

La gestione ambulatoriale della terapia anticoagulante orale (TAO) nelle cure primarie: l'esperienza dell'Associazione "Medicina di Gruppo di Masate"

Fiorenzo Massimo Corti^{1,2}, Contardo Luigi Corbetta^{1,2}, Maria P. Consuelo Lampreda^{1,2}, Giovanni Gancitano³, Matteo Dionisi³

¹Associazione Medicina di Gruppo di Masate, Masate (MI) - Italy

²Federazione Italiana Medici di Famiglia - FIMMG Regionale Lombardia, Milano - Italy

³Medical and Market Access Department, Roche Diagnostics SpA, Monza (MB) - Italy

Outpatient management of oral anticoagulation treatment (OAT) in general practice: the "Medicina di Gruppo di Masate" experience

Oral anticoagulants are used for prophylaxis in thromboembolic conditions. Vitamin K antagonists (VKAs) such as warfarin, are commonly employed. The anticoagulation activity induced by VKAs is monitored by the prothrombin time test to determine the International Normalized Ratio (INR). Point-of-care testing (POCT) devices can be used to monitor anticoagulant therapy improving the quality of oral anticoagulation. This paper aims at describing the relevant experience of the "Medicina di Gruppo di Masate" in general practice. We also put this experience into the general context of the international evidence on the impact of POCT. Both our experience and the international evidence may support anticoagulant therapy management by GPs (General Practitioners).

Keywords: General practitioner, INR monitoring, Oral anticoagulation treatment, Point-of-care testing

Il "Chronic Related Group"

Questi ultimi decenni sono stati caratterizzati da un costante invecchiamento della popolazione e da un conseguente aumento dell'incidenza di malattie croniche (1-3). Tutto ciò ha determinato un aumento dei costi a carico del Servizio Sanitario Nazionale (SSN), generati soprattutto da quella parte di popolazione (sempre maggiore) affetta da una o più patologie croniche.

A fronte di limitate risorse, l'SSN e, a cascata, i Sistemi Sanitari Regionali (SSR), le Aziende Sanitarie Locali (ASL) e le Strutture Ospedaliere devono comunque garantire un'offerta di cure primarie che allo stesso tempo sia efficiente e sostenibile, mettendo sempre al centro la salute degli assistiti (4, 5).

Nel dicembre del 2010 la Regione Lombardia, grazie a una delibera regionale, ha proposto un modello finalizzato alla gestione dell'assistenza dei soggetti con malattie croniche denominato CReG (*Chronic Related Group*) (6, 7). Il CReG è un modello assistenziale che si è posto l'obiettivo di efficientare la gestione clinico-organizzativa delle patologie croniche, garan-

tendo una corretta erogazione di tutti i servizi extra-ospedalieri previsti da appositi piani di cura.

Il principale tratto distintivo del modello di assistenza CReG è la stesura dei Piani di Assistenza Individuali (PAI). La discontinuità nel processo di cura del paziente cronico che potrebbe verificarsi tra ospedale, specialista e Medico di Medicina Generale (MMG) costituisce un elemento di criticità in grado di compromettere l'efficienza e l'efficacia della cura. Per questo motivo, considerando anche quanto indicato dai PDTA (Percorsi Diagnostici Terapeutici e Assistenziali), il PAI viene redatto dal MMG per garantire al paziente la continuità delle cure e per prevenire riacutizzazioni e/o eventi avversi.

All'interno del modello di assistenza CReG, oltre ai PAI, i MMG devono seguire altre attività quali gestione e monitoraggio dei percorsi, *recall* sui pazienti, telemedicina, telemonitoraggio e reporting (debito informativo, aderenza) verso ASL (ora rinominate ATS - Agenzie di Tutela della Salute) e Regione Lombardia. La complessità dei servizi richiesti al MMG ha fatto nascere delle partnership tra associazioni di MMG e società di servizi (partner tecnologici, subfornitori) per realizzare insieme le competenze e gli strumenti necessari allo svolgimento del progetto. In totale in Lombardia hanno aderito al progetto CReG circa 450 MMG e sono stati arruolati circa 180.000 pazienti (1, 8).

L'esperienza della Medicina di Gruppo di Masate

Tra le esperienze maturate all'interno del progetto CReG si riporta il modello adottato dall'associazione "Medicina di Gruppo di Masate" nella gestione completa dei pazienti in terapia anticoagulante orale (TAO) con farmaci antagonisti della

Accepted: March 15, 2017

Published online: March 31, 2017

Corresponding author:

Giovanni Gancitano
Roche Diagnostics S.p.A.
V.le G.B. Stucchi 110
20900 Monza (MB), Italy
giovanni.gancitano@roche.com



vitamina K (AVK), in collaborazione prima con l'ASL Milano 3, poi con l'ASL Milano 2 e ora con l'ATS Città Metropolitana di Milano. L'efficacia di questi farmaci richiede un periodico e costante monitoraggio del tempo di protrombina, espresso mediante l'indice INR (*International Normalized Ratio*), al fine di identificare la dose corretta da somministrare per raggiungere il livello di anticoagulazione desiderato. La qualità della TAO viene valutata in base alla percentuale di tempo (*Time in Therapeutic Range*, TTR) che il paziente trascorre (almeno il 70% delle giornate di terapia) nel corretto range terapeutico (INR: 2-3) (9-11). In Italia, la maggior parte dei pazienti in trattamento cronico con farmaci AVK afferisce a Centri di Trombosi (4, 12). Secondo i risultati di una recente indagine condotta da FIMMG (Federazione Italiana Medici di Medicina Generale), in collaborazione con SIFMED (Scuola Italiana di Formazione e Ricerca in Medicina di Famiglia), sono circa 150.000 i cittadini lombardi (1,5% della popolazione generale) che ogni 20 giorni devono monitorare il tempo di protrombina per misurare l'efficacia della TAO (circa tre milioni di prelievi annui) (13).

Il recente sviluppo di coagulometri portatili (*Point of Care*, PoC) ha consentito di spostare la fase di monitoraggio dell'INR dal laboratorio allo studio del MMG, permettendo al paziente, grazie a un'assistenza più flessibile, di raggiungere un più costante controllo della terapia (14).

Nel servizio promosso dall'associazione "Medicina di Gruppo di Masate", il MMG provvede quindi alla determinazione dell'INR del paziente effettuata presso lo studio tramite il dispositivo portatile (es. POC CoaguChek®XS), elabora il piano terapeutico farmacologico e corregge la terapia anticoagulante orale quando necessario. In caso di pazienti non ambulabili, quindi impossibilitati a raggiungere un punto prelievi, il servizio viene erogato anche a domicilio. L'implementazione di questo servizio è stata effettuata seguendo un ben definito percorso di formazione. Per prima cosa, l'Associazione, costituita da tre MMG, ha provveduto alla formazione del proprio personale sia infermieristico per il corretto utilizzo dello strumento (coagulometri portatili) per la determinazione dell'INR sia di segreteria per la gestione amministrativa, contatti e appuntamenti con i pazienti e rendicontazione all'ASL. Il personale tecnico dell'azienda che commercializza in Italia i PoC (che in questo caso sono stati forniti dalla società di servizio dei MMG) ha gestito la formazione del personale medico e infermieristico dell'Associazione. Successivamente, l'Associazione ha redatto una carta dei servizi e una guida informativa sulla TAO da consegnare agli assistiti. Tale documentazione descrive le principali caratteristiche della terapia anticoagulante orale, le modalità gestionali della stessa con indicazioni relative alle interferenze di farmaci e cibi con gli anticoagulanti, oltre alle modalità di comportamento da seguire in caso di emorragia o altre complicanze. A conclusione della fase di apprendimento tutto il personale medico e infermieristico dell'Associazione ha partecipato a una serie di sedute di pratica formativa per la determinazione dell'INR effettuata su alcuni volontari sani per valutare le caratteristiche e le funzionalità del programma.

Solo dopo avere terminato la fase di formazione/apprendimento è stato attivato il programma con la selezione dei pazienti candidabili. Sono stati arruolati i pazienti non complicati con valori INR tendenzialmente stabili. I soggetti sono

stati contattati telefonicamente o personalmente, se recati in ambulatorio per altri motivi. È stata inoltre inviata una comunicazione ai Centri TAO dei Presidi Ospedalieri di zona nella quale veniva presentata la decisione di procedere alla gestione ambulatoriale dei pazienti concordando il passaggio in cura dal Centro TAO all'ambulatorio. L'Associazione si è infine dotata (a proprie spese) di un software gestionale per la prescrizione e il monitoraggio della TAO.

Nel corso del progetto è stato somministrato un questionario di *customer satisfaction* ai pazienti che hanno usufruito o usufruiscono del servizio. Il questionario è stato suddiviso in due sezioni: la prima finalizzata alla raccolta di informazioni anagrafiche (sesso e classe di età) e dei tempi di attesa e spostamento per effettuare la determinazione INR presso l'ambulatorio; la seconda finalizzata invece alla raccolta di informazioni qualitative sul servizio erogato. Il questionario è stato quindi strutturato per valutare i "vantaggi" per l'assistito in termini di soddisfazione, qualità della vita e minore disagio da parte della propria rete familiare/sociale. La totalità dei dati raccolti tramite i questionari ha confermato la bontà e il gradimento del progetto, individuando, a detta dei pazienti, il principale punto di forza nella possibilità di gestire una terapia complessa nell'ambulatorio del proprio MMG, evitando al paziente di recarsi presso il Centro TAO – anche due volte nel corso della stessa giornata – per il prelievo ematico e per ottenere lo schema terapeutico del farmaco.

Nel 2015 per la prima volta sono stati raccolti alcuni dati di sintesi per descrivere l'attività erogata dall'associazione "Medicina di Gruppo di Masate". Il numero medio annuo di determinazioni INR per paziente risulta adeguato e, soprattutto, non sono stati registrati eventi avversi associati alla somministrazione della TAO (Tab. I).

L'esperienza internazionale

Poiché l'esperienza promossa dall'associazione "Medicina di Gruppo di Masate" non è nata con la finalità di raccogliere, in maniera sistematica, evidenze sull'efficacia della gestione ambulatoriale della TAO nelle cure primarie, ma di fornire un servizio ai propri assistiti, ci è sembrato opportuno presentare alcune esperienze maturate in ambito internazionale. La ricerca è avvenuta consultando la banca dati MEDLINE, utilizzando nel campo "title" le seguenti parole chiave "oral anticoagulation" e "general practice" e limitando l'analisi al periodo 2000-2016. In totale sono state identificate quattro analisi (15-18), di cui una (18) esclusa perché finalizzata a

TABELLA I - Bilancio progetto TAO anno 2015

| | Anno 2015 |
|----------------------------------|-----------|
| Pazienti arruolati, n | 59 |
| Determinazioni INR, n | 1097 |
| Determinazioni INR, n/paziente | 18,6 |
| Frequenza determinazioni INR, gg | 19,6 |
| Eventi avversi, n/paziente | 0 |

INR = *International Normalized Ratio*; TAO = terapia anticoagulante orale.

TABELLA II - Costo-efficacia di quattro programmi finalizzati a migliorare la qualità della gestione della TAO adottati in Belgio (anno 2006) (17)

| | Terapia standard | Gruppo A | Gruppo B | Gruppo C | Gruppo D |
|--|------------------|----------|----------|-----------|----------|
| Costi di trattamento | €4.080 | €5.046 | €5.122 | €3.993 | €5.323 |
| Costi incrementali vs terapia standard | | €966 | €1.042 | -€87 | €1.243 |
| Efficacia* | | 185 | 208 | 254 | 254 |
| ICER vs terapia standard | | €5,22 | €5,01 | Dominante | €4,89 |

* Numero di giornate trascorse all'interno dell'intervallo previsto dal target INR.

ICER = *incremental cost-effectiveness ratio*; INR = *International Normalized Ratio*; MMG = medico di medicina generale; TAO = terapia anticoagulante orale. Gruppo A = formazione interattiva riguardante la terapia anticoagulante orale. Gruppo B = formazione interattiva riguardante la terapia anticoagulante orale, report inerente l'attività di gestione dei MMG della TAO. Gruppo C = formazione interattiva riguardante la terapia anticoagulante orale, report inerente l'attività di gestione dei MMG della TAO, coagulometro portatile (PoC). Gruppo D = formazione interattiva riguardante la terapia anticoagulante orale, report inerente l'attività di gestione dei MMG della TAO, coagulometro portatile (PoC) e un software per determinare le dosi corrette della terapia anticoagulante orale e la data della successiva determinazione INR.

valutare la qualità della vita dei pazienti senza fornire alcun dato sull'utilizzo del *Point of Care*.

La prima analisi, condotta in Danimarca, ha descritto e analizzato la qualità della terapia anticoagulante con warfarin gestita dal MMG (15). Lo studio, osservazionale e retrospettivo, condotto durante il periodo dicembre 2012-giugno 2013, ha considerato i dati raccolti da 20 MMG, equamente suddivisi tra utilizzatori di un *Point of Care* (n = 10) e non utilizzatori (n = 10). Per un periodo di 6 mesi sono state così raccolte le rilevazioni INR dei pazienti che afferivano agli ambulatori dei MMG. Per ogni paziente è stato poi calcolato il TTR. In totale sono stati considerati 447 pazienti (età media: 73 anni, 58% maschi). Nei pazienti (n = 139) seguiti dai MMG che non hanno utilizzato un PoC, il TTR è risultato pari a 64,6%, mentre in quelli (n = 308) gestiti dai MMG che lo hanno usato tale percentuale sale al 70,0%. In quest'analisi viene evidenziato come lo sviluppo e l'utilizzo di coagulometri portatili (PoC) abbia consentito al MMG di gestire al meglio la terapia anticoagulante orale presso il proprio ambulatorio.

Nella seconda analisi, condotta negli USA, sono stati valutati i potenziali benefici dell'utilizzo di coagulometri portatili per la determinazione dell'INR presso gli ambulatori dei MMG e di un software gestionale per la prescrizione e il monitoraggio della TAO (16). Sono stati considerati 40 pazienti sottoposti a terapia anticoagulante cronica. L'analisi ha incluso il controllo della TAO, nonché la gestione delle complicanze e i relativi costi. Dopo l'implementazione di questo nuovo approccio terapeutico, il TTR è aumentato dal 34% al 67%. Durante un anno di follow-up, le complicanze legate alla terapia anticoagulante si sono ridotte del 91% (p<0,01), mentre i costi complessivi per la gestione di questi pazienti sono passati da circa US\$12.600 a US\$3.100. Anche i risultati di quest'analisi evidenziano come l'utilizzo del PoC e della telemedicina consenta di migliorare il controllo della terapia anticoagulante e di ridurre le complicanze e i costi di trattamento.

Infine, la terza analisi condotta in Belgio ha avuto come obiettivo la stima della costo-efficacia di quattro programmi finalizzati a migliorare la qualità della gestione della TAO adottati in quel periodo dai MMG (17). L'analisi poggia le proprie fondamenta sui risultati di un precedente studio osservazionale destinato al confronto di quattro interventi finalizzati a migliorare la gestione della TAO. Ognuno dei

quattro nuovi programmi è caratterizzato da una fase di formazione interattiva riguardante la terapia anticoagulante orale (accesso a un sito web dedicato riportante linee guida sulla gestione della TAO, accesso alle informazioni riguardanti la terapia anticoagulante e i pazienti trattati). In aggiunta alla formazione interattiva, i MMG appartenenti al secondo gruppo (gruppo B) hanno ricevuto, con cadenza bimensile, un report inerente la loro attività di gestione della TAO, dove il feedback ricevuto consisteva nel confronto della loro performance rispetto a quella media dell'intero gruppo. Nel terzo gruppo (gruppo C), oltre a quanto sopra descritto, è stato messo a disposizione dei MMG un coagulometro portatile (PoC) per determinare l'INR nel proprio ambulatorio o presso il domicilio del paziente. Infine, il quarto gruppo (gruppo D) ha ricevuto in aggiunta alla formazione, al report e al coagulometro un software per determinare le dosi corrette della terapia anticoagulante orale e la data della successiva determinazione INR. La formazione interattiva e i report costituiscono interventi professionali, mentre il PoC e il software sono interventi organizzativi. Per determinare il costo medio per mese di trattamento per paziente nei diversi gruppi di intervento sono stati costruiti dei questionari *ad hoc* di rilevazione dei consumi sanitari (*activity-based costing techniques*). Il rapporto di costo-efficacia è stato espresso come costo incrementale per giornata trascorsa all'interno dell'intervallo previsto dal target INR. I quattro gruppi sopra elencati sono stati confrontati rispetto all'approccio adottato. La Tabella II riporta i principali risultati dell'analisi. L'intervento associato al gruppo C, ovvero quello che prevede l'utilizzo del coagulometro portatile, risulta essere dominante rispetto all'approccio adottato. L'implementazione di un programma che prevede la combinazione di interventi professionali oltre all'uso del coagulometro portatile (che riduce i costi di laboratorio) risulta essere *cost-effective* nella gestione della terapia anticoagulante orale in medicina generale.

Conclusione

La gestione delle patologie croniche oggi giorno rappresenta un tratto distintivo delle attività che vengono svolte quotidianamente dal MMG. L'adozione e l'organizzazione di un percorso di cura programmato, nell'ambito del quale

prevedere programmi personalizzati di controllo dell'INR, potrebbe agevolare la presa in carico del paziente con TAO da parte del MMG. Nel modello proposto dall'Associazione, il MMG riveste un ruolo centrale nella stesura e nella gestione del percorso di presa in carico. Oltre a selezionare i pazienti da arruolare, il MMG deve redigere il piano di assistenza individuale e, quando necessario, modificarlo o rinnovarlo. L'attività del personale infermieristico è stata principalmente di supporto, ma non per questo meno importante. Infatti, il personale infermieristico, attraverso l'attività di *recall*, richiama sia il medico che i pazienti in merito allo stato di avanzamento del percorso, redige i report mensili per il debito informativo da fornire alla Regione e all'ASL, verifica la fornitura degli strumenti di telemedicina e telemonitoraggio.

L'implementazione di piani di cura individuali che garantiscono un'elevata qualità del servizio offerto acquisisce un'importanza non solo clinica, ma anche economica e organizzativa. Ad esempio, nel caso della terapia anticoagulante orale, dato il maggior costo medio per giornata di trattamento dei nuovi anticoagulanti orali, la possibilità di evitare il passaggio a questi farmaci dei pazienti in terapia con i farmaci AVK a causa di un inadeguato controllo dell'indice INR potrebbe costituire uno strumento indiretto di controllo della spesa farmaceutica. L'esperienza maturata dall'associazione "Medicina di Gruppo di Masate" ha mostrato inoltre come, nel corso degli anni, non si siano manifestati eventi avversi legati alla terapia anticoagulante somministrata. Anche questo aspetto, determinato da una maggiore efficacia della TAO dovuta alla maggiore permanenza dei pazienti nei range INR, potrebbe determinare una riduzione dei consumi sanitari e dei relativi costi.

In riferimento all'aspetto organizzativo è verosimile ritenere che, come già presente in diverse realtà locali, l'attivazione di programmi simili a questo possa determinare una riduzione del carico di lavoro dei Centri di Trombosi, lasciando a quest'ultimi la gestione dei casi più complessi, la formazione/informazione degli operatori sul territorio, permettendo così al Decisore Politico-Istituzionale di investire in altre aree di patologia che al momento non ricevono adeguate risorse.

In base all'esperienza descritta, confermata anche dai risultati di esperienze internazionali, è possibile proporre il monitoraggio dell'INR con PoC effettuato presso l'ambulatorio del MMG quale opzione per un controllo adeguato della TAO, in grado di migliorare la gestione di questi pazienti e l'allocatione delle risorse economiche, garantendo così un migliore controllo della spesa sanitaria.

Acknowledgements

Technical editorial assistance was provided by Health Publishing & Services, and was funded by Roche Diagnostics S.p.A.

Disclosures

Financial support: This research was made possible by an educational grant from Roche Diagnostics S.p.A.

Conflict of interest: F.C., C.C. and C.L. declare that they have no conflicts of interest in this research. G.G. and M.D. are full-time employees of Roche Diagnostics S.p.A.

Bibliografia

1. Nalin M, Baroni I, Romano M, Levato G. Chronic related groups (CReG) program in Lombardy. *Europ Geriatr Med.* 2015;6:325-30.
2. European Union Health Policy Forum. Answer to DG SANCO Consultation on chronic diseases. Disponibile al sito: http://europeaeu/health/interest_groups/docs/euhpf_answer_consultation_jan2012_enpdf. 2012. Accessed January, 2017.
3. Beagleole R, Horton R. Chronic diseases: global action must match global evidence. *Lancet.* 2010;376:1619-21.
4. Strong K, Mathers C, Leeder S, Beagleole R. Preventing chronic diseases: How many life can we save? *Lancet.* 2005;66:1578-82.
5. Tackling chronic disease in Europe. Strategies, interventions and challenges. European observatory on Health Systems and Policies. Disponibile al sito: www.eurowho.int/document/e93736pdf. 2010. Accessed January, 2017.
6. Regione Lombardia, Allegato 14, DGR IX/937 1/12/2010, "Determinazioni in ordine alla gestione del Servizio socio-sanitario regionale per l'esercizio 2011".
7. Regione Lombardia, DGR IX/1479 del 30/3/2011. "Determinazioni in ordine alla gestione del Servizio Sanitario Regionale per l'esercizio 2011". Il provvedimento di aggiornamento in ambito sanitario.
8. Lauri D, Levato G. CReG in Regione Lombardia: L'esperienza di gestione della Medicina Generale. *Pharmacoeconomics-Italian Research Articles.* 2013;15(Suppl):45-54.
9. Keeling D, Baglin T, Tait C, et al. Guidelines on oral anticoagulation with warfarin – fourth edition. *Br J Haematology.* 2011;154:311-24.
10. Connolly SJ, Pogue J, Eikelboom J, et al. Benefit of oral anticoagulant over antiplatelet therapy in atrial fibrillation depends on the quality of international normalized ratio control achieved by centers and countries as measured by time in therapeutic range. *Circulation.* 2008;118:2029-37.
11. Barcellona D, Fenu L, Cornacchini S, Marongiu F. Telemedicine can improve the quality of oral anticoagulation using portable devices and self-testing at home. *J Telemed Telecare.* 2013;19(6):298-301.
12. Testa S, Paoletti O, Alatri A, et al. TAO: meglio la Medicina di Base o i Centri di Sorveglianza? *RIMeL / IJLaM.* 2009;5(2):160-5. <http://www.fimmglombardia.org/?q=content/fimmg-notizie-fimmg-lombardia-lancia-progetto-medicina-di-prossimit%C3%A0-assistenza-kilometro>. Accessed February, 2017.
13. Heneghan C, Alonso-Coello P, Garcia-Alamino JM, et al. Self-monitoring of oral anticoagulation: a systematic review and meta-analysis. *Lancet.* 2006;367:404-11.
14. Løkkegaard T, Pedersen TH, Lind B, et al. Good quality of oral anticoagulation treatment in general practice using international normalised ratio point of care testing. *Dan Med J.* 2015;62(2):A5010.
15. Mueller S, Pfannkuche M, Breithardt G, et al. The quality of oral anticoagulation in general practice in patients with atrial fibrillation. *Eur J Intern Med.* 2014;25(3):247-54.
16. Claes N, Moeremans K, Frank B, et al. Estimating the cost-effectiveness of quality-improving interventions in oral anticoagulation management within general practice. *Value Health.* 2006;9(6):369-76.
17. Neere C. Quality of oral anticoagulation in patients with atrial fibrillation: a cross-sectional study in general practice. *Eur J Gen Pract.* 2006;12(4):163-8.