

Valutazione economica di un servizio di terapia anticoagulante orale

P. Alfonsi, S. Dazzi

U.O. Patologia Clinica 1, Ospedale "Santa Chiara", Trento

Riassunto

Premesse. Le malattie trombotiche costituiscono un grave problema sanitario ed economico per la loro frequenza e per il costo degli episodi trombotici. La terapia anticoagulante orale (TAO) riduce il numero gli episodi trombotici e di conseguenza riduce i costi.

Metodi. Sono stati calcolati i costi della gestione dell'ambulatorio TAO della nostra Unità Operativa, e sono stati confrontati con gli analoghi costi riportati da altri centri. Sono inoltre stati calcolati il numero e il costo degli episodi trombotici prevenibili da un servizio dedicato, in modo da rendere possibili confronti con gestioni alternative.

Risultati. I costi diretti sostenuti dall'Azienda Sanitaria per la gestione completa della TAO da parte di un centro come il nostro sono molto inferiori ai costi che l'azienda dovrebbe sostenere per la cura dei singoli episodi trombotici. I costi riportati dalla letteratura per gestire la TAO con modalità differenti sono nettamente superiori.

Conclusioni. La gestione della TAO da parte di centri dedicati diminuisce gli episodi trombotici rispetto ad altri tipi di gestione, e di conseguenza è più *cost-effective*.

Summary

Economic evaluation of an Oral Anticoagulation Therapy (OAT) service

Background. Thrombotic disease are serious and costly. Oral anticoagulant therapy lowers the number of thrombotic episodes, and therefore costs can be reduced.

Methods. We calculated the full costs to manage OAT in our clinic, and compared them with the costs reported in other centers. Furthermore, we calculated the number and costs of thromboses which are prevented when patients are managed in a specialized service, to have a benchmark with the costs incurred in others forms of managed care.

Results. In our clinic, costs to manage OAT are lower than those reported in other studies, and far lower than the costs paid for the care of thromboses.

Conclusions. When OAT is managed in specialized centres, the number of thromboses is lower than when OAT is managed otherwise therefore it is more cost-effective.

Key words: Oral anticoagulant therapy, economic evaluation, stroke.

Introduzione

L'importanza economica delle malattie trombotiche deriva dalla loro frequenza, dal costo dei singoli episodi trombotici, e dal fatto che si tratta quasi sempre di patologie croniche, per cui gli episodi trombotici possono ripetersi. Per illustrare questo aspetto bastano pochi dati numerici: nel 1994 negli USA il warfarin era al 5° posto nella classifica delle prescrizioni di farmaci cardiovascolari, e al 13° posto nella classifica delle prescrizioni di tutti i farmaci¹. Uno studio recente valuta

che il mercato globale degli antitrombotici corrispondeva nel 2001 a 6,5 miliardi di dollari, e che questa cifra sarà destinata ad aumentare fino a 14,7 miliardi di dollari nel 2010. Di questi, circa 12 miliardi di dollari saranno rappresentati da farmaci attualmente in uso, e 3 miliardi da nuovi farmaci².

Un'importanza altrettanto grande deriva dal fatto che spesso gli episodi trombotici acuti lasciano come conseguenza esiti invalidanti persistenti: tra questi i più gravi - come frequenza, come costo del singolo evento, e

Tabella I. Costi da complicazioni della malattia (solo ricoveri per il fatto acuto).

Germania 1999 (Taborsky)		USA 1995 (Eckman)		Scozia 1992 (Isard)
Emorragia cerebrale grave	Trombosi	Emorragia con esiti paralitici	Trombosi con esiti paralitici	Stroke in generale
DM 20.341	DM 19.777	\$ 11.700	\$18.000	£ 4.600

come residui invalidanti - sono quelli legati alle malattie cerebrovascolari (*strokes*). Questi sono riducibili con la terapia anticoagulante orale (TAO) ma, come in tutti gli interventi medici, l'efficacia del trattamento deriva dal rapporto tra i costi e i benefici. Nel nostro caso i costi sono costituiti dalle spese richieste per trattare le malattie e dagli effetti indesiderati (l'aumento delle emorragie), e i benefici dalla riduzione degli episodi trombotici. Naturalmente, per fare una scelta corretta bisogna tenere in conto il numero e la gravità dei due tipi di complicazione: per esempio le complicazioni trombotiche delle malattie vascolari croniche lasciano esiti invalidanti nel 30% dei pazienti, contro il 5% di esiti invalidanti lasciato da emorragie, e la mortalità delle trombosi è del 18%, contro il 7% di mortalità legato ad emorragie³.

Il pericolo maggiore della TAO è quello di una emorragia intracranica, che provoca danni permanenti in misura analoga ad una trombosi cerebrale: il bilanciamento delle due possibili complicazioni è perciò particolarmente delicato. Per ridurre il rischio di emorragie il trattamento deve essere monitorato strettamente con l'esame appropriato, cioè la misura dell'effetto del farmaco sulla attività coagulativa. Il problema più grave fu proprio la disponibilità di un test di laboratorio di questo tipo, e fu risolto da AJ Quick negli anni '50 con la scoperta del test che porta ancora il suo nome⁴.

Il costo del singolo caso di stroke è stato calcolato da vari autori⁵⁻⁷ (Tab. I). Nel nostro studio abbiamo usato il costo di un episodio di stroke per calcolare la *cost-effectiveness* di un ambulatorio dedicato alla gestione della terapia anticoagulante orale. In questo modo l'efficacia di un intervento del genere può essere messa a confronto con l'efficacia di una strategia alternativa, e si offrono ai decisori le informazioni indispensabili.

Materiali e metodi

Sono stati calcolati il costo dell'episodio di ricovero

per stroke nell'Ospedale di Trento, e i costi necessari per la gestione del locale servizio di ambulatorio TAO gestito dalla nostra Unità Operativa. I costi per il personale sono stati calcolati prendendo come riferimento non gli individui che prestano effettivamente il servizio, ma i costi medi che la nostra Azienda sopporta per pagare gli stipendi delle categorie implicate nella fornitura delle prestazioni. La documentazione di questi costi è stata fornita dai servizi amministrativi della nostra azienda. Riteniamo che i costi calcolati in questo modo per la nostra Azienda Sanitaria siano applicabili anche a strutture analoghe.

Il calcolo del costo di un episodio di ricovero e della successiva riabilitazione nella nostra Azienda Sanitaria è stato fatto sulla base della tariffa DRG (Diagnosis Related Group), che è la somma onnicomprensiva che le Aziende Ospedaliere fatturano per il ricovero (in modo fittizio per i malati residenti nella stessa provincia o regione, in modo reale per i malati non residenti). Queste informazioni ci sono state fornite dai colleghi del reparto di Fisioterapia dell'Ospedale di Trento. Naturalmente esistono altri costi delle complicazioni (ricovero in lungodegenza, mancato guadagno, pensioni di invalidità, ecc.), ma in questa analisi non sono stati considerati.

Risultati

Il costo *ospedaliero* dell'episodio di stroke nell'Ospedale di Trento è costituito dalla somma del DRG 14/01 (episodio acuto, € 4.319) che va applicato a tutti i ricoveri, e del DRG 462/23 (ciclo di riabilitazione, € 1.942) che va applicato a circa il 50% dei casi di stroke. Il totale per evento è € 5.290.

I costi che l'Azienda sopporta per erogare agli utenti le prestazioni necessarie per la gestione della TAO sono stati suddivisi in costi per il personale, costi per il materiale, e costi generali. Questa valutazione è stata fatta nel 2002, con l'aiuto di docenti della Facoltà di Econo-

Tabella II. Costi del personale.

Personale	Costo medio lordo annuo	Costo per minuto lavorativo	Tempo dedicato in minuti	Costo unitario per prestazione
Segretaria*	€ 31.503,87	0,28	1	0,28
Infermiera a part-time (4 ore)**	€ 27.888,67	0,45	2	0,90
Ausiliaria	€ 28.765,80	0,26	0,13	0,03
Tecnico di laboratorio*	€ 40.283,64	0,36	1	0,36
Medico***	€ 85.215,39	0,72	10	7,20
Totale costo del personale				€ 8,77

* minuti/anno = 112.320 a tempo pieno (36 h) ** minuti/anno = 62.400 *** minuti/anno = 118.560 (38 h)

Tabella III. Costi del materiale.

<i>Materiale</i>	<i>Costo annuo</i>	<i>Costo unitario per prestazione</i>
Set per prelievo		€ 0,15
Reagenti per l'esame PT	€ 76.850	€ 0,46
Due personal computer	€ 400	€ 0,06
Totale costi materiale	€ 80.450	€ 0,67

Tabella IV. Costi generali.

<i>Costi generali</i>	<i>Costo annuo</i>	<i>Costo unitario per prestazione</i>
Spese generali	€ 866.148	€ 0,30
Direttore del reparto	€ 160.000	€ 0,06
Totale costi generali	€ 1.026.148	€ 0,36

mia di Trento, in occasione di un corso di formazione manageriale.

I costi del personale corrispondono allo stipendio medio lordo annuo per ogni qualifica, e sono stati forniti dall'ufficio stipendi dell'Azienda Sanitaria. È stato calcolato il costo per minuto lavorativo, dividendo il costo medio lordo annuo per i minuti lavorativi che ogni dipendente deve dare in un anno secondo il proprio contratto di lavoro. Per ogni qualifica è stato misurato il tempo medio dedicato alla singola prestazione. Moltiplicando il costo per minuto lavorativo per il tempo medio dedicato alla singola prestazione abbiamo ottenuto il costo unitario per prestazione (Tab. II).

I dati per il costo del materiale per il prelievo e per i reagenti per eseguire l'analisi del tempo di protrombina (PT), sono stati ricavati dai contratti per la fornitura in *service* di materiale sanitario.

- Costo del materiale: ago + camicia + provetta da coagulazione = € 0,15 a prelievo.
- Costo annuo del *service* per strumenti per esami di coagulazione: € 76.850 per 166.000 test, pari a € 0,46 per ogni test coagulativo.
- Costo di 2 personal computer e 2 stampanti usati in ambulatorio TAO (dati forniti dal Servizio Approvvigionamenti dell'Azienda Sanitaria): € 2.000. Il software necessario è stato fornito gratuitamente dai fornitori dei reattivi per esami coagulativi. Il calcolo del costo unitario per prestazione, eseguito calcolando un ammortamento in 5 anni senza valore residuo e un numero di 6.402 visite all'anno (come quelle del 2002), è di € 0,06 a visita (Tab. III).

I costi generali sono stati calcolati dai dati forniti dall'Azienda Sanitaria, sommando le spese generali della U.O. per l'anno 2002 (€ 866.148) e lo stipendio medio lordo annuo di un primario di laboratorio (€ 160.000): il totale è € 1.026.148. Il costo unitario per prestazione attribuibile ai costi generali è stato ricavato dividendo il valore dei costi generali per il numero totale delle ana-

lisi effettuate nell'U.O. nel 2002 (n° di analisi: 2.862.830), per un risultato finale di € 0,36 (Tab. IV).

Il totale dei costi diretti (che l'Azienda sopporta per fornire all'utente le prestazioni necessarie per il controllo della TAO) è perciò la somma dei subtotali per le tre voci di spesa (8,77+0,67+0,36), pari a 9,80 euro. Prendendo in considerazione il numero di controlli che mediamente un paziente stabilizzato esegue in un anno nel nostro servizio TAO (11,4 controlli nel 2002) il costo annuo per paziente risulta di € 111,72.

Discussione

L'analisi della cost-effectiveness di un intervento sanitario deve misurarne i costi e gli effetti⁸. L'analisi ha senso solo se serve a comparare l'efficacia dell'intervento con quella di un intervento alternativo: per esempio, l'efficacia della gestione della TAO da parte del medico di base o da parte di un centro dedicato.

Le misure necessarie per calcolare la cost-effectiveness sono quelle del costo netto dell'intervento (spese meno risparmi) e quelle dei risultati, misurati come conseguenze cliniche dell'intervento. In genere l'effetto misurato coincide con l'obiettivo clinico (morti evitate, riduzione del numero di strokes), ma a volte questo non è possibile, per cui vengono usati degli obiettivi intermedi (riduzione della pressione arteriosa, uso delle cinture di sicurezza, ecc.). Per esempio, Gustafsson⁹ ha studiato molto dettagliatamente il rapporto cost-effectiveness della terapia anticoagulante nella fibrillazione, basandosi sui costi sanitari svedesi e sulla efficacia riportata nella letteratura precedente. La sua conclusione è che l'efficacia del trattamento è superiore al costo se l'anticoagulazione dà risultati analoghi a quelli riportati nei trials, e se il numero delle emorragie cerebrali è tenuto al di sotto di 0,3/100 pazienti-anno.

Negli ultimi anni le indicazioni della TAO sono state espanse, in particolare dopo che alcuni studi prospettici^{10,11} hanno dimostrato che è possibile ridurre il numero degli strokes nei pazienti con fibrillazione atriale. Questa patologia è frequente nelle persone in età avanzata (circa 10% nelle persone con più di 75 anni¹²), e siccome la percentuale di queste è in costante aumento, diventa imperativo valutare gli aspetti economici della applicazione della TAO per queste nuove indicazioni. La riduzione del numero degli strokes riscontrata in questi studi prospettici va da 1,5% a 5% all'anno in valori assoluti, a seconda del rischio di trombosi associato alla fibrillazione, mentre la riduzione relativa del rischio trombotico varia da 30% a 75%. Per avere un termine di confronto, è noto che la riduzione relativa della probabilità di infarto miocardico usando le statine è intorno al 30%. In questi studi - fatti su pazienti selezionati e seguiti con particolare attenzione - il rischio di emorragie gravi è risultato 1% all'anno nei controlli contro 1,3% all'anno nei pazienti trattati con AO. Questi risultati hanno spinto molti medici ad iniziare la profilassi con anticoagulanti orali nei pazienti fibrillanti: per esempio in Gran Bretagna il numero dei

Tabella V. Costo economico in varie ipotesi di gestione di 100 pazienti a rischio medio di embolia.

	<i>Pazienti con trombosi</i>	<i>Costi diretti</i>	<i>Costi per ricovero causato da trombosi</i>	<i>Costo complessivo (costi diretti + c. per ricovero)</i>
Non trattati	5% all'anno	0	(5 strokes) x DRG = € 26.450	€ 26.450
Trattati dal curante	3,2% all'anno	€ 23.500	(3,2 strokes) x DRG = € 16.928	€ 42.408
Trattati dal centro TAO	1,2% all'anno	€ 11.172	(1,2 strokes) x DRG = € 6.348	€ 17.520

I costi diretti sono determinati dal costo della singola prestazione moltiplicato per il numero di prestazioni annuali e rapportato a 100. Per i pazienti trattati dal curante i costi risultano (€ 9,8 x 24 controlli x 100), per i pazienti trattati dal nostro centro TAO risultano (€ 9,8 x 11,4 controlli x 100).

controlli negli ambulatori dedicati alla TAO è raddoppiato in 5 anni¹³.

Purtroppo non abbiamo ancora dei trials *pragmatici*, che dimostrino che gli stessi risultati sono ottenibili in una popolazione non selezionata o in un ambiente differente da quello dei trials. Per consenso universale si ammette che la riduzione del numero delle complicazioni trombotiche è correlata al *tempo in range*, cioè alla percentuale di misure di INR che rientrano nel range terapeutico prestabilito. La probabilità che si verifichi un evento trombotico dipende infatti dalla percentuale di tempo in cui il farmaco ha un effetto anticoagulante efficace: più è alto il tempo in range, meno probabile è la complicazione. Il tempo in range terapeutico è stato monitorato nei trials esplicativi, nei quali è stato possibile mantenerlo tra il 60% e il 70% dei casi. Perciò, per ottenere gli stessi risultati ottenuti nei trials, i pazienti in TAO dovrebbero restare nel range terapeutico previsto per la loro malattia almeno il 60% del tempo.

Gli studi fatti sui risultati della gestione della TAO da parte del medico curante non sembrano confortanti: in Germania¹⁴ i pazienti hanno dei tempi in range che possono scendere al 30%, e negli USA¹⁵ i tempi in range si abbassano facilmente fino al 37%.

Per quanto riguarda la gestione ospedaliera, in un audit dell'attività di centri britannici che gestiscono ambulatori TAO¹⁵ è stato riscontrato che il tempo trascorso entro il range terapeutico è solo del 43-55% se l'attività è gestita in modo artigianale, ma che il tempo in range sale al 62-64% quando si adotta una gestione computerizzata. Il miglioramento è dovuto alla standardizzazione del processo, che porta ad un minor numero di errori di trascrizione e di dosaggio del farmaco, e alla prescrizione di appuntamenti successivi in modo più sistematico. Infatti, quando il centro ospedaliero è affidato a medici giovani che ruotano in vari servizi, allora sono migliori i risultati dei medici di base che seguono personalmente i loro pazienti, anche se non raggiungono il livello di tempo in range terapeutico ottenuto nei trials¹⁶.

Naturalmente la gestione computerizzata ha un costo (computer, software, stampante), che può essere molto oneroso se queste spese sono ripartite su un numero limitato di pazienti. Per esempio, in Gran Bretagna sono stati fatti studi per spostare la gestione della

TAO sul territorio, affidandola ad una infermiera armata di coagulometro portatile, PC, e software dedicato: il risultato è che una delle voci di spesa più pesanti è costituita proprio dal costo del software, che può essere distribuito solo su pochi clienti per ogni seduta¹⁷.

Dai dati degli studi pubblicati si può constatare come il numero degli strokes completi (con esiti invalidanti) sia nettamente differente a seconda delle modalità di trattamento dei pazienti. Se prendiamo i dati dei centri TAO a noi più vicini, il numero di strokes completi per 100 pazienti-anno riscontrati in vari centri italiani¹⁸ e a Bergamo¹⁹ è molto simile ed estremamente basso. Probabilmente questa uniformità di risultati dipende dalla qualità della gestione, misurata da un indicatore di processo: la percentuale di esami in range. Applicando il postulato per cui il numero di complicazioni è proporzionale al tempo in range, i centri che – come quello da noi gestito - hanno una percentuale di esami in range analoga a quella riportata da Palareti²⁰ avranno un analogo numero di complicazioni per 100 pazienti-anno.

Usando i dati riportati dagli autori per i vari ambienti in cui si sono svolti gli studi è possibile calcolare il numero di complicazioni tromboemboliche cerebrali che 100 pazienti a rischio possono aspettarsi a seconda delle modalità di effettuazione della TAO (Tab. V). Abbiamo così attribuito ai pazienti seguiti dal nostro centro una percentuale di complicazioni trombotiche pari a 1,2% all'anno (media degli studi SPAF III¹¹ e di Palareti¹⁸). Le percentuali attese di complicazioni trombotiche in pazienti non trattati (5%) sono ricavate dalla media degli studi SPAF III¹¹ e AFI¹⁰, e quelle attese nei pazienti seguiti dal proprio medico (3,2%) sono state calcolate come la media degli studi di Cortelazzo¹⁹ e Taborsky⁵.

La Tabella V evidenzia come, nell'ipotesi che 100 pazienti siano gestiti dal medico curante, approssimativamente 3,2 pazienti avranno una complicazione tromboembolica ogni anno, contro 1,2 pazienti che la avranno se saranno seguiti da un centro TAO. La differenza è di 2 persone, e il costo per i relativi ricoveri sarà di 2 moltiplicato il valore del DRG (€ 5.290), per un totale di € 10.580. A questi costi evitabili sono da aggiungere i costi diretti, che abbiamo calcolato moltiplicando il

numero dei controlli fatti dal curante secondo la letteratura internazionale per il costo del singolo controllo. Nella stessa Tabella V sono riportati i costi sanitari complessivi (costi diretti + costi evitabili dovuti ai ricoveri ospedalieri) nelle varie ipotesi formulate.

I costi diretti del centro TAO sono stati calcolati moltiplicando 100 pazienti a rischio per il numero medio di visite (11,4), al costo di € 9,80 per visita. I costi del medico curante sono stati calcolati moltiplicando 100 pazienti per il numero medio di visite riportato nella letteratura (una ogni 2 settimane), ed attribuendo ad esami e visita del curante lo stesso costo attribuito alle prestazioni del centro TAO ospedaliero, senza calcolare l'eventuale uso di un programma dedicato alla gestione della terapia anticoagulante.

In realtà, se si vuole raggiungere un livello di anticoagulazione efficace sembra necessario l'uso di un software specifico, e il costo della singola visita può dipendere pesantemente da questo programma applicativo, come ha calcolato Parry¹⁷. Se il sanitario tratta un numero ridotto di pazienti usando una copia del software, il costo del software non può essere distribuito su un numero elevato di prestazioni, e il costo della singola prestazione è molto più alto.

La Tabella evidenzia come la spesa più bassa si ottiene con la gestione del centro TAO (e questo era facilmente prevedibile). Ma il dato che colpisce di più è il costo economico complessivo della gestione da parte del medico curante, che è addirittura più alto del costo economico complessivo della mancanza di trattamento.

Conclusioni

Il nostro servizio di terapia anticoagulante orale è stato aperto su richiesta dei medici dei reparti dell'Ospedale di Trento in base a considerazioni soltanto sanitarie, dopo che vari studi avevano dimostrato l'efficacia della TAO in alcune patologie. Dopo qualche anno di rodaggio abbiamo ritenuto opportuno fare una valutazione di tipo economico, misurando la cost-effectiveness del servizio. Queste valutazioni potranno essere usate anche dai decisori di altre aree per allocare le risorse destinate alla sanità.

Già alcuni studi hanno tentato una valutazione economica dell'efficacia della terapia anticoagulante, ma sono stati spesso caratterizzati da limiti evidenti. In particolare, uno solo degli studi pubblicati ha preso in considerazione i costi effettivamente sostenuti per erogare le prestazioni. I costi per la singola prestazione sono stati calcolati da Parry¹⁷ in 9,85 sterline nel 2000, e il costo della gestione annuale del singolo paziente è stato calcolato in 69 o 169 sterline a seconda che fosse seguito in un ambulatorio centralizzato o in centri decentrati. Secondo gli studiosi di economia sanitaria⁸ il modo corretto di calcolare il costo dell'intervento è questo, in quanto permette di calcolare le vere risorse consumate per fornire del servizio.

Il calcolo dei costi diretti dimostra che i costi di un

servizio TAO in Italia sono concorrenziali con quelli già bassi - calcolati per il centro TAO di Birmingham da Parry¹⁷, dove il costo annuo della gestione centralizzata di un paziente è di 69 sterline. Il costo annuo della gestione di un paziente stabilizzato da parte del centro TAO della U.O. di Patologia Clinica 1 a Trento è di 111,72 euro, comprensivo di 11,4 visite mediche ed INR.

Altri studi, che hanno valutato il rapporto tra il costo della terapia anticoagulante e il suo beneficio, non hanno preso in considerazione il costo reale delle prestazioni, ma le tariffe che gli enti erogatori (ospedali) applicano all'ente pagatore. Per fare un confronto con altre strutture abbiamo perciò considerato anche la tariffa che la nostra Azienda applica alle prestazioni fatte a persone appartenenti ad altra Azienda sanitaria. Le tariffe applicate sono quelle relative al prelievo (€ 3,10), all'esame PT (€ 2,85) e alla "visita breve" (€ 12,90), per un totale di € 18,55. Il fatturato medio annuale applicabile ad un paziente seguito dal nostro centro è € 211,47. Il fatturato calcolato da Taborski³ e Savicki¹⁶ in Germania nel 1999 variava da 289 a 616 marchi a seconda che il paziente fosse seguito dal curante o si autogestisse. Il fatturato calcolato da Eckman⁴ negli USA nel 1995 era di 440 dollari.

Per quanto riguarda l'efficacia, il nostro centro - come gli altri - misura di routine il tempo in range (misura di processo), che risulta uguale a quello di altri centri che hanno misurato sia il tempo in range che il numero delle complicazioni. Possiamo perciò postulare che il numero delle complicazioni sia uguale a quello riscontrato in altri studi con lo stesso tempo in range.

In base a questi dati abbiamo calcolato il numero delle prevedibili complicazioni che si possono verificare nei pazienti gestiti da un centro come il nostro. Dal numero delle complicazioni si ricava facilmente il costo dei ricoveri ospedalieri necessari per trattarle. Se aggiungiamo al costo dei ricoveri anche il costo della gestione, calcolato sommando numero e costo degli esami e delle visite di controllo (Tab. V), otteniamo le spese sanitarie totali che sono necessarie per i nostri pazienti sotto varie ipotesi: che siano seguiti da un centro TAO o, alternativamente, dal medico curante, o che siano lasciati senza terapia. Sicuramente, se siamo come misura dell'efficacia l'indicatore di processo (tempo in range), allora il nostro centro TAO ha un rapporto cost-effectiveness molto vantaggioso. Al contrario, non abbiamo nessun indicatore empirico della qualità del risultato ottenuto dal medico curante nella nostra area di riferimento: anche in questo caso sarebbe augurabile raccogliere ulteriori informazioni, per arrivare a una conclusione attendibile.

Bibliografia

1. Ansell JA, Hughes R. Evolving models of warfarin management: anticoagulation clinics, patient self monitoring, and patient self management. *Am Heart J* 1996; 132: 1095-100.

2. Collins B, Hollidge C. Antithrombotic drug market. *Nature Rev Drug Discover* 2003; 2:11-2. Consultabile @ <http://www.nature.com/nrd/journal/v2/n1/pdf/nrd966.pdf> (ultimo accesso dicembre 2004).
3. Eckman MH, Levine HJ, Pauker SG. Variation in the prothrombin-time ratio during oral anticoagulation. *N Eng J Med* 1994; 330:510.
4. Quick AJ. The development and use of prothrombin tests. *Circulation* 1959; 19:92-6.
5. Taborsky U, Wittstamm FJ, Bernardo A. Cost-effectiveness of self-managed anticoagulant therapy in Germany. *Semin Thromb Hemostasis* 1999; 25:103-7.
6. Eckman MH, Levine HJ, Pauker SG. Making decisions about antithrombotic therapy in hearth disease. *Chest* 1995; 108 (supplement):457s-70s.
7. Isard PA, Forbes JF. The cost of stroke to the National Health Service in Scotland. *Cerebrovasc Dis* 1992; 2:47-50.
8. Eisenberg JM. Clinical economics. A guide to economic analysis of clinical practice. *JAMA* 1989; 262:2879-86.
9. Gustafsson C, Asplund K, Britton M, Norrving B, Olsson B, Marke LA. Cost effectiveness of primary stroke prevention in atrial fibrillation: Swedish national perspective. *Br Med J* 1992; 305:1457-60.
10. Atrial Fibrillation Investigators. Risk factors for stroke and efficacy of antithrombotic therapy in atrial fibrillation. *Arch Intern Med* 1994; 154:1449-57.
11. Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Investigators. Adjusted-dose warfarin versus low-intensity fixed dose warfarin plus aspirin for high risk patients with atrial fibrillation: Stroke Prevention in Atrial Fibrillation III randomised clinical trial. *Lancet* 1996; 348:633-8.
12. White HD. Aspirin or warfarin for non-rheumatic atrial fibrillation? *Lancet* 1994; 343:683-4.
13. Rose PE. Audit of anticoagulant therapy. *J Clin Pathol* 1996; 49:5-9.
14. Sawicki PT, for the Working Group for the study of Patient Self-Management of Oral Anticoagulation. A structured teaching, and self-management program for patients receiving oral anticoagulation. *JAMA* 1999; 281: 145-50.
15. Chiquette E, Amato G, Bussey HI. Comparison of an anticoagulant clinic with usual medical care. *Arch Intern Med* 1998; 158:1641-7.
16. Pell JP, McIver B, Stuart P, Malone DNS, Alcock J. Comparison of anticoagulant control among patients attending general practice and a hospital anticoagulant clinic. *Br J Gen Pract* 1993; 43:152-4.
17. Parry D, Fitzmaurice D, Raftery J. Anticoagulation management in primary care: a trial-based economic evaluation. *Br J Haematol* 2000; 111:530-3.
18. Palareti G, Manotti C, D'Angelo A, Pengo V, Erba N, Mola M, et al. Thrombotic events during oral anticoagulant treatment: results of the inception-cohort, prospective, collaborative ISCOAT study. *Thromb Haemost* 1997; 78:1438-43.
19. Cortelazzo S, Finazzi G, Viero P, Galli M, Remuzzi A, Parenzan L, et al. Thrombotic and hemorrhagic complications in patients with mechanical heart valve prosthesis attending an anticoagulation clinic. *Thromb Haemost* 1993; 69:316-20.
20. Palareti G, Leali N, Coccheri S, Poggi M, Manotti C, D'Angelo A, et al. Bleeding complications of oral anticoagulant treatment: an inception cohort, prospective collaborative study (ISCOAT). *Lancet* 1996; 348:423-8.