

TAO: meglio la Medicina di Base o i Centri di Sorveglianza?

S. Testa, O. Paoletti, A. Alatri, A. Zimmermann, L. Bassi

Laboratorio Analisi Chimico Cliniche e Microbiologiche - Centro Emostasi e Trombosi, AO Istituti Ospitalieri, Cremona

Riassunto

Nell'ultima decade si è assistito all'enorme aumento di indicazioni al trattamento con farmaci anticoagulanti orali (TAO). Il modello di gestione, accanto alla corretta indicazione e buona valutazione del livello di anticoagulazione, può aumentare la qualità del trattamento. Possono essere considerati 4 diversi modelli gestionali: 1) i Centri di sorveglianza specialistici (CSA), 2) la medicina generale (RMC), 3) i pazienti in self-testing (PST) e 4) i pazienti in self management (PSM). I CSA sono servizi specialistici che si occupano dell'educazione del paziente, dei test di laboratorio, di gestione delle complicanze emorragiche e tromboemboliche, delle terapie associate e delle malattie intercorrenti. Scopo principale dei CSA è rappresentato dalla riduzione delle complicanze emorragiche. Numerosi studi hanno dimostrato che la gestione dei CSA è superiore a quella non specialistica, con una riduzione del 50% delle complicanze emorragiche maggiori e del 75% delle complicanze tromboemboliche. Pazienti selezionati e ben istruiti possono optare per la gestione in PST o PSM, attraverso l'uso di coagulometri portatili per l'esecuzione del PT INR, anche se solo il 20% del totale può essere considerato per la gestione PSM. A seguito dell'enorme incremento dei pazienti anticoagulati ai CSA, negli ultimi anni sono state proposte differenti strategie di decentralizzazione della gestione della TAO, principalmente attraverso l'implementazione di sistemi di telemedicina che collegano il CSA ai medici di medicina generale o ad altre strutture sanitarie.

Queste nuove organizzazioni tendono a raggiungere i seguenti vantaggi: 1) il mantenimento della medesima qualità clinica del CSA, 2) il collegamento diretto tra CSA e medici di medicina generale, 3) il miglioramento della soddisfazione del paziente e della sua qualità di vita, 4) l'aggiornamento continuo della cartella del paziente.

Summary

Oral anticoagulant therapy: better anticoagulation clinics or routine medical care?

In the last decade the indications of oral anticoagulant therapy (OAT) have increased significantly. The type of management can improve the quality of OAT treatment. We can define four different types of management: 1) Anticoagulation Clinic (AC), 2) routine medical care (RMC), 3) self-testing (PST), and self-management (PSM). Anticoagulation clinics (AC) are services organised to provide patient education, laboratory monitoring, to manage bleeding and thromboembolic event, changes in patient habits, inter-current diseases and co-medications. The aim of AC is to reduce complications tailoring to the single patient. Several studies have shown that anticoagulation management by AC results in better control of anticoagulation compared with routine medical care (RMC), with a 50 to 75% reduction of major bleeding and thrombotic complications. Well selected and trained patients on long-term oral anticoagulant therapy now also have the option of PST or PSM, performing PT INR with portable monitor, even if no more than 20% of patients can be considered for PSM. Because of the substantial increase in the number of patients followed up at AC, In the last few years we observed different strategies for decentralizing OAT management, mainly through telemedicine systems, connecting AC to general practitioners or to health care districts. These new organizations aim to achieve the following advantages: 1) maintain the same patient's clinical quality levels, 2) establish a direct communication between general practitioners and AC, 3) improve patient's satisfaction and quality of life, 4) continuing medical record update.

Key-words: Anticoagulants/therapeutic use, Ambulatory care, International Normalized Ratio, Drug monitoring, Self administration.

Introduzione

La terapia anticoagulante orale (TAO) rappresenta un trattamento di fondamentale importanza, attualmente non ancora sostituibile, in numerose condizioni cliniche e, nella maggior parte dei casi, di lunga durata. Il numero dei pazienti sottoposti a questa terapia è in costante aumento in tutto il mondo; in Italia, da stime non ufficiali, si calcola che attualmente i pazienti in TAO siano circa 1.000.000, con un incremento annuo del 15% ed un considerevole aumento soprattutto tra le persone anziane. Dalla sua introduzione, che risale a 70 anni fa, la TAO è divenuta attualmente uno dei trattamenti più diffusi, soprattutto dopo la dimostrazione in numerosi studi di prevenzione primaria e secondaria, sui pazienti con fibrillazione atriale non valvolare, della significativa riduzione del rischio cardioembolico con un contenuto rischio emorragico¹⁻³. Le indicazioni alla TAO sono numerose e comprendono, oltre alla FA, le protesi e le malattie valvolari cardiache^{4,5}, l'ictus cerebrale cardioembolico e il trattamento e la profilassi del tromboembolismo venoso⁶⁻⁸ nei pazienti ad alto rischio. Le malattie tromboemboliche rappresentano la prima causa di mortalità ed invalidità permanente nel mondo occidentale con importanti costi sanitari ed economici, sia per il progressivo invecchiamento della popolazione, con conseguente aumento del rischio di trombosi (incidenza di 1/1000 oltre 75 anni di età), sia per la tendenza a recidivare di tali malattie. Ciò comporta contestualmente (inevitabilmente) il costante e progressivo incremento del numero di pazienti con indicazione alla TAO e quindi anche la gestione efficace di questo trattamento è divenuta oramai un problema sanitario di primaria importanza economica e sociale.

Come per tutti i trattamenti farmacologici, in particolare modo per la TAO si devono considerare 3 elementi principali che non solo condizionano la scelta del trattamento, ma ne definiscono i vantaggi ed i rischi⁹:

1. l'*efficacia*, cioè la corretta indicazione al trattamento per il tipo di patologia;
2. la *sicurezza*, che può essere definita come il maggior beneficio rispetto al rischio legato al trattamento stesso;
3. la tipologia di *gestione* del paziente, cioè qual è il modello (o i modelli) organizzativo più adeguato.

Il principale problema legato all'uso di questa terapia è rappresentato dall'elevata variabilità inter ed intra-individuale della risposta biologica agli anticoagulanti orali in funzione di condizioni genetiche, assorbimento del farmaco, interferenze farmacologiche e fattori dietetici¹⁰⁻¹¹. Per tale motivo, al fine di ottimizzare l'efficacia terapeutica della TAO, minimizzando i rischi intrinseci a tale trattamento, è indispensabile una stretta sorveglianza del paziente, attraverso un approccio interdisciplinare, che comprende, oltre ai periodici controlli sia di laboratorio che clinici, la gestione delle com-

plicanze, l'organizzazione di corsi educazionali per i pazienti ed il personale sanitario coinvolto, il continuo aggiornamento scientifico.

Modelli gestionali

L'espansione della TAO, che si è osservata nell'ultimo ventennio è legata indubbiamente a numerosi fattori, tra cui l'organizzazione dei Centri di Sorveglianza e la standardizzazione dei metodi di laboratorio¹², che hanno consentito di effettuare studi clinici per dimostrare l'efficacia e la sicurezza della TAO¹³.

Proprio questi studi hanno consentito di conoscere meglio le indicazioni terapeutiche, i livelli di anticoagulazione ottimali (range terapeutici), i rischi di complicanze emorragiche^{14,15} e trombotiche^{16,17}, le interferenze farmacologiche e di valutare l'importanza della sorveglianza clinica del paziente anticoagulato^{18,19}.

Nella pratica clinica quotidiana, però, la TAO è ancora sotto-utilizzata perché è spesso ritenuta, dalla stessa classe medica, una terapia difficile da gestire, pesante e potenzialmente pericolosa per il paziente. Ad oggi in Italia solo il 25% dei pazienti in TAO è seguito da un Centro di Sorveglianza, la maggior parte è gestita dai medici di base o da altri specialisti o, nella peggiore delle ipotesi, approda al "fai da te" con gravi rischi per la propria salute.

I modelli gestionali possibili per il controllo della TAO, adottati nei vari paesi, sono diversi. Negli Stati Uniti prevale il modello definito della *Usual Care* (UC), nel quale i pazienti vengono controllati dal proprio medico di medicina generale o dal proprio specialista; la determinazione dell'INR avviene in laboratori esterni o attraverso apparecchiature interne all'ambulatorio del medico, dal quale dipende la manutenzione ed il controllo di qualità.

In Europa, in particolare in paesi quali l'Inghilterra, l'Olanda e l'Italia è stato invece adottato il modello definito delle *Anticoagulation Clinics* (AC), ovvero Centri specializzati per la sorveglianza della TAO che possono ovviamente interagire con il medico di medicina generale a vari livelli, in funzione delle competenze di quest'ultimo, fino ad arrivare ad una gestione completamente autonoma da parte del curante, con il Centro che conserva una funzione di consulente.

In particolare in Italia sono nati i Centri di Sorveglianza del paziente anticoagulato (CSA), servizi polifunzionali che:

- Stabiliscono la corretta indicazione clinica all'uso dei farmaci anticoagulanti
- Determinano i test di laboratorio necessari per il monitoraggio farmacologico
- Prescrivono la posologia dei farmaci anticoagulanti consensualmente ai risultati di laboratorio
- Stabiliscono i tempi dei controlli
- Gestiscono il paziente in corso di malattie intercorrenti
- Valutano le potenziali interferenze farmacologiche

- Preparano i pazienti da sottoporre ad interventi chirurgici
- Effettuano corsi educazionali sia per i pazienti sia per altri operatori sanitari.

Valutazione dell'efficacia clinica e Analisi dei costi

In questi ultimi anni, in Italia, così come in altri Paesi, si è osservato un aumentato interesse dello Stato e delle Regioni al contenimento della spesa sanitaria, anche nel campo delle terapie antitrombotiche. Sono soprattutto i Paesi Anglosassoni, in particolare gli Stati Uniti, ove il sistema sanitario è di tipo privatistico, che per primi hanno cercato di valutare i costi di differenti modelli di gestione della terapia anticoagulante confrontando il sistema specialistico (Centro di Sorveglianza dei pazienti in TAO - CSA) con quello non specialistico, (Assistenza di Medicina Generale, includente tutte le figure mediche che gestiscono pazienti in terapia anticoagulante orale - AMG). Sebbene siano disponibili numerosi lavori sulle complicanze emorragiche e trombotiche dei pazienti in TAO, pochi studi hanno centrato l'attenzione sulla valutazione delle differenze dei due diversi modelli di gestione (AMG/CSA)²⁰⁻²⁶.

Bisogna sottolineare che la maggiore parte delle informazioni disponibili sono ottenute da studi condotti su popolazioni controllate gestite nei Centri di Sorveglianza, rendendo pertanto difficile stabilire la reale incidenza di complicanze in altri modelli di gestione.

Attualmente esistono in Italia 330 Centri di Sorveglianza che seguono circa 80.000 pazienti, rappresentanti circa 1/10 della stima dei pazienti in TAO in trattamento in Italia.

Nello studio ISCOAT, il più ampio studio prospettico, multicentrico, condotto in 34 CSA, l'incidenza di complicanze emorragiche maggiori è risultata di 1,35 per cento anni-paziente²⁷, mentre l'incidenza di complicanze tromboemboliche è risultata di 3,5 per cento anni/paziente²⁸ di sorveglianza.

Per cercare di capire la situazione dei pazienti in TAO gestiti al di fuori dei Centri di Sorveglianza è stata condotta un'analisi della letteratura per valutare l'incidenza degli eventi tromboembolici ed emorragici ed i costi di queste complicanze nei due modelli di gestione: il sistema specialistico (CSA) e quello non specialistico, AMG²⁹⁻³¹.

Relativamente alle complicanze, i pazienti seguiti in AMG sono risultati avere un rischio di eventi emorragici e tromboembolici rispettivamente di 2 volte (2,50 % anni-paziente vs 1,25 % anni-paziente) e 3 volte superiore (10,5 % anni-paziente vs 3,5% anni-paziente) rispetto ai pazienti seguiti nei CSA⁹.

Per quanto riguarda i costi di gestione, il risultato finale dell'analisi, tenendo in considerazione i costi delle complicanze (elaborati in base ai corrispettivi economici per DRG della Regione Lombardia) e i costi di gestione dei Centri di Sorveglianza (personale, ma-

teriali, servizio informatico, spese di laboratorio) ha evidenziato che il costo espresso in euro per anno-paziente di gestione è di 688.5 in AMG e di 366.1 in CSA.

Ciò significa che la gestione del paziente in terapia anticoagulante orale in un centro di sorveglianza riduce il rischio di complicanze e comporta un risparmio di 322.4 euro per anno/paziente di sorveglianza.

La superiorità di tale modello di gestione è da ricercare in diverse ragioni, tra le quali le più importanti sembrano essere l'accurato controllo di laboratorio del PT-INR, una rete strutturata per la gestione delle emergenze e delle complicanze sia maggiori che minori ed in generale un sistema in grado di assicurare l'educazione, comunicazione e follow-up dei pazienti in maniera continuativa. Per tutte queste ragioni i CSA rappresentano allo stato attuale lo standard di riferimento per la gestione della TAO, con il quale si devono confrontare nuovi possibili sistemi di controllo, come l'automonitoraggio (self test) e l'autoprescrizione (self-management), realizzabili grazie all'introduzione in commercio dei coagulometri portatili.

Decentramento dell'attività di sorveglianza

L'avanzamento tecnologico applicato alla determinazione del tempo di protrombina ha determinato lo sviluppo dei coagulometri portatili che sono piccoli strumenti, soprattutto quelli appartenenti all'ultima generazione, leggeri, maneggevoli e facilmente trasportabili che consentono l'esecuzione del PT-INR mediante un prelievo di sangue capillare^{32,33}.

Nella pratica clinica il diffondersi dei sistemi portatili ha condotto alla nascita del point of care testing, spostando la fase analitica dal laboratorio al paziente stesso, con notevole vantaggio in termini di praticità e comodità per l'utente.

Tali sistemi, infatti, possono rivelarsi molto utili per monitorare i pazienti in terapia anticoagulante orale a domicilio o presso strutture periferiche (es. distretti ospedalieri periferici, comunità, gruppi di medici di Medicina Generale, Case di Riposo, ecc.), semplificando e migliorando, in linea di principio, la gestione della TAO³⁴⁻³⁶.

L'autodeterminazione del PT-INR attraverso i coagulometri portatili rappresenta un nuovo modello di gestione della TAO con il potenziale vantaggio di rappresentare un sistema flessibile e più comodo per il paziente allo scopo di migliorare la qualità del controllo e ridurre ulteriormente la frequenza delle complicanze.

L'automonitoraggio della terapia anticoagulante si può riassumere in due diverse modalità di gestione: self-testing³⁷⁻³⁹ e self-management⁴⁰⁻⁴². Numerosi studi hanno evidenziato un vantaggio in termini di comodità ed esiti clinici, rispetto alla gestione in UC; non sono invece emerse differenze significative, per quanto riguarda la qualità clinica, con la gestione tramite le AC,

Tabella I. Distribuzione dei pazienti nelle sedi periferiche.

Sede	N° pazienti	%
Centro TAO di Cremona	3856	100
GTO-MMG Soresina	268	6,94
GTO-MMG Casalmaggiore	142	3,65
GTO-MMG Piadina	60	1,55
GTO-MMG Castelveverde	50	1,30
GTO-MMG Olmeneta	41	1,07
GTO-MMG Pizzighettone	163	4,24
GTO-MMG Cremona Via dante	139	3,62
GTO-MMG Persico Dosimo	69	1,78
GTO-MMG Cremona Po	25	0,64
Istituto Ospedaliero di Sospiro	101	2,63
Centro "Cremona Solidale"	79	2,06
Pazienti domiciliari self-testing	21	0,56
Totale	1158	30,04

ma solo un grado di soddisfazione maggiore per i pazienti autogestiti⁴³⁻⁴⁵.

Tali dati sono stati recentemente confermati da una review inglese, che ha valutato l'efficacia clinica ed i costi sostenuti dal modello in self-monitoring, confrontato con la gestione in AMG e in CSA⁴⁶. I risultati hanno confermato la superiorità di tale modello, in pazienti accuratamente selezionati e sottoposti a specifico addestramento, sia in termini di qualità clinica che di costi sostenuti, rispetto alla gestione non specialistica. Non è stato dimostrato alcun vantaggio rispetto ai CSA, se non per l'indicatore QALY (*Quality Adjusted Life Years*) in un gruppo molto ristretto di pazienti, quali quelli costretti a frequenti o lunghe assenze per motivi lavorativi o con difficoltà a raggiungere il Centro per problemi logistici. Non sembra essere invece vantaggioso in termini di costo/efficacia il self-management rispetto al self-testing e ai CSA, proprio per i costi superiori che tale gestione comporta.

Un altro recente lavoro, sempre dei colleghi inglesi, ha dimostrato l'efficacia del self-management solo nel 20% circa dei pazienti anticoagulati, concludendo che le valutazioni positive emerse dagli studi non possono essere estese alla maggioranza dei pazienti⁴⁷.

Bisogna comunque sottolineare che questi studi hanno considerato un numero molto esiguo di pazienti altamente selezionati, e che non è stato dimostrato un reale vantaggio clinico del self-management rispetto alle AC, che pertanto rimangono, allo stato attuale, lo standard di riferimento per la gestione ed il controllo della TAO.

Uno studio italiano ha, peraltro, dimostrato che i pazienti accettano positivamente il trattamento anticoagulante e la relativa gestione e che solo l'11% degli stessi avverte limitazioni alla propria esistenza⁴⁸.

In Italia sono state avviate da alcuni anni numerose esperienze di gestione e controllo della TAO sul terri-

torio con il coinvolgimento dei medici di medicina generale, case di riposo, distretti periferici, ecc, coordinate dai centri specialistici di riferimento (CSA), grazie al supporto di strumenti informatici. Lo scopo della creazione di questa rete, una sorta di *anticoagulation clinic* virtuale, è quello di rendere più fruibile il servizio per il cittadino, migliorando la qualità del monitoraggio e riducendo le potenziali complicanze derivate da un' inadeguata sorveglianza, e di consentire una raccolta completa dei dati clinici dei pazienti in TAO.

L'esperienza di Cremona

A Cremona il CSA è attivo circa 18 anni e gestisce attualmente circa 3800 pazienti. Nel 2002, in qualità di centro coordinatore, ha avviato un progetto di decentramento dell'attività di sorveglianza dei pazienti in TAO in strutture sanitarie periferiche della provincia di Cremona, attraverso un sistema di telemedicina, che consente un collegamento bidirezionale tra il centro e le sedi periferiche mediante web server. In periferia la determinazione dell'INR viene eseguita su sangue capillare mediante l'utilizzo del sistema CoaguChek XS (Roche Diagnostics, Basel Switzerland) ed il risultato del PT viene inviato insieme ad un questionario anamnestico agli specialisti del Centro, in modo da poter valutare, in ogni momento, le condizioni cliniche del paziente e le eventuali complicanze della terapia e, se ritenuto necessario, richiamare il paziente al Centro per un'eventuale visita.

Le sedi periferiche coinvolte hanno incluso Case di riposo, Gruppi di Medici di Medicina Generale ed altri ospedali della Provincia, prevedendo inoltre la possibilità di gestire pazienti "domiciliari" (che per gravi problemi fisici, di patologia in atto, per l'età molto avanzata, non possono essere mobilizzati dal proprio domicilio) tramite "Unità di monitoraggio mobili", e pazienti totalmente indipendenti, che, dopo una fase di

stabilizzazione al Centro, un adeguato corso di formazione ed una valutazione di idoneità da parte degli specialisti, comunicano attraverso la "via telematica" con i medici del Centro.

Attualmente sono collegate 11 sedi periferiche e 20 pazienti in self-testing (Tab. I) per un numero complessivo di 1158 pazienti pari al 30,04 % del numero complessivo di pazienti; una sede è in fase di attivazione.

Per quanto riguarda gli indicatori di qualità clinica, si è registrato un incremento del tempo in range terapeutico (Centro TAO vs Periferia = 62% vs 70%, $p < 0,05$) senza differenze significative di complicanze maggiori (emorragiche e/o trombotiche).

Tramite il questionario di valutazione, tutti gli utenti intervistati hanno espresso il proprio grado di soddisfazione, riferendo un miglioramento della qualità della vita.

Grazie all'avvio di questo progetto al paziente è concessa la possibilità di accedere ai servizi territoriali più vicini, riducendo i disagi (in termini di spostamenti e di perdita di ore lavorative) ed i tempi di attesa per sé ed i propri familiari e migliorando la qualità dell'assistenza clinica. La conseguente riduzione dell'affollamento al Centro consente di avere più tempo per i casi più complessi e per le urgenze/emergenze. Il progetto prevede inoltre una seconda fase in cui verrà affidato al medico di medicina generale, dopo opportuni corsi formativi, il monitoraggio dei pazienti stabilizzati, mentre il Centro di Sorveglianza conserverà una funzione di Centro di 2° livello per la gestione delle urgenze/emergenze e l'applicazione dei protocolli operativi per le procedure invasive e gli interventi chirurgici.

Il sistema informatico bi-direzionale utilizzato in questo progetto, consente di disporre di una cartella clinica computerizzata del paziente anticoagulato, costantemente aggiornata, già strutturata per essere trasferita ed utilizzabile mediante tessera sanitaria magnetica (SISS). In tal modo si sono poste le basi per la creazione di un sistema che consentirà non solo la sorveglianza dei pazienti in terapia anticoagulante ma anche di quelli in trattamento con i nuovi farmaci antitrombotici in fase di sviluppo (fondaparinux, idraparinux, dabigatran, etc).

Questo progetto, reso possibile nella sua fase iniziale dal contributo economico dell'AIPA (Associazione Italiana Pazienti Anticoagulati) di Cremona, rappresenta oggi, per la regione Lombardia, il primo modello di Convenzione tra Azienda Ospedaliera ed ASL⁴⁹.

Bibliografia

1. Bath PMW, Prasad A, Brown MM, MacGregor GA. Survey of use of anticoagulation in patients with atrial fibrillation. *Br Med J* 1993; 307:1045.
2. Hylek EM, Go AS, Chang Y, Jensvold NG, Henault LE, Selby JV, et al. Effect of intensity of oral anticoagulation on stroke severity and mortality in atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2003; 349:1019-26.
3. Gottlieb LK, Salem-Schatz S. Anticoagulation in atrial fibrillation. Does efficacy in clinical trials translate into effectiveness in practice? *Arch Intern Med* 1994; 154:1945-53.
4. Cannegieter SC, Rosendaal FR, Wintzen AR, van der Meer FJM, Vandenbroucke JP, Briet E. Optimal oral anticoagulant therapy in patients with mechanical heart valves. *N Engl J Med* 1995; 333:11-7.
5. 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.
6. Caprini JA, Arcelus JJ, Reyna JJ, Motykie GD, Mohktee D, Zebala LP, et al. Deep vein thrombosis outcome and the level of oral anticoagulation therapy. *J Vasc Surg* 1999; 30:805-11.
7. Buller HR, Agnelli G, Hullard, Hyers TM, Prins MH, Raskob GE. Antithrombotic therapy for venous thromboembolic disease. *Chest* 2004; 126:401S-428S.
8. Ridker PM, Goldhaber SZ, Danielson E, Rosenberg Y, Eby CS, Deitcher SR, et al. Long-term, Low-intensity warfarin therapy for the prevention of recurrent venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2003; 348:1425-34.
9. Testa S, D'Angelo A. Anticoagulation Clinics: a cost-benefit analysis. *Haematologica* 2000; 85:37.
10. Ansell J, Hirsh J, Poller L, Bussey H, Jacobson A, Hylek E. The pharmacology and management of the vitamin K antagonists: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest* 2004; 126(3 Suppl):204S-233S.
11. Booth SL, Charnley JM, Sadowski JA, Saltzman E, Bovill EG, Cushman M. Dietary vitamin K1 and stability of oral anticoagulation: proposal of a diet with constant vitamin K1 content. *Thromb Haemost* 1997; 77:504-9.
12. WHO Expert Committee on Biological Standardization. World Health Organ Tech Rep Ser 1999; 889:1-111. (Annex 3: Guidelines for thromboplastins and plasma used to control oral anticoagulant therapy http://www.who.int/bloodproducts/publications/WHO_TRS_889_A3.pdf) (data di consultazione: 31.3.2009).
13. Bussey HI, Rospond RM, Quandt CM, Clark GM. The safety and effectiveness of long-term warfarin therapy in an anticoagulation clinic. *Pharmacotherapy* 1989; 9:214-9.
14. Levine MN, Raskob G, Beyth RJ, Kearon C, Schulman S. Hemorrhagic complications of anticoagulant treatment. *Chest* 2004; 126(3 Suppl):287S-310S.
15. Beyth RJ, Quinn LM, Landefeld CS. Prospective evaluation of an index for predicting the risk of major bleeding in outpatients treated with warfarin. *Am J Med* 1998; 105:91-9.
16. Gitter MJ, Jaeger TM, Petterson TM, Gersh BJ, Silverstein MD. Bleeding and thromboembolism during anticoagulant therapy: a population-based study in Rochester, Minnesota. *Mayo Clin Proc* 1995; 70:725-33.
17. Petty GW, Lennihan L, Mohr JP, Hauser WA, Weitz J, Owen J, et al. Complications of long-term anticoagulation. *Ann Neurol* 1988; 23:570-4.
18. Charney R, Leddomado E, Rose DN, Fuster V. Anticoagulation clinics and the monitoring of anticoagulant therapy. *Int J Cardiol* 1988; 18:197-206.
19. Dentali F, Ageno W. Management of coumarin-associated coagulopathy in the non-bleeding patient: a systematic re-

- view. *Haematologica* 2004; 89:857-62.
20. Gray DR, Garabedian-Ruffalo SM, Chretien SD. Cost-justification of a clinical pharmacist-managed anticoagulation clinic. *Drug Intelligence and Clinical Pharmacy* 1985; 19:575-80.
 21. Wilt WM, Gums Jg, Ahmed OI, Moore LM. Outcome analysis of a pharmacist-managed anticoagulation service. *Pharmacotherapy* 1995; 15:732-9.
 22. Bussey HI, Chiquette E, Amato MG. Anticoagulation clinic care versus routine medical care: a review and interim report. *J Thromb Thrombolysis* 1996; 2:315-9.
 23. Chiquette E, Amato MG, Bussey HI. Comparison of an anticoagulation clinic with usual medical care. *Arch Intern Med* 1998; 158:1641-7.
 24. Davis FB, Estruch MT, Samson-Corvera EB, Voigt GC, Tobin JD. Management of anticoagulation in outpatients. *Arch Intern Med* 1977; 137:197-202.
 25. Errichetti AM, Holden A, Ansell J. Management of oral anticoagulant therapy. *Arch Intern Med* 1984; 144:1966-8.
 26. Conte RR, Kehoe WA, Nielson N, Lodhia H. Nine year experience with a pharmacist-managed anticoagulation clinic. *Am J Hosp Pharm* 1986; 43:2460-4.
 27. Palareti G, Leali N, Coccheri S, Poggi M, Manotti C, D'Angelo A, 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; 348:423-8.
 28. Palareti G, Manotti C, D'Angelo A, Pengo V, Erba N, Moia M, 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; 78:1438-43.
 29. Lafata JE, Martin SA, Kaatz S, Ward RE. The cost effectiveness of different management strategies for patients on chronic warfarin therapy. *J Gen Intern Med* 2000; 15:31-7.
 30. Pell JP, McGiver B, Stuart P, Malone DNS, Alcock J. Comparison of anticoagulant control among patients attending general practice and a hospital anticoagulant clinic. *Br J General Practice* 1993; 43:152-4.
 31. Cromheecke ME, Levi M, Colly LP, de Mol BJ, Prins MH, Hutten BA, et al. Oral anticoagulation self-management and management by a specialistic anticoagulation clinic: a randomized cross-over comparison. *Lancet* 2000; 356:97-102.
 32. Tripodi A, Arbini AA, Chantarangkul V, Bettega D, Mannucci PM. Are capillary whole blood coagulation monitors suitable for the control treatment by international normalized ratio? *Thromb Haemost* 1993; 70:921-4.
 33. Tripodi A. Prothrombin time international normalized ratio monitoring by self-testing. *Curr Opin Hematol* 2004; 11:141-5.
 34. Marco F, Sedano C, Bermudez A, Lopez-Duarte M, Zubizarreta A. Improving methods to assess therapeutic quality control of treatment with oral anticoagulants. *Thromb Haemost* 2000; 84:921-2.
 35. Fitzmaurice DA, Hobbs FDR, Murray ET, Holder RL, Allan TF, Rose PE. Oral anticoagulation management in primary care with the use of computerized decision support and near-patient testing. *Arch Intern Med* 2000; 160:2343-8.
 36. Barcellona D, Contu P, Sorano GG, Pengo V, Marongiu F. The management of oral anticoagulant therapy: the patient's point of view. *Thromb Haemost* 2000; 83:49-53.
 37. Pengo V, Finazzi G, Testa S, Tripodi A. Self-testing and self-monitoring of oral anticoagulant therapy: consensus of the Italian Federation of Anticoagulation Clinics. *Haematologica* 2003; 88(suppl):1-9.
 38. Anderson D, Harrison L, Hirsh L. Evaluation of a portable prothrombin time monitor for home use by patients who require long term anticoagulant therapy. *Arch Intern Med* 1993; 153:1441-7.
 39. Attermann J, Andersen NT, Korsgaard H, Maegaard M, Hasenkam JM. Precision Of INR measured with a patient operated whole blood coagulometer. *Thromb Res* 2003; 110:65-8.
 40. Cosmi B, Palareti G, Carpanedo M, Pengo V, Biasiolo A, Rampazzo P, 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.
 41. Sawicki PT, Working Group for the Study of Patient Self-Management of Oral Anticoagulation. A structured teaching and self-management program for patients receiving oral anticoagulation: a randomized controlled trial. *JAMA* 1999; 281:145-50.
 42. 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.
 43. Ansell JE, Patel N, Ostrovsky D, Nozzolillo E, Peterson AM, Fish L. Long term patient self management of oral anticoagulation. *Arch Intern Med* 1995; 155:2185-9.
 44. Cromheecke ME, Levi M, Colly LP, de Mol BJ, Prins MH, Hutten BA et al. Oral anticoagulation self-management and management by a specialist anticoagulation clinic: a randomized cross-over comparison. *Lancet* 2000; 356:97-102.
 45. Watzke HH, Forberg E, Svolba G, Jimenez-Boj E, Krinninger B. 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.
 46. Connock M, Stevens C, Fry-Smith A, Jowett S, Fitzmaurice D, Moore D, et al. Clinical effectiveness and cost-effectiveness of different models of managing long-term oral anticoagulation therapy: a systematic review and economic modelling. *Health Technol Assess* 2007; 38:66.
 47. Fitzmaurice DA, Murray ET, McCahon D, Holder R, Raftery JP, Hussain S, et al. Self management of oral anticoagulation: randomised trial. *BMJ* 2005; 331:1330.
 48. Barcellona D, Contu P, Sorano GG, Pengo V, Marongiu F. The management of oral anticoagulant therapy: the patient's point of view. *Thromb Haemost* 2000; 83:49-53.
 49. Testa S, Alatri A, Paoletti O, Morstabilini G, Medagliani MA, Denti N, et al. Reorganisation of an anticoagulation clinic using a telemedicine system: description of the model and preliminary results. *Intern Emerg Med* 2006; 1:24-9.