiche cinetiche del singolo farmaco unitamente allo studio del paziente, risultando quindi di supporto all'esecuzione di una prescrizione farmacologica mirata e solidamente fondata<sup>41</sup>. A tal fine occorre considerare tre ordini di fattori:

- 1) legati al paziente, per migliorare l'appropriatezza prescrittiva;
- 2) legati alle condizioni mediche intercorrenti, per valutare il rischio di reazioni avverse e le possibili interazioni tra farmaci;
- 3) legati ai principi attivi potenzialmente nefrotossici, per valutare il rischio di eventuali errori terapeutici in soggetti con insufficienza renale.

La piena conoscenza e applicazione di queste tre raccomandazioni prefigura una prescrizione medica fatta nella prospettiva di obiettivi condivisi col paziente, focalizzata sulla reale priorità o meno dei trattamenti<sup>42</sup>. Su questa lunghezza d'onda oggi esiste una rivisitazione dello sviluppo stesso dei farmaci, sviluppati e orientati sin dall'inizio in una prospettiva d'uso spostata verso la popolazione a maggior rischio e, nella medesima prospettiva, esistono delle linee guida per la revisione periodica della politerapia. Un esempio è dato dalle linee guida scozzesi NHS (*the National Health Service Scotland Polypharmacy Guidance Realistic Prescribing 3<sup>rd</sup>*

Edition 2018), basate su un processo a sette passaggi progressivi.

Per quanto attiene il secondo punto (relativo alla semplificazione nei casi di politerapia), è stata sviluppata una serie di criteri espliciti di appropriatezza prescrittiva che consentono l'analisi delle interazioni e degli eventi avversi, fornendo al contempo una guida pratica nelle decisioni terapeutiche da adottare nel paziente anziano<sup>43</sup>. Alcuni esempi sono forniti dai criteri *Beers dell'American Geriatric Society*<sup>44</sup>, o dai criteri FORTA (*Fit FOR The Aged*)<sup>45</sup>. Questi criteri si basano su indicazioni predefinite, orientate sia al farmaco che alla malattia; sono strutturati in forma di liste di farmaci da prescrivere in ogni caso con la massima cautela (perché potenzialmente inappropriati), e farmaci la cui prescrizione può risultare inappropriata in specifici sottogruppi, come ad esempio negli anziani.

L'approfondimento fin qui fatto porta ad alcune argomentazioni che sintetizzano un percorso clinico-terapeutico ottimale per la gestione del paziente anziano con FA in trattamento con DOAC.

In questo percorso il primo punto è che la fonte dell'evidenza clinica, oggi focalizzata sull'efficacia terapeutica, dovrebbe virare su un obiettivo di "efficienza" terapeutica attraverso un approccio analitico e di studio costante delle mutevoli condizioni cliniche del paziente. Un secondo importante argomento riguarda l'ottimizzazione della prescrizione del singolo farmaco, cercando di limitare la politerapia, per il miglioramento dell'aderenza terapeutica e la riduzione del rischio di eventi avversi. Da sottolineare inoltre l'importanza della conoscenza e il continuo aggiornamento sulle interazioni farmacocinetiche e sui rischi correlati alla politerapia, così come la consapevolezza dei cambiamenti della farmacodinamica.

Il regista di questo percorso clinico-terapeutico, così come descritto, dovrebbe avere chiara connotazione geriatrica nei metodi di approccio al paziente. Per questo clinico, inteso come "l'internista dell'anziano", la valutazione multidimensionale (VMD) è un supporto straordinario nell'inquadramento delle scelte; questo metodo, grazie al suo approccio integrato e globale, permette infatti di individuare i bisogni e le problematiche assistenziali, di definire gli obiettivi di cura e di realizzare un programma assistenziale individuale, integrato e dinamico al fine di migliorare lo stato funzionale e la qualità di vita del paziente<sup>46</sup>.

Spostando la prospettiva dall'ambiente specialistico a quello della medicina territoriale, è molto alta l'attenzione verso il paziente anziano con polipatologie e politrattato da parte della Medicina Generale, e la FA in particolar modo è inserita tra le patologie ad elevato impatto sociale con specifico interesse di approfondimento.

Rimane tuttavia da sottolineare che, se da un lato vi è nella Medicina Generale sempre maggiore consapevolezza e capacità di individuare i pazienti eleggibili a specifici trattamenti per la FA, dall'altro ostacoli e difficoltà amministrative rendono difficile completare il circolo virtuoso dell'ap-

propriata terapia. Il riferimento è alle limitazioni alla prescrivibilità delle nuove terapie anticoagulanti attuate in Italia per molti anni, oggi in parte superate dalla recente nota AIFA 97 che estende la prescrivibilità anche ai MMG, lasciando tuttavia inalterate alcune adempimenti di natura burocratica (i piani terapeutici AIFA devono essere comunque compilati?), che non giovano alla fluidità del processo prescrittivo e non aiutano il ruolo di chi deve mantenere la "cabina di regia" della condizione clinica complessiva del paziente.

L'insieme di queste attività porta alla conclusione che nella pratica clinica ci si trova di fronte ad uno scollamento tra popolazione eleggibile in base agli *score* di rischio ischemico/emorragico e trattamenti poi effettivamente prescritti e dispensati; questo determina situazioni decisamente distanti dalle Linee Guida, e sulle quali vi è una cogente esigenza di intervento per creare una comunicazione più efficiente tra il MMG e gli specialisti che ruotano intorno al paziente.

### Il punto di vista del paziente

Oltre ai medici che lo hanno in cura, anche il paziente stesso, affetto da diverse malattie croniche e politrattato, si pone il problema della gestione di una terapia complessa che prevede l'assunzione di diversi farmaci e la necessità di tener conto degli aspetti burocratici e amministrativi legati alle prescrizioni e dispensazioni. Recentemente la guida pratica Ehra ha evidenziato come, specialmente nei pazienti con patologie cardiovascolari, i regimi di dosaggio in monosomministrazione generalmente si traducono in una maggiore aderenza rispetto ai regimi in doppia somministrazione.<sup>37</sup> A questa considerazione si lega la necessità di operare sull'*empowerment* e l'*engagement* dei pazienti, quali elementi strumentali all'ottenimento di una migliore aderenza al trattamento, dunque una maggiore *compliance* con una conseguente efficienza terapeutica. In questo senso molto è stato fatto, viene fatto e sarà realizzato dalle associazioni dei pazienti in termini di impegno in campagne di informazione alla popolazione e al paziente nonché di formazione del paziente e del *caregiver*, ritenute fondamentali, ma ancora non sufficienti a raggiungere quella soglia di consapevolezza utile a modificare i comportamenti e quindi a promuovere gli impatti desiderati.

Le associazioni dei pazienti riferiscono che, parlando di comunicazione, è importante enfatizzare il ruolo centrale del MMG che dovrebbe essere in grado, investendo e fornendo anche strumenti adeguati, di rendere efficace e convincente il *counseling* sin dalla fase iniziale della diagnosi, con l'obiettivo di rendere il paziente "complice" e non "resistente" alla terapia, responsabile anziché inconsapevole fruitore di un trattamento "salvavita". Su questa area di sviluppo culturale si stratificano difficoltà burocratiche non meno cruciali nell'accesso alla prescrizione delle terapie, in assenza di una comunicazione efficace con i diversi interlocutori della cura. È come se il paziente dovesse sopperire a una mancanza di comunicazione all'interno del SSN (Sistema Sanitario Na-

zionale) e ad una non chiara definizione, almeno a lui come soggetto di cura, dei ruoli di specialista e MMG. L'identificazione dei pazienti da trattare, la prescrizione e il successivo monitoraggio della terapia, sono tappe distinte di un percorso complesso in cui è fondamentale l'interazione/comunicazione tra MMG e specialista.

In questo iter, la gestione ottimale di questi pazienti richiederebbe la creazione di una rete ospedale-territorio, in grado di individuare i pazienti a più alto rischio, la definizione di un percorso diagnostico personalizzato condiviso, la tempestività nell'instaurare precocemente le terapie e ottimizzarne il monitoraggio e la programmazione di un percorso di cura che non sia la semplice sommatoria di diversi PDTA (Percorsi Diagnostico Terapeutici Assistenziali). Occorrerebbe cioè un cambio di paradigma da un percorso "standardizzato" ad uno "ottimizzato", mediante l'adozione di *Chronic Care Model* innovativi per una diagnosi precoce, la definizione di strutture intermedie e PDTA personalizzati e l'utilizzo razionale delle risorse sanitarie nel rispetto dell'offerta territoriale.

### La misura della performance

L'analisi sull'utilizzo dei DOAC, dal punto di vista del sistema di prevenzione e cura, non può prescindere da una valutazione farmaco-economica ed una, più generale, valutazione della loro *performance*. Gli studi registrativi<sup>47-51</sup> a supporto dell'introduzione dei DOAC e successivi studi di metanalisi<sup>52,53</sup> si sono concentrati sulla dimostrazione della "non inferiorità" in termini di efficacia rispetto agli anticoagulanti tradizionali inibitori della vitamina K (warfarin), riguardo la prevenzione di ictus ed embolia sistemica e all'evidenza di un non incrementato rischio di sanguinamenti maggiori.

Ad oggi valutazioni comparative tra i DOAC sono possibili soltanto basandosi su indicatori di *performance* desumibili da studi di RWE (*Real World Evidence*).

Una valutazione della *performance* può essere affrontata da due punti di vista distinti e sinergici al contempo: una è la definizione del valore della classe terapeutica dei DOAC per la Sanità Pubblica e l'altra riguarda le differenze di valore tra le molecole.

Per quanto riguarda il primo punto, una misura di *performance* può essere elaborata considerando i soggetti a rischio, quelli eleggibili al trattamento anticoagulante e quelli effettivamente trattati con DOAC; a completamento occorre considerare le risorse economiche disponibili, ovvero il *budget* allocato. Un'analisi di questi indicatori<sup>54</sup>, relativa a dati del 2015, ha evidenziato che, riguardo il livello di profilassi anticoagulante nei pazienti con solida indicazione al trattamento, esistono rilevanti variabilità locali e regionali, dovute primariamente ai diversi criteri adottati di valutazione per l'eleggibilità al trattamento; nella summenzionata analisi la distribuzione della quota di pazienti eleggibili e trattati con DOAC risulta infatti molto disomogenea con valori da un minimo dell'11% in Sicilia ad un valore massimo del 62,5% in Friuli Venezia Giulia, mettendo in evidenza che laddove è

stata registrata una percentuale maggiore di pazienti in terapia anticoagulante (rispetto agli eleggibili), si è riscontrato un minor utilizzo di DOAC<sup>54</sup>.

Da questo studio è emerso un *trade off*, per cui le regioni con un minor utilizzo di DOAC potevano trattare una quota più alta di pazienti, continuando ad usare gli anticoagulanti tradizionali; secondo questa osservazione, le decisioni in tema di appropriatezza dei trattamenti risulterebbero quindi fortemente condizionate dal *budget*. In sintesi, la prescrizione dei DOAC sembra influenzata anche da limiti finanziari e da fattori di offerta dei servizi<sup>54</sup>.

Passando al secondo punto relativo alla *performance* delle singole molecole, si può fare riferimento al progetto di C.R.E.A. (Centro per la Ricerca Economica Applicata) Sanità denominato "Una misura di *performance* dei SSR (Sistemi Sanitari regionali)"<sup>55</sup>, che ha il duplice obiettivo di fornire una valutazione dell'evoluzione della *performance* delle diverse sanità regionali, e di sviluppare metodologie innovative di elicitazione, che rispettino il principio della multi-dimensionalità e della multi-prospettiva, ovvero che permettano di mediare le "preferenze" dei diversi *stakeholder*; all'interno di questo progetto è stata fatta una analisi sul tema della *performance* delle diverse molecole di DOAC disponibili<sup>55</sup>. I risultati hanno mostrato l'esistenza di differenze di valutazione dei vari indicatori a seconda della dimensione e della categoria di *stakeholder* considerata (clinici, farmacisti, pazienti, dirigenti di aziende sanitarie); le analisi effettuate da C.R.E.A. Sanità negli anni hanno, altresì, mostrato come in generale esistano differenze nella valutazione della *performance* legate inoltre ai differenti contesti locali, come anche al periodo storico considerato. Ad esempio, nel tempo si è osservata una diminuzione dell'importanza attribuita agli indicatori della dimensione economica, e la parallela crescita di quelli rappresentativi della dimensione più strettamente *sociale*. In conclusione, si conferma che, anche nel campo dei DOAC, la misura della *performance* deve tenere conto della multi-dimensionalità intrinseca nei fenomeni di prevenzione e cura, oltre che delle differenti prospettive che si possono adottare.

### Il sistema delle cure: il ruolo dei registri di monitoraggio e dei Piani Terapeutici

Sin da quando sono stati implementati, nel 2005, la finalità dei registri AIFA è stata quella di realizzare un monitoraggio informatizzato per rendere possibile l'accesso alle cure con modalità omogenee su tutto il territorio nazionale, attraverso il controllo dell'appropriatezza prescrittiva. Il sistema, co-gestito con le Regioni, consente inoltre la programmazione e la prescrizione dei farmaci sottoposti a monitoraggio sul territorio, controllandone la spesa. L'Ufficio Registri<sup>56</sup> implementa i registri su indicazioni specifiche della CTS (Comitato Tecnico Scientifico). I registri AIFA costituiscono una modalità amministrativa di con-

trollo della prescrizione e dispensazione dei medicinali ma che, nello stesso tempo, non può ostacolare la terapia da garantire al paziente. Ciò significa che eventuali blocchi o malfunzionamenti del sistema dei registri non giustificano il ritardo o l'impossibilità (anche solo temporanea) di prescrizione dei medicinali che devono essere sempre comunque garantiti.

I DOAC sono stati ammessi alla rimborsabilità, a partire dal 2013, per la prevenzione dell'ictus cerebrale e dell'embolia sistemica per i pazienti con FA, per il trattamento e prevenzione delle recidive della TVP (Trombosi Venosa Profonda) e dell'EP (Embolia Polmonare) negli adulti.

L'analisi NAO (Nuovi Anticoagulanti Orali) pubblicata nel Report OsMed 2018 riporta che "al 31/12/2018 risultano avviati 959.231 pazienti con DOAC per l'indicazione FANV, di cui il 33,1% con rivaroxaban, il 30,7% con apixaban, il 26,1% con dabigatran e il 10,1% con edoxaban. L'età mediana della popolazione è pari a 78 anni, con una percentuale importante di pazienti di età  $\geq 85$ , in particolare trattati con apixaban ed edoxaban (circa 25%)".

Lo stesso Report OsMed 2018 riporta che la maggior parte dei pazienti presenta al basale un punteggio  $CHA_2DS_2$ -VASc tra 3 e 5 (67,9%) e un punteggio HAS-BLED  $\leq 4$  (97,5%). L'ipertensione arteriosa risulta essere la comorbidità più rappresentata (86,2%), seguita dallo scompenso cardiaco/disfunzione ventricolare sinistra (28,4%).

Il report sopra citato sui DOAC riporta dettagli importanti sulle caratteristiche dei pazienti eleggibili ma non tratta aspetti che si verificano nella pratica clinica, con cui si confrontano quotidianamente clinici, farmacisti ed anche pazienti; questi aspetti possono essere collegati al rinnovo dei PT, agli eventuali 'errori' o alla lentezza del sistema *web-based*, alla mancanza della scheda di dispensazione e quindi alle difficoltà di collegare questo dato con quello della tipologia di distribuzione del farmaco (DD Distribuzione Diretta o DPC Distribuzione Per Conto), variabile per regione, nonché alla difficoltà della presa in carico del paziente. Tutti elementi che in una condizione patologica di cronicità, come è la FA, portano ad una raccolta dati che rischia di essere lontana dalla pratica clinica reale.

Il recente articolo di Olimpieri<sup>37</sup> del 2020, come parte della strategia AIFA sulla pubblicazione scientifica dei registri, riporta infatti il problema del "*Treatment discontinuation and switches among drugs*" e in particolar modo dei pazienti *lost to follow up* (26%). Inoltre, "*data about drug suspension could be missing, since filling in the end-of-treatment form is not mandatory. Therefore, it was not possible to analyze the causes of drug discontinuation or switching between DOAC neither treatment adherence between annual prescriptions. The actual lack of linkage with the national outcome databases prevented us from collecting data on effectiveness and safety of DOAC in Italian population*".

In riferimento quindi anche alle conclusioni finali dell'articolo summenzionato, è necessario un nuovo disegno della struttura dei registri e PT che vada verso una maggiore condivisione dei dati. Il *linkage* con i *database* regionali o ospedalieri consentirebbe da una parte la diminuzione del carico amministrativo da parte dei clinici e farmacisti e, in secondo luogo, potrebbe allineare il dato con quello della pratica clinica reale senza necessità di aspettare l'inserimento "*a posteriori*" dei dati.

## Metodi

Al fine di identificare le problematiche dei pazienti con FA riguardo la gestione della terapia anticoagulante in presenza di diverse patologie e terapie concomitanti, è stato attivato un percorso osservazionale che ha previsto diverse fasi: il contributo del *Board multistakeholder*, particolarmente rilevante nel tracciare il contesto richiamato nell'introduzione, una rilevazione campionaria su medici e persone con FA, finalizzato alla valorizzazione del loro punto di vista qualificato ed un'analisi volta a comprendere gli aspetti essenziali ed il social web *sentiment* della comunicazione *online* sulla FA.

Più dettagliatamente, per quel che concerne le analisi di campo, al fine di ottenere il punto di vista dei pazienti con FA e dei medici coinvolti nella cura, sono state realizzate due *survey*, da Dicembre 2019 a Gennaio 2020, coinvolgendo sia un campione di 500 persone con FA che un campione di 600 medici (200 Cardiologi, 200 Internisti/Geriatri e 200 MMG) che si occupano della gestione della FA. Sono stati utilizzati due diversi questionari, volti ad analizzare aspetti attinenti alla gestione della patologia, alle scelte terapeutiche e allo scambio di informazioni medico-medico e medico-paziente. In particolare, per quanto riguarda l'indagine sui pazienti, l'obiettivo è stato quello di valutare cosa le persone con FA pensino della loro salute e di come ed in che misura la qualità della loro vita sia condizionata dalla gestione quotidiana della loro patologia. La rilevazione sui medici è stata indirizzata, in primo luogo, sulla comprensione della loro percezione della FA e, quindi, sulle strategie di cura poste in essere, a partire dall'approccio iniziale alla malattia fino alla descrizione dell'attività clinica e della gestione del paziente. Inoltre è stata analizzata la percezione che i medici hanno sul livello di informazione dei pazienti e sulla comunicazione medico-paziente e tra specialisti e MMG.

La comprensibilità del questionario, nonché la sua effettiva capacità di raccogliere adeguatamente le informazioni utili al raggiungimento degli obiettivi dello studio, sono valutate attraverso una fase pilota durante la quale è stato realizzato un numero di interviste pari al 5% del campione totale.

Affinché l'attenzione del rispondente potesse mantenersi elevata per tutta la durata dell'intervista e per contenere il più possibile il tasso di rifiuto e gli abbandoni, il questionario è stato costruito in modo tale che la sua compilazione non richiedesse più di 35 minuti.



Lo strumento di rilevazione così come l'esecuzione di tutto il processo di indagine è stato condotto in ottemperanza con le linee guida & codici deontologici Ephemra (*European Pharmaceutical Market Research Association*), dell'ASSIRM (Associazione Italiana Ricerche di Mercato), ICC, ESOMAR, Farindustria e secondo le procedure degli standard di qualità Medi-Pragma certificati Vision 2001.

La somministrazione del questionario è stata realizzata in ottemperanza alla normativa Italiana vigente in materia di *privacy* e a quella sulla farmacovigilanza.

Le interviste sono state realizzate con i metodi CATI (*Computer Assisted Telephone Interviewing*) e CAWI (*Computer Assisted Web Interviewing*).

Il reperimento dei partecipanti all'indagine, la cui intervista è avvenuta tramite l'invio del questionario *online* (metodo CAWI) o tramite contatto telefonico diretto (metodo CATI), è avvenuto in modo randomizzato, grazie all'utilizzo del software NEBU che permette di usufruire dei vantaggi dei processi standardizzati di raccolta dei dati e che provvede automaticamente a gestire il flusso degli intervistati (così da garantire la qualità del dato e la *privacy*), utilizzando come data base di reperimento banche dati interne, o panel esistenti di persone con FA, associazioni di persone con FA, social network e *snowball recruiting*.<sup>58</sup> Questo consente di garantire e ottenere un campione rappresentativo ed omogeneo della popolazione italiana con FA. In questo modo è stato possibile anche assicurare una capillare penetrazione sul territorio dei contatti<sup>59</sup>.

I dati analizzati sono rappresentativi della popolazione medica oggetto e di quella italiana con FA (margine di errore campionario  $\pm 4\%$ ), distribuita sia per fasce di età (ad eccezione degli ultraottantenni) che per le 4 aree Nielsen.

Le differenze tra i sottogruppi discussi sono statisticamente significative, se non diversamente specificato.

Oltre alle due *survey*, è stato realizzato un *social media listening* (SML), dedicato all'analisi della comunicazione *online* sulla FA. Più in particolare, l'obiettivo è stato quello dell'osservazione di siti web e canali *social* per ottenere dati sulle informazioni concernenti la FA e le aree patologiche collegate più presenti e discusse sul web, ma anche l'individuazione indiretta di bisogni e necessità di pazienti, *caregiver* ed operatori sanitari relativi alla FA che utilizzano la rete.

Dal punto di vista metodologico, nel SML il processo di monitoraggio e ascolto si basa sull'utilizzo di parole chiave, in questo caso sul tema FA, che sono state identificate con il contributo del *Board* tecnico-scientifico. È stata perciò analizzata la frequenza di tali parole sulle comunicazioni *online* e le informazioni più cercate dagli utenti sul web in Italia nei mesi che vanno dall'1 Settembre 2019 al 30 gennaio 2020. Le parole chiave legate alla FA utilizzate per il monitoraggio sono riportate in appendice.

Alcune informazioni quantitative di carattere generale sono state ottenute grazie alle elaborazioni effettuabili attraverso *Google Trends*, monitorando le ricerche relative alla parola chiave principale Fibrillazione Atriale sul browser Google. Per quel che concerne l'analisi qualitativa, effettuata attraverso il SML, ai fini della raccolta e analisi dei dati è stato utilizzato uno specifico *tool* di *social media listening* (NUVI e MEDIAToolKIT).

## Risultati

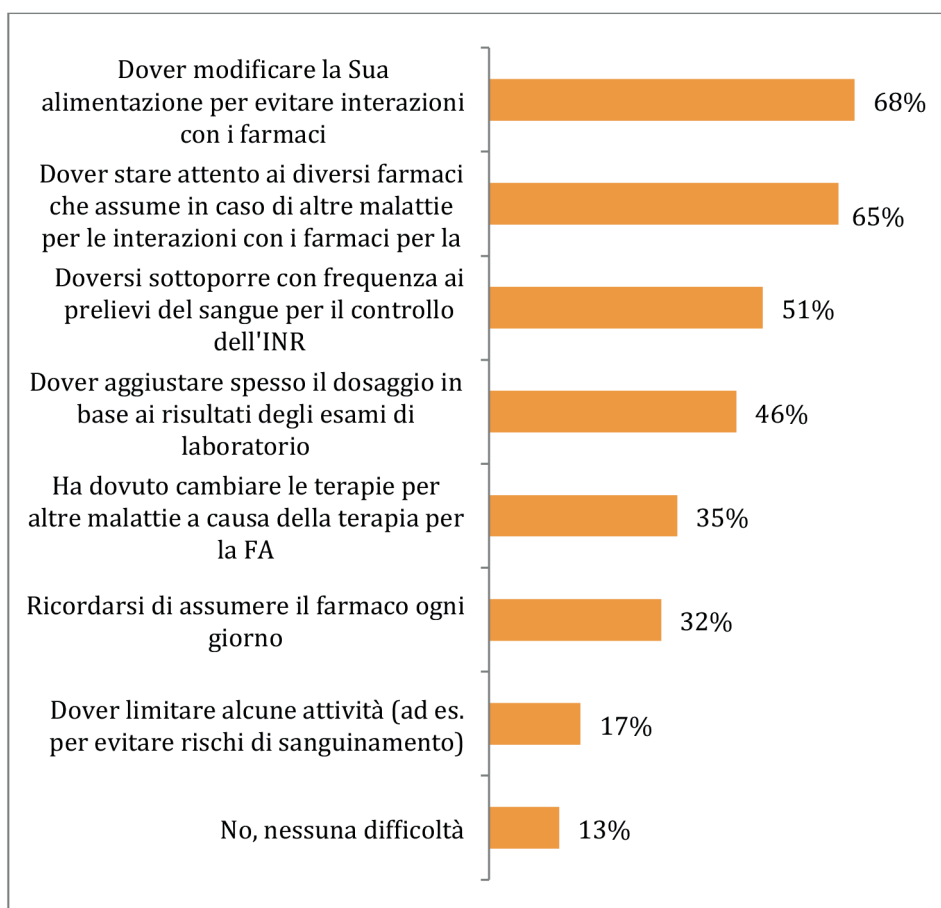
### *La survey sui pazienti*

Il campione di pazienti affetti da FA è equamente distribuito tra i due sessi, ha un'età media di 75 anni e il 53% ha frequentato fino alle scuole medie inferiori, il 39% è coniugato/a e il 43% attualmente vive con il proprio partner/coniuge. Un primo risultato emerso riguarda la rappresentazione della complessità di questa condizione patologica, espressa dalla quota significativa del campione, pari all'81% che dichiara di avere un quadro di comorbidità con la coesistenza di altre patologie croniche, tra le quali principalmente artropatie (17%), malattie cardiache (14%), osteoporosi (11%), e diabete (9%). Inoltre il 16% dichiara di avere già avuto un ictus.

Ulteriori aspetti problematici riguardano il percorso diagnostico e sono relativi alla dimensione temporale ed alla modalità di intervento:

- un periodo ancora troppo lungo, mediamente di un anno e due mesi, per arrivare alla diagnosi;
- a fronte del 41% che, in seguito agli episodi in cui ha avuto la sensazione di cuore in gola ha consultato il medico, il 21% del campione è stato indirizzato dal proprio medico ad un controllo specialistico perché ritenuto a rischio, a fronte di quasi il 40% dei casi in cui la diagnosi di FA è stata fatta in occasione di altri controlli medici legati a prevenzione o altre patologie (ad es. controlli cardiologici o ECG).

Si tratta di una complessità, certamente legata alle comorbidità oltre che alle caratteristiche specifiche della malattia, che si traduce anche nella non facile gestione quotidiana della patologia dal punto di vista terapeutico. Il campione intervistato riferisce di essere nel 92% dei casi in trattamento farmacologico, di cui la parte più rilevante, pari al 44%, assume farmaci anticoagulanti (nel 77% dei casi di tratta di DOAC). I pazienti riferiscono un vissuto caratterizzato da difficoltà nel seguire la terapia ed alcuni dati appaiono significativi in tal senso: il 68% afferma di dover modificare la sua alimentazione per evitare interazioni con i farmaci, il 65% di dover stare attento ai diversi farmaci che assume in caso di altre patologie concomitanti per evitare interazioni con i farmaci, il 35% di aver modificato la terapie per la cura di altre patologie a causa dei farmaci per la FA, il 32% ammette la difficoltà, tutta pratica ma non per questo meno importante, di doversi ricordare di assumere il farmaco ogni giorno (**Figura 1**).



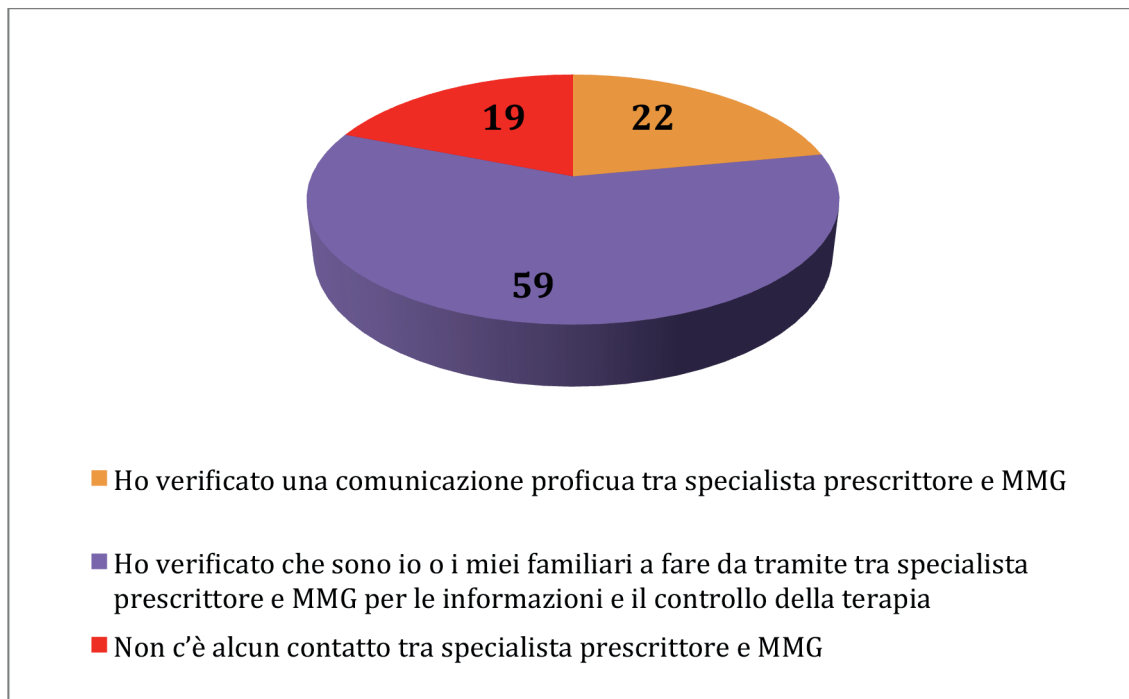
**Figura 1.** Difficoltà nel seguire la terapia anticoagulante (% di chi ha risposto Sì)

Nel complesso, il 41% del campione afferma che le prescrizioni terapeutiche e comportamentali indicate dal medico intaccano la propria qualità di vita e solo il 27% del campione non riscontra alcuna difficoltà.

Un secondo risultato emerso dalla survey attiene all'area della consapevolezza della rischiosità della FA rispetto all'occorrenza dell'ictus. Se è vero che il 68% dei pazienti sa che i farmaci che assume servono a prevenire l'ictus, è comunque pari al 32% la quota di chi non è consapevole della importanza della terapia, che pure assume, in termini di protezione dal rischio di un evento grave. Si tratta di una consapevolezza importante anche ai fini della aderenza alla terapia che evidenzia spazi di evoluzione, anche se l'84% dichiara di conoscere bene la propria malattia perché ha ottenuto spiegazioni esaurienti dal proprio medico; in questo caso il medico è rappresentato principalmente dal Cardiologo che fa diagnosi nel 64% dei casi ed è inoltre il referente della cura nell'80% dei casi.

Proprio sul tema dell'interruzione della terapia si sottolinea che il 47% degli intervistati dichiara che non gli è mai capitato di interrompere la terapia mentre, quando è avvenuto, le motivazioni più citate sono state la comparsa di effetti collaterali o anche opinioni contrastanti tra i diversi specialisti e/o tra specialista e MMG.

Sul piano dell'informazione è emersa una certa segmentazione delle fonti di informazioni: la fonte principale di informazione quando si parla di FA è il medico specialista (37%), quando si parla delle altre malattie è il MMG (29%). Il tema della informazione sulla malattia appare centrale, anche perché la capacità del paziente di autogestione della patologia si può collegare ad una appropriata percezione della malattia stessa e di conseguenza ad un modo corretto di affrontarla. Sono molto elevate (dal 90% al 98%) le percentuali di pazienti che affermano di aver avuto informazioni dal proprio medico sul versante dei benefici/rischi della terapia, sull'attenzione a determinati cibi che possono interferire sui farmaci per la FA, nonché sull'attenzione alle possibili interferenze con altri farmaci in caso di più trattamenti. Tuttavia solo il 22% dei pazienti afferma di aver verificato la presenza di una comunicazione ritenuta proficua tra lo specialista prescrittore e il MMG, mentre per il 19% non vi è alcun contatto tra queste due figure mediche che hanno in carico il paziente e nella maggioranza (59%) dei casi è il paziente stesso, o i propri familiari, ad assumere la funzione empirica di raccordo tra il MMG e lo specialista che ha prescritto il farmaco anticoagulante. Non stupisce quindi che l'83% del campione affermi che la gestione della terapia



**Figura 2.** L'esperienza dei pazienti che assumono farmaci DOAC che richiedono il PT (val.%)

sarebbe molto e/o abbastanza migliorata da una comunicazione tra MMG e specialista prescrittore (**Figura 2**).

### La survey sui medici

Il campione dei medici ha in media 33 anni di esperienza nel proprio campo ed è stato distribuito equamente tra MMG, Cardiologi, e Internisti/Geriatri. Il campione di MMG ha mediamente 1.362 pazienti, dei quali 56 in media sono affetti da FA. I Cardiologi e gli Internisti/Geriatri hanno in carico rispettivamente in media 202 e 103 pazienti con FA. Più del 40% dei pazienti con FA è over 80.

Sul piano della scelta terapeutica incidono le condizioni generali del paziente, con alcune peculiarità: per i MMG e i Cardiologi anche la valutazione del rischio emorragico influenza la scelta, mentre per gli Internisti/Geriatri è importante considerare la delicata problematica legata alle interazioni con altre terapie, nel caso frequente di comorbidità.

Sul tema centrale dello scambio di informazioni tra il MMG e lo specialista prescrittore, ai medici intervistati è stata chiesta la frequenza con cui avviene questo confronto clinico, relativamente al paziente over 65 fibrillante con comorbidità e multitrattato, su due cruciali aree relative al trattamento: la valutazione congiunta delle terapie somministrate e le possibili interazioni tra farmaci per la FA e altri trattamenti.

La risposta, trasversale al campione intervistato, evidenzia la bassa frequenza con cui questo scambio di informazioni

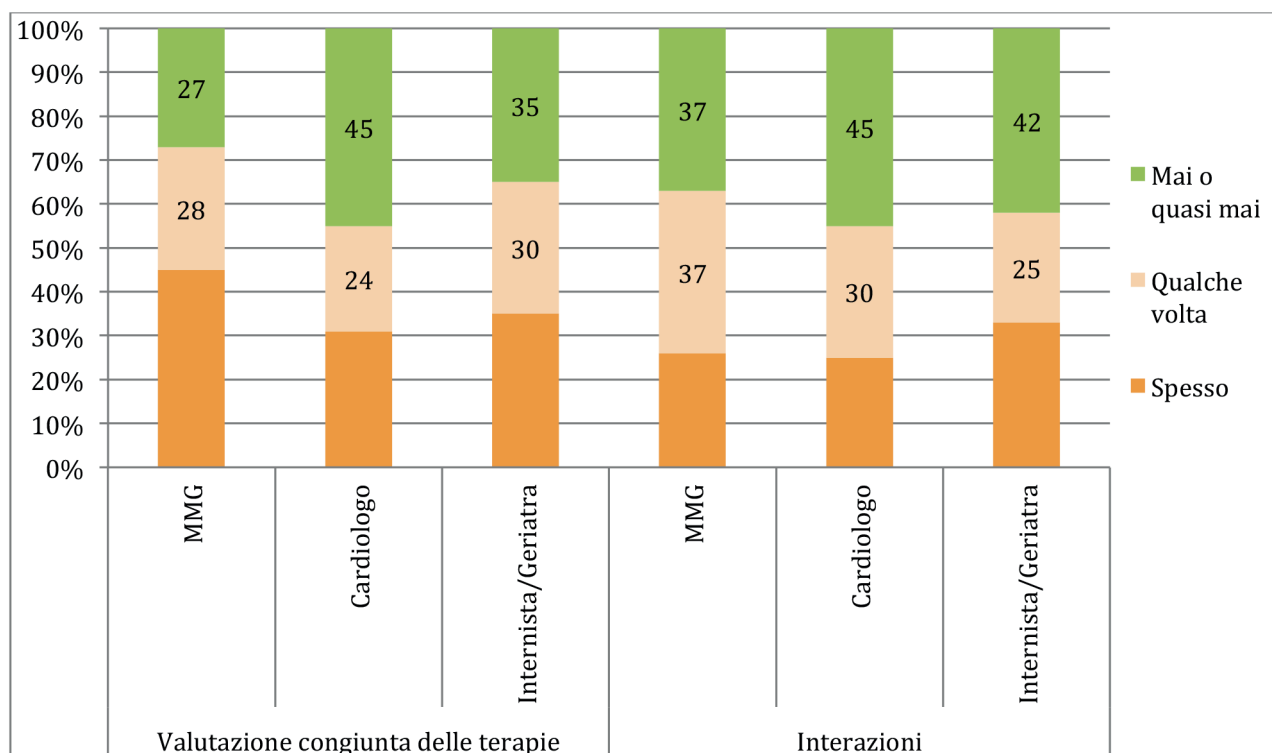
avviene tra i medici: prevalgono infatti le opzioni “Mai, quasi mai” e “Qualche volta”, rispettivamente dal 55% al 69%, per quel che concerne la valutazione congiunta delle terapie e dal 67% al 75% relativamente allo scambio sulle possibili interazioni tra farmaci (**Figura 3**).

Inoltre è emerso che, quando questo scambio di informazioni si realizza, è frutto prevalentemente dell'iniziativa personale dei medici (65% dei casi per il Geriatra/Internista, 73% per il MMG e 74% per il Cardiologo). Ciononostante, quote che superano il 50% del campione di professionisti (52% dei MMG, 54% dei Cardiologi e 60% dei Geriatri/Internisti) ritengono che il tema delle interazioni farmacologiche tra farmaci per la FA e altri trattamenti concomitanti sia di particolare rilevanza e, in quote simili (56% dei MMG, 56% dei Cardiologi e 65% dei Geriatri/Internisti), individuano in un possibile rinnovamento del PT uno strumento utile anche per monitorare questo problema.

Entrando nel merito delle interazioni farmacologiche, il campione dei medici afferma di essere a conoscenza delle diverse interazioni tra i DOAC e che quelle ritenute maggiormente problematiche siano quelle tra i DOAC e i FANS (Farmaci Antinfiammatori Non Steroidei) e tra ci DOAC e gli antiaggreganti.

I medici ritengono comunque che le nuove terapie anticoagulanti orali abbiano minori interazioni e siano, perciò, più sicure.

Per quanto riguarda l'ambito dell'accesso alle terapie, e dunque il PT nel caso del trattamento con DOAC, il 40% dei



**Figura 3.** Medici che hanno parlato con chi ha prescritto la terapia anticoagulante per una valutazione congiunta delle terapie somministrate al paziente e medici che hanno discusso con altri di eventuali problemi di interazione tra farmaci per FA e altri (val. %)

MMG ed il 36% dei Geriatri/Internisti affermano che si tratta di uno strumento importante di controllo di terapie complesse ma la quota prevalente, soprattutto tra gli specialisti (36% dei Cardiologi e 44% dei Geriatri/Internisti), ritiene che il PT sia uno strumento superato e che andrebbe migliorato per farlo diventare davvero utile. Inoltre, il campione si mostra sostanzialmente d'accordo con quanto reso, successivamente, possibile dalla Nota 97, con l'estensione della prescrizione dei DOAC anche da parte del MMG (78% dei MMG, 53% dei Cardiologi, 63% dei Geriatri/Internisti).

Un tema particolarmente importante trattato dalla survey è la comunicazione medico-paziente e i medici del campione intervistato si dichiarano in larga maggioranza molto o abbastanza soddisfatti della comunicazione con i propri pazienti (97% MMG, 98% Geriatri/Internisti, 100% Cardiologi), a indiretta conferma della rilevanza attribuita al dialogo tra medico e paziente. Tuttavia quote non irrilevanti dei campioni (43% MMG, 26% Geriatri/Internisti, 35% Cardiologi) affermano che i pazienti con FA riferiscono frequentemente informazioni non corrette ottenute da canali informali e non specialistici, o da internet. Infatti, in circa due terzi dei casi, i medici riferiscono che il paziente ritorna dal medico con informazioni ottenute da ricerche su internet, originate dall'intenzione di capire meglio quello che il medico ha detto loro e con il proposito di discutere con il medico quello che ha appreso attraverso internet. Tutto ciò mette in luce

il rischio di un corto circuito informativo e delle perduranti difficoltà informative dei pazienti, testimoniate, ad esempio, dallo scarso livello di consapevolezza, già precedentemente citato, del valore protettivo della terapia per la FA di eventi cardio-cerebrovascolari gravi come l'ictus.

#### La comunicazione online sulla FA: i risultati del Social Media Listening

Un ulteriore aspetto affrontato nell'analisi è quello della comunicazione *online* sulla FA, utile a mettere in evidenza come essa si articola relativamente a tematiche prevalenti presenti e ricercate sulla rete, canali e tipologie di offerta, modalità di erogazione e fruizione, ruolo e caratteristiche di *user* e *influencer* e qualità di informazione sul web in tema di FA.

Anche gli ultimi dati appena richiamati sul tema della comunicazione medico-paziente, emersi dall'indagine sui medici, testimoniano dell'importanza di uno studio in grado di monitorare l'uso della rete, analizzare l'enorme quantità di dati non strutturati che le ricerche di informazioni e le conversazioni sui *social* e in rete in tema di salute producono. Tutto ciò al fine di contribuire ad analizzare i bisogni informativi ed i comportamenti sanitari della quota crescente di utenti e pazienti che navigano in rete in cerca di informazioni e scambi di opinioni sulla salute.

La prima dimensione considerata è la dimensione quantitativa, relativa alla analisi della frequenza di ricerca della *query* «Fibrillazione Atriale» su Google dagli utenti in Italia nel periodo dal 26 Febbraio 2019 al 26 febbraio 2020.

Tra i diversi aspetti emerge l'attenzione nei confronti di notizie relative a novità terapeutiche (ad esempio, la maggiore frequenza di ricerca nel periodo considerato si è registrata con il picco di giovedì 9 Gennaio 2020 in concomitanza con una notizia apparsa su @ANSA\_Salute: "All'ospedale #SanPaolo di Savona è stato compiuto, nella sala di elettrofisiologia, il primo intervento di ablazione della fibrillazione atriale con l'utilizzo di #ipnosi a scopo analgesico". Alta è anche l'attenzione al tema del rischio legato alla FA, come emerge dagli altri picchi registrati con riferimento ad altre notizie apparse su stampa *online* generalista relative a possibili cause di infarto o ictus.

L'analisi delle *query* associate alla parola "Fibrillazione Atriale" più cercate su Google evidenzia, poi, il prevalere di ricerche sulle caratteristiche della malattia, laddove prevalgono quelle finalizzate all'individuazione dei sintomi ma anche alle cause ed alle terapie. Tra le ricerche in aumento, è interessante osservare il tema del rischio collegato alla FA e quello della interazione con la alimentazione. Sono presenti anche ricerche finalizzate alla gestione nella quotidianità del paziente e che cercano di dirimere i dubbi sui diversi aspetti della sintomatologia (**Figura 4**).

Si tratta evidentemente di temi sui quali è presente un bisogno informativo non sempre completamente soddisfatto, in cui traspare la necessità di conoscere meglio la malattia, talora anche dei suoi aspetti più concreti, ma che può essere anche un segnale ulteriore di un accesso non sempre tempestivo alla diagnosi, emerso anche dalla survey sui pazienti.

A fronte di questo quadro generale, l'analisi basata sullo strumento del SML ha dato luogo ad un approfondimento della dimensione qualitativa che ha considerato nel dettaglio volume e caratteristiche principali delle informazioni e degli scambi sul web sul tema della FA in un periodo di osservazione che va dal 1 Settembre 2019 al 30 Gennaio 2020.

L'analisi ha riguardato sia i siti web che i principali canali *social* (Instagram, Facebook, Twitter, Youtube). La ricerca si è focalizzata prima di tutto sul volume delle *mention*, cioè il numero di volte in cui una determinata parola chiave viene citata nei *post*, nelle discussioni, negli scambi sulla rete. Questo ha consentito di evidenziare anche le tematiche maggiormente discusse, il *sentiment* delle conversazioni ed i contenuti più performanti per l'interazione.

Nel periodo di tempo considerato le menzioni rilevate sono state 3.185, con un'articolazione che ha visto il prevalere delle *mention* sui principali *social network* (60%). Il canale che prevale è Twitter (33% delle *mention*), ma, nella valutazione del peso di Facebook, va tenuto conto del fatto che

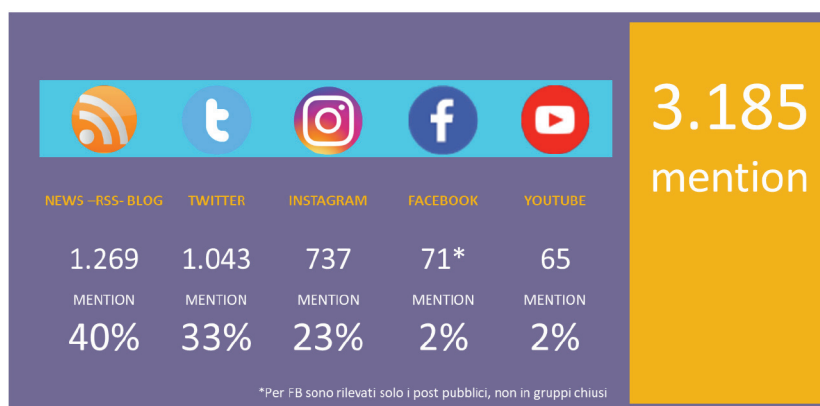
Fibrillazione atriale: (26/02/19 - 26/02/20)	
TOP ricercate* su Google	le più ricercate*
fibrillazione	100
fibrillazione atriale	86
fibrillazione sintomi	8
sintomi fibrillazione atriale	7
atrial fibrillation	7
afib	5
fibrillazione ventricolare	4
ecg	4
fibrillazione atriale ecg	4
fibrillazione atriale parossistica	4
fibrillazione atriale terapia	3
ablazione fibrillazione atriale	3
fibrillazione atriale cause	3
fibrillazione cardiaca	2
microlife afib	2
fibrillazione atriale cura	2
cardioversione	2
linee guida fibrillazione atriale	2
extrasistole	2
flutter atriale	1
af	1
atrial fibrillation guidelines	1
fibrillazioni atriali	1
fibrillazione atriale alimenti da evitare	1
fibrillazione atriale quando preoccuparsi	1

Periodo di analisi e fonte : (26/02/19 - 26/02/2020) Google Trend

In aumento	%
fibrillazione atriale quando preoccuparsi	170%
fibrillazione atriale alimenti da evitare	50%
fibrillazione atriale ecg	40%
fibrillazione atriale cause	40%
flutter atriale	40%

\* **Più cercate** - Le query di ricerca più usate. Il punteggio è in scala relativa: 100 indica la query più cercata, 50 indica una query con la metà delle ricerche rispetto alla query più cercata e così via.

**Figura 4.** L'analisi delle "query" associate alla FA (numeri indice e variazione %)



**Figura 5.** Distribuzione delle *mention* sui siti *web* e sui principali canali di comunicazione digitale

l'analisi non si è potuta svolgere sui gruppi chiusi. Un peso rilevante è rappresentato dalle ricerche sui siti di informazione, segno di un evidente legame con l'attualità. Infatti, la quota maggiore di *mention*, 1.269, riguarda siti informativi (**Figura 5**).

Tuttavia, anche in questo campo, i *social* si rivelano una fonte importante. Il post di FANPAGE su Facebook sulla *news* relativa ad un intervento sul cuore in ipnosi registra infatti il secondo valore come numero di utenti raggiunti, dopo quello apparso su "Il Sole 24 ore". In questo ultimo caso il riferimento è ad una nuova scoperta relativa ad un fattore di rischio per i coaguli di sangue, con possibili importanti risvolti terapeutici, e si tratta di un post condiviso sia su Facebook che sul *web*, che è di gran lunga quello con il *reach* più elevato (oltre 1 milione e 700 mila utenti).

Un altro importante aspetto qualitativo dell'informazione sulla FA che circola sul *web* concerne la connotazione positiva o negativa delle informazioni e degli scambi di opinioni. In questo caso è emerso che il *sentiment* attribuito alle *keywords* legate al tema FA tende ad essere nella metà dei casi positivo e in seconda battuta neutro (32%), mentre le connotazioni negative riguardano solo il 18 % delle *mention*. Inoltre, nel caso della FA, il *sentiment* positivo e neutro prevale anche nel confronto con le altre patologie considerate.

Le 3.185 *mention* relative alla FA, distinte per tipologia di canale, sono state poi classificate, distinguendo, nel periodo considerato, da una parte i soggetti più attivi e dall'altro i temi principali.

**TWITTER:** Twitter è il *social* che ha generato il maggior numero di *mention* sul totale (1.043, pari al 33%) e la categoria più attiva sull'argomento FA su questo canale è rappresentata dai cittadini, che producono il 44% dei *post* generati, seguita dalla stampa specializzata con il 15% e dalla stampa generalista con il 13%, mentre decisamente più ridotto è il contributo di altri soggetti.

Più articolata è la composizione di contenuti, in cui il tema più presente, relativo alla gestione della malattia, raggiunge

il 29%, accanto a quello simile della gestione della vita quotidiana, di nuovo con ogni probabilità con riferimento ai limiti imposti dalla malattia, dalla alimentazione ai comportamenti a rischio, che arriva al 26%. Alla terapia si riferisce il 14% delle *mention*, mentre il tema della comorbidità si ritrova nel 10%, e nel 10% si parla di ricerca e studi clinici. Va comunque ricordato che il *post* con il *reach* più alto riguarda una notizia di cronaca.

**INSTAGRAM:** per quel che riguarda le *mention* di Instagram, l'articolazione degli utenti appare maggiore. Il 28% è attribuibile ai blog, il 24% alle aziende e liberi professionisti ed il 19% alla popolazione generale. In questo caso hanno un certo peso gli *influencer* (13% del totale delle *mention*). Sotto il profilo dei contenuti sono due le tipologie prevalenti, da una parte la gestione della patologia (57%) dall'altra le comorbidità (13%). Meno rilevanti tutti gli altri temi. Non è un caso che il *post* più diffuso parli di un tema come l'impatto della alimentazione sulla vitamina K.

**FACEBOOK:** su Facebook si evidenzia una concentrazione delle *mention* per macrocategorie di utenza, con il 52% relativo alla stampa generalista ed il 29% a quella specializzata. Come ricordato, nell'analisi non sono stati considerati i profili chiusi e si è persa quindi una buona quota di informazione relativa alla popolazione generale. Si conferma tuttavia il ruolo crescente di Facebook come fonte di informazione: il *post* più significativo apparso su Facebook è infatti uno de "Il Sole 24 ore" che ha raggiunto oltre un milione di visualizzazioni.

**YOUTUBE:** completamente diverso il panorama degli utenti più attivi su Youtube, in cui le categorie con percentuali più elevate sono prima di tutto la stampa specializzata (39%) seguita dalle associazioni mediche (27%) e stampa generalista (17%) mentre i blog e i canali personali si fermano al 5% ed al 4% rispettivamente. Sono rinvenibili anche contenuti prevalenti, con il 41% delle *mention* relative alle terapie e il 27% relative ad informazioni sulle patologie e le sue caratteristiche. Il video più visualizzato, infatti, è relativo ad un processo di coagulazione,

richiamo diretto alle tematiche connesse alla patologia e al suo trattamento.

**Canale WEB:** infine, per quel che riguarda il web, prevale decisamente la funzione informativa ed il ruolo della stampa generalista (64% dei casi) a cui segue quella specializzata (22%). I temi presentano una maggiore articolazione con una distribuzione su un maggior numero di argomenti. Quelli prevalenti sono di nuovo la gestione della patologia (28%) e l'ambito della ricerca e studi clinici (20%). Il sito più visitato è della stampa generalista e riguarda una nuova scoperta sulle cause degli eventi cardiovascolari.

## Discussione

Il presente studio, attraverso i contributi iniziali del *Board Tecnico Scientifico*, i risultati delle *survey* su pazienti e medici e l'analisi della comunicazione *online* sulla FA, ha cercato di approfondire il quadro della condizione dei pazienti anziani affetti da FA, e delle loro difficoltà principali nell'affrontare la cura e la gestione quotidiana della malattia.

Emergono in generale diversi bisogni informativi e di cura inevasi, insieme a qualche carenza nelle risposte dei servizi. A tal fine, basandosi sulle analisi e le riflessioni congiunte di tutti gli *stakeholder* coinvolti nel nostro studio, sono state delineate alcune proposte di intervento per i decisori e i clinici, chiamati alla gestione concreta della malattia insieme a pazienti e *caregiver*.

Un primo elemento di discussione ha riguardato lo strumento del piano terapeutico (PT) per la prescrizione dei DOAC, che non appare del tutto adeguato alla gestione della complessità terapeutica che caratterizza i pazienti con FA, non richiamando l'attenzione necessaria al tema delle interazioni farmacologiche. È opinione condivisa, infatti, che la compilazione del PT (che pure dovrebbe essere un atto medico) costituisce in realtà un mero atto amministrativo di limitazione delle prescrizioni, e non viene percepito come uno strumento adatto a raccogliere e analizzare i dati di rilevanza terapeutica. È stato sottolineato come l'istituzione di strumenti regolatorio/amministrativi, quali sono i piani terapeutici in generale, ha infatti precisi obiettivi volti essenzialmente a verificare l'appropriatezza prescrittiva e il profilo di sicurezza: entrambi aspetti certamente cruciali nella fase di lancio di un nuovo farmaco e nei primi anni di commercializzazione.

Tali strumenti, una volta raggiunti i risultati attesi, già definiti nell'accordo tra AIFA e l'industria farmaceutica, in un tempo ragionevole (in genere due/tre anni, ma in ogni caso definito chiaramente dal contratto di prezzo e rimborsabilità) dovrebbero manifestare dinamicità ed essere espressione di una evoluzione sincrona all'acquisizione di dimestichezza prescrittiva, di conoscenza sul piano scientifico/clinico dei farmaci in questione, nonché di una capacità di adattamento alle condizioni contestualmente mutate nella popolazione, nella realtà clinica e territoriale.

Questa "plasticità" dei registri di monitoraggio e dei piani terapeutici dovrebbe prevedere una loro graduale conversio-

ne/modifica per evitare che una tematica di accesso, seppur idonea in una fase iniziale, rischi di risultare negli anni inadeguata a garantire un appropriato accesso ai farmaci, soprattutto nel caso di terapie a lungo termine. Anche guardando dall'angolazione di costo/efficacia per il servizio pubblico, questo processo consentirebbe, pur nella necessità di eventuali rinegoziazioni, di tenere conto delle nuove evidenze generate dall'utilizzo della nuova terapia nella pratica clinica. Infine, la dinamicità del sistema non deve dipendere dalle situazioni di emergenza o eccezionalità ma deve essere parte integrante dell'evoluzione di un processo condiviso e trasparente.

In tal senso sono stati esposti alcuni esempi, percorribili e proponibili anche per il PT dei DOAC, quali l'eliminazione di alcuni elementi che, col passare del tempo, sono diventati ridondanti o comunque difficili da reperire nella maggior parte dei casi. Inoltre, è opinione diffusa tra i prescrittori la necessità di semplificazione del formato del PT, da *web-based* a cartaceo, per rendere più agevole la prescrizione e dedicare più tempo alla visita medica e al colloquio col paziente. D'altra parte, è pur vero che questa ipotesi precluderebbe un utilizzo più ampio dello strumento anche nei termini di un ampliamento della sua mera funzione amministrativa, attraverso una finalità non solo di tipo clinico/scientifico ma anche pratico/analitico.

È stata quindi ampiamente discussa la possibilità che il PT possa essere modificato sia come contenuti che come modalità di utilizzo, al fine di diventare un efficace strumento di controllo dei pazienti in pluritrattamento e delle interazioni farmacologiche.

Proprio il tema delle interazioni farmacologiche è emerso poi come estremamente rilevante, e non tenuto al momento nella dovuta considerazione. Da quanto emerso dalla discussione e dalle ricerche condotte nel presente studio, si tratta di un aspetto centrale della cura dei pazienti anziani, con FA e comorbidità ma oggi semplicemente lasciato alla buona volontà dei clinici e risolto affidandosi al buon senso, come emerge nettamente dal discorso dei pazienti e degli stessi medici interpellati. Al contrario, si tratta di un aspetto che può e deve essere affrontato utilizzando strumenti, strategie e criteri ben definiti, già oggi disponibili, che permettono di verificare la possibilità di interazioni tra farmaci e garantire una presa in carico del paziente realmente attenta alla sua complessità clinica ed assistenziale.

Inoltre, i medici ritengono di essere a conoscenza delle differenze tra le diverse interazioni con altri medicinali e i DOAC, e giudicano le nuove terapie come più sicure e gravate da meno rischi di interazioni. Sarebbe utile, secondo il loro parere, inserire più informazioni sulle terapie concomitanti al momento della compilazione della scheda di eleggibilità del PT per i DOAC.

Vi è una generale convergenza sulla complessità del paziente fibrillante over 75 con patologie concomitanti, il quale richiederebbe un approccio integrato tra specialisti, basato sullo scambio di conoscenze e su un coordinamento

delle varie figure coinvolte anche al fine di ridurre la politerapia, evitare possibili interazioni e ottimizzare i risultati terapeutici. Nella pratica clinica, invece, si evidenzia uno scarso approccio multidisciplinare, e sebbene sia i medici sia i pazienti ritengano, rispettivamente, di informare e di essere informati esaurientemente sulle possibili interazioni, una delle cause di abbandono o sospensione della terapia riguarda proprio questo elemento. Nella realtà, come emerge dai dati, gli specialisti coinvolti intervengono singolarmente, focalizzando l'intervento più sul trattamento della malattia di loro competenza che sulla gestione del paziente nella sua interezza; e non è raro che le soluzioni individuate siano tra loro contrastanti, con possibili duplicazioni diagnostiche e terapeutiche, trattamenti farmacologici multipli, spesso di lunga durata e somministrati con schemi terapeutici complessi e di difficile gestione, che riducono la *compliance* da un lato e aumentano il rischio di prescrizioni inappropriate, di reazioni avverse e di interazioni farmacologiche dall'altro. Questo quadro può aumentare il rischio di *outcome* negativi, quali aumento della morbilità, aumentata frequenza e durata di ospedalizzazione, aumentato rischio di disabilità e non autosufficienza, e infine peggioramento della qualità di vita del paziente stesso.

Su questa situazione si stratificano ulteriori criticità, alcune di queste legate alla disomogeneità nelle indicazioni cliniche (linee guida e documenti di consenso focalizzati sulla singola patologia e non sulla persona), nei criteri di appropriatezza prescrittiva, nei modelli di stratificazione del rischio clinico che rendono tortuoso e ritardato il percorso diagnostico-terapeutico e impattano anche sull'aderenza ai trattamenti.

Vanno nella stessa direzione le indicazioni provenienti dalle survey con il loro contributo di riflessione proveniente dalla *real life*. In sintesi, ciò che si riscontra è che i pazienti con FA sono prevalentemente seguiti dagli specialisti Cardiologi; tuttavia, è emersa, anche dal loro punto di vista, la necessità di una maggiore comunicazione e collaborazione tra specialisti e MMG, per evitare che il paziente abbia la sensazione di essere un intermediario tra medico specialista prescrittore e MMG, senza poter contare su una presa in carico complessiva. Questa collaborazione dovrebbe avvenire sia per quanto riguarda la terapia, in modo da valutare congiuntamente i fattori principali da considerare per la sua scelta, sia per quanto riguarda la condivisione delle informazioni/comunicazioni da fornire soprattutto in presenza di comorbidità nel paziente.

Un altro punto di attenzione della survey riguarda il livello di consapevolezza della FA, ancora insoddisfacente per poter affermare una piena presa di coscienza del valore e del significato del trattamento farmacologico, soprattutto tra le persone affette da FA; questo punto di attenzione diventa ancora più importante, considerando che la FA è una patologia cronica che richiede trattamenti a lungo termine, e dun-

que una aderenza ed una persistenza appropriati, per poter proteggere dal rischio di un evento grave.

Inoltre, ciò che si riscontra è la necessità da parte del paziente di ricercare ulteriori informazioni attraverso altri canali per comprendere meglio le indicazioni fornite dal medico. Tali risultati dovrebbero essere uno spunto di riflessione per valutare i *gap* esistenti e le future azioni per colmarli.

Risultati simili sono emersi da uno studio italiano, curato sempre dalla Dott.ssa Vaccaro, effettuato nel 2011, sulla conoscenza in Italia della FA a livello dei cittadini, dei pazienti e dei MMG<sup>60</sup>. Le similitudini tra le due survey attengono principalmente ai bassi livelli di conoscenza/informazione sulla FA, alla insufficiente consapevolezza delle sue complicanze tra i soggetti affetti da FA e una tendenza, con ampi margini di miglioramento, a riconoscere la terapia con anti-coagulanti orali, raccomandata per la FA, per la prevenzione dell'ictus. Queste analogie tra le due survey, nonostante i quasi dieci anni di differenza nella loro rilevazione, testimoniano la necessità di tenere alto il livello di attenzione sulla FA e l'opportunità di mettere in campo tutte le strategie per aumentare il livello di informazione e conoscenza sull'argomento. In tal senso l'Osservatorio vuole essere un ulteriore stimolo verso il "riconoscimento" della FA come patologia cronica con un alto carico di conseguenze e perciò degna di attenzioni ed azioni correttive.

Il tema dei bisogni informativi inevasi ritorna prepotentemente anche nell'analisi effettuata sulla comunicazione *online*. Seppure con le specificità legate ai diversi canali, prevalgono, infatti, *mention* e *post* su fonti di informazione. Non solo il 40% di essi sono relativi al web, ma anche nella parte *social* le fonti rappresentate da stampa specializzata e generalista sono le più presenti.

Interessante è poi l'analisi degli argomenti più ricorrenti, da cui è possibile desumere anche gli aspetti su cui si concentrano dubbi e necessità informative: in primo luogo, e in modo abbastanza trasversale ritroviamo le tematiche che hanno a che fare con la gestione della malattia, con riferimento anche ai limiti che essa impone, dalla alimentazione ai comportamenti a rischio, a cui fanno seguito gli aspetti più specificamente attinenti alle terapie. Anche il tema delle comorbidità rappresenta un tema ricorrente, mentre con maggiori differenze legate al canale, si ritrovano di frequente anche ricerche su aspetti che descrivono le caratteristiche della malattia e la sua sintomatologia.

Globalmente il *social media listening* conferma la centralità del tema dell'informazione; i dubbi, le difficoltà, la scarsa consapevolezza di alcune caratteristiche essenziali della patologia, emerse sia dalle *query* che nei *post*, documentano una carenza informativa che può essere determinante nel generare un impatto sulla percezione del rischio, sulla *compliance* ed anche sulla capacità di gestione quotidiana della malattia, già di per sé oggettivamente complessa. È dunque molto evidente la necessità di maggiore informazione e formazione per i pazienti e i *caregiver*.



Per questo studio sono stati identificati due limiti che vengono riportati di seguito:

- nella survey dei medici la numerosità campionaria, relativa alle singole categorie di medici, non risulta particolarmente elevata;
- In relazione al SML va evidenziato che sul canale Facebook sono rilevabili soltanto i profili pubblici e non i gruppi chiusi.

Dall'insieme di queste considerazioni, e tenuto conto anche dell'impatto e degli aggiornamenti in ambito sanitario correlati all'emergenza COVID-19, sono emerse quindi alcune specifiche proposte di intervento.

La prima risiede in una innovazione (anche) di tipo culturale riguardo la formazione in medicina e la già citata necessità di esportare l'approccio multidimensionale della geriatria alla presa in carico di questi pazienti anche da parte di altri professionisti sanitari. Ad esempio, sul piano della valutazione multidimensionale esiste una sorta di *minimum data set* che consente uno *screening* delle attività di base del paziente che può essere trasversalmente utilizzato, in modo da procedere secondo scienza e coscienza anche di fronte a situazioni complesse. Il concetto di fondo dal punto di vista scientifico potrebbe dunque essere quello di esportare la "mentalità" geriatrica ai diversi specialisti coinvolti nella cura del paziente, al fine di acquisire, ad esempio, consapevolezza delle differenze tra paziente fragile e paziente complesso e, più in generale, della complessità ed interazione tra i diversi approcci di cura. Considerando il numero relativamente ridotto di Geriatri sul territorio, si potrebbe immaginare il rimando al Geriatra dei casi più complessi, designandoli al contempo ad una attività di formazione indirizzata agli altri specialisti chiamati ad intervenire su un primo livello di competenza comune. Sul piano più squisitamente scientifico, sarebbe appropriato uno studio di comparazione tra i diversi criteri che guidano l'appropriatezza prescrittiva nel paziente geriatrico (criteri *Beers*, *Stop*, *FORTA*).

Una seconda proposta concerne lo sviluppo in chiave di *empowerment* dell'informazione e della formazione dei pazienti, veri protagonisti della gestione quotidiana della loro malattia, che hanno bisogno di essere indirizzati sui comportamenti più corretti ed efficaci per affrontarla. È il tema del *self management*, spesso con un ruolo chiave giocato dal *caregiver* dal momento che si tratta più spesso di pazienti con età e livello di complicazione particolarmente rilevanti. È importante individuare e curare anche la figura del *caregiver*, al fine di organizzare il *mentoring* del percorso, e dare indicazioni su chi e come deve dirimere situazioni contrastanti quando ci si trova di fronte a specialisti e approcci con indicazioni non sempre concordanti.

Un terzo ambito di intervento immediato, sempre relativo alla quotidianità di gestione del paziente, richiede di affiancare al tema pur rilevante della possibilità di estensione della rimborsabilità e della prescrivibilità dei farmaci, alcuni aspetti più concreti legati all'utilizzo delle terapie; si tratta

cioè di individuare chiaramente chi è il referente clinico che governa questo processo e ha l'ultima parola sulle criticità da gestire.

Una quarta linea di azione è rivolta, più in generale, al miglioramento della comunicazione medico/paziente, dell'informazione rivolta alla popolazione, della informazione/formazione del paziente e del *caregiver*, al fine di determinare un incremento di consapevolezza di tutti i soggetti coinvolti anche rispetto alla complessità clinica e assistenziale che si deve affrontare nella presa in carico di questi pazienti. Possono essere efficaci in tal senso anche alcuni strumenti tecnologici: sono a disposizione ad esempio molte applicazioni che vanno dal monitoraggio multiparametrico, alla biosensoristica, al *recall* per aderenza alle terapie, anche se non tutte hanno una validità scientifica dimostrata. Sul fronte delle interazioni, al di là di strumenti organizzativi atti a migliorare la comunicazione tra specialisti e MMG, è stata indicata anche la possibilità di utilizzo di strumenti informatici per valutare nel dettaglio le interazioni farmacologiche, ad esempio fornendo degli *alert* per le possibili interazioni con la terapia anticoagulante.

La quinta proposta di intervento scaturita dal lavoro di ricerca attiene al ruolo del PT, sul quale sono già stati richiamati diversi punti di vista. Va considerato, come già in più punti è stato ricordato, che AIFA per far fronte all'emergenza COVID 19, ed anche accogliendo proposte già precedentemente fatte da diverse fonti, ha stabilito, con la Determina del 12 giugno 2020, l'adozione della Nota 97 relativa alla prescrivibilità dei DOAC ai pazienti con FA (GU n. 152 del 17-6-2020) da parte del MMG. Gli effetti reali di questa Nota 97 dovranno necessariamente passare al vaglio di una analisi e valutazione accurate sull'impatto prescrittivo dei DOAC. In ogni caso, proprio il PT è stato indicato come uno strumento già in uso che potrebbe essere utile per gestire sia la problematica delle interazioni tra anticoagulanti e altri medicinali che gli aspetti di comunicazione tra specialisti e gestione condivisa della malattia. Tutti gli *stakeholder* coinvolti nel nostro studio hanno infatti sottolineato che il PT relativo al trattamento con DOAC sia attualmente carente di una attenzione concreta al tema delle interazioni farmacologiche, tema che invece è riconosciuto come elemento importante nel trattamento dei pazienti affetti da FA in generale, ma diventa addirittura strategico nel trattamento dei pazienti anziani fibrillanti con comorbidità e pluritrattati. Altrettanta unanime condivisione è emersa infatti sulla necessità di lavorare celermente sul punto delle interazioni farmacologiche, proprio apportando nel PT elementi correttivi dal punto di vista della valutazione ed integrativi dal punto di vista del processo decisionale da parte dei clinici, con l'obiettivo non solo di colmare un sostanziale *gap* ma anche di rendere il PT uno strumento davvero utile alla cura del paziente anziano fibrillante in senso globale.

Inoltre, sul solco di quanto rilevato in ambito sanitario in conseguenza della fase emergenziale circa l'utilità di un maggiore sviluppo della telemedicina, potrebbe essere ipo-

tizzato un PDTA per la televisita dei pazienti con FA in trattamento con DOAC che contempli la necessità di tener conto delle interazioni farmacologiche in soggetti con comorbidità e dunque pluritrattati.

A latere si è fatto riferimento anche alla possibilità di intervenire sui registri di monitoraggio AIFA per renderli utili ai fini del *follow up*. Ed in linea con questo punto di attenzione emerso nel corso del nostro studio, si inserisce il significativo aggiornamento inerente i dati dei registri dei farmaci sottoposti a monitoraggio, in base al quale AIFA apre alla condivisione dei suddetti dati, sintetizzati in report tecnico-scientifici per singolo farmaco e indicazione terapeutica, con tutti gli *stakeholder* coinvolti dai medici prescrittori, ai farmacisti, alle Regioni, alle aziende farmaceutiche. In questo quadro, AIFA ha inteso non solo restituire informazioni rilevanti tratte dall'analisi dei dati dei registri, aggregate a livello nazionale e regionale su caratteristiche demografiche dei pazienti, caratteristiche dei trattamenti e loro efficacia, dati di mobilità regionale ecc., ma apre anche a possibili futuri scenari per l'analisi integrata dei dati.

L'obiettivo finale, condiviso da tutti gli *stakeholder*, rimane quello di dar luogo ad interventi concreti sul tema "FA nel grande anziano" considerando la prospettiva clinico-terapeutica, quella del paziente e quella del servizio sanitario, che insieme vanno dall'attività regolatoria del farmaco alla gestione concreta e quotidiana del paziente. Tutto questo mantenendo l'attenzione alla cura e al sostegno al singolo paziente, che rimane sempre un valore imprescindibile del nostro sistema di cura, puntando a garantire una presa in carico realmente attenta alla sua complessità clinica ed assistenziale ed una risposta efficace, efficiente e di qualità a bisogni assistenziali complessi che riguardano una condizione patologica già diffusamente presente e in crescita nella nostra società.

## Finanziamento

Questo studio è stato realizzato con il contributo incondizionato di Daiichi Sankyo.

## Conflitto di interesse

Gli Autori dichiarano di non avere conflitti di interesse relativi allo studio

## Bibliografia

- Sumeet SC et al. Worldwide epidemiology of atrial fibrillation: a Global Burden of Disease 2010 Study. *Circulation* 2014; 129 (8): 837-47.
- Inzitari D et al. Progetto FAI La Fibrillazione Atriale in Italia, 2017;1-21.
- World Health Organization. The atlas of heart disease and stroke, 2004.
- Shang\_Hung C et al. Association between use of Non-Vitamin K oral anticoagulants with and without concurrent medications and risks of major bleeding in nonvalvular atrial fibrillation. *JAMA* 2017; 318 (13):1250-1259.
- Gallagher AM et al. Risks of stroke and mortality associated with suboptimal anticoagulation in atrial fibrillation patients. *Thromb Haemost* 2011;106:968-977.
- Laudani E et al. Cronicità e fragilità. *Bollettino epidemiologico* 2017;62-65.
- January CT et al. 2019 AHA/ACC/HRS focused update of the 2014 AHA/ACC/HRS guideline for the management of patients with atrial fibrillation: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association task force on clinical practice guidelines and the Heart Rhythm Society in collaboration with the Society of Thoracic Surgeons. *Circulation*. 2019;140(2):e125-e151.
- Ministero della Salute. Piano Nazionale della Cronicità 2016;1-149.
- Osservatorio Ictus Italia: Rapporto 2018 sull'Ictus in Italia;1-56.
- Ministero della Salute. La situazione sanitaria del Paese. Il paziente complesso 2017; 2.16:133-138.
- Gobbens RJJ et al. Determinants of frailty, *J Am Med Dir Assoc* 2010;11 (5):356-64.
- De Vries NM et al. Outcome instruments to measure frailty: a systematic review. *Ageing Res Rev* 2011;10 (1):104-14.
- Catapano AL et al. Il paziente anziano complesso. *Giornale Italiano di Farmacoconomia e Farmacoutilizzazione* 2014;6(3)1-175.
- Go AS et al. Prevalence of diagnosed atrial fibrillation in adults. *JAMA* 2001;285(18): 2370-2375.
- Zoni-Berisso M et al. Epidemiology of atrial fibrillation: european perspective. *Clin. Epidemiol* 2014;6:213-220.
- Tangianu. et al. Co-morbilità, multi-morbilità, associazioni di malattie e complessità in medicina interna. *Quaderni dell'Italian Journal of Medicine* 2019;7(8):1-6.
- Kirchhof P et al. 2016 ESC guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *European Heart Journal* 2016;37(38):2893-2962.
- Lip GYH et al. Redefining 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(2):263-72.
- Mason PK et al. Impact of the CHA2DS2\_VASc score on anticoagulation recommendations for atrial fibrillation. *Am J Med*. 2012;125(6):603.e1-6.
- Patti G et al. Thromboembolic risk, bleeding outcomes and effect of different antithrombotic strategies in very elderly patients with atrial fibrillation: a sub-analysis from the PREFER in AF (*P*REvention o *F*Thromboembolic events- *E*uropean *R*egistry in *A*trial *F*ibrillation). *J. Am. Heart Assoc.* 2017;6 (7):e005657.
- Ezekowitz MD et al. Initiating and maintaining patients on warfarin anticoagulation: the importance of monitoring. *J of Cardiovascular Pharmacology and Therapeutics* 1999;4(1):3-8.
- Van Walraven C et al. Effect of age on stroke prevention therapy in patients with atrial fibrillation. *Stroke* 2009;40 (4) 1410-1416.
- Kato ET et al. Efficacy and Safety of Edoxaban in Elderly Patients With Atrial Fibrillation in the ENGAGE AF-TIMI 48 Trial. *J Am Heart Assoc.* 2016;5(5): e003432.
- Mant J 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, BAFTA): a randomized controlled trial. *Lancet* 2007;370 (9586):493-503.
- Khan F et al. Direct oral anticoagulant use and the incidence of bleeding in the very elderly with atrial fibrillation. *J Thromb Thrombolysis*. 2016;42(4):573-8.
- Graham DJ et al. Cardiovascular, bleeding, and mortality risks in elderly Medicare patients treated with dabigatran or warfarin for nonvascular atrial fibrillation. *Circulation* 2015;131 (2):157-164.
- De Caterina R et al. Characteristics of patients initiated on edoxaban in Europe: baseline data from edoxaban treatment in rou-

- tine clinical practice for patients with atrial fibrillation (AF) in Europe (ETNA-AF-Europe). *BMC Cardiovasc Disord.* 2019;19(1):165.
28. Riva L et al. ETNA-AF Study: Italian baseline data and comparison with the European population in atrial fibrillation patients treated with edoxaban. *G Ital Cardiol (Rome)* 2020;21(2):141-151.
  29. Malik AH et al. Meta-Analysis of Direct-Acting Oral Anticoagulants Compared With Warfarin in Patients >75 Years of Age. *Am J Cardiol.* 2019; 23(12):2051-2057.
  30. Perera V et al. The impact of frailty on the utilisation of anti-thrombotic therapy in older patients with atrial fibrillation. *Age and Ageing* 2009;38(2):156-162.
  31. Yao X et al. Non vitamin K antagonist oral anticoagulant dosing in patients with atrial fibrillation and renal dysfunction. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2017;69 (23): 2779-2790.
  32. Stowe Inui T et al. Mortality after ground-level fall in the elderly patient taking oral anticoagulation for atrial fibrillation/flutter: a long-term analysis of risk versus benefit. *J Trauma Acute Care Surg.* 2014;76 (3):642-649.
  33. Sharma M et al. Efficacy and harms of direct oral anticoagulants in the elderly for stroke prevention in atrial fibrillation and secondary prevention of venous thromboembolism: systematic review and meta-analysis. *Circulation* 2015;132 (3)194-204.
  34. Sardar P et al. New oral anticoagulants in elderly adults: evidence from a meta-analysis of randomized trials. *J. Am. Geriatr. Soc.* 2014;62(5)857-864.
  35. Mendell J et al. Drug-drug interaction studies of cardiovascular drugs involving P-glycoprotein, an efflux transporter, on the pharmacokinetics of edoxaban, an oral factor Xa inhibitor. *Am. J. Cardiovasc. Drugs* 2013;13(5):331-342.
  36. De Caterina et al. Edoxaban in atrial fibrillation and venous thromboembolism-ten key questions and answers: a practical guide. *Adv Ther* 2017 ;34(3):620-637.
  37. Steffel J. et al. 2021 European Heart Rhythm Association practical guide on the use of non-vitamin K antagonist oral anticoagulant in patients with atrial fibrillation. *EP Europace*, 2021; euab065.
  38. Van Blijderveen JC et al. Overanticoagulation is associated with renal function decline. *J Nephrol.* 2013; 26(4):691-8.
  39. Bohm J M et al. Changes in renal function in patients with atrial fibrillation: an analysis from the RE-LY trial. *J Am Coll Cardiol.* 2015;65(23):2481-93.
  40. Rezaieyazdi Z et al. Reduced bone density in patients on long-term warfarin. *Int J Rheum Dis.* 2009;12(2):130-5.
  41. Antonelli Incalzi R et al. Chronic renal failure: a neglected comorbidity of COPD. *Chest.* 2010; 137(4):831-7.
  42. Forman DE et al. Multimorbidity in older adults with cardiovascular disease. *J Am Coll Cardiol* 2018;71(19):2149-61.
  43. Antonelli Incalzi R et al. EDRA. Manuale di Geriatria 2019.
  44. American Geriatric Society Beer Criteria Update Expert Panel. American Geriatric Society 2019 updated AGS Beers Criteria for potentially inappropriate medication use in older adults. *J Am Geriatr Soc.* 2019;67(4):674-694.
  45. Pazan F et al. The EURO-FORTA (Fit FOR The Aged) list: international consensus validation of a clinical tool for improved drug treatment in older people. *Drugs Aging* 2018;35(1):61-71.
  46. Pilotto L et al. Verso una definizione clinica della fragilità: utilità dell'approccio multidimensionale. *Giornale di Gerontologia* 2011;59(3):125-129.
  47. Connolly SJ et al. *N Engl J Med.* Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. 2009;361(27):2673-4.
  48. Granger CB et al. *N Engl J Med.* Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. 2011;365(11):981-92.
  49. Patel MR et al. *N Engl J Med.* Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. 2011;365(10):883-91.
  50. Giugliano RP et al. *N Engl J Med.* Edoxaban versus Warfarin in patients with atrial fibrillation. 2013;369(22):2093-104.
  51. Kimachi M et al. Direct oral anticoagulants versus warfarin for preventing stroke and systemic embolic events among atrial fibrillation patients with chronic kidney disease. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2017;11(11):CD011373.
  52. Almutairi AR et al. Effectiveness and Safety of Non-vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants for Atrial Fibrillation and Venous Thromboembolism: A Systematic Review and Meta-analyses. *Clin Ther.* 2017;39(7):1456-1478.e36.
  53. Debasish B et al. Impact of vitamin D on cardiac structure and function in chronic kidney disease patients with hypovitaminosis D: a randomized controlled trial and meta-analysis. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother* 2019; doi:10.1093/ehjcvp/pvz080.
  54. Andreotti F et al. Prevalenza della fibrillazione atriale, eleggibilità al trattamento e consumo di anticoagulanti orali nelle Aziende Sanitarie italiane: impatto dei nuovi anticoagulanti. *G Ital Cardiol* 2017; 18 (3):230-238.
  55. Spandonaro F et al. CREA Sanità. Una misura di Performance dei SSR. Quinta Edizione 2017. 1-184.
  56. <https://www.aifa.gov.it/en/registri-farmaci-sottoposti-a-monitoraggio>
  57. Olimpieri PP et al *Int J Card Hearth Vasc.* Non-vitamin K antagonist oral anticoagulation agents in patients with atrial fibrillation: Insights from Italian monitoring registries. 2020;26:100465.
  58. Nievo M . La personalizzazione nella ricerca quantitativa. Franco Angeli Editore 2008:1-160.
  59. Peyrot M et al. Psychosocial problems and barriers to improved diabetes management; results of the cross-national diabetes attitudes, wishes and needs (DAWN) study. *Diabet Med.* 2005;22(10):1379-85.
  60. Gensini G F et al. Indagine Censis sulla conoscenza in Italia della fibrillazione atriale a livello dei cittadini, dei medici di medicina generale e dei pazienti. *Giornale Italiano di Cardiologia* 2014;15(1): 37-43.

## Appendice

**KEYWORDS:** FIBRILLAZIONE ATRIALE AND/OR: FA, Interazioni farmaci, Cardiovascolare, ICTUS, ALICE, ALT onlus, STOPFA, Club dei cuori capricciosi, Palpitazioni, Affanno, Debolezza, Emboli, Coaguli, Anticoagulante, Modulo tao, Ritiro modulo tao, Emorragie, Trombosi, Fibrillazione atriale parossistica, Fibrillazione atriale permanente, Fibrillazione atriale silente, FA parossistica, FA permanente, FA silente, Fibrillazione atriale e SSR, Fibrillazione atriale carbamazepina, Fibrillazione atriale barbiturici, Sportello cuore, Anticoagulazione, #alt, #chyp, #checkyourpulse, #atrialfibrillation, #giornatanazioneatrombosi, #stroke, #ictus, #heart, #rhythm, #FA, #fibrillazioneatriale, #interazioni, #safety, #worldstrokeday, #facciamocisentire, Dabigatran, Warfarin, Amiodarone, NOA, Noac, Doac, Aspirina, Lixyana, Pradaxa, Eliquis, Xarelto, Vitamina K, Fattore Xa, ACS, VTE, TEV, Tromboembolismo venoso, Trombosi, Rivaroxaban, Apixaban, Edoxaban, *Betrixaban*, *Otamixaban*, *Cordarone*, *Antidoto*, CHADS2, CHA2DS2-VASc, ATRIA score, AVK, Sintrom, Coumadin, Inibitore diretto della trombina, Inibitore diretta del fattore Xa, HAS-BLED, hs-cTN, GDF-15, IL-6, NT-proBNP.