

PROVINCIA AUTONOMA DI BOLZANO

**SCUOLA PROVINCIALE SUPERIORE DI SANITÀ
CLAUDIANA**

**Istituto di Medicina Generale
Corso di Formazione Specifica in Medicina Generale Triennio 2018/2021**

**MMG in Alto Adige e Nota AIFA 97:
Quali risultati dopo un anno?**

**Medico in Formazione
Dr.ssa Olga Messina**

**Tutor
Dr.ssa Cristina Pizzini**

INDICE

-Abstract in lingua italiana.....	2
-Abstract auf deutsche Sprache.....	3
-Acronimi utilizzati.....	4
-La Nota AIFA 97.....	5
1. Sintesi della Nota AIFA 97.....	8
2. Obiettivi dello studio.....	13
3. Materiali e Metodi.....	13
4. Risultati.....	14
5. Discussione e Conclusioni.....	16
6. Bibliografia.....	17

Ringraziamenti

Abstract in Lingua Italiana

SCENARIO: La gestione del paziente cronico costituisce, ad oggi, una delle più grandi sfide del sistema sanitario. La cronicità comporta un notevole impegno in termini di risorse e rappresenta un fenomeno in costante crescita per via dell'aumento dell'aspettativa di vita e dell'età media. Più del 55% dei pazienti con malattie croniche ha come primo interlocutore il medico di medicina generale, che si identifica come uno degli attori fondamentali per la presa in carico del paziente cronico, in particolare per la prevenzione, diagnosi precoce e deospedalizzazione. Il mmg ha il compito di indirizzare il paziente verso un percorso personalizzato in funzione della complessità della situazione. Tale approccio deve fare i conti però con una serie di problematiche che gravano sul sistema sanitario, tra cui, per esempio, i tempi di attesa per accedere alle prestazioni e i limiti alla prescrittibilità di terapie. La gestione terapeutica di molte patologie croniche, come le cardiovascolari, metaboliche e respiratorie, si basa su farmaci sottoposti ai Piani Terapeutici AIFA. È proprio nell'accesso al farmaco che si evidenzia una criticità: apparentemente il paziente è al centro del processo assistenziale, in realtà non esiste un percorso definito e integrato, ma è il paziente stesso che si deve spostare in un lungo percorso per arrivare al ritiro del farmaco. Inoltre, il confrontarsi con l'esperienza della pandemia COVID 19 ha fatto emergere i limiti dell'attuale paradigma assistenziale del paziente cronico, troppo incentrato su una prospettiva specialistica e/o ospedaliera, da qui la prospettiva della gestione del territorio come chiave di svolta dell'assistenza sanitaria. In questa ottica è di grande interesse la Determina AIFA emanata il 17 giugno 2020, in cui tramite la Nota 97 la Medicina Generale viene coinvolta nella prescrizione dei NAO (Apixaban, Dabigatran, Edoxaban, Rivaroxaban). Tali farmaci, insieme agli antagonisti della Vitamina K (AVK: Warfarin e acenocumarolo), costituiscono gli strumenti per la cura di pazienti affetti da Fibrillazione Atriale Non Valvolare (FANV). L'AIFA ha definito tutto in una nuova Nota, la 97 appunto, dove si propone una scheda che delinea il percorso di prescrittibilità del MMG. Inoltre, la Nota 97 non solo disciplina l'uso dei farmaci ma supporta il prescrittore nel percorso clinico della terapia.

OBIETTIVI: gli obiettivi primari riguardano la percentuale dei Medici di Medicina Generale dell'Alto Adige che hanno utilizzato la Nota AIFA 97 e tra questi, quanti l'hanno utilizzata come prima prescrizione e quanti come follow up. I MMG in Alto Adige hanno usufruito degli allegati della Nota AIFA, che contiene le schede per la valutazione/prescrizione del rischio tromboembolico e emorragico e l'algoritmo decisionale per la scelta del farmaco e del dosaggio? Mentre gli obiettivi secondari si focalizzano sul conoscere se la Nota AIFA ha cambiato il lavoro dei MMG in Alto Adige, se si sentono più oberati dalla burocrazia e se è incrementato il numero di prescrizioni dei NAO.

METODI: questionario online anonimo composto da 9 domande a risposta multipla, inviato tramite Google Moduli agli indirizzi email dei Medici di Medicina Generale operanti in Alto Adige. Gli indirizzi email sono stati forniti dalla segreteria dell'Istituto di Medicina Generale della Scuola Provinciale Superiore della Sanità Claudiana di Bolzano.

TIPO DI STUDIO: trasversale osservazionale.

Abstract auf Deutsche Sprache

HINTERGRUND: Das Management chronischer Patienten ist eine der größten Herausforderungen, denen sich das Gesundheitssystem heute stellen muss. Die Chronizität beansprucht einen beträchtlichen Einsatz von Ressourcen und ist ein ständig wachsendes Phänomen, da die Lebenserwartung und das Durchschnittsalter steigen. Mehr als 55 % der Patienten mit chronischen Krankheiten haben als erste Anlaufstelle den Hausarzt, der sich als einer der wichtigsten Akteure bei der Betreuung chronisch Kranker erweist, insbesondere im Hinblick auf Prävention, Frühdiagnose und Hospitalisierung. Der Allgemeinmediziner hat die Aufgabe, den Patienten je nach Komplexität der Situation auf einen personalisierten Weg zu führen. Dieser Ansatz hat jedoch mit einer Reihe von Problemen zu kämpfen, die das Gesundheitssystem belasten, wie z.B. Wartezeiten für den Zugang zu Leistungen und Einschränkungen bei der Verordnungsfähigkeit von Therapien. Die therapeutische Behandlung zahlreicher chronischer Erkrankungen, wie Herz-Kreislauf-, Stoffwechsel- und Atemwegserkrankungen, basiert auf Arzneimitteln, die den AIFA-Therapieplänen unterliegen. Die Konfrontation mit den Erfahrungen der Pandemie COVID 19 hat zudem die Grenzen des derzeitigen Paradigmas der Versorgung chronisch Kranker aufgezeigt, das zu sehr auf die Perspektive von Fachärzten und/oder Krankenhäusern ausgerichtet ist, so dass die Perspektive des territorialen Managements einen Wendepunkt in der Gesundheitsversorgung darstellt. In diesem Zusammenhang ist die AIFA-Bestimmung vom 17. Juni 2020 von großem Interesse, in der die Allgemeinmedizin durch die Anmerkung 97 an der Verschreibung von NAOs (Apixaban, Dabigatran, Edoxaban, Rivaroxaban) beteiligt ist. Diese Medikamente sind zusammen mit den Vitamin-K-Antagonisten (AVK: Warfarin und Acenocoumarol) die Mittel zur Behandlung von Patienten mit nichtvalvulärem Vorhofflimmern (NFI). Die AIFA hat alles in der Anmerkung 97 definiert, die ein Formular vorschlägt, das den Verschreibungspfad für Hausärzte beschreibt. Darüber hinaus regelt die Anmerkung 97 nicht nur die Anwendung von Arzneimitteln, sondern unterstützt den Verordner auch bei der klinischen Therapie.

ZIELE: Die Hauptziele betreffen den Prozentsatz der Allgemeinmediziner in Südtirol, die die AIFA-Note 97 verwendet haben, und unter diesen, wie viele sie als Erstverschreibung und wie viele als Folgeverschreibung verwendet haben. Haben die Hausärzte in Südtirol die Anhänge der AIFA-Notiz verwendet, die die Karten für die Bewertung/Verschreibung des thromboembolischen und hämorrhagischen Risikos und den Entscheidungsalgorithmus für die Wahl des Medikaments und der Dosierung enthält? Die sekundären Ziele konzentrieren sich auf die Frage, ob die AIFA-Note die Arbeit der Hausärzte in Südtirol verändert hat, ob sie sich durch die Bürokratie stärker belastet fühlen und ob sich die Zahl der NAO-Verordnungen erhöht hat.

METHODEN: Anonymer Online-Fragebogen, bestehend aus 9 Multiple-Choice-Fragen, der über Google Forms an die E-Mail-Adressen der in Südtirol tätigen Allgemeinmediziner geschickt wurde. Die E-Mail-Adressen wurden vom Sekretariat des Instituts für Allgemeinmedizin der Gesundheitsschule der Provinz Claudiana in Bozen zur Verfügung gestellt.

ART DER STUDIE: Beobachtungsstudie mit Querschnittscharakter.

ACRONIMI UTILIZZATI

AVK = antagonisti della vitamina K (warfarin, acenocumarolo)

DOAC = anticoagulanti orali ad azione diretta (dabigatran, rivaroxaban, apixaban, edoxaban)

EBPM = eparine a basso peso molecolare

FANV = fibrillazione atriale non valvolare

FA = fibrillazione atriale

INR = international normalized ratio (rapporto internazionale normalizzato)

MMG = Medici di Medicina Generale

PT = Piano Terapeutico

TAO = terapia anticoagulante orale

TVP/EP = trombosi venosa profonda/embolia polmonare

VFG = velocità di filtrazione glomerulare

SSN = sistema sanitario nazionale

NOTA AIFA 97 per la prescrizione della terapia anticoagulante orale nei pazienti con Fibrillazione atriale non valvolare (FANV)

La prescrizione della terapia anticoagulante orale è a carico del SSN limitatamente alla FANV e al rispetto del percorso decisionale illustrato ai punti A, B, C, D. La prescrizione dovrà essere accompagnata dalla compilazione della scheda di valutazione prescrizione e follow-up di cui all'allegato 1 da parte dello specialista o del Medico di Medicina Generale. Una copia della scheda dovrà essere conservata dal prescrittore e una consegnata al paziente, in previsione del successivo aggiornamento periodico in occasione del follow-up. Il regime di fornitura delle altre indicazioni di AVK e NAO/NOAC rimane invariato.

Farmaci in Nota:

-AVK: Warfarin, Acenocumarolo

-NAO/DOAC: Dabigatran, Apixaban, Edoxaban, Rivaroxaban

PERCORSO DECISIONALE

A. La diagnosi di FANV deve essere sempre confermata da un elettrocardiogramma e dalla valutazione clinica del paziente.

B. La decisione di iniziare un trattamento anticoagulante per la prevenzione primaria o secondaria di ictus ed embolia sistemica in pazienti adulti con FANV deve avvenire dopo una accurata valutazione del rischio trombo-embolico e del rischio emorragico del singolo paziente.

RISCHIO TROMBOEMBOLICO

Lo score validato per la definizione del rischio trombo-embolico attualmente più utilizzato e raccomandato dalla Società Europea di Cardiologia (ESC)¹ è il CHA₂DS₂-VASc. Le tab. 1 e 2 illustrano come calcolare lo score e qual è il rischio trombo embolico associato.

Tab. 1 Calcolo del punteggio CHA ₂ DS ₂ -VASc	
Scompenso cardiaco congestizio Segni/sintomi di scompenso cardiaco o riscontro di ridotta frazione di eiezione	+1
Iperensione arteriosa PA sist. >140 e/o PA diast. >90 mmHg a riposo in 2 misure successive o terapia antipertensiva in corso	+1
Età ≥75 anni	+2
Età 65-74 anni	+1
Diabete mellito Glicemia a digiuno >126 mg/dL o trattamento con antidiabetici	+1
Pregresso ICTUS o TIA o tromboembolismo arterioso	+2
Vasculopatia Cardiopatia ischemica, arteriopatia periferica	+1
Sesso femminile	+1
Nessuno dei precedenti	0

Tab. 2 Rischio cardio-embolico ⁴ per punteggio totale CHA ₂ DS ₂ -VASc	
Punteggio CHA ₂ DS ₂ VASc totale	Eventi cardioembolici per 100 paz./anno (IC)
0	0.78 (0.58-1.04)
1	2.01 (1.70-2.36)
2	3.71 (3.36-4.09)
3	5.92 (5.53-6.34)
4	9.27 (8.71-9.86)
5	15.26 (14.35-16.24)
6	19.74 (18.21-21.41)
7	21,50 (18,75-24.64)
8	22,38 (16,29-30.76)
9	23.64 (10.62-52.61)

Punteggio CHA₂DS₂ VASc ≤ 4: Basso/moderato rischio trombo embolico (TE); >4: Alto rischio TE

RISCHIO EMORRAGICO

Esistono vari strumenti validati per definire il rischio emorragico individuale, ma nessuno di questi è considerato realmente predittivo in quanto il rischio complessivo dipende anche da fattori individuali non considerati da tali strumenti. La Tab. 3 elenca i fattori, che correlano in modo indipendente con l'aumento del rischio emorragico, inclusi nei diversi strumenti e distinti in modificabili, potenzialmente modificabili, non modificabili e legati a biomarker

Tab. 3 Fattori di rischio emorragico				
modificabili	potenzialmente modificabili	NON modificabili		Fattori di rischio legati a biomarker
ipertensione arteriosa non controllata	anemia	età > 65 aa	cirrosi epatica	elevati livelli di troponina ad alta sensibilità
TTR<60% o INR instabile per paz. in AVK	insuff. renale	anamnesi di sanguinamenti maggiori	tumori maligni	Growth differentiation factor 15 elevato
uso di antiaggreganti o FANS	insuff. epatica	pregresso stroke	fattori genetici	Ridotto VFG (stimato secondo formula CKD-EPI)
alcolismo	Piastrinopenia Piastrinopatia ^{oo}	dialisi/trapianto renale		

^{oo}Difetto di funzionalità piastrinica

C. LA TERAPIA ANTICOAGULANTE DOVRÀ ESSERE INIZIATA

in tutti i pazienti con punteggio CHA2DS2-VASc: >2 (se maschi) e >3 (se femmine).

La scelta terapeutica finale dipenderà comunque dalla valutazione clinica e dovrà considerare la presenza di fattori di rischio emorragico anche in rapporto alle loro caratteristiche.

D. LA SCELTA DELL' ANTICOAGULANTE DA UTILIZZARE

Gli anticoagulanti orali inibitori della vit. K (AVK) e inibitori diretti della trombina o del fattore Xa (NAO/DOAC) sono gli unici farmaci attualmente disponibili di provata efficacia per la prevenzione dell'ictus e dell'embolia arteriosa periferica nei pazienti con FANV10.

Numerosi studi hanno ampiamente dimostrato una comprovata efficacia ed un profilo di sicurezza favorevole sia degli AVK sia dei NAO/DOAC, se correttamente gestiti in termini di selezione dei pazienti ed attento follow-up.

In particolare, i NAO/DOAC si sono dimostrati altrettanto efficaci, ed in alcuni casi più efficaci, degli AVK nel ridurre il rischio di ictus/embolia arteriosa periferica nei pazienti con FANV, e più sicuri degli AVK rispetto al rischio di emorragia intracranica. Per alcuni NAO/DOAC è stato evidenziato un aumentato rischio di sanguinamento gastro - intestinale rispetto agli AVK15.

In considerazione delle evidenze scientifiche disponibili, relativamente all'uso prevalente nell'indicazione terapeutica FANV, i quattro DOAC (dabigatran, rivaroxaban, apixaban, edoxaban) possono essere considerati globalmente sovrapponibili.

I criteri generali per la scelta dell'anticoagulante da utilizzare in diverse tipologie di pazienti sono i seguenti:

I NAO/DOAC sono generalmente preferibili:

- per i pazienti che sono già in trattamento con AVK con scarsa qualità del controllo (Tempo nel Range Terapeutico (TTR) <70% o percentuale dei controlli in range < 60% negli ultimi 6 mesi) e/o oggettive difficoltà ad accedere ad un regolare monitoraggio dell'INR;
- per i pazienti in AVK con pregressa emorragia intracranica, o ad alto rischio di svilupparla.

Gli AVK sono generalmente preferibili:

- per i pazienti con grave riduzione della funzionalità renale (VFG <15 mL/min)
- per i pazienti che assumono farmaci che potrebbero interferire con i NAO/DOAC

Gli AVK sono l'unico trattamento anticoagulante indicato per i pazienti con protesi valvolari cardiache meccaniche e/o fibrillazione atriale valvolare.

I NAO/NOAC non si sono dimostrati né efficaci né sicuri in tali pazienti.

La diagnosi di fibrillazione atriale valvolare comprende i portatori di valvulopatia su base reumatica, sostanzialmente la stenosi mitralica moderata o grave. Non sembra esserci correlazione fra la scelta dell'anticoagulante e il rischio trombo embolico nella insufficienza mitralica e nella valvulopatia aortica.

IN SINTESI:

La terapia anticoagulante nella FANV deve essere personalizzata considerando innanzitutto il rischio trombo-embolico ed emorragico individuale, ma anche le caratteristiche di ciascun paziente tenendo conto in particolare della presenza di fattori in grado di influenzare la scelta terapeutica (es. le terapie farmacologiche concomitanti, la storia clinica, le patologie concomitanti e la compliance al trattamento).

In particolare, la prescrizione di una terapia anticoagulante richiede un più accurata valutazione nei soggetti anziani/grandi anziani.

Si tratta infatti di una popolazione ad alto rischio sia embolico sia emorragico, a maggior rischio di repentine variazioni nella funzionalità renale anche di notevole entità sia per condizioni intercorrenti (febbre, disidratazione, scompenso cardiaco, ecc.) sia per gli effetti di trattamenti concomitanti (ACE inibitori, sartani, diuretici, ecc.) In questi soggetti è necessario uno stretto monitoraggio clinico e di laboratorio per cogliere tempestivamente variazioni che richiedano una rivalutazione del tipo e/o del dosaggio del farmaco anticoagulante utilizzato.

Si veda allegato 1 per:

- Scheda di valutazione prescrizione e follow-up per AVK e NAO/DOAC nella Fibrillazione atriale non valvolare (FANV)
La scheda contiene un minimum data set di dati da raccogliere attraverso modalità decise dalle singole Regioni.

Si veda Allegato 2 per:

- Caratteristiche farmacologiche di AVK e NAO/DOAC
- Controindicazioni/avvertenze d'uso
- Dosaggi e modalità di somministrazione e follow-up
- Passaggio da AVK a NAO/DOAC
- Passaggio da NAO/DOAC ad AVK
- Avvertenze particolari
- Domande frequenti

Si veda Allegato 3 per:

- Raccomandazioni pratiche sulla gestione in occasione di procedure diagnostiche/chirurgiche:
 - in pazienti in trattamento con AVK
 - in pazienti in trattamento con NAO/DOAC

1. Sintesi della Nota AIFA 97

La nota AIFA (comprensiva dei suoi allegati) fornisce ai prescrittori strumenti di natura tecnico-scientifica per impostare i nuovi trattamenti con AVK / con NAO/DOAC o per proseguire le terapie in corso. Tra gli **strumenti proposti nella nota**, a guida delle prescrizioni, vi è il **percorso decisionale** articolato in quattro punti:

- A. Indica il percorso della diagnosi di FANV, cioè tramite ECG e clinica del paziente.
- B. Fornisce gli strumenti per la valutazione del **rischio trombo-embolico** e dei fattori che correlano con il **rischio emorragico**, tramite le tabelle dello score CHA2DS2-VASc (Tab.1), del rischio trombo embolico associato (Tab.2) e i fattori che correlano in modo indipendente con l'aumento del rischio emorragico (Tab.3). Tali indicazioni provengono dalle Linee Guida ESC 2016 del Management della Fibrillazione Atriale in collaborazione con EHRA (European Heart Rythm Association) e ESO (European Stroke Organisation);
- C. Dà indicazioni su quando è opportuno avviare una **terapia anticoagulante** : sono arruolabili a una terapia anticoagulante orale tutti i pazienti con valori di CHA2DS2-VASc ≥ 2 (se maschi) o ≥ 3 (se femmine) .
- D. Identifica i pazienti che possono beneficiare di una terapia con DOAC piuttosto che con un AVK, come di seguito riportato.
 - I DOAC sono generalmente preferibili: per i pazienti che sono già in trattamento con AVK con scarsa qualità del controllo (TTR <70% o percentuale dei controlli in range <60% negli ultimi 6 mesi) e/o oggettive difficoltà ad accedere ad un regolare monitoraggio dell'INR; per i pazienti in AVK con pregressa emorragia intracranica, o ad alto rischio di svilupparla (es. ipertensione non controllata).
 - Gli AVK sono generalmente preferibili: per i pazienti con grave riduzione della funzionalità renale (VFG<15 mL/min); per i pazienti che assumono farmaci che potrebbero interferire con i DOAC

Nella Nota AIFA sono presenti tre Allegati , a mio avviso fondamentali per il lavoro del medico di medicina generale e pertanto di seguito espongo una sintesi degli aspetti, a mio avviso, più utili ed interessanti.

Allegato 1. alla Nota AIFA 97

Consiste in un'apposita scheda cartacea divisa in due sezioni che deve essere compilata secondo le modalità di seguito illustrate :

- Per il paziente con FANV che viene avviato alla terapia con DOAC/AVK (prima prescrizione) , il medico deve compilare la Sezione 1 della scheda "**Valutazione e prescrizione**" . In particolare, viene richiesto di riportare la diagnosi di FANV, la valutazione del rischio cardioembolico ed emorragico, indicare quindi i valori di creatinina, VFG (calcolata con la formula di Cockcroft-Gault) e di emoglobina. Infine, nella proposta di strategia terapeutica si indica l'anticoagulante prescelto. Per gli AVK deve essere riportato il target di INR da raggiungere mentre per la scelta dei DOAC si devono considerare le indicazioni riportate in scheda tecnica per quanto attiene la scelta del dosaggio da utilizzare.

N.B. La scheda cartacea di “Valutazione e prescrizione”, valida per 6 mesi dalla data di redazione, deve essere conservata nella cartella ambulatoriale e una copia deve essere consegnata al paziente.

- Per il paziente già in trattamento con un anticoagulante orale si deve compilare la Sezione 2 (“**Follow-up**”) della scheda dove viene richiesto di riportare alcune informazioni riferite dal paziente/caregiver e la comparsa di eventuali eventi avversi. Anche in questo caso il medico deve registrare, in caso di terapia con DOAC, i valori di creatinina e la VFG (calcolata con la formula di Cockcroft-Gault). Per il paziente in terapia con AVK la scheda di follow-up deve essere compilata alla prima visita di controllo utile mentre per la persona in trattamento con DOAC il follow-up può essere effettuato alla scadenza del PT.

N.B. La scheda cartacea di “Follow-up”, valida per 6-12 mesi dalla data di redazione, deve essere conservata dal medico nella cartella ambulatoriale e una copia deve essere consegnata al paziente.

Allegato 2 alla Nota AIFA 97

Guida alla prescrizione della terapia anticoagulante orale con AVK e NAO/DOAC nella FANV

In questo allegato sono contenute la maggior parte delle informazioni utili per la scelta della terapia ottimale in rapporto alle caratteristiche del paziente che il MMG ha di fronte. Espongo di seguito una sintesi, soprattutto per quanto riguarda i DOAC che, a mio avviso, potrebbero risultare fonte di dubbi per il MMG.

Sono da evidenziare le caratteristiche farmacologiche a confronto di AVK e DOAC riportate nella Tab. 4. In generale si può affermare che tutti i DOAC hanno in comune la caratteristica di avere una rapida comparsa e scomparsa dell’effetto anticoagulante. Inoltre, questi farmaci presentano un effetto dose-risposta prevedibile e, pertanto, non necessitano di monitoraggio dell’anticoagulazione. In particolare il loro effetto anticoagulante, entro certi limiti, risulta essere proporzionale alla loro concentrazione plasmatica.

Tabella 4. Caratteristiche farmacologiche a confronto di AVK e DOAC

	Dabigatran (Pradaxa®)	Rivaroxaban (Xarelto®)	Apixaban (Eliquis®)	Edoxaban (Lixiana®)	AVK (Coumadin®, Sintrom®)
Meccanismo d’azione	Inibitore diretto e reversibile della trombina (fattore II)	Inibitore selettivo diretto del fattore Xa	Inibitore selettivo diretto del fattore Xa	Inibitore selettivo diretto del fattore Xa	Riduzione sintesi Fattori coagul. vit. K dipendenti
Posologia standard	150 mg b.i.d.	20 mg o.d.	5 mg b.i.d.	60 mg o.d.	1 dose o.d. (INR dipendente)
Riduzione della posologia	v. Tabella 3	v. Tabella 3	v. Tabella 3	v. Tabella 3	-
Biodisponibilità	3-7% (sensibile al pH)	66% (a digiuno) 100% (coi pasti)	50%	~ 62%	>95%
Effetto sull’assorbimento da parte del cibo	Assente	Presente (assumere coi pasti)	Assente	Assente	Forte
Tempo di comparsa dell’effetto	~ 2 h	2-4 h	1-4 h	1-2 h	~ 72 h (warfarin)
Emivita (t_{1/2})	12-17 h	5-9 h nel giovane 11-13 nell’anziano	8-15 h	10-14 h	8-11 h (acenocum.) 20-60 h (warfarin)
Tempo di scomparsa dell’effetto	Breve (24 h)	Breve (24 h)	Breve (24 h)	Breve (24h)	Lungo (4-5 giorni)
Metabolismo	No CYP P-glicoproteina	Parziale (CYP3A4 e CYP2J2) P-glicoproteina	Parziale (CYP3A4 e CYP2J2) P-glicoproteina	Parziale (CYP3A4/5 <10%) P-glicoproteina	CYP2C9
Eliminazione renale	80-85%	33%	27%	35%	60-90% (inattivo)
Necessità di “terapia ponte” con eparine	Non necessaria	Non necessaria	Non necessaria	Non necessaria	Necessaria (v. Q9, Figura 1 e 2)
Dializzabilità	Sì	Parziale	No	No	-
Monitoraggio	Funzionalità renale	Funzionalità renale	Funzionalità renale	Funzionalità renale	INR
Specifico antidoto	Sì (idarucizumab)	Non disponibile	Non disponibile	Non disponibile	Disponibili

Nella Tabella 5 sono schematizzate le principali interazioni dei DOAC..
Ulteriori informazioni sono disponibili al sito www.drugs.com/drug_interactions.html.

Tabella 5. Principali interazioni farmacologiche

	Dabigatran	Rivaroxaban Apixaban	Endoxaban	AVK
Inibitori della glicoproteina-P: amiodarone, fenotiazine (es. promazina, clorpromazina, ecc) antifungini azolici (es. fluconazolo, itraconazolo, ecc.), tioxanteni (es. zuclopentixolo), verapamile, antimalarici e ciclosporina, inibitori della proteasi (es. ritonavir)	SI	SI	SI	Forti interazioni sia con numerose classi di farmaci sia con preparati erboristici ed alimenti: controllare sempre nella scheda tecnica o al seguente link: www.drugs.com/drug_interactions.html
Induttori della glicoproteina-P: desametasone, rifampicina, fenitoina, erba di S. Giovanni (iperico)	SI	SI	SI	
Inibitori del citocromo CYP3A4: fenotiazine (es. promazina, clorpromazina, ecc), antifungini azolici (es. fluconazolo, itraconazolo, ecc.), verapamile, eritromicina, telitromicina, nefazodone, antimalarici, ciclosporina, tioxanteni (es. zuclopentixolo), inibitori della proteasi (es. ritonavir)	NO	SI	NO	
Induttori del citocromo CYP3A4: carbamazepina, efavirenz, nevirapina, fenitoina, rifabutina, rifampicina, fenobarbital, erba di S. Giovanni (iperico) , eucaliptolo	NO	SI	NO	
Eparinoidi: eparine (frazionate e non), fondaparinux	SI	SI	SI	
FANS: aspirina, naprossene, diclofenac, ecc.	SI	SI	SI	
Antiaggreganti piastrinici: ASA 100 mg/die, clopidogrel, prasugrel, ticagrelor, ticlopidina	SI	SI	SI	
SSRI (es. paroxetina, sertralina, citalopram, fluoxetina), SNRI (es. venlafaxina, duloxetina)	SI	SI	SI	

Poiché l'effetto clinico dei DOAC è indipendente da fattori quali l'alimentazione, la modalità di assunzione di questi farmaci non necessita di continui aggiustamenti posologici e di controlli regolari dei parametri coagulativi (INR). Le dosi e le modalità di somministrazione sono presentate in dettaglio nella Tabella 3 e comprendono sia il dosaggio standard sia le riduzioni della dose previste in rapporto a: **età, peso, farmaci associati e funzionalità renale**. Anche se esistono differenze nella eliminazione renale fra i vari DOAC (v. Tabella 4) per tutti si rendono necessari periodici controlli (almeno semestrali) della funzione renale per consentire eventuali adeguamenti della dose o la sospensione del trattamento stesso. La somministrazione di una dose fissa, infatti, favorisce il rischio di accumulo in caso di ridotta eliminazione del farmaco. Tale rischio è particolarmente importante nei pazienti anziani in cui la funzione renale può essere ridotta o fluttuante in rapporto alla presenza di comorbidità (es. febbre, scompenso cardiaco, ecc.).

Tabella 3. Dosaggi dei DOAC da utilizzare nella FANV

	DABIGATRAN	APIXABAN	EDOXABAN	RIVAROXABAN
Dose standard	150 mg b.i.d.	5 mg b.i.d.	60 mg o.d.	20 mg o.d.
Riduzione del dosaggio	<ul style="list-style-type: none"> ▶ Età ≥ 80 anni o se in associazione a verapamil: 110 mg b.i.d ▶ Età 75-80 anni o insufficienza renale moderata (VFG* 30-50 mL/min) o aumentato rischio di sanguinamento: 150 mg b.i.d o 110 mg b.i.d in base alla valutazione rischio tromboembolico e rischio di sanguinamento ▶ Controindicato se VGF* < 30ml/min 	<ul style="list-style-type: none"> ▶ In presenza di <u>almeno 2</u> delle seguenti caratteristiche: <ul style="list-style-type: none"> – età ≥ 80 anni – peso ≤ 60 Kg – creatinina ≥ 1,5mg/dL ▶ 2,5 mg b.i.d ▶ VGF 15 – 29 mL/min: 2,5 mg b.i.d ▶ Non raccomandato se VGF* < 15 mL/min o in dialisi 	<ul style="list-style-type: none"> ▶ In presenza di <u>uno o più</u> dei seguenti fattori clinici: <ul style="list-style-type: none"> – insufficienza renale moderata o grave (VGF* 15-50ml/min) – peso ≤ 60 kg – associato con inibitori della P-glicoproteina (ciclosporina, dronedarone, eritromicina, ketoconazolo) ▶ 30 mg o.d. ▶ Non raccomandato se VGF* < 15 mL/min o in dialisi 	<ul style="list-style-type: none"> ▶ Insufficienza renale moderata (VGF* 30-49 mL/min) o insufficienza renale grave (VGF* 15-29 mL/min): 15 mg o.d. ▶ Usare con cautela se VGF* 15-29 mL/min ▶ Non raccomandato se VGF* < 15 mL/min

Legenda: *VFG calcolata con la formula di Cockcroft-Gault; o.d. (1 volta al giorno); b.i.d. (2 volte al giorno)

Sempre l'allegato 2 mostra come effettuare variazioni di terapia, in particolare i passaggi da AVK a un DOAC e viceversa:

- Passaggio da AVK a un DOAC:
 1. Sospendere l'AVK, SENZA sostituirlo con eparina.
 2. Dopo 2-3 giorni di sospensione fare il 1° controllo di INR:
 - a. se INR >2,5 continuare i controlli di INR dopo 1-3 giorni;
 - b. se INR è tra 2,0-2,5 iniziare il DOAC dopo 24 ore;
 - c. se INR è <2 iniziare il DOAC subito (per apixaban e dabigatran la scheda tecnica raccomanda di passare al DOAC quando INR <2,0).

- Passaggio da DOAC ad AVK:
 1. Somministrare il DOAC + AVK in associazione, utilizzando il DOAC alle dosi indicate per le caratteristiche cliniche del paziente (metà dose per edoxaban) e AVK alle dosi che si usano abitualmente quando si inizia un trattamento.
 2. Controllare INR dopo 3 giorni di associazione (prima dell'assunzione del DOAC di quella giornata):
 - a. Se INR \geq 2:
 - sospendere il DOAC e proseguire con AVK;
 - ricontrollare INR dopo 1-2 giorni per aggiustare il dosaggio dell'AVK.
 - b. Se INR <2:
 - proseguire con AVK + DOAC (alle stesse dosi con cui si è iniziato);
 - ricontrollare INR dopo 1-2 giorni

Infine, l'allegato 2 fornisce le risposte a domande frequenti riguardo DOAC e AVK riassunti nel seguente specchio:

Domanda	DOAC	AVK
1. È stata dimenticata una dose?	La dose mancante può essere recuperata fino a 6 ore dopo per i farmaci che si assumono ogni 12 ore (dabigatran, apixaban) e fino a 12 ore dopo per i farmaci che si assumono ogni 24 ore (rivaroxaban, edoxaban); dopo tali orari la dose va saltata.	La dose può essere assunta il giorno stesso o il giorno successivo non appena il paziente si ricorda. Il paziente deve comunque informare il medico in modo da valutare un anticipo del controllo INR.
2. Vi è incertezza sull'assunzione di una dose?	<ul style="list-style-type: none"> – Farmaci che si assumono ogni 12 ore: nessuna dose aggiuntiva. – Farmaci che si assumono ogni 24 ore: assumere una dose aggiuntiva. 	Si può eventualmente assumere metà della dose stabilita e, nel caso, anticipare i controlli INR.
3. È stata assunta una dose doppia?	<ul style="list-style-type: none"> – Farmaci che si assumono ogni 12 ore: saltare la dose successiva. – Farmaci che si assumono ogni 24 ore: continuare la terapia senza fare modifiche alla posologia. 	Valutare l'eventuale controllo dell'INR rispetto a quanto programmato.
4. Si sospetta un'overdose?	È consigliabile un periodo di osservazione, in ospedale se si sospetta l'assunzione di dosi elevate oppure un accumulo del farmaco per una improvvisa modificazione della funzione renale.	È consigliabile un controllo d'urgenza dell'INR.

All. 3 alla Nota AIFA 97

Raccomandazioni pratiche sulla gestione della terapia anticoagulante orale con AVK e NAO/DOAC in occasione di procedure diagnostiche e interventi chirurgici nei pazienti con FANV

Tali raccomandazioni sono:

- per i NAO linee guida pratiche dell' EHRA all'uso dei NAO in pazienti con FA del 2018. Le LG sono state aggiornate nel 2021 e sono disponibili al seguente link <https://www.escardio.org/Guidelines/Recommended-Reading/Heart-Rhythm/Novel-Oral-Anticoagulants-for-Atrial-Fibrillation>
- per gli AVK sono le raccomandazioni dell'American College of Chest Physicians (ACCP; Chest 2012) , elencate in maniera chiara nell'allegato 3.

Nei pazienti in TAO, la gestione perioperatoria dipende, oltre che dal tipo di farmaco utilizzato (AVK o DOAC), dal rischio cardioembolico individuale di ciascun individuo , anche dal rischio di sanguinamento correlato all'intervento chirurgico. Di seguito la classificazione delle principali manovre diagnostiche/chirurgiche rispetto al rischio di emorragia , presente nelle LG EHRA 2021

Table 12 Classification of elective surgical interventions according to bleeding risk

Minor risk interventions (i.e. infrequent bleeding and with low clinical impact)
Dental extractions (1–3 teeth), parodontal surgery, implant positioning, subgingival scaling/cleaning
Cataract or glaucoma intervention
Endoscopy without biopsy or resection
Superficial surgery (e.g. abscess incision; small dermatologic excisions, skin biopsy)
Pacemaker or ICD implantation (except complex procedures)
Electrophysiological study or catheter ablation (except complex procedures)
Routine elective coronary/peripheral artery intervention (except complex procedures)
Intramuscular injection (e.g. vaccination)
Low-risk interventions (i.e. infrequent bleeding or with non-severe clinical impact)
Complex dental procedures
Endoscopy with simple biopsy
Small orthopaedic surgery (foot, hand, arthroscopy, . . .)
High-risk interventions (i.e. frequent bleeding and/or with important clinical impact)
Cardiac surgery
Peripheral arterial revascularization surgery (e.g. aortic aneurysm repair, vascular bypass)
Complex invasive cardiological interventions, including lead extraction, (epicardial) VT ablation, chronic total occlusion PCI etc.
Neurosurgery
Spinal or epidural anaesthesia; lumbar diagnostic puncture
Complex endoscopy (e.g. multiple/large polypectomy, ERCP with sphincterotomy etc.)
Abdominal surgery (incl. liver biopsy)
Thoracic surgery
Major urologic surgery/biopsy (incl. kidney)
Extracorporeal shockwave lithotripsy
Major orthopaedic surgery

For each patient, individual factors relating to bleeding and thromboembolic risk need to be taken into account and be discussed with the operating physician and the patient (see Figure 13).

2. Obiettivi dello studio

Con questo studio osservazionale trasversale mi propongo una serie di obiettivi primari e secondari. Nello specifico, gli obiettivi primari riguardano la percentuale dei Medici di Medicina Generale dell'Alto Adige che hanno utilizzato la Nota AIFA 97 e tra questi, quanti l'hanno utilizzata come prima prescrizione e quanti come follow up. Se i MMG in Alto Adige hanno usufruito degli allegati della Nota AIFA, che contiene le schede per la valutazione/prescrizione del rischio tromboembolico e emorragico e l'algoritmo decisionale per la scelta del farmaco e del dosaggio.

Mentre gli obiettivi secondari si focalizzano sul conoscere se la Nota AIFA ha cambiato il lavoro dei MMG in Alto Adige, se si sentono più oberati dalla burocrazia e se ha incrementato il numero di prescrizioni dei NAO.

3. Materiali e Metodi

Per valutare la ricezione della Nota AIFA 97 da parte dei Medici di Medicina Generale e gli effetti sulla loro pratica lavorativa, ho creato un sondaggio, da compilare in forma anonima, da sottoporre ai MMG che operano nel territorio dell'Alto Adige. Considerando la particolarità del territorio altoatesino, domande e risposte sono state presentate sia in lingua italiana sia in lingua tedesca. Il breve sondaggio è composto da 9 domande a risposta multipla : le prime tre riguardano informazioni generali sull'età , il sesso e la distanza ambulatorio-ospedale del MMG; i restanti quesiti si focalizzano sul lavoro pratico del MMG , in particolare sull'uso della Nota AIFA 97 presso l'ambulatorio. Il sondaggio è stato creato tramite la piattaforma online gratuita di Google Moduli. Il link così creato è stato inviato via posta elettronica a 440 indirizzi di Medici di Medicina Generale che lavorano in Alto Adige attraverso una email collettiva. Gli indirizzi sono stati precedentemente richiesti e forniti dalla segreteria dell'Istituto di Medicina Generale con sede alla Scuola Provinciale Superiore di Sanità Claudiana, Bolzano. Il sondaggio è rimasto disponibile ed accessibile sulla piattaforma online di Google Moduli dall'11 al 28 agosto 2021.

QUESTIONARIO

- 1) Sesso
- 2) Età
- 3) Distanza Ambulatorio – Ospedale
- 4) Ha esperienza sull'utilizzo dei DOAC (Anticoagulanti Orali ad Azione Diretta)?
- 5) Sa dell'esistenza della guida pratica sull'utilizzo dei anticoagulanti orali diretti nei pazienti affetti da fibrillazione atriale, aggiornata al 2021 dall 'European Heart Rhythm Association (EHRA)?
- 6) Grazie alla Nota AIFA 97, emanata in Giugno 2020, il medico di medicina generale può gestire personalmente la terapia anticoagulante dei pazienti affetti da FANV, tramite la prima prescrizione o il rinnovo dei piani terapeutici dei NAO. Nella sua pratica ambulatoriale , quale dei due percorsi terapeutici ha adottato di più?
- 7) Ritiene che gli allegati della Nota AIFA 97 (cioè le schede per la valutazione del rischio tromboembolico ed emorragico, l'algoritmo decisionale per la scelta del farmaco e del dosaggio, nonché la scheda per la prima prescrizione/follow up) siano un valido aiuto nella gestione pratica/clinica del paziente?
- 8) Con l'ingresso della Nota AIFA 97 , si sente più oberato dalla burocrazia?
- 9) Sarebbe interessato ad approfondire l'argomento con specialisti?

4. Risultati

Su 300 indirizzi email a cui è stato inviato il questionario anonimo online, 98 hanno risposto: di cui 34 in lingua tedesca e 64 in lingua italiana. Essendo il contenuto delle risposte dei due questionari sovrapponibili, per semplicità ho preferito unificarle in un'unica tabella di seguito rappresentata.

1) Sesso		
Femminile	56/98	57,14%
Maschile	42/98	42,86%
2) Età		
<40	41/98	41,84%
40-49	26/98	26,53%
50-59	14/98	14,29%
>59	17/98	17,34%
3) Distanza Ambulatorio – Ospedale		
0-15 min	36/98	36,73%
15-30 min	45/98	45,92%
30-45 min	16/98	16,33%
>45 min	1/98	1,10%
4) Ha esperienza sull'utilizzo dei DOAC (Anticoagulanti Orali ad Azione Diretta)?		
Si	84/98	85,71%
No	14/98	14,29%
5) Sa dell'esistenza della guida pratica sull'utilizzo dei anticoagulanti orali diretti nei pazienti affetti da fibrillazione atriale, aggiornata al 2021 dall'European Heart Rhythm Association (EHRA)?		
Si	67/98	68,37%
No	31/98	31,63%
6) Grazie alla Nota AIFA 97, emanata in Giugno 2020, il medico di medicina generale può gestire personalmente la terapia anticoagulante dei pazienti affetti da FANV, tramite la prima prescrizione o il rinnovo dei piani terapeutici dei NAO. Nella sua pratica ambulatoriale, quale dei due percorsi terapeutici ha adottato di più?		
Prima prescrizione piano terapeutico NAO	3/98	3,06%
Rinnovo piano terapeutico (follow up)	63/98	64,29%
Nessuna delle due	14/98	14,29%
Tutt'e due	18/98	18,36%
7) Ritiene che gli allegati della Nota AIFA 97 (cioè le schede per la valutazione del rischio		

tromboembolico ed emorragico, l'algoritmo decisionale per la scelta del farmaco e del dosaggio, nonché la scheda per la prima prescrizione/follow up) siano un valido aiuto nella gestione pratica/clinica del paziente?		
Si	76/98	77,56%
No	22/98	22,44%
8) Con l'ingresso della Nota AIFA 97, si sente più oberato dalla burocrazia?		
Si	76/98	77,56%
No	22/98	22,44%
9) Sarebbe interessato ad approfondire l'argomento con specialisti?		
Si	71/98	72,45%
No	27/98	27,55%

Come si evince dalla tabella, alla prima domanda hanno risposto 56 colleghe (57,14%) e 42 colleghi (42,86%). L'età più rappresentata risulta minore di 40 anni con 41 risposte (41,84%), seguito dalla fascia di età 40-49 anni con 26 (26,53%), poi la fascia compresa tra i 50-59 anni con 14 (14,29%) ed infine 17 (17,34%) maggiore di 59 anni. Per quanto riguarda la domanda n.3 (distanza ambulatorio – ospedale) i risultati rivelano che 45 colleghe/i (45,92%) hanno il proprio ambulatorio ad una distanza di 15-30 min dall'ospedale, 36 (36,73%) tra 0-15 min, poi 16 (16,33%) nella fascia di tempo tra 30-45 min e infine 1 (1,10%) ad una distanza dall'ospedale maggiore di 45 min. La domanda n.4, sull'esperienza personale all'utilizzo dei DOAC, vede la maggioranza di risposte positive, cioè 84 (85,71%) e 14 negative (14,29%). Alla domanda n.5, sulla conoscenza della guida pratica EHRA sui DOAC, una buona maggioranza ha risposto di sì, cioè 67 colleghe/i (68,37%), mentre i restanti 31 (31,63%) hanno risposto no. Dalla domanda n.6, sull'utilizzo della Nota AIFA tramite i percorsi terapeutici, risulta che 63 colleghe/i (64,29%) hanno utilizzato la nota per il follow up del paziente, 18 (18,36%) hanno risposto "tutt'e due", 14 (14,29%) invece "nessuna delle due" ed infine 3 (3,06%) hanno provveduto alla prima prescrizione del PT. La domanda n.7 chiede se gli allegati della Nota AIFA siano un valido aiuto per i MMG, che hanno risposto di sì per il 77,56%, cioè 76 colleghe/i, mentre il 22,44%, cioè 22 colleghe/i, ha risposto di no. La penultima domanda, la n.8, interroga i MMG sulla burocrazia che la Nota AIFA può apportare e hanno risposto in 76 (77,56%) di sì e 22 (22,44%) di no. Infine la domanda n.9 chiede se i MMG siano interessati ad approfondimenti con gli specialisti, con una grande maggioranza di 71 colleghe/i (72,45%) che ha risposto positivamente, mentre 27 (27,55%) hanno dato risposta negativa.

5. Discussione e Conclusioni

Considerando le caratteristiche del campione, composto da 98 MMG che lavorano in Alto Adige, esso è in grado di rappresentare una panoramica sull'attuale situazione di colleghe/i rispetto alla Nota AIFA 97.

Per quanto riguarda gli obiettivi primari di questo lavoro, dai dati statistici emerge che la grande maggioranza di MMG ha recepito la Nota AIFA 97 e ne utilizza gli allegati: le risposte alla domanda n.6, infatti, vedono oltre il 60% di colleghe/i che hanno adottato sia le schede di valutazione per prima prescrizione che per il rinnovo del PT, inoltre sommando le percentuali di chi ha prescritto solo la prima o solo la seconda o tutt'e due, si raggiunge un totale di 85,71% di MMG. Inoltre, come si evince dai risultati della domanda n.7, si può affermare che la maggior parte di MMG (77,56%) ha usufruito degli allegati della Nota AIFA 97, ritenendoli un valido aiuto nella gestione del paziente in TAO. Un altro dato interessante, che spiegherebbe le alte percentuali sopra nominate, è individuabile nelle risposte alla domanda n. 4 e cioè che l'85,71% di MMG ha esperienza con l'utilizzo dei DOAC. Probabilmente questo dato è da attribuire oltre all'esperienza personale di ogni medico, anche al fatto che è ormai passato un anno dall'emanazione della Nota AIFA 97 e i MMG hanno acquistato sicurezza nella pratica ambulatoriale in tali circostanze. A questo proposito si nota che i MMG in Alto Adige ci tengono a rimanere aggiornati riguardo le ultime novità sull'argomento: infatti nella domanda n.5, il 68,37% afferma di conoscere la linea guida pratica sull'utilizzo dei NAO nei pazienti in FA 2021 dell'EHRA e nella domanda n.9 il 72,45% vorrebbe approfondire l'argomento con specialisti.

Per ciò che concerne gli obiettivi secondari di questa tesi, si può osservare che il 77,56% dei MMG si sente più oberato dalla burocrazia. Dato probabilmente ascrivibile al fatto che, sia per il rinnovo che per la prima prescrizione del PT, il MMG deve prima eseguire gli accertamenti necessari e poi compilare le schede cartacee di cui una copia si consegna al paziente e l'altra resta al MMG con validità variabile dai 6 ai 12 mesi, aggiungendo quindi lavoro manuale prima eseguito dallo specialista.

A mio avviso la Nota AIFA 97 rappresenta un momento cruciale nell'assistenza territoriale del paziente cronico. Con essa infatti, la gestione del paziente in TAO è affidata in gran parte al MMG che tramite diagnosi, terapia e follow up ha in carico il paziente a 360°, bypassando lo specialista e diminuendo così i tempi di attesa del paziente per ottenere il farmaco con PT. Naturalmente teoria e pratica non sempre coincidono e se anche si snelliscono i suddetti tempi di attesa, aumenta per altri versi il lavoro del MMG che si trova a dover affrontare nuove sfide.

Le novità per quanto riguarda la Nota AIFA 97 non sono ancora finite: tramite pubblicazione in data 29.01.2021 sul sito AIFA è stato comunicato che è possibile compilare le schede dell'Allegato 1 tramite sistema informatico e precisamente tramite il Sistema TS. A mio parere, procedere con la compilazione del PT tramite sistema TS potrebbe aumentare la compliance dei MMG ad utilizzare la Nota AIFA 97, si potrebbe così velocizzare il lavoro e tenere uno storico ben dettagliato su PC anziché cartaceo. Inoltre, alcuni programmi per le cartelle cliniche informatizzate (per esempio Millewin etc etc) hanno già provveduto ad aggiungere una voce, che rinvia direttamente alla pagina web del Sistema TS dedicata alla PT Nota 97, nelle regioni che hanno già adottato questo sistema. Ad oggi solo poche regioni italiane hanno avviato tale informatizzazione, tra cui Calabria, Piemonte e Sicilia, ma è ragionevole pensare che in un futuro molto prossimo anche altre regioni si adegneranno al comunicato AIFA e quindi anche in Alto Adige si possa procedere con la compilazione tramite Sistema TS.

6. Bibliografia

- Agenzia Italiana del Farmaco Nota 97 <https://www.aifa.gov.it/nota-97>
- Linea guida pratica all'utilizzo dei DOAC nella FA in lingua inglese <https://www.escardio.org/Guidelines/Recommended-Reading/Heart-Rhythm/Novel-Oral-Anticoagulants-for-Atrial-Fibrillation>
- Interazioni farmacologiche sito in inglese www.drugs.com/drug_interactions.html.
- Comunicazione AIFA in merito a prescrizione PT con Nota 97 tramite Sistema TS <https://www.aifa.gov.it/-/chiarimenti-in-merito-alla-prescrizione-dei-medicinali-in-nota-aifa-97-mediante-il-sistema-tessera-sanitaria-nei-pazienti-gia-in-trattamento-con-antic>
- Specifiche tecniche della compilazione del PT Nota 97 sul Sistema TS <https://sistemats1.sanita.finanze.it/portale/documents/20182/69731/Specifiche+tecniche+PT+NOTA+97%2826012021%29-Xp7y4hBZ.pdf/76a194db-b323-0b56-29f4-90d74a902edc>
- Monografia Nota 97 <https://www.aulss9.veneto.it/index.cfm?action=mys.apridoc&iddoc=4221>
- Flow chart SIMG su Nota AIFA 97 <https://www.simg.it/nota-97-aifa-flow-chart-decisionale-per-i-mmg/>

Ringraziamenti

Ringrazio la Dr.ssa Cristina Pizzini per la sua disponibilità e la Sig.ra Marialuise Obexer per la sua presenza durante questo percorso. Un grazie a tutti i tutor che mi hanno accolta in questi anni di tirocinio, in particolare alla Dr.ssa Elena Legnaro per i suoi insegnamenti, non solo in campo medico ma umano. Ringrazio la Dr.ssa Ida Arnone e il Dr. Gaspare Messina che mi hanno iniziata alla medicina generale e resteranno i miei tutor nella vita. Grazie agli amici di sempre e ai nuovi amici che ho incontrato in questi mesi e in questi anni.

Alla mia famiglia : grazie per il sacrificio di questi anni e la gioia di questo giorno.