

L'uso dei coagulometri portatili

Sophie Testa, Adriano Alatri, F. Avanzini
Centro Emostasi e Trombosi
AO Istituti Ospitalieri di Cremona

La terapia con anticoagulanti orali rappresenta il trattamento piu' efficace in numerose condizioni cliniche quali la trombosi venosa profonda e l'embolia polmonare, la fibrillazione atriale e le protesi valvolari cardiache. Nonostante tali farmaci siano stati introdotti piu' di 50 anni fa, solo negli ultimi 20 anni hanno trovato un crescente utilizzo. Da stime non ufficiali, si ritiene che i pazienti in terapia anticoagulante orale (TAO), in Italia, siano attualmente circa 600.000. Tale aumento e' dipendente da numerosi fattori, tra cui la standardizzazione dei metodi di laboratorio e l'organizzazione dei Centri di Sorveglianza, che hanno, attraverso numerosi studi clinici, dimostrato la sicurezza e l'efficacia della TAO. Inoltre, proprio questi studi hanno permesso di conoscere meglio le corrette indicazioni cliniche, i livelli di anticoagulazione ottimali (range terapeutici), il rischio di complicanze emorragiche e tromboemboliche, le interferenze farmacologiche, e di valutare l'importanza della sorveglianza clinica del paziente anticoagulato.

Il tempo di protrombina e' il test ovunque adottato per monitorare l'effetto della terapia anticoagulante orale (TAO), per la sua sensibilita' alla depressione di tre dei quattro fattori vitamina K dipendenti e per la sua semplicita' di esecuzione. Nel corso degli anni si sono compiuti numerosi sforzi per ottimizzare i materiali e le modalita' di espressione dei risultati: si e' passati dall'espressione in secondi (sec), al rapporto (ratio), alla percentuale (%), sino ad arrivare al sistema INR. Quest'ultimo e' attualmente indicato per il monitoraggio della TAO e proprio per l'importanza che il risultato assume nell'individuazione della posologia, l'Organizzazione Mondiale della Sanita' OMS (WHO 1999) ha dato una serie di raccomandazioni affinche' tale espressione di misura, sia la piu' accurata, limitando le possibili interferenze delle variabili pre-analitiche ed analitiche. Tale sistema consiste nell'espressione del risultato in un rapporto numerico tra il tempo di protrombina del paziente / tempo normale e trasformato in INR mediante l'equazione: $INR = R^{ISI}$ dove l'ISI e' il valore di un coefficiente, calcolato calibrando i diversi reagenti utilizzati rispetto ad uno Standard Internazionale secondo le raccomandazioni dell'OMS (WHO Expert Committee on Biological Standardization 1999).

I coagulometri portatili sono il risultato dell'avanzamento tecnologico applicato alla misurazione del tempo di protrombina, che potenzialmente potrebbero semplificare e migliorare la gestione della terapia anticoagulante orale in **pazienti selezionati**.

Tali sistemi, di cui in commercio ne esistono diverse tipologie, permettono di eseguire il tempo di protrombina su una goccia di sangue capillare (in analogia al controllo della glicemia dei pazienti diabetici). Sono piccoli strumenti, soprattutto quelli appartenenti all'ultima generazione, leggeri, maneggevoli e facilmente trasportabili. Per la determinazione del tempo di protrombina al paziente e' richiesto il prelievo di una **idonea** goccia di sangue, ottenuta mediante la puntura del dito di una mano; il tempo di protrombina e' espresso in INR. Gli strumenti in commercio differiscono tra loro per la diversa tecnologia realizzata per la lettura del coagulo; la validita' di queste metodologie e' stata confermata dalla letteratura che ha evidenziato ottimi coefficienti di correlazione tra metodo capillare e di riferimento ($r=0.96$) ed una buona precisione analitica ($CV=2.9-4.9\%$). Tali risultati sono sovrapponibili per le diverse tipologie strumentali. Le limitazioni piu' rilevanti, evidenziate da alcuni studi, sono pero' rappresentate dall'ISI elevato delle tromboplastine utilizzate, quindi da una bassa sensibilita' della metodica, e dall' impossibilita' a determinare il valore normale (media geometrica dei valori normali). Per l'inapplicabilita' della metodologia di standardizzazione ai coagulometri portatili indicata dall'OMS, e' auspicabile che si trovi un'alternativa valida, facilmente utilizzabile e soprattutto che possa essere valutata l'accuratezza degli stessi da laboratori di riferimento certificati.

Nella pratica clinica, lo sviluppo di strumenti portatili ha significato il nascere del **point of care testing** (letteralmente tradotto come *test eseguito nel luogo di cura*), spostando quindi la fase analitica dai laboratori al paziente stesso, offrendo vantaggi in termini di praticita' e comodita' per l'utente, come la larga diffusione che essi hanno in alcuni paesi del nord Europa dimostra. Infatti, i coagulometri portatili , realizzati inizialmente per l'utilizzo in ambiente sanitario da parte di personale specializzato, stanno trovando larga diffusione per l'*auto-determinazione (self-testing)*, ed in alcune situazioni o paesi per l'*auto-gestione (self-management)*, della terapia anticoagulante orale.

L'auto-determinazione del PT (esecuzione del test) rappresenta una possibilita' per aumentare la frequenza dei controlli quando e' necessario e potrebbe determinare indirettamente anche una migliore responsabilizzazione del paziente attraverso una migliore conoscenza, esperienza e e responsabilita'.

L'auto-gestione della TAO (esecuzione della TAO ed auto-prescrizione della terapia) potrebbe offrire una semplificazione delle operazioni connesse alla sorveglianza della TAO: il paziente esegue il test a casa e non richiede il consiglio del medico per l'adattamento del dosaggio con evidente risparmio di tempo per il paziente stesso e per il medico curante. D'altra parte e' evidente che il rischio di errori di gestione possono causare un grave aumento delle complicanze tromboemboliche ed emorragiche.

L'autodeterminazione del tempo di protrombina e l'autogestione della Terapia Anticoagulante Orale rappresentano, in realtà, due differenti modelli di gestione la cui efficacia, valutata in termini di costo/beneficio, è in corso di valutazione in questi ultimi anni. In letteratura emergono evidenze positive per entrambi i modelli di gestione, ma, in particolare gli studi clinici riguardanti l'autogestione del trattamento, sono effettuati su un numero di pazienti estremamente selezionato ed esiguo, che non consentono ad oggi una valutazione definitiva. Inoltre le conclusioni di tali studi clinici sono basate su *end point surrogati* come la valutazione del tempo trascorso in range terapeutico, mancando invece risultati di interesse primario quali la valutazione delle complicanze emorragiche e tromboemboliche (Watzke 2000; Cromheecke ME 2000).

Da un recente studio multicentrico condotto in Italia è risultato che, pazienti selezionati, sono in grado in modo soddisfacente di auto-determinare il PT. In questo lavoro la selezione dei pazienti era stata effettuata attraverso l'esecuzione di un semplice test (Mini Mental Test), che valutasse le capacità intellettive dei pazienti (Cosmi 1999, 2000).

Educazione all'uso dei Coagulometri Portatili

La sicurezza della gestione in "self-testing", ma soprattutto in "self-management" sono strettamente dipendenti da una serie di tappe critiche. Il paziente infatti deve essere in grado di gestire lo strumento, deve comprendere il funzionamento e deve essere in grado di utilizzarlo correttamente. La sicurezza della gestione in "self-testing", ma soprattutto in "self-management" sono strettamente dipendenti da una serie di tappe critiche. Il paziente infatti deve essere in grado di gestire lo strumento, deve comprendere il funzionamento e deve essere in grado di utilizzarlo correttamente.

La finalità principale di corsi educazionali per l'uso di coagulometri portatili è **garantire il "buon uso" dello strumento** e nel caso dei corsi per l'autoprescrizione la **corretta gestione della TAO**. Bisogna ricordare però che il controllo della TAO è in realtà la semplificazione di un'attività più complessa che consiste nella *Sorveglianza del Paziente in TAO*. Numerosi studi hanno dimostrato che il paziente non adeguatamente informato sulle potenziali complicanze della TAO ed un controllo che prescindere dalla valutazione clinica determina un aumento delle complicanze. Pertanto l'adeguata informazione ed istruzione del paziente, nonché la conoscenza dei sistemi e dei materiali, rappresentano un elemento indispensabile per il loro corretto utilizzo. A tutela e garanzia del paziente è inoltre opportuno fornire manuali d'istruzione semplici, che contengano non soltanto le informazioni tecniche relative allo strumento in uso, ma tutte le indicazioni per effettuare in modo accurato la puntura da dito e l'elenco di tutte le possibili

interferenze. E' indispensabile insegnare all'utente/paziente come utilizzare i controlli di qualita' analitici e quali comportamenti adottare in caso di risultati non accettabili.

I corsi educazionali di addestramento all'uso dei coagulometri portatili rappresentano un passaggio importante per garantire il loro corretto utilizzo e, conseguentemente, la maggiore sicurezza della terapia anticoagulante orale (TAO). La diffusione di questi sistemi dovrebbe infatti essere regolamentata sia sul piano legislativo che organizzativo, al fine di assicurare sia il buon funzionamento del sistema (controllo strumentale ed analitico), che il buon uso da parte degli utilizzatori (corsi educazionali e rivalutazioni periodiche).

Gli utenti di coagulometri portatili sono rappresentati da:

- a) pazienti e/o familiari
- b) personale sanitario (medico , infermiere) sia ospedaliero che extraospedaliero.

Gli obiettivi principali di corsi educazionali all'uso di coagulometri portatili sono principalmente assicurare una informazione generale sulla TAO e dall'altra istruire ed allenare all'uso dei coagulometri portatili per determinare il tempo di protrombina (PT/INR). L'istruzione generale sulla terapia anticoagulante e' basilare per favorire una piu' attenta gestione del trattamento (Ansell J 2000).

Prima di affidare uno strumento ad un paziente o ad un operatore sarebbe indispensabile valutare i seguenti aspetti:

1. capacita' manuale dell'operatore
2. corretta comprensione delle modalita' di esecuzione del test
3. verifica della capacita' effettiva di ottenere un risultato corretto

Premessa necessaria all'istituzione di corsi educazionali e' che non si ritiene sufficiente a garantire la qualita' del risultato del test di laboratorio (PT/INR) e la sicurezza dell'utente/paziente, il semplice acquisto di un coagulometro portatile, prodotto secondo requisiti essenziali in conformita' con le normative europee (CE).

Organizzazione generale dei Corsi

Il modello organizzativo proposto nasce da indicazioni ed esperienze gia' validate in alcune realta' europee (Ansell J 1999, Bernardo A 1996, Sawicki PT 1999), dove i corsi sono da anni organizzati sia per l'autodeterminazione del tempo di protrombina (self-testing), che per l'autogestione della TAO (self-management). Utilizzando anche la nostra diretta esperienza (Cosmi B 1999, Cosmi B 2000) abbiamo cercato di definire un percorso che permetta di garantire il "buon uso" di questi strumenti.

Gli utenti/pazienti che intendono partecipare ai corsi dovrebbero sottoscrivere una richiesta in cui viene illustrato in dettaglio il programma. I corsi dovrebbero essere differenziati in corsi per l'autodeterminazione del PT (self-testing) e corsi per l'automonitoraggio della TAO (self-management). Ogni corso dovrebbe istruire non piu' di 6 pazienti .

Sarebbe indicato definire un calendario annuale nazionale dei corsi ed avere disponibile materiale didattico generale sulla terapia anticoagulante orale e specifico per il corretto uso del coagulometro portatile.

Alla fine del corso il paziente dovrebbe avere una conoscenza generale sulla coagulazione del sangue e sulla terapia anticoagulante ed essere in grado di eseguire correttamente la determinazione del PT-INR. La conoscenza inoltre delle difficoltà ad ottenere il sangue dopo puntura del dito e' una condizione che spesso determina l'inattendibilita' del risultato (Biasiolo A. 2000)

Selezione dei Pazienti

La selezione del paziente (o di un familiare) all'uso dei coagulometri portatili e' fondamentale per la gestione del trattamento.

I sistemi portatili sono indicati innanzitutto per i pazienti in terapia anticoagulante a lungo termine. Inoltre si ritiene piu' sicuro raccomandarne l'uso dopo un periodo di almeno 3 mesi di stabilizzazione dei livelli di anticoagulazione nel range terapeutico, in quanto tale periodo rappresenta uno dei momenti piu' critici per eventuali complicanze. Il medico Responsabile (Centro di Sorveglianza-FCSA, medico di medicina generale che a sua volta ha seguito dei corsi di istruzione specifici per la TAO) puo' valutare la corretta indicazione clinica e la compliance del paziente . La scarsa compliance é causa di una maggiore instabilità terapeutica (van der Meer FJ 1997) e potrebbe essere peggiorata dall' uso non corretto dei coagulometri portatili.

In generale i sistemi portatili sono indicati in:

- pazienti in terapia anticoagulante orale stabilizzata
- pazienti in TAO a tempo indeterminato o a vita
- pazienti (o familiari) affidabili
- pazienti confinati a casa o residenti in zone poco accessibili
- pazienti con accessi venosi difficoltosi
- pazienti con attivita' lavorativa che li porta ad assenze frequenti e/o prolungate

I criteri di esclusione sono invece rappresentati dall'inaffidabilita', dalla scarsa compliance del paziente e da precedenti complicanze tromboemboliche ed emorragiche. Per quanto riguarda

specificamente l'autoprescrizione della TAO si ritiene che la motivazione all'apprendimento sia fondamentale per completare con successo il periodo di apprendimento.

Si propone inoltre che le capacità cognitive del paziente siano attentamente rivalutate periodicamente, anche attraverso strumenti standardizzati di uso elementare quali il Mini Mental Test, per garantire un livello di minimo di sicurezza.

Considerazioni Conclusive

In conclusione, sulla base delle attuali conoscenze scientifiche, emerge la necessità di una regolamentazione all'uso dei coagulometri portatili nel nostro paese, per garantire la sicurezza dei pazienti e l'efficacia della terapia anticoagulante orale.

In particolare per la gestione in *self-management* appare necessaria la strutturazione di un sistema di sorveglianza che sia in grado di verificare la qualità della conduzione della TAO nel tempo e che rilevi, in maniera sistematica, le complicanze, per una corretta valutazione del rapporto costo/beneficio. Si deve prevedere un collegamento tra la struttura che effettua il programma di educazione e il paziente che, pur avendo margini maggiori di autonomia, sia tuttavia adeguatamente controllato.

Si potrebbero definire alcuni passaggi per una corretta gestione del paziente in *self-testing* ed in *self-monitoring*:

- 1) L'uso del coagulometro portatile da parte del paziente (o di un familiare o di un operatore sanitario) dovrebbe essere concesso sulla base di un **Piano Terapeutico** di durata definita (non superiore ad un anno), stabilita da un Centro Specialistico o da un medico competente, trascorso il quale il Piano Terapeutico dovrebbe essere rinnovato
- 2) Il **Piano Terapeutico** deve riportare la certificazione che il paziente (o un familiare o un operatore sanitario) sono stati istruiti all'uso di uno specifico strumento e sono in grado di eseguire correttamente il test. Nel certificato dovrebbe comparire il nome del Medico o del Centro Specialistico responsabile della prescrizione terapeutica
- 3) Qual'ora il paziente faccia richiesta di autoprescriversi il trattamento, ciò dovrebbe avvenire dopo istruzione specifica, che comunque deve essere riportata sul Piano Terapeutico.
- 4) La motivazione all'eventuale rimborsabilità di strumenti e reattivi dovrebbe essere riportata sul piano terapeutico (es. incapacità a deambulare, abitanti in zone logisticamente poco accessibili, impossibilità a trovare un accesso venoso etc).
- 5) Nel Piano terapeutico dovrebbe essere riportata l'eventuale modalità di comunicazione del risultato del test ad un Centro(o Medico) prescrittore e la modalità (fax, telefono, e-mail) di ricezione della prescrizione della terapia.

Bibliografia

- Ansell J, Hirsh J, Dalen J, Bussey H, Anderson D, Poller L, Jacobson A, Deykin D, Matchar D. Managing Oral Anticoagulant Therapy. *Chest* 2001; 119: 22s-38s.
- Ansell JE. Empowering patients to monitor and manage oral anticoagulation therapy. *JAMA* 1999; 281: 182-183
- Bernardo A. Experience with patient self-management of oral anticoagulation. *J Thromb Thrombolysis* 1996; 2: 321-325
- Biasiolo A., Rampazzo P, Furnari O, Filippi B, Pengo V. Comparison between routine laboratory prothrombin time measurement and fingerstick determinations using a near-patient testing device (Pro-Time). *Thromb Res* 2000; 97: 495-498.
- Cromheecke ME, Levi M, Colly L, de Mol BJM, Prins MH, Hutten BA, Mak R, Keyzers KCJ, Buller HR. Oral anticoagulation self-management and management by a specialist anticoagulation clinic: a randomised cross-over comparison. *Lancet* 2000; 356: 97-102.
- Cosmi B; Palareti G, Moia M, Carpenedo M, Pengo V, Biasiolo A, Rampazzo P, Morstabilini G, Testa S. Accuracy of a portable time monitor (Coagucheck) in patients on chronic oral anticoagulant therapy: a prospective multicenter study. *Thromb Res* 2000; 100: 279-286.
- Cosmi B, Palareti G; Moia M Carpenedo M, Pengo V, Biasiolo A, Rampazzo P, Morstabilini G, Testa S. Assessment of patient capability to self-adjust the oral anticoagulant dose: a multicenter study on home use of a portable prothrombin time monitor (Coagucheck). *Haematologica* 2000; 85: 826-31.
- Lucas FV, Duncan A, Jay R et al. A novel whole blood capillary technique for measuring prothrombin time. *Am J Clin Pathol* 1987; 88:442-446.
- Sawicki PT. A structured teaching and self-management program for patients receiving oral anticoagulation: a randomized control study. *JAMA* 1999; 281: 145-150.
- Tripodi A. Arbini AA, Chantarangkul V, et al. Are capillary whole blood coagulation monitors suitable for the control of oral anticoagulant treatment by the International Normalized Ratio? *Thromb Res* 1993; 70: 921-924.
- Van der Meer JF, Briet E, Vandenbroucke JP, Stramek DI, Versuijs MH, Rosendaal FR. The role of compliance as a cause of instability in oral anticoagulant therapy. *Br J Haematol* 1997; 98: 893-900

- WHO Expert Committee on Biological Standardization. Guidelines for thromboplastins and plasma used to control oral anticoagulation therapy. Technical Report Series 889; forty-eight report, Geneva, Switzerland 1999.

