

Telemedicina per la gestione dei pazienti in terapia anticoagulante orale (TAO)

S. Testa, A. Alatri, O. Paoletti, G. Morstabilini, M.N. Medagliani, N. Denti, E. Martellenghi

Centro Emostasi e Trombosi, Istituto di Patologia Clinica,
Azienda Ospedaliera "Istituti Ospitalieri", Cremona

Riassunto

Introduzione. Negli ultimi dieci anni si è registrata un'estensione delle indicazioni alla terapia anticoagulante orale (TAO) con un conseguente e costante incremento dei pazienti che accedono ai Centri di Sorveglianza della terapia anticoagulante (CSA). Sul piano organizzativo ciò provoca numerosi disagi sia all'utenza che al personale sanitario coinvolto. Per questo motivo è stato messo a punto un piano di decentramento dell'attività di sorveglianza della TAO in strutture sanitarie periferiche attraverso un sistema di telemedicina. Obiettivi del progetto sono: 1. Riduzione del 30% in 3 anni del numero dei pazienti che accede quotidianamente al Centro TAO di Cremona; 2. Mantenimento degli standard clinici del Centro, in particolare il tempo in range terapeutico ed il numero delle complicanze; 3. Riduzione dei disagi per i pazienti e per i loro parenti; 4. Valutazione del grado di soddisfazione dell'utenza.

Metodi. Collegamento Internet bi-direzionale tra CSA e Sedi periferiche. Presso le sedi periferiche avviene la raccolta dei dati clinici e la determinazione del PT-INR mediante coagulometri portatili (CoaguChek®). Le informazioni vengono inviate in tempo reale al Centro dove si provvede alla loro validazione ed all'invio, nella sede periferica, della prescrizione terapeutica.

Risultati. Il progetto è iniziato nel gennaio 2002 e attualmente sono collegate 6 sedi periferiche, per un totale di 404/2313 pazienti (18,3%). Nei pazienti trattati nelle sedi periferiche si è registrato un incremento del tempo in range terapeutico (Periferia vs Centro TAO=70% vs 62%, $p<0,05$). Non si sono registrate differenze significative per quanto riguarda le complicanze maggiori (emorragiche e/o trombotiche).

Conclusioni. I risultati preliminari di questo progetto suggeriscono i seguenti vantaggi: 1. Comunicazione diretta tra Sede Periferica e Centro; 2. Miglioramento del tempo in range terapeutico; 3. Miglioramento della qualità della vita dell'utenza; 4. Cartella clinica aggiornata; 5. Tempo risparmiato dal personale medico ed infermieristico; 6. Possibilità di gestire pazienti in trattamento con altri farmaci anticoagulanti con il medesimo supporto informatico.

Summary

Telemedicine For Managing Patients On Oral Anti-coagulant Therapy

Backgrounds. In the last decade the indications of oral anti-coagulant therapy have increased significantly. Several studies have shown that anticoagulation management by an Anticoagulation Clinic (AC) results in better clinical control compared with routine medical care. As a consequence we observed a substantial increase in the number of patients followed up at our AC. The patients, coming from the whole province were 150 in 1991 and 2313 in 2004. We identified 3 problems in the organization: 1. Reduction of patient comfort at AC, due to overcrowding; 2. Difficulty in reaching the AC for a substantial number of patient; 3. Inadequate increase of health care staff. It was therefore necessary to reorganize the activity, maintaining the clinical quality level reached. Aims of our study were: 1. Decentralize the activity in the health territorial care units of the Cremona area, through a telemedicine system. 2. Maintain the same clinical quality levels. 3. Improve the quality of life of the patients living far from the AC site. 4. Reduce by 30% the number of patients seen daily at the AC.

Methods. We installed a centralized net supported program (intra- and internet), *TAOne*®, to collect and elaborate clinical data, connected with peripheral districts. PT-INR is performed on CoaguChek® portable monitors. Clinical data are obtained from the nurse and sent in real time to the AC. The AC sends within minutes the appropriate dose adjustment and the clinical suggestions to the district. All the process is under quality assessment as based upon ISO 9001-VISION 2000 standards.

Results. The project started in January 2002. Six districts are available to the public and 404 patients, 18,3% of the total, are now on treatment. Patients expressed their overall satisfaction, as evaluated through an open questionnaire. We observed an increase of the time spent in the therapeutic range as compared to the previous six months (AC=62%, health territorial care units=70%; $p<0,05$). No difference in major complications was observed.

Conclusion: This new organization provides the following advantages: 1. Direct communication between districts and AC; 2. Improvement in time spent in the therapeutic range; 3. Improvement in patient's satisfaction and in their quality of life, 4. Continuing medical record update; 5. Time gained by staff; 6. Possibility to manage other anti-thrombotic drugs.

Key words: Oral anticoagulant therapy, telemedicine, PT INR, portable monitor.

Introduzione

La terapia con anticoagulanti orali (TAO) rappresenta il trattamento più efficace in numerose condizioni cliniche¹ quali la trombosi venosa profonda² e l'embolia polmonare³⁻⁴, la fibrillazione atriale⁵⁻⁷, le protesi valvolari cardiache⁸⁻⁹ e, più recentemente, l'infarto del miocardio¹⁰ e l'ischemia cerebrale¹¹. Per questo motivo il numero di pazienti sottoposti a questo tipo di trattamento è in costante aumento. Da stime non ufficiali si ritiene che attualmente in Italia i pazienti in TAO siano circa 800.000.

Il principale problema legato all'uso di questa terapia è l'elevata variabilità inter ed intra-individuale della risposta biologica agli anticoagulanti orali in funzione di condizioni genetiche, assorbimento del farmaco, interferenze farmacologiche e fattori dietetici¹²⁻¹³. Con queste premesse sono nati in Italia i Centri di Sorveglianza del paziente anticoagulato (CSA), associati alla Federazione dei Centri di Sorveglianza (FCSA).

In sintesi i CSA sono 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 contestualmente e 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.

Attualmente esistono in Italia 330 CSA che seguono 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 Italia in 34 CSA, l'incidenza di complicanze emorragiche maggiori è risultata di 1,25 per cento anni-paziente¹⁴, mentre l'incidenza di complicanze tromboemboliche è risultata di 3,5 per cento anni/paziente¹⁵ di sorveglianza.

La revisione della letteratura ha permesso di valutare l'incidenza degli eventi tromboembolici ed emorragici nei pazienti in TAO in due modelli di gestione: il sistema specialistico (CSA) e quello non specialistico (Assistenza di Medicina Generale, includente tutte le figure mediche che gestiscono pazienti in terapia anticoagulante orale - AMG)¹⁶⁻¹⁸.

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 CSA¹⁹.

Presso il Centro Emostasi e Trombosi dell'A.O. Istituti Ospitalieri di Cremona è attivo da circa 14 anni il Centro di Sorveglianza della TAO. Da un'analisi effettuata all'inizio del progetto è emersa la seguente situazione:

- Un bacino di utenza pari a circa 2200 pazienti, con larga preponderanza di terapie a lungo termine (Fig.1).
- Una media di 180-200 pazienti/die per un totale di 40-

Pazienti in TAO seguiti presso il Centro di Cremona

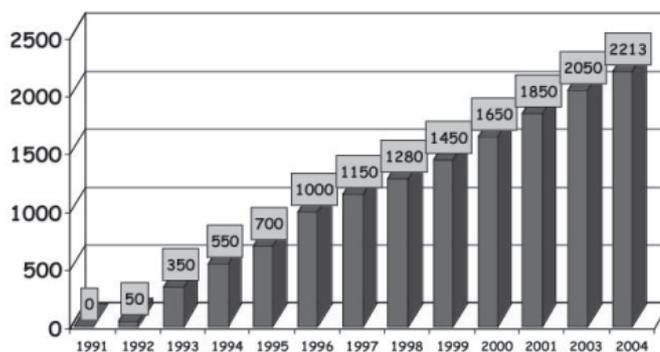


Figura 1. Numero progressivo dei pazienti seguiti presso il Centro di Cremona.

45.000 visite/anno.

- Un afflusso medio settimanale di 15-20 nuovi pazienti, anche in questo caso prevalentemente costituito da pazienti con indicazione al trattamento a lungo termine.
- La difficoltà di gestire questi pazienti nel Centro Ospedaliero, che per spazi e personale dedicato non è predisposto ad accogliere un numero così elevato di pazienti.
- La difficoltà per un largo numero di pazienti, residenti fuori città, di afferire al Centro Ospedaliero e la mancanza di Centri di Sorveglianza dei pazienti in TAO nei Servizi territoriali.
- I disagi per i pazienti (e i loro familiari) per la mancanza di mezzi pubblici di collegamento, nonché per il numero di ore lavorative perse.

Obiettivo del progetto

Considerato il vantaggio clinico ed economico di un CSA ed evidenziati i problemi gestionali è stato elaborato un progetto di riorganizzazione, con l'obiettivo generale di decentrare l'attività di sorveglianza dei pazienti in TAO in strutture sanitarie periferiche nella provincia di Cremona, attraverso un sistema di telemedicina.

In particolare gli obiettivi al termine del progetto sono quelli di:

1. Ridurre del 30% in 3 anni il numero dei pazienti che accede quotidianamente al Centro TAO di Cremona.
2. Mantenere gli standard clinici del Centro, in particolare il tempo in range terapeutico ed il numero delle complicanze.
3. Ridurre i disagi per i pazienti e per i loro parenti.
4. Valutare il grado di soddisfazione dell'utenza.

Materiali e metodi

Strutture coinvolte

Coordinatore del progetto è il Centro Emostasi e Trombosi dell'A.O. "Istituti Ospitalieri di Cremona". Le sedi periferiche coinvolte includono Case di Riposo, Gruppi di Medici di Medicina Generale ed altri Ospedali della Provincia. È stata prevista, inoltre, la possibilità di gestire singoli pazienti che possiamo distinguere in *domiciliari* e *totalmente indipendenti*.

Per *pazienti domiciliari* si intendono coloro che, per gravi

Tabella I. Numero e caratteristiche (sesso, età, indicazione alla TAO) dei pazienti seguiti nelle Sedi Periferiche, confrontate con quelle dei pazienti del CSA di Cremona.

	Sedi Periferiche	CSA
Pazienti	404	2213
Maschi	225 (55.6%)	1202 (54.3%)
Femmine	179 (44.4%)	1011 (45.7%)
Età (mediana, min, max)	76 (29-94)	74 (21-94)
Tipo di patologia		
- Fibrillazione Atriale	215 (53.3%)	1139 (51.5%)
- Trombosi Venose	110 (27.1%)	562 (25.4%)
- Protesi Valvolari	53 (13.2%)	349 (15.8%)
- Altre indicazioni	26 (6.4%)	163 (7.3%)

Tabella II. Distribuzione dei pazienti nelle diverse sedi periferiche

Sede	N° pazienti
Centro TAO di Cremona	2.213
GTO-MMG Soresina	82 (3,7%)
GTO-MMG Casalmaggiore	69 (3,1%)
GTO-MMG Piacenza	32 (1,5%)
Istituto Ospedaliero di Sospiro	57 (2,6%)
Centro "Cremona Solidale"	90 (4,1%)
Opera Pia Redentore, Castelveverde	54 (2,4%)
Pazienti domiciliari self-testing	20 (0,9%)
Totale	404 (18,3%)

problemi fisici, di patologia in atto, per l'età molto avanzata, non possono essere mobilizzati dal proprio domicilio. Tale gestione viene realizzata tramite "Unità di monitoraggio mobili", che permettono al personale addestrato di collegarsi al Centro dal domicilio del paziente per trasmettere i dati clinico-anamnestici e ricevere la terapia con le eventuali note cliniche urgenti;

I pazienti totalmente indipendenti sono invece coloro che, dopo una fase di stabilizzazione al Centro ed un adeguato corso di formazione, comunicano attraverso la "via telematica" con i medici del Centro. Tali pazienti sono rappresentati da coloro che volontariamente scelgono questa opportunità e che vengono valutati adeguati per "l'autodeterminazione (self-testing)" e "l'automonitoraggio (self-management)" del PT dagli specialisti del Centro²⁰⁻²⁴.

Laboratorio

Nelle sedi periferiche la determinazione dell'INR avviene su sangue capillare mediante l'uso di coagulometri portatili (CoaguChek, Roche Diagnostics, Milano) utilizzando una tromboplastina liofilizzata di coniglio con ISI=1.84. Come sistema di riferimento è stato considerato il valore di PT-INR misurato su sangue venoso con coagulometro magneto meccanico (STAR®, Roche Diagnostics) utilizzando una tromboplastina di coniglio ad ISI certificato=1.28 (Stago, Parsippany, NJ). I coagulometri portatili sono stati sottoposti a controlli di qualità per valutarne la precisione e l'accuratezza^{21,22}.

Relativamente alla precisione, all'inizio e alla fine di ogni seduta analitica ed ogni 10 determinazioni, viene eseguito il controllo di qualità fornito dalla ditta. Come criterio di accettabilità si è stabilito un valore di +/- 0.5 INR rispetto

al valore medio definito da almeno 5 determinazioni.

Per quanto riguarda l'accuratezza, ogni tre mesi è stata effettuata una valutazione della concordanza tra risultati del PT-INR capillare/PT-INR venoso. A questo scopo, sono stati confrontati gli INR di almeno 3 prelievi venosi di pazienti che avevano un valore di INR capillare compreso in un range ad intensità bassa (2.0-3.0), intermedia (3.0-4.0) ed alta (> 4.0). In caso di differenze capillare-venoso di +/- 0.5 INR, il coagulometro portatile veniva ricontrollato.

Popolazione

Lo studio è stato proposto in maniera consecutiva, previo consenso informato scritto, a tutti i pazienti in terapia anticoagulante orale da almeno 3 mesi. Tutti i pazienti che avevano dato il loro consenso sono stati preventivamente sottoposti a determinazione dell'emocromo e dell'assetto lipidico. Sono stati esclusi i pazienti con Ht>52% e/o Trigliceridemia >500 mg/dL per le interferenze di questi due parametri nella determinazione dell'INR da sangue capillare. Inoltre, al fine di valutare la concordanza tra PT-INR capillare/PT-INR venoso, i primi 3 controlli sono stati eseguiti in doppio. Tutti i pazienti che in almeno uno dei tre controlli hanno presentato una differenza superiore a +/- 0.5 sono stati esclusi dallo studio. La scelta di questo cut-off è stata determinata dal fatto che differenze maggiori richiederebbero sostanziali variazioni nella prescrizione terapeutica. Nella tabella I sono riassunte le principali caratteristiche dei pazienti arruolati (età, sesso, tipo di patologia per cui era indicata la TAO).

Infine, per valutare il grado di soddisfazione dell'utenza, è stato somministrato un questionario di gradimento, che raccogliesse anche informazioni relative al risparmio di tempo per il paziente ed i familiari.

Sistema Informatico

È stato creato un collegamento informatico bi-direzionale tra il Centro Emostasi e Trombosi di Cremona e le varie strutture periferiche.

Presso il Centro di Cremona i dati del paziente sono raccolti in una cartella clinica elettronica (TaoNet®, EDP-Progetti, Bolzano) sviluppata su database Oracle® e interfacciata con la strumentazione del laboratorio. Presso le sedi periferiche i dati dei pazienti sono raccolti in una cartella clinica semplificata sviluppata su database commerciale (Microsoft Access®). La trasmissione dei dati tra Centro e Periferia avviene attraverso la trasmissione di e-mail criptate (protocollo SSL-128 bit).

Formazione del Personale

Tutto il personale coinvolto (Medici, Tecnici di Laboratorio, Infermieri) è stato sottoposto ad un piano di addestramento, formazione ed aggiornamento, come indicato dalla Federazione dei Centri di Sorveglianza Anticoagulati (FCSA)^{22,24-26}, che comprendeva:

- Corsi di formazione sulla Terapia Anticoagulante Orale e la Sorveglianza del paziente TAO
- Corsi specifici per l'utilizzo dei Coagulometri Portatili
- Addestramento all'uso del programma informatico, per il caricamento dei dati clinico-anamnestici e la stampa della terapia.

Tabella III. Numero di controlli/anno e Tempo in range terapeutico. Andamento dei pazienti seguiti nelle Sedi Periferiche confrontandolo con i precedenti 6 mesi di gestione terapeutica al Centro (cfr il paragrafo risultati)

	CSA	SEDI PERIFERICHE	SEDI PERIF. (6 mesi pre)	SEDI PERIF. (6 mesi post)
N° Pazienti	2213	404	404	404
Follow-up (anni-pazienti)	2213	404	202	202
N° Visite/PT (N°/anno)	17	16	16	16
Tempo in range terapeutico (%)	62,0	70,0	65,5	70,0

- Manuali specifici per pazienti, medici ed infermieri.
- E' stato, inoltre, previsto un piano di rivalutazione periodica con verifiche 2 volte/l'anno.
- Sistema di controllo del progetto
- Sono stati messi a punto una serie di indicatori atti a misurare i risultati finali, le attività svolte e l'avanzamento del processo attuativo del progetto.
- Percentuale di tempo trascorso in range per paziente / distretto
- Numero di controlli per paziente /anno/distretto
- Numero di complicanze emorragiche e trombotiche (% anni-paziente)
- Aumento dell'afferenza dei pazienti ai servizi territoriali con conseguente migliore distribuzione dei carichi di lavoro

Statistica

La significatività statistica dei parametri utilizzati (tempo in range terapeutico, complicanze trombotiche ed emorragiche) è stata valutata utilizzando il test esatto di Fisher. Come significatività è stata considerata un valore di $p < 0.05$.

Organizzazione

- Nelle sedi periferiche si effettua:
- Controllo di qualità strumentale su coagulometro portatile
 - Esecuzione del PT-INR su sangue capillare
 - Raccolta della storia clinica del paziente (malattie intercorrenti, modificazioni della terapia in atto, assunzione di nuovi farmaci, previsione di interventi chirurgici, prenotazioni di visite specialistiche, etc.) utilizzando un questionario anamnestico guidato
 - Invio dei dati al Centro in tempo reale
 - Primo intervento sul paziente in caso di complicanze e collaborazione con il Centro per la gestione delle condizioni cliniche interferenti con la terapia.
- Presso il Centro TAO di Cremona si effettua:
- Validazione delle informazioni ricevute
 - Invio della prescrizione terapeutica ed eventuali note aggiuntive
 - Eventuale richiamo del paziente al Centro

Risultati

Il progetto ha avuto inizio nel gennaio 2002; alla fine di dicembre 2004 risultavano collegate 6 strutture periferiche (3 case di riposo, 3 gruppi di Medici di Medicina Generale) oltre a 20 pazienti in self-testing (tabella II). Il progetto è stato proposto a 447 pazienti consecutivi in TAO da almeno 3 mesi. Quarantatré pazienti (9,6%) sono stati esclusi

dall'analisi perché non rispondenti ai criteri di inclusione. In particolare, 18 pazienti hanno rifiutato il consenso preferendo continuare a recarsi presso il Centro Emostasi di Cremona; in 26 pazienti è stata riscontrata una differenza INR capillare/venoso $> 0,5$; infine, 3 pazienti hanno presentato un $Ht > 52\%$.

Al momento di questa analisi preliminare risultavano pertanto inclusi nello studio 404 pazienti, pari al 18,3% del numero complessivo di pazienti. Non si sono registrate differenze significative per quanto riguarda la distribuzione per sesso, età ed indicazione alla TAO rispetto al gruppo di pazienti che ha continuato a recarsi al CSA di Cremona (tabella I).

Per quanto riguarda gli indicatori di qualità clinica (tabella III), nei pazienti trattati nelle sedi periferiche si è registrato un incremento del tempo in range terapeutico statisticamente significativo, sia confrontandolo con il tempo in range di tutti i pazienti seguiti dal CSA di Cremona (70% vs 62%; $p < 0.05$), sia confrontandolo con il valore che lo stesso gruppo di pazienti presentava nei 6 mesi precedenti quando era ancora seguito presso il CSA di Cremona (70% vs 65%; $p < 0.05$).

Non si sono registrate differenze significative per quanto riguarda le complicanze maggiori emorragiche e/o trombotiche (tabella IV).

Tramite il questionario di valutazione, tutti gli utenti intervistati hanno espresso il proprio grado di soddisfazione. Il tempo medio risparmiato dal paziente è risultato pari a circa 2 ore e un quarto per seduta ambulatoriale.

Conclusioni

I risultati preliminari di questo progetto sembrano confermare gli obiettivi prefissati.

Si evidenzia un aumento del tempo in range terapeutico, senza variazioni del numero delle complicanze emorragiche e tromboemboliche a parità di numero di controlli/anno. Al paziente viene concessa la possibilità di accedere ai servizi territoriali più vicini con riduzione dei disagi e dei tempi di attesa per sé e/o per i propri familiari.

L'iniziale riduzione del numero di pazienti afferenti al Centro ha consentito al personale sanitario di dedicare più tempo ai casi complessi e alle urgenze/emergenze.

Il sistema informatico bi-direzionale utilizzato in questo progetto consente una comunicazione diretta tra le Sedi Periferiche ed il Centro, con la possibilità di disporre di una cartella clinica computerizzata del paziente anticoagulato costantemente aggiornata. Tale cartella è già strutturata per essere trasferita ed utilizzabile mediante tessera sanitaria magnetica. Contemporaneamente si sono poste le basi per

Tabella IV. Numero di complicanze emorragiche e tromboemboliche, espresse in percento anni/paziente di sorveglianza, confrontato con i dati dello studio ISCOAT^{14,15}

	ISCOAT	CSA	SEDI PERIF (6 mesi pre)	SEDI PERIF (6 mesi post)
N° Pazienti	2745	2213	404	404
Follow-up (anni-pazienti)	2245	2213	202	202
Emorragie maggiori (% a-p)	1,25	1,30	0,0	0,30
Emorragie minori (% a-p)	6,20	4,50	0,32	0,96
Trombosi (% a-p)	3,50	2,80	0,00	0,00

costruire un sistema che consentirà non solo la sorveglianza dei pazienti in terapia anticoagulante, ma anche quelli in trattamento con i nuovi farmaci antitrombotici in fase di sviluppo (fondaparinux, idraparinux, ximelagatran ed altri inibitori del fattore II, inibitori del fattore X somministrabili per os., etc). Questi nuovi farmaci potranno agevolare il compito del medico e del paziente perchè presumibilmente richiederanno minori controlli di laboratorio, soprattutto nella fase cronica della terapia. La semplificazione nella somministrazione e nel monitoraggio del farmaco, non potranno comunque eliminare la necessità di una stretta sorveglianza clinica per valutare l'evoluzione della malattia e l'eventuale insorgenza di complicanze, sia trombotiche che emorragiche. Da qui l'utilità di uno strumento che permetta una facile interazione tra il Medico di Medicina Generale e il Medico Specialista.

Da ultimo si segnala come questo progetto, reso possibile nella sua fase iniziale dal contributo economico dell'AIPA (Associazione Italiana Pazienti Anticoagulati) di Cremona, abbia poi visto il giusto riconoscimento da parte del SSN attraverso la firma di una convenzione tra l'Azienda Ospedaliera di Cremona, l'ASL di Cremona e la stessa AIPA. Per la Regione Lombardia, rappresenta il primo modello di convenzione tra Azienda Ospedaliera ed ASL.

Ringraziamenti

Si ringrazia per il contributo economico l'Associazione Pazienti Anticoagulanti (AIPA) di Cremona, in particolare il Presidente Giuseppe Miglioli.

Si ringrazia per la collaborazione il personale Sanitario delle Sedi Periferiche: Centro Geriatrico Cremona Solidale, Ospedale di Sospiro, Casa di Riposo di Castelverde, Gruppo di MMG di Casalmaggiore, Piadena e Soresina.

Bibliografia

1. Ansell J, Hirsh J, Dalen J, Bussey H, Anderson D, Poller L, et al. Managing oral anticoagulant therapy. *Chest* 2001; 119:22S-38S.
2. 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.
3. Buller HR, Agnelli G, Hull RD, Hyers TM, Prins MH, Raskob GE. Antithrombotic therapy for venous thromboembolic disease. *Chest* 2004; 126:401S-28S.
4. Ridker PM, Goldhaber SZ, Danielson E, Rosemberg Y, Ebbly 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.
5. Bath PMW, Prasad A, Brown MM, MacGregor GA. Survey of use of anticoagulation in patients with atrial fibrillation. *BMJ* 1993; 307:1045.
6. 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.
7. 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.
8. 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.
9. 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.
10. Hurlen M, Abdelnoor M, Smith P, Erikssen Y, Amesen H. Warfarin, aspirin or both after myocardial infarction. *N Engl J Med* 2002; 347:969-74.
11. Mohr JP, Thompson JL, Lazar RM, Levin B, Sacco RL, Furie KL, et al. A comparison of warfarin and aspirin for the prevention of recurrent ischemic stroke. *N Engl J Med* 2001; 345:1444-51.
12. Ansell J, Hirsh J, Poller L, Bussey H, Jacobson A, Hylek E. The pharmacology and management of vitamin K antagonists. *Chest* 2004; 126:304S-33S.
13. 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.
14. Palareti G, Leali N, Coccheri S, Poggi M, Manotti C, D'Angelo, et al. Bleeding complications of oral anticoagulant treatment: an inception-cohort, prospective collaborative study (ISCOAT). *Lancet* 1996; 348:423-8.
15. Palareti G, Manotti C, D'Angelo A, Pengo V, Erba N, Moia M, et al. Thrombotic events during oral anticoagulant treatment: results of the inception-cohort, prospective, collaborative ISCOAT Study. *Thromb Haemost* 1997; 78:1438-43.
16. Lafata JE, Martin SA, Kaatz, Ward RE. The cost

- effectiveness of different management strategies for patients on chronic warfarin therapy. *J Gen Intern Med* 2000; 15:31-7.
17. 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 Gen Pract* 1993; 43:152-4.
 18. Cromheecke ME, Levi M, Colly L, 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.
 19. Testa S, D'Angelo A. Anticoagulation Clinics: a cost-benefit analysis. *Haematologica* 2000; 85:37.
 20. 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.
 21. Cosmi B, Palareti G, Moia M V, Pengo, G, Morstabilini, S, Testa. Assessment of patient capability to self-adjust oral anticoagulant dose: study on home use of portable prothrombin time monitor. *Haematologica* 2000; 85:826-31.
 22. 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* vol. 88 (suppl. 3): 2003:1-9.
 23. 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.
 24. Sawicki PT. A structured teaching and self-management program for patients receiving oral anticoagulation: a randomized controlled trial. *JAMA* 1999; 281:145-50.
 25. Podell RN, Gary LR. Compliance: a problem in medical management. *Am Fam Physician* 1976; 13:74-80.
 26. Barcellona D, Contu P, Marongiu F. Patient education and oral anticoagulant therapy. *Haematologica* 2002; 87:1081-6.