

**FEDERAZIONE CENTRI PER LA DIAGNOSI DELLA TROMBOSI E
LA SORVEGLIANZA DELLE TERAPIE ANTITROMBOTICHE
FCSA**

**AUTOMONITORAGGIO DELLA TERAPIA ANTICOAGULANTE
ORALE MEDIANTE COAGULOMETRI PORTATILI
RACCOMANDAZIONI DELLA FCSA**

(Luglio 2005)

Task Force della FCSA su Automonitoraggio della Terapia Anticoagulante Orale mediante
Coagulometri Portatili

(G. Finazzi, V. Pengo, S. Testa, A. Tripodi)

- 1. Background scientifico (G. Finazzi)**
- 2. Coagulometri portatili per la determinazione dell'INR (A. Tripodi)**
- 3. Istruzione all'uso dei coagulometri portatili (S. Testa)**
- 4. Legislazione e rimborsabilità (V. Pengo)**

1. BACKGROUND SCIENTIFICO

La terapia anticoagulante orale (TAO) è una terapia salvavita utilizzata in Italia da oltre 800.000 persone. Scopo della terapia è quello di indurre una anticoagulazione controllata del sangue in modo da prevenire la comparsa di trombosi in pazienti a rischio. Poiché la trombosi, in particolare delle arterie cerebrali e coronariche, rappresenta la prima causa di morte in Italia, le indicazioni alla TAO sono numerose e comprendono, fra l'altro, la fibrillazione atriale, le protesi e le malattie valvolari cardiache, l'ictus cerebrale cardioembolico e il tromboembolismo venoso (Guida FCSA 2005). Il rischio di trombosi aumenta con l'età e il progressivo invecchiamento della popolazione e comporta un costante aumento del numero di pazienti che necessitano della TAO. Una efficace gestione di questa terapia rappresenta pertanto un problema sanitario di primaria importanza sociale ed economica.

1.1. Modelli di gestione della terapia anticoagulante orale

L'efficacia e la sicurezza della TAO sono strettamente dipendenti dal mantenimento di un corretto grado di anticoagulazione, ovvero di un corretto "range terapeutico", espresso come Tempo di Protrombina-International Normalized Ratio (PT-INR) (Guida FCSA 2005). Un eccesso di anticoagulazione (ovvero un PT-INR al di sopra del range terapeutico) espone il paziente ad un elevato rischio di emorragie mentre, viceversa, una scarsa anticoagulazione non protegge il paziente

dal rischio di trombosi. L'importanza di mantenere un corretto range terapeutico è stata dimostrata da numerosi studi (Hylek 1994, Cannegeter 1995, ASPECT Research Group 1994). Un'analisi dei trials di prevenzione primaria nella fibrillazione atriale ha dimostrato che la maggioranza delle complicanze, sia emorragiche che trombotiche, avveniva quando il PT-INR era al di fuori del range terapeutico e che sia l'efficacia che la sicurezza della TAO aumentava mantenendo un buon controllo del livello di anticoagulazione (Albers 1994). In Italia, la Federazione Centri per la diagnosi della trombosi e la Sorveglianza delle terapie Antitrombotiche (FCSA) ha condotto uno studio prospettico, multicentrico sulle complicanze emorragiche e trombotiche della TAO che ha coinvolto 34 Centri distribuiti in tutto il territorio nazionale, nel corso del quale oltre 2700 pazienti sono stati seguiti sin dall'inizio del loro trattamento anticoagulante per un periodo totale di follow-up di oltre 2000 anni-paziente (pt-yr). Le complicanze emorragiche erano particolarmente frequenti quando il PT INR era superiore a 4.5 (40.5% pt-yr) rispetto a quando era compreso nel range terapeutico (4.8% pt-yr) (Palareti 1996). D'altra parte, l'incidenza di complicanze trombotiche era 17.5% pt-yr quando il PT-INR era <1.5 in confronto a 2.3% pt-yr per valori di PT-INR compresi fra 2.0 e 3.0 (Palareti 1997). Quindi, una buona gestione della TAO è un presupposto indispensabile per la sua efficacia e sicurezza terapeutica.

Esistono diversi possibili modelli di gestione della TAO. Negli Stati Uniti, il modello prevalente è quello definito della *Usual Care* (UC), ovvero i pazienti sono generalmente controllati dal loro medico di medicina generale o dal loro specialista. In molti paesi europei, ed in particolare in Inghilterra, Olanda e in Italia, si è invece imposto il modello delle *Anticoagulation Clinics* (AC), ossia Centri specializzati per la sorveglianza della TAO. C'è crescente evidenza in letteratura che le AC consentono un miglior controllo della TAO e quindi una minore incidenza di complicanze emorragiche e trombotiche (Ansell 2004). In studi comparativi non randomizzati (Garabedian-Ruffalo 1985, Cortelazzo 1993, Wilt 1995, Chiquette 1998), la frequenza di sanguinamenti gravi dovuti alla TAO era compresa fra 0 e 2.4% pt-yr nei pazienti seguiti nelle AC in confronto a 3.9 e 17.8% pt-yr in quelli controllati come UC. Allo stesso modo, la frequenza dei fallimenti terapeutici, ovvero delle complicanze trombotiche nonostante la TAO, era nettamente più bassa nelle AC che in UC (0-3.5% pt-yr vs. 6.2-42.8% pt-yr). Anche dal punto di vista economico, se si tiene conto dei costi risparmiati con le complicanze evitate, le AC consentono un risparmio globale stimato intorno ai 1.000 dollari circa per anno-paziente di terapia (Ansell 2004). Ci sono diverse ragioni per le quali le AC possono controllare particolarmente bene i pazienti in TAO. Fra le più importanti, l'accurato controllo di laboratorio del PT-INR, una strutturata rete di gestione delle emergenze e delle complicanze anche minori, e, in generale, un sistema organizzato di continua educazione, comunicazione e follow-up del paziente. Pertanto, le AC rappresentano oggi lo standard di

riferimento per la gestione della TAO verso il quale devono essere confrontati nuovi possibili sistemi di controllo della terapia, come l'automonitoraggio.

Raccomandazione

L'efficacia e la sicurezza della TAO sono criticamente dipendenti dalla qualità del controllo della terapia. E' raccomandato che la gestione dei pazienti avvenga attraverso un processo continuo e sistematico che comprenda il controllo del test di laboratorio e un sistema organizzato di educazione, comunicazione e follow-up del paziente (raccomandazione di grado 1C) (vedi appendice). Il modello di gestione che meglio corrisponde a questi requisiti è oggi rappresentato dai Centri di Sorveglianza della TAO.

1.2. L'automonitoraggio della terapia anticoagulante orale

L'autodeterminazione del PT-INR usando i coagulometri portatili rappresenta un nuovo modello di gestione della terapia, con il potenziale vantaggio di essere più comodo per il paziente e, possibilmente, di migliorare la qualità del controllo e ridurre ulteriormente la frequenza delle complicanze (Murray 2004). Esistono diverse modalità di utilizzo dei coagulometri portatili che, per semplicità, possono essere riassunte in *self-test* e *self-management*.

1.2.1. Self-test

Per *self-test* si intende la possibilità per il paziente di controllare autonomamente il proprio PT-INR tramite il coagulometro portatile (Tripodi 2004), lasciando comunque al clinico (medico curante, specialista o Centro di anticoagulazione) la decisione circa la prescrizione della TAO. Il *self test* garantisce pertanto al paziente l'opportunità di aumentare la frequenza del test tutte le volte che venga ritenuto necessario.

In un piccolo studio randomizzato e controllato è stata valutata la capacità dei pazienti di misurare il proprio PT, mentre il dosaggio del farmaco era gestito dal loro medico curante (White 1989). I 23 pazienti in *self-test* hanno dimostrato una maggiore capacità di rimanere nel range terapeutico rispetto ad un gruppo di controllo costituito da 23 pazienti trattati presso un AC (tempo trascorso in range 87% vs. 68% $p < 0.001$). Peraltro, lo studio era troppo piccolo per valutare eventuali differenze di incidenza di complicanze emorragiche o trombotiche nei due gruppi. Anderson (1996) ha confermato la fattibilità e valutato l'accuratezza del *self-test* in una coorte prospettica di 40 pazienti che hanno monitorato la propria terapia a domicilio in un periodo di 6-24 mesi. Il livello medio di concordanza fra PT misurato dal paziente e quello di riferimento era compreso fra 83 e 96% e il 97% dei pazienti ha dichiarato di preferire il *self-test* rispetto al controllo tradizionale. Allo stesso

modo, Andrew (1996) ha analizzato l'uso di un coagulometro portatile in 82 adulti e 11 bambini. Nessuna significativa differenza è stata osservata fra i PT-INR misurati dai pazienti e quelli misurati in laboratorio (grado di correlazione $r=0.92$). Anche in questo studio, il 95% dei pazienti ha preferito l'uso del coagulometro portatile al test eseguito in laboratorio. Beyth e Landefeld (1997) hanno randomizzato 325 pazienti anziani fin dall'inizio della TAO. In 163, il dosaggio era stabilito da uno degli investigatori sulla base dei PT-INR misurati a casa dai pazienti (braccio *self-test*); in altri 162 il dosaggio era stabilito dal medico curante sulla base dei PT-INR eseguiti in laboratorio (braccio *usual care*). In un periodo di 6 mesi, gli investigatori hanno osservato una frequenza di emorragie maggiori nel 5.7% dei pazienti nel gruppo *self-test* vs. 12% nel gruppo *usual care*. In Italia, Cosmi (2000) ha studiato 78 pazienti in TAO stabile che eseguivano il PT-INR a casa con il coagulometro portatile e comunicavano i risultati al Centro di sorveglianza, suggerendo la dose di farmaco secondo loro appropriata da assumere e la data del successivo controllo. In realtà, ai pazienti veniva chiesto di seguire il dosaggio prescritto dal medico del Centro. Le dosi "suggerite" dai pazienti sono state confrontate con quelle somministrate ad un gruppo di controllo seguito presso il Centro secondo la prassi convenzionale. Una concordanza delle dosi è stata osservata nel 80% dei casi e il tempo trascorso nel range terapeutico era uguale (80%) per i pazienti in *self-test* e quelli seguiti dal Centro. Anche questo studio italiano conferma, pertanto, che i pazienti in TAO, opportunamente selezionati ed addestrati all'uso del coagulometro portatile, sono in grado di misurarsi autonomamente il PT-INR, con un sicuro vantaggio in termini di comodità ed un possibile, ma non ancora sicuramente dimostrato, miglioramento degli esiti clinici.

1.2.2. Self-management

Il concetto di *self-management*, ovvero della completa autogestione della TAO da parte del paziente è antecedente alla comparsa sul mercato dei coagulometri portatili. Infatti, già nel 1974, Erdman aveva valutato 200 pazienti con protesi valvolari cardiache che si controllavano autonomamente la TAO utilizzando linee-guida fornite dal proprio medico e il PT misurato routinariamente in laboratorio. La percentuale di pazienti con anticoagulazione "terapeutica" era più alta (98%) di quella osservata in un gruppo retrospettivo di pazienti seguiti come *usual care* (71%). Il *self-management* è diventato però un modello particolarmente interessante con l'avvento degli strumenti portatili. Ansell (1989, 1995) ha analizzato i risultati del *self-management* con uno di questi coagulometri in una coorte di 20 pazienti seguiti per 7 anni in confronto ad un gruppo di controllo paragonabile per età, sesso ed indicazione alla TAO seguito presso una AC. I pazienti che si autogestivano presentavano un PT in range terapeutico nel 88% dei casi contro il 68% dei controlli ($p<0.001$), ma non c'era differenza nella frequenza delle complicanze emorragiche o trombotiche.

Alcuni studi hanno paragonato il *self-management* alla *usual care* in modo prospettico e randomizzato. Horstkotte (1996) ha studiato 150 pazienti con protesi valvolare cardiaca, osservando che i 75 pazienti randomizzati all'autoprescrizione controllavano il proprio PT-INR ogni 4 giorni e presentavano una anticoagulazione soddisfacente nel 92% dei casi, mentre i pazienti seguiti dal proprio medico misuravano il test di laboratorio mediamente ogni 19 giorni e avevano il PT-INR in range terapeutico solo nel 59% dei casi. Particolarmente importante era l'osservazione che i pazienti in *self-management* avevano sviluppato una frequenza di emorragie totali e trombosi del 4.5% e 0.9% all'anno rispettivamente, in confronto a 10.9% e 3.6% nel gruppo in *usual care*. Sawicki (1999) ha randomizzato 90 pazienti al *self-management* in confronto a 89 pazienti controllati dal loro medico. Dopo 3 mesi di terapia, la percentuale di valori di PT-INR nel range terapeutico era significativamente più alta nel gruppo *self-management* che in quello *usual care*. Infine, in uno studio randomizzato in corso in Germania e del quale sono disponibili solo risultati parziali (Koertke 2000), 305 pazienti in *self-management* hanno dimostrato una più alta frequenza di PT-INR in range (78% vs. 60%) ed una più bassa prevalenza di eventi avversi (9.5% vs. 15%, $p=0.03$) rispetto a 295 pazienti controllati come *usual care*.

Più recentemente due studi controllati e randomizzati hanno comparato il *self-management* alle *anticoagulation clinics*. In uno studio Olandese con disegno a *cross-over* (Cromheecke 2000), 50 pazienti sono stati randomizzati all'autogestione o al controllo presso la clinica per un periodo di 3 mesi; quindi, ciascuno dei due gruppi è passato all'altro tipo di gestione per un analogo periodo di 3 mesi. La qualità globale dei due sistemi di controllo è risultata simile: i pazienti sono rimasti nel range terapeutico per il 55% e il 49% del tempo trascorso in *self-management* o nella AC, rispettivamente ($p=0.06$). Il grado di soddisfazione dei pazienti era però maggiore durante il *self-management*. In un altro studio tedesco (Watzke 2000), 49 pazienti in *self-management* controllati ogni settimana sono stati comparati a 53 pazienti seguiti presso una AC dove venivano osservati in media ogni 4-8 settimane. Il gruppo in *self-management* ha presentato una percentuale di controlli in range superiore a quella del gruppo in AC (84% vs. 74%). Peraltro, nessuno dei due studi era sufficientemente grande per poter valutare eventuali differenze nelle complicanze cliniche dei diversi gruppi di pazienti.

In conclusione, diversi studi hanno oramai dimostrato che anche il *self-management* della TAO da parte dei pazienti è possibile ed in alcuni casi con risultati migliori che non l'*usual care* e almeno simili a quelli ottenuti nelle *anticoagulation clinics*. Però, deve essere sottolineato con forza che questi studi sono stati eseguiti su piccoli numeri di pazienti, altamente selezionati rispetto alla vasta totalità dei pazienti anticoagulati. Inoltre, nessuno di questi studi ha sinora dimostrato un vantaggio clinico del *self-management* rispetto alle *anticoagulation clinics*, cioè allo standard attuale di

riferimento per il controllo della TAO. Il (possibile) miglioramento del tempo trascorso nel range terapeutico, assai verosimilmente dovuto alla maggiore frequenza dei controlli, e la maggiore soddisfazione del paziente sono risultati interessanti ottenuti con il *self-management* ma che comunque devono essere considerati *end-points* surrogati rispetto al reale obiettivo della TAO ovvero la prevenzione delle trombosi con il minimo rischio emorragico.

Raccomandazione

L'automonitoraggio della TAO usando i coagulometri portatili – sia nella modalità del *self-test* che in quella del *self-management*, rappresenta un nuovo modello di gestione della terapia, con il potenziale vantaggio di essere più comodo e, possibilmente, di migliorare la qualità del controllo almeno in alcuni pazienti (raccomandazione di grado 2B) (vedi appendice).

Requisiti irrinunciabili per un corretto automonitoraggio sono: a) l'accurata selezione ed istruzione dei pazienti, b) il periodico controllo dello strumento da parte di una istituzione indipendente; c) il mantenimento di un sistema organizzato di continua educazione, comunicazione e follow-up del paziente. Per rispondere a tali requisiti, si raccomanda che l'autogestione dei pazienti avvenga comunque in contatto e sotto il controllo di un Centro di Anticoagulazione o del proprio Medico di Medicina Generale specificatamente addestrato.

Appendice

Gradi di raccomandazione per la terapia antitrombotica*

Grado di raccomandazione	Favorevole rapporto beneficio/rischio clinico	Forza metodologica delle evidenze
1A	Chiaro	Trials clinici randomizzati (RCTs) senza importanti limiti metodologici
1C+	Chiaro	No RCTs ma solide evidenze da studi osservazionali
1B	Chiaro	RCTs con limiti importanti (risultati non consistenti, vizi metodologici)
1C	Chiaro	Studi osservazionali
2A	Non chiaro	RCTs senza importanti limiti metodologici
2C+	Non chiaro	No RCTs ma solide evidenze da studi osservazionali

2B	Non chiaro	RCTs con limiti importanti
2C	Non chiaro	Studi osservazionali

*Seventh ACCP Consensus Conference on Antithrombotic Therapy (Guyatt 2004)

2. COAGULOMETRI PORTATILI PER LA DETERMINAZIONE DELL'INR

Le nuove tecnologie basate sulla chimica a secco hanno messo a disposizione una nuova classe di coagulometri portatili (monitor), di piccole dimensioni e di uso semplificato, che consentono la determinazione del PT-INR anche al di fuori del laboratorio (distretti ospedalieri periferici, comunità, medici di medicina generale, specialisti, pazienti stessi). L'impiego di questi monitor nel controllo della terapia anticoagulante orale consente, in linea di principio, una maggiore flessibilità nella gestione del paziente anticoagulato.

2.1. Principio di funzionamento

I monitor sono costituiti da una unità di misura di piccole dimensioni e da una striscia reattiva contenente tromboplastina e ioni calcio in forma liofila. Il campione in esame è costituito da una goccia di sangue (non misurata) capillare, o venoso senza anticoagulante, che viene posta dall'operatore nella zona reattiva della striscia. Il sangue veicolato per capillarità all'interno della striscia, si mescola alla tromboplastina, la reidrata, iniziando così le reazioni di coagulazione. Il punto finale, misurato come un tempo di coagulazione convenzionale, è determinato dalla formazione della fibrina, che interrompe il flusso nei capillari (in alcuni modelli) e dalla generazione di trombina (in altri). In taluni monitor la tromboplastina contiene delle particelle di ferro mantenute in movimento continuo dalla presenza di un magnete. Allorché si formano i primi filamenti di fibrina, le particelle di ferro intrappolate cessano il movimento e determinano l'arresto del timer. Il tempo di coagulazione viene successivamente convertito in INR mediante i parametri di calibrazione inseriti dal fabbricante nel codice della striscia reattiva.

2.2. Calibrazione dei Coagulometri portatili

Secondo le raccomandazioni della Organizzazione Mondiale della Sanità (WHO), per la conversione del tempo di coagulazione in INR servono dei parametri di conversione denominati *indice di sensibilità internazionale (ISI)* e *PT normale medio (MNPT)*. Tali parametri sono di norma determinati mediante un processo di calibrazione, al quale tutti gli strumenti e i sistemi di misura per il PT-INR devono essere sottoposti (WHO Expert Committee on Biological Standardization, 1999). Sebbene non esista ancora una normativa ufficiale per la calibrazione dei

monitor, l'esperienza degli ultimi anni dimostra come essi possano essere calibrati utilizzando, dopo opportune modifiche, gli stessi principi di calibrazione usati per i sistemi convenzionali (Tripodi 1993, 1997, 2001). Recentemente il sistema di calibrazione proposto nel 1993 (Tripodi 1993) è stato oggetto di uno studio multicentrico condotto nell'ambito di un progetto finanziato dalla Unione Europea. Lo studio ha confermato l'affidabilità della calibrazione proposta e la raccomanda come calibrazione standard per tutti i monitor (Poller 2002). Ovviamente, l'accuratezza della calibrazione gioca un ruolo determinante nell'affidabilità globale del monitor. Pertanto, è interesse dell'utilizzatore pretendere dal fornitore del monitor le stesse garanzie sulla bontà della calibrazione che ogni laboratorio pretende per i sistemi convenzionali. I fabbricanti, sui quali ricade interamente la responsabilità della calibrazione dei prodotti usati nel monitoraggio della terapia anticoagulante orale, dovrebbero calibrare i loro monitor secondo le raccomandazioni suggerite dallo stato dell'arte (Tripodi 2001, Poller 2002), utilizzando gli standard internazionali di tromboplastina (WHO Expert Committee on Biological Standardization 1999) e i protocolli di calibrazione adottati per i sistemi convenzionali e modificati ad hoc per i monitor (Tripodi 1993, Tripodi 1997, Poller 2002).

2.3. Accuratezza nella misura del PT-INR

Prima dell'utilizzo di un nuovo monitor (anche se calibrato) è opportuno che l'utilizzatore ne verifichi (o faccia verificare) l'affidabilità confrontando il PT-INR con quello ottenuto da un sistema di riferimento. Il sistema di riferimento può essere uno standard internazionale di tromboplastina (WHO Expert Committee on Biological Standardization 1999), o un sistema calibrato contro lo standard internazionale (Tripodi 2001). Anche se tutti i monitor sono pensati, disegnati e costruiti per misurare il PT-INR, e molti funzionano secondo lo stesso principio, le generalizzazioni sulla loro accuratezza sono pericolose. L'accuratezza deve essere valutata con studi specifici per i singoli monitor (Biasiolo 2000; Cosmi 2000a; Tripodi 2001).

Rispetto ai sistemi tradizionali per la misura del PT-INR i monitor hanno il vantaggio di una semplice esecuzione del prelievo di sangue. Se si considera però l'accuratezza della misura, questo vantaggio deve essere confrontato con il rischio connesso alla maggiore variabilità intrinseca nell'ottenimento di una goccia di sangue capillare. E', pertanto, indispensabile porre la massima attenzione nell'esecuzione del prelievo di sangue capillare (Biasiolo 2000) e allenare adeguatamente l'operatore ad ottenerlo nella maniera più adeguata.

2.4. Valutazione della qualità dei risultati

L'affidabilità della misura del PT-INR deve essere continuamente verificata da un programma di controllo della qualità che comprenda, oltre ad un controllo giornaliero della performance (controllo interno), la partecipazione a programmi di controllo regionali o nazionali (controllo esterno).

2.4.1 Controllo interno. Può essere implementato dall'operatore stesso mediante l'uso di controlli a diversi livelli di anticoagulazione, solitamente forniti dal fabbricante del monitor. I controlli sono per lo più costituiti da materiale liofilo o liquido, simile al sangue o plasma, che l'operatore applica, dopo ricostituzione (se liofilo), tutte le volte che utilizza il monitor, alla zona reattiva della striscia. In alcuni monitor la misura sul controllo può essere preceduta (o sostituita) da un controllo "elettronico" mediante un dispositivo capace di verificare tutte le funzioni elettroniche del monitor. La responsabilità del controllo interno è dell'operatore, che deve per questo capire l'importanza della valutazione, le modalità di esecuzione e deve avere la capacità di prendere le decisioni opportune nel caso in cui il sistema sia fuori controllo. Egli dovrà verificare che i risultati ottenuti con il controllo siano conformi alle istruzioni ricevute e/o ai valori dichiarati dal fabbricante, prima di eseguire la misura sul sangue. I risultati dei controlli devono essere annotati su un registro, onde consentire una valutazione statistica periodica. Altre informazioni da annotare sono: l'identificazione dell'operatore, la data e l'ora del controllo, il numero di lotto del materiale di controllo e delle strisce usate per la misura. L'analisi statistica dei dati può essere eseguita a cura dello stesso operatore (se esso è un operatore di laboratorio, o un medico di medicina generale specificatamente addestrato), o da un soggetto esterno (ad esempio il laboratorio del Centro di sorveglianza al quale il paziente afferisce), se l'operatore è il paziente stesso o un suo familiare.

2.4.2. Controllo esterno. Lo scopo di questo controllo è di valutare su base periodica la performance del monitor mediante analisi di campioni incogniti distribuiti periodicamente da una autorità esterna ed indipendente (dai fornitori dei sistemi). Esso consente anche di paragonare i risultati ottenuti da diversi monitor che operano sul territorio. Il risultato prodotto dal singolo monitor può essere paragonato con quello della media generale (consenso), ottenuta con i risultati di tutti i partecipanti.

In considerazione della specificità della terapia anticoagulante, è opportuno organizzare controlli di qualità interlaboratorio *ad hoc*. La FCSA organizza periodici controlli di qualità riservate ai centri federati, che prevedono l'invio di plasmi liofilizzati ottenuti da pazienti in terapia. I risultati, analizzati centralmente, consentono di stimare la variabilità del PT-INR misurato sullo stesso materiale di controllo dai diversi laboratori che operano sul territorio (Tripodi 2002).

I problemi del controllo esterno della qualità dei monitor non sono stati ancora affrontati in maniera soddisfacente e le esperienze sono ancora molto scarse. Il primo e più importante problema inerente al controllo dei monitor consiste nel fatto che il campione per la misura è costituito da sangue

nativo. Sarebbe, pertanto, impossibile fornire a tutti gli utilizzatori lo stesso campione per la misura del PT-INR. Il secondo problema è che i monitor non accettano per la misura il plasma citratato. Pertanto, la ovvia alternativa di impiegare plasma liofilizzato per il controllo non è facilmente praticabile. Limitatamente ad alcuni tipi di monitor, quest'ultimo problema potrebbe essere risolto istruendo l'operatore a ricostituire i plasmi liofilizzati usati per il controllo, con un apposito liquido contenente quantità ottimali di cloruro di calcio, allo scopo di antagonizzare il citrato del plasma. Oltre che complicare le operazioni del controllo di qualità esterno, questo metodo presenta anche lo svantaggio di non poter essere applicato a tutti i monitor, difatti, alcuni di questi accettano solo sangue intero e non plasma.

In attesa di soluzioni più idonee, una alternativa accettabile dal punto di vista della valutazione della qualità, anche se gravosa per il paziente ed il Centro di sorveglianza, potrebbe essere quella di investire il Centro di sorveglianza della responsabilità del controllo esterno. Ognuno dei monitor operanti nel bacino d'utenza di ciascun Centro potrebbe periodicamente (due/tre volte anno) essere portato al Centro, dove sarebbe sottoposto al controllo con misure del PT-INR su sangue intero dello stesso e/o di altri pazienti. I risultati ottenuti sarebbero confrontati con quelli ottenuti sul plasma degli stessi pazienti con misura tradizionale. La differenza nei valori ottenuti potrebbe essere usata come metro per il giudizio sulla performance dei singoli monitor. Anche se è difficile dire quale debba essere l'esatto limite di accettabilità, potrebbe essere ragionevole assumere che discrepanze fra le due misure superiori al 15-20% siano da ritenersi inaccettabili. In tal caso le cause della discrepanza dovrebbero essere tempestivamente indagate e risolte.

3. ISTRUZIONE ALL'USO DEI COAGULOMETRI PORTATILI

I coagulometri portatili sono il risultato dell'avanzamento tecnologico applicato alla misurazione del PT-INR che, se correttamente impiegati, possono semplificare e migliorare la gestione della TAO in pazienti selezionati, i quali possono giovare (v. capitoli precedenti) dell'autodeterminazione del PT-INR (*self-test*) e dell'autoprescrizione della TAO (*self-management*). Tuttavia la loro diffusione dovrebbe essere regolamentata sul piano legislativo (vedi capitolo successivo) ed organizzativo. Il semplice acquisto di un coagulometro portatile, anche se esso è stato prodotto secondo i requisiti essenziali di conformità alle norme vigenti in materia di sistemi diagnostici, non può essere ritenuto sufficiente per garantire la qualità del risultato, presupposto fondamentale per una corretta conduzione della TAO. Inoltre bisogna ricordare che il controllo della TAO è in realtà la semplificazione di una attività più complessa che comporta oltre al controllo di laboratorio e clinico anche l'educazione del paziente. Numerosi studi hanno dimostrato che il paziente non adeguatamente informato sull'importanza della *compliance* e sulle

potenziali complicanze della terapia, ed un controllo che prescindendo dalla valutazione clinica, determinano inevitabilmente un aumento delle complicanze della TAO (Ansell 2000, Barcellona 2002).

La necessità di una istruzione attenta e puntuale del paziente in TAO è quindi fuori discussione. Tuttavia è facile capire come il livello di attenzione debba essere necessariamente maggiore nel caso del *self-test* e ancora di più nel *self-management*.

In questi casi la piena collaborazione del paziente è decisiva e questa collaborazione la si può ottenere solo attraverso l'organizzazione e la conduzione di corsi di addestramento specifici.

3.1. Organizzazione e programma generale dei corsi

Il modello organizzativo proposto nasce da indicazioni ed esperienze già validate in alcuni paesi dell'Europa (Bernardo 1996, Sawicki 1999) dove i corsi sono organizzati da anni sia per il *self-test* sia per il *self-management*, ma anche in Italia, dove sono stati condotti degli studi ad hoc (Cosmi 1999, 2000). Gli utenti/pazienti che intendono partecipare ai corsi dovrebbero sottoscrivere una richiesta sulla quale viene illustrato nei dettagli il programma. I corsi dovrebbero essere differenziati per il *self-test* e per il *self-management*. Per ogni edizione del corso dovrebbero essere accettati non più di sei discenti. Sarebbe opportuno definire un programma condiviso a livello nazionale tramite FCSA che si incaricherebbe anche di addestrare gli addestratori. Il materiale didattico impiegato dovrebbe essere comune su tutto il territorio nazionale. Il programma dei corsi per essere efficace deve considerare i seguenti aspetti:

1. Principi generali della TAO
2. Classificazione degli eventi avversi
3. Funzionamento del coagulometro portatile
4. Esecuzione del controllo della qualità del funzionamento del coagulometro portatile.
5. Elementi per valutare criticamente il controllo di cui al punto precedente
6. Esecuzione del prelievo capillare (dimostrazione pratica)
7. Esecuzione del test (dimostrazione pratica)
8. Corretta trasmissione del risultato al Centro
9. Discussione e dimostrazione di semplici algoritmi per l'autoprescrizione della TAO (solo per i corsi dedicati al *self-management*).

3.2. Selezione dei pazienti

La selezione del paziente (o di un suo congiunto) candidato all'uso del coagulometro portatile è fondamentale per la gestione della TAO. Pertanto è opportuno prestare a questo aspetto la massima

attenzione. Il coagulometro portatile è indicato per i pazienti in terapia a lungo termine. Inoltre, si ritiene più sicuro consigliare l'uso solo dopo la stabilizzazione dei livelli di PT-INR nell'intervallo terapeutico. Il periodo precedente alla stabilizzazione è molto critico per eventuali complicanze ed è pertanto preferibile durante questa fase seguire il paziente presso il Centro. Le considerazioni sulla *compliance* del paziente, sempre importanti per qualunque paziente in TAO, lo diventano ancora di più per il paziente candidato al *self-test* o *self-management*. Difatti, la scarsa *compliance* è causa di una maggiore instabilità terapeutica (van der Meer 1997) e potrebbe essere peggiorata dall'uso improprio del coagulometro portatile.

In generale l'uso del coagulometro portatile è indicato nei seguenti casi:

1. Paziente in TAO stabilizzata
1. Paziente in TAO a tempo indeterminato o a vita
2. Paziente (o congiunto) affidabile (v. oltre)
3. Paziente confinato a casa o residente in zone poco accessibili
4. Pazienti con accessi venosi difficoltosi
5. Pazienti con attività lavorativa che li porta ad assenze frequenti e/o prolungate

I criteri di esclusione sono invece rappresentati da:

1. Scarsa motivazione
2. Inaffidabilità fisica/mentale
3. Scarsa *compliance*
4. Precedenti complicanze emorragiche/trombotiche

Si ritiene anche che una valutazione delle capacità cognitive mediante la somministrazione standardizzata di test mentali (Mini mental test) possa essere molto utile nell'identificazione dei soggetti candidati all'uso dei coagulometri portatili. In ogni caso la valutazione generale delle capacità cognitive del paziente e della sua istruzione devono essere effettuata con un certa periodicità (semestrale o annuale).

4. LEGISLAZIONE E RIMBORSABILITA'

4.1. Normativa che regola l'uso dei coagulometri portatili (monitor). Il decreto legislativo n.332 pubblicato sulla GU del 8.9.2000 recepisce la direttiva 98/79/CE relativa ai dispositivi medico-diagnostici in vitro. Viene definito come "Dispositivo medico-diagnostico in vitro" qualsiasi dispositivo medico composto da un reagente, da un prodotto reattivo, da un calibratore, da un materiale di controllo, da un kit, da uno strumento, da un apparecchio, da un'attrezzatura o da un sistema, utilizzato da solo o in combinazione, destinato dal fabbricante ad essere impiegato in vitro per l'esame di campioni provenienti dal corpo umano, inclusi sangue e tessuti donati, unicamente o

principalmente a scopo di fornire informazioni su uno stato fisiologico o patologico, o su un'anomalia congenita, o informazioni che consentano la determinazione della sicurezza e della compatibilità con potenziali soggetti riceventi, o che consentano il controllo delle misure terapeutiche.

Anche se non figurano espressamente nell'elenco dei dispositivi, i monitor possono essere inquadrati come dispositivi medico-chirurgici in vitro.

La destinazione d'uso dei monitor è "l'utilizzazione alla quale è destinato il dispositivo secondo le indicazioni fornite dal fabbricante nell'etichetta, nelle istruzioni per l'uso e nel materiale pubblicitario".

I requisiti essenziali che i monitor dovrebbero soddisfare sono elencati nell'allegato I del decreto legislativo, di seguito riportato:

- "... (omissis) la loro utilizzazione non comprometta direttamente o indirettamente lo stato clinico o la sicurezza dei pazienti....."
- "... (omissis) "devono fornire le prestazioni previste dal fabbricante soprattutto in termini di sensibilità e specificità analitica, esattezza, riproducibilità....."
- "... (omissis) i dispositivi per test autodiagnostici devono assicurare che il dispositivo possa essere facilmente utilizzato da un profano in tutte le sue fasi"
- "ridurre il più possibile il rischio di errori degli utilizzatori nella manipolazione del dispositivo e nella interpretazione dei risultati".
- "Il manuale d'istruzione deve riportare informazioni sul tipo di campione da utilizzare, le eventuali condizioni speciali di raccolta".
- "Il manuale d'istruzione deve riportare l'indicazione circa la necessità di un addestramento particolare".
- "Il manuale d'istruzione deve riportare se il suo utilizzo avviene in combinazione con altri dispositivi".
- "Il manuale d'istruzione deve riportare informazioni riguardanti la natura e la frequenza delle operazioni di manutenzione e taratura necessarie"

Le istruzioni devono essere specifiche per i dispositivi per test autodiagnostici e devono comprendere una dichiarazione nella quale sia stabilito chiaramente che l'utilizzatore non deve prendere alcuna decisione di carattere clinico senza consultare prima il proprio medico. Inoltre devono precisare che il paziente può adattare il trattamento soltanto se ha ricevuto la formazione necessaria a tal fine.

Dal 7 Dicembre 2003 la direttiva Europea per la regolamentazione dei dispositivi medico-diagnostici in vitro è diventata obbligatoria. I monitor dovrebbero quindi soddisfare i requisiti

essenziali di legge di cui sopra, tesi a garantire la qualità dell'INR ottenuto dal singolo operatore "profano".

La normativa sopra riportata potrebbe essere correttamente applicata in due fasi: A) la prima valuta, come avviene in altri paesi (es USA), la conformità del dispositivo per test autodiagnostici all'uso per cui è stato fabbricato e B) la seconda individua le strutture in grado di soddisfare in maniera sistematica le procedure per un corretta identificazione, istruzione e guida all'utilizzo degli strumenti e loro controllo nel tempo.

Le procedure di valutazione di conformità (requisiti essenziali nel rispetto delle specifiche tecniche comuni) possono essere espletate dal Ministero della Sanità o da organismi autorizzati dopo apposita domanda. La valutazione di conformità non tiene conto, in generale, dei dati clinici. Il PT-INR misurato con i coagulometri portatili non richiede condizioni di efficienza e standards usualmente impiegati nella valutazione dei risultati del laboratorio clinico.

Per ottenere una valutazione di conformità positiva potrebbe essere sufficiente produrre da parte del costruttore una documentazione come quella riportata di seguito:

- 150 pazienti arruolati in 6 centri per un periodo di studio di 10 settimane
- Selezione dei pazienti in base a criteri predefiniti
- Periodo di addestramento sistematico all'uso dello strumento (fase di 'run in')
- Consegna dello strumento a domicilio e determinazione e registrazione del PT-INR ogni settimana per 10 settimane
- Ogni due settimane il paziente ritorna al Centro o dal medico ed esegue il test con lo strumento in presenza di personale sanitario che successivamente esegue il test con lo strumento sul paziente e preleva sangue venoso per la determinazione del PT-INR nel laboratorio accreditato
- I risultati possono essere valutati in termini di concordanza tra le varie misurazioni.

Il Ministero della Salute o un organismo preposto certifica la conformità dello strumento all'uso per cui è stato costruito. Il coagulometro portatile può a questo punto essere immesso nel mercato ma il suo utilizzo da parte di personale non medico o del paziente stesso prevede l'attivazione della fase B) mediante prescrizione di un piano terapeutico da parte di personale sanitario identificato allo scopo.

4.3. Piano terapeutico

Come già sottolineato precedentemente, l'utilizzo dei coagulometri portatili da parte del paziente richiede: a) una valutazione critica della sua capacità ad effettuare il test, b) una istruzione adeguata sul corretto utilizzo dello strumento (e all'eventuale autoprescrizione), c) la sicurezza del risultato ottenuto con lo specifico strumento, d) il controllo di qualità del risultato nel tempo, e) il controllo delle capacità fisiche ed intellettuali del paziente ad ottenere un risultato idoneo nel tempo (e dell'eventuale autoprescrizione), f) la rivalutazione clinica del paziente. La responsabilità di tali procedure può ricadere su un Centro di Sorveglianza specifico o, almeno in parte, su un MMG adeguatamente addestrato al monitoraggio della terapia anticoagulante orale.

I Centri di Sorveglianza Anticoagulati costituiscono una rete che copre l'intero territorio nazionale, hanno esperienza nella terapia anticoagulante e nella educazione del paziente. Sono pertanto la sede ideale per la prescrizione di un piano terapeutico e per il controllo di qualità periodico degli strumenti. Nel piano terapeutico si può inserire l'eventuale proposta di rimborsabilità dello strumento e delle strisce diagnostiche da parte del sistema sanitario nazionale. Esistono infatti alcune situazioni cliniche nelle quali lo strumento portatile appare indispensabile (difficoltà di accesso venoso, impossibilità logistiche di accedere a laboratori o centri di sorveglianza), oppure situazioni nelle quali potrebbe essere opportuno (pazienti non deambulanti costretti a domicilio) o auspicabile in termini di costo/beneficio (terapia anticoagulante a lungo termine, soggetti in età lavorativa). Quest'ultimo aspetto non va sottovalutato: il costo iniziale per il coagulometro (circa 1.000 Euro, che è tuttavia riciclabile e può essere utilizzato da più pazienti) è bilanciato dalla riduzione dei costi indotti (perdita di ore di lavoro per il paziente o dei parenti che lo devono accompagnare, spese di trasporto ecc.) e dalla decongestione dei Centri di Sorveglianza. Il costo per strisce reattive e pungidito (circa 5 Euro) non differisce di molto dal costo per il prelievo venoso effettuato presso un laboratorio clinico.

Lo scenario che si può configurare è quindi il seguente: il coagulometro portatile che ha superato la verifica di conformità da parte del Ministero della Salute può essere comprato dal paziente o affidato al paziente a carico del servizio sanitario nazionale solo dopo presentazione di un piano terapeutico rinnovabile. Il piano terapeutico può essere compilato da medici di strutture accreditate (Centri FCSA) o da medici di Medicina Generale che abbiano frequentato i Corsi 'ad hoc' organizzati in collaborazione da FCSA e Società Italiana di Medicina Generale. I Medici di Medicina Generale che abbiano compilato un piano terapeutico dovrebbero comunque affidare ad un Centro di Sorveglianza il controllo periodico dello strumento in attesa di una semplificazione di tale procedura (vedi capitolo 2).

Piano Terapeutico per l'utilizzo di coagulometri portatili

A

Paziente _____ Data _____

Indicazione agli anticoagulanti orali: Fibrillazione atriale , Tromboembolismo venoso

Protesi valvolari cardiache Altro _____

Condizioni obbligatorie:

- Terapia anticoagulante a lungo termine
- Paziente in terapia da più di tre mesi

Operatore : paziente stesso altri specificare _____

Capacità fisiche ed intellettuali dell'operatore all'uso di coagulometri portatili si

B

Corso di istruzione all'uso con buon esito Si data _____

Corso di istruzione all'autoprescrizione Si data _____

No prescrizione terapeutica a cura di:

Centro di Sorveglianza MMG Altri _____

C

Il piano terapeutico ha validità: 6 mesi 12 mesi scade il _____

La prescrizione di un nuovo piano terapeutico prevede:

- a) rivalutazione delle capacità dell'operatore ad ottenere un risultato attendibile;
- b) rivalutazione della eventuale capacità all'autoprescrizione;
- c) controllo di qualità dello strumento (presso un Centro di Sorveglianza della Terapia con Anticoagulanti orali aderente alla Federazione dei Centri di Sorveglianza -FCSA).

D

Rimborsabilità dello strumento e dei regenti No Si

Condizione di rimborsabilità in cui si trova il paziente in data odierna:

- Assenza di accesso venoso adeguato
- Paziente non deambulante costretto a domicilio
- Necessità di controlli frequenti
- Altre _____

Piano Terapeutico per l'utilizzo di coagulometri portatili (Rinnovo)

<p>A</p> <p>Paziente _____ Data _____</p> <p>Indicazione agli anticoagulanti orali: Fibrillazione atriale <input type="checkbox"/>, Tromboembolismo venoso <input type="checkbox"/> Protesi valvolari cardiache <input type="checkbox"/> Altro <input type="checkbox"/> _____</p> <p>Condizioni obbligatorie:</p> <ul style="list-style-type: none">• Terapia anticoagulante a lungo termine <input type="checkbox"/>• Paziente in terapia da più di tre mesi <input type="checkbox"/> <p>Operatore : paziente stesso <input type="checkbox"/> altri <input type="checkbox"/> specificare _____</p>
<p>B</p> <ul style="list-style-type: none">• capacità dell'operatore ad ottenere un risultato attendibile <input type="checkbox"/>• eventuale capacità all'autoprescrizione <input type="checkbox"/>• <u>controllo di qualità dello strumento (presso un Centro di Sorveglianza della Terapia con Anticoagulanti orali aderente alla Federazione dei Centri di Sorveglianza - FCOSA).</u> <input type="checkbox"/> <p>Il piano terapeutico ha validità: 6 mesi <input type="checkbox"/> 12 mesi <input type="checkbox"/> scade il _____</p>
<p>C</p> <p>Rimborsabilità dello strumento e dei reagenti No <input type="checkbox"/> Si <input type="checkbox"/></p> <p>Condizione di rimborsabilità in cui si trova il paziente in data odierna:</p> <ul style="list-style-type: none">• Assenza di accesso venoso adeguato <input type="checkbox"/>• Paziente non deambulante costretto a domicilio <input type="checkbox"/>• Necessità di controlli frequenti <input type="checkbox"/>• Altre _____

4.4. Rimborsabilità dei coagulometri portatili in altri paesi europei

- **Olanda:** Sistema sanitario nella maggior parte privato (88%) sostenuto da organizzazioni religiose o da volontari, senza scopo di lucro. Gli ospedali universitari sono statali. Le

assicurazioni per la salute sono pubbliche e private. A partire da Aprile 2002, completo rimborso del coagulometro, delle strisce reattive, del corso di istruzione al *self-test*. Le *anticoagulation clinics* sono preposte a selezionare i pazienti per il *self-monitoring* (Dutch Government Gazette, 4 December 2001, No. 235, page 13)

- **Germania:** Assicurazioni per la salute sono sia pubbliche che private. Rimborso completo di coagulometro portatile, strisce reattive ed educazione del paziente.
- **Danimarca:** Assicurazione per la salute è pubblica. Rimborso completo di coagulometro portatile, strisce reattive ed educazione del paziente a partire da ottobre 1999.
- **Austria:** Assicurazione per la salute è pubblica. Rimborso completo di coagulometro portatile, strisce reattive ed educazione del paziente da parte di molte assicurazioni pubbliche (varia da regione a regione).
- **Inghilterra:** Assicurazione per la salute è pubblica. Rimborso per le sole strisce reattive a partire da Maggio 2002.
- **Spagna:** Sistema sanitario decentralizzato a livello regionale. Nessun rimborso previsto per il momento.

4.5. Considerazioni Conclusive

In Italia esiste una rete di Centri di Sorveglianza Anticoagulati (più di 300) riuniti in Federazione (FCSA), che copre l'intero territorio nazionale. I Referenti dei Centri hanno partecipato ad un Corso di Formazione promosso dalla Federazione, sono in grado di educare i pazienti e partecipano ad un controllo di qualità di laboratorio e terapeutico obbligatori. I Centri possono individuare i pazienti idonei ad utilizzare coagulometri portatili a domicilio, eseguire un corso di formazione e distribuire coagulometri portatili, strisce reattive, lancette pungidito sulla base di un piano terapeutico a termine come quello riportato in precedenza.

La posologia del farmaco anticoagulante potrà essere aggiustata dal Centro di Sorveglianza, dal Medico di Medicina Generale specificatamente addestrato allo scopo o dal paziente stesso dopo un corso specifico per l'autoprescrizione. Tutte queste attività vanno quantificate sul piano dei costi e quindi va stabilito il numero massimo annuale di pazienti che possono giovare di coagulometri portatili a carico del Sistema Sanitario Nazionale.

Le stesse procedure sono applicabili a *point of care* nei distretti sanitari.

I Centri di Sorveglianza si fanno carico del controllo di qualità sullo strumento.

5. BIBLIOGRAFIA

Albers GW. Atrial fibrillation and stroke. Three new studies, three remaining questions. *Arch Intern Med*. 1994;154:1443-1448.

Anderson D, Harrison L, Hirsh L. Evaluation of a portable prothrombin time monitor for home use by patients who require long-term oral anticoagulant therapy. *Arch Intern Med* 1993; 153: 1441-1447.

Andrew M, Ansell J, Becker D et al. Multicenter trial of accurate home-testing in oral anticoagulated patients with a novel whole blood system. *Blood* 1996; 88 (suppl): 179a

Ansell J, Holden A, Knapic N. Patient self-management of oral anticoagulant guided by capillary (fingerstick) whole blood prothrombin times. *Arch Intern Med* 1989. 149: 2509-11.

Ansell J, Patel N, Ostrovsky D et al. Long-term patient self-management of oral anticoagulation. *Arch Intern Med* 1995; 155: 2185-2189

Ansell JE. Empowering patients to monitor and manage oral anticoagulation therapy. *JAMA* 1999; 281: 182-183

ASPECT Research Group. Effect of long-term oral anticoagulant treatment on mortality and cardiovascular morbidity after myocardial infarction. *Lancet* 1994; 343: 499-503

Barcellona D, Contu P, Marongiu F. Patient education and oral anticoagulant therapy. *Haematologica* 2002; 87: 1081-6.

Bernardo A. Experience with patient self-management of oral anticoagulation. *J Thromb Thrombolysis* 1996; 2: 321-325

Beyth RJ, Landefeld CS. Prevention of major bleeding in older patients treated with warfarin: results of a randomized trial (abstract). *J Gen Intern Med* 1997; 12: 66

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.

Cannegetier SC, Rosendaal FR, Wintzen AR et al. The optimal intensity of oral anticoagulant therapy in patients with mechanical heart valve prostheses: the Leiden artificial valve and anticoagulation study. *N Engl J Med* 1995; 333: 11-17.

Chiquette E, Amato MG, Bussey HI. Comparison of an anticoagulation clinic with usual medical care: anticoagulation control, patient outcomes, and health care costs. *Arch Intern Med* 1998, 158: 1641-7

Cortelazzo S, Finazzi G, Viero P, et al. Thrombotic and hemorrhagic complications in patients with mechanical heart valve prosthesis. attending an anticoagulation clinic. *Thromb Haemost* 1993;69:316-320.

Cosmi B, Palareti G, Moia M, et.al. Assessment of patient capability to self-adjust oral anticoagulant dose: study on home use of portable prothrombin time monitor. *Haematologica* 2000, 85: 826-31.

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* 2000a; 100: 279-286.

Cromheecke ME, Levi M, Colly LP, et.al. Oral anticoagulation self-management and management by a specialistic anticoagulation clinic: a randomized cross-over comparison. *Lancet* 2000. 356: 97-102.

Erdman S, Vidne B, Levy MJ. A self-control method for long-term anticoagulation therapy. *J Cardiovasc Surg* 1974; 15: 454-457.

Federazione Centri Sorveglianza Anticoagulati. Guida alla Terapia con Anticoagulanti Orali. IV ed. 2005.

Garabedian-Ruffalo SM, Gray DR, Sax MJ et al. Retrospective evaluation of a pharmacist-managed warfarin anticoagulation clinic. *Am J Hosp Pharm* 1985; 42: 304-308

Guyatt G, Schunemann H, Cook D et al. Applying the grades of recommendations for antithrombotic and thrombolytic therapy: The seventh ACCP conference on antithrombotic and thrombolytic therapy. *Chest* 2004; 126: 179S-187S

Hylek EM, Singer DE. Risk factors for intracranial hemorrhage in outpatients taking warfarin. *Ann Intern Med* 1994; 120: 897-902

Horstkotte D, Piper C, Wiemer M et al. Improvement of prognosis by home prothrombin estimation in patients with life-long anticoagulant therapy (abstract). *Eur Heart J* 1996; 17 (suppl). 230

Koertke H, Minami K, Breyman T et al. INR self-management following mechanical heart valve replacement: are education level and therapeutic compliance connected? *J Thromb Thrombolysis* 2000; 9 (suppl): S41-S46

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.

Murray ET, Fitzmaurice DA, McCahon D. Point of care testing for INR monitoring: where are we now ? *Br J Haematol* 2004; 127: 373-8.

Palareti G, Leali N, Coccheri S et al on behalf of the ISCOAT (Italian Study on Complications of Oral Anticoagulant Therapy) Study Group. Bleeding complications of oral anticoagulant treatment: an inception-cohort, prospective, collaborative study (ISCOAT). *Lancet*. 1996; 348:423-428

Palareti G, Manotti C, D'Angelo A, et al. on behalf of the ISCOAT (Italian Study on Complications of Oral Anticoagulant Therapy) Study Group. Thrombotic events during oral anticoagulant treatment: results of the inception-cohort, prospective, collaborative ISCOAT study. *Thromb Haemost* 1997;78:1438-1443

Poller L, Keown M, Chauhan N, van den Besselaar AMHP, Tripodi A, Jespersen J, Shiach C, Horellou MH, Dias D, Egberg N, Iriarte JA, Kontopoulou-Griva I, Ortridge B. European Concerted

Action on Anticoagulation (ECAA): Multicentre international sensitivity index calibration of two types of point of care prothrombin time monitor systems. *Br J Haematol* 2002; 116: 844-50.

Sawicki PT. A structured teaching and self-management program for patients receiving oral anticoagulation: a randomized controlled trial. *JAMA* 1999; 281: 145-150

Tripodi A, Arbini AA, Chantarangkul V, Bettega D, Mannucci PM. Are capillary whole blood coagulation monitors suitable for control of oral anticoagulant treatment by the international normalized ratio ? *Thromb Haemost.* 1993; 70: 921-925.

Tripodi A, Chantarangkul V, Clerici M, Negri B, Mannucci PM. Determination of the International Sensitivity Index of a new near-patient testing device to monitor oral anticoagulant therapy. Overview on the assessment of conformity to the calibration model. *Thromb Haemost* 1997; 78: 855-858.

Tripodi A, Chantarangkul V, Mannucci PM. Near-patient testing devices to monitor oral anticoagulant therapy. *Br J Haematol* 2001; 113: 847-852.

Tripodi A, Chantarangkul V. Federazione dei Centri di Sorveglianza Anticoagulati (FCSA). Rapporto dei primi dieci anni di attività del programma per la valutazione esterna di qualità (VEQ) dei laboratori dei centri federati. *Medicina di Laboratorio* 2002 In press.

Tripodi A. Prothrombin time international normalized ratio monitoring by self-testing. *Curr Opin Hematol* 2004; 11: 141-145

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

White RH, McCurdy A, Marensdorff H et al. Home prothrombin time monitoring after the initiation of warfarin therapy: a randomized, prospective study. *Ann Intern Med* 1989; 111: 730-737

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

Watzke HH, Forberg E, Svolba G et al. A prospective controlled trial comparing weekly self-testing and self-dosing with the standard management of patients on stable oral anticoagulation. *Thromb Haemost* 2000; 83: 661-5

Wilt VM, Gung Jg, Ahmed OI et al. Pharmacy operated anticoagulation service: improved outcomes in patients on warfarin. *Pharmacotherapy* 1995; 15: 732-779.