

La gestione del paziente in terapia anticoagulante orale in corso di pandemia: le soluzioni del Centro Emostasi e Trombosi di Savona

Cinzia Scarone, Veronica Dovere, Cristina Traverso, Flavia Lillo

Laboratorio di Patologia Clinica ASL 2 Regione Liguria

Questo lavoro è stato in parte presentato al 53° Congresso Nazionale SIBioC, 11-13 Ottobre 2021, Virtual Edition, quale Comunicazione Orale

ABSTRACT

Monitoring of anticoagulant therapy during the COVID pandemic: the experience of the anti-thrombosis Centre in Savona (Italy).

Introduction: the health emergency caused by the COVID-19 pandemic has forced health providers to rethink and reformulate patients' care management, particularly during lockdown, in view of the need of stronger interactions between hospitals and local medical care with the aim of reducing the number of patients' accesses to the hospitals. Patient under oral anticoagulant therapy, particularly those treated with antivitamin K drugs (AVK), need continuous therapy monitoring and drug dose adjustment, thus increasing their risk of possible SARS-CoV-2 exposure during the visits to the hospitals. The aim of this study is to illustrate, using appropriate indicators, the outcomes of an alternative clinical management of anticoagulated patients, adopting a new organizational model and an extended use of digital tools.

Methods: a dedicated telephone number and a digital platform for therapy issuing were activated to maintain continuous patient surveillance and counselling activity. Specific indicators were: number of telephone calls received; number of digital therapy prescriptions; time in range (TTR) of AVK patients; number of major adverse events.

Results: during the pandemic phase 10215 telephone calls were received (with an increase of 200% compared to the pre-pandemic era). When compared to the values observed in the pre-pandemic period, the values of the indicators remained stable during the pandemic phase: TTR of AVK patients was 74% *versus* 74.6%; 22 minor and 2 major bleeding events were recorded *versus* 21 and 2 respectively.

Discussion: the results obtained show, from the patient side, an optimal acceptance of the model proposed and, from the clinical side, the maintenance of the pre-pandemic quality standards of care.

Parole chiave: COVID-19, terapia anticoagulante orale, sorveglianza antitrombosi

INTRODUZIONE

L'uso della terapia anticoagulante orale (TAO) ha registrato una grande espansione nel corso degli ultimi venti anni, grazie alle evidenze scientifiche circa l'efficacia di tali trattamenti nella riduzione del rischio di ictus (1-3).

I farmaci antagonisti della vitamina K (AVK) adottati da oltre 50 anni, sono probabilmente tra i farmaci più studiati nella pratica clinica.

Allo stesso tempo, l'uso di questi farmaci presenta diversi problemi gestionali, il che probabilmente ha contribuito ad una loro diffusione sub-ottimale: recenti dati epidemiologici italiani, in linea con quelli della letteratura internazionale, evidenziano come solo un terzo circa dei pazienti con fibrillazione atriale (FA) che in base alle Linee Guida correnti richiederebbero

trattamento anticoagulante, ricevono effettivamente questa terapia (4). Una prima problematica degli AVK è lo stretto intervallo terapeutico, per cui questi farmaci richiedono un regolare monitoraggio della coagulazione e una attenta gestione dei dosaggi e delle interazioni (farmaci e abitudini alimentari); questo può comportare disagi e oggettive difficoltà di accesso a tale terapia per alcune categorie di pazienti. Condizione indispensabile per ottenere i migliori risultati dalla TAO con AVK, è una buona gestione della stessa; più elevata è la percentuale del tempo in cui il paziente si trova all'interno dell'intervallo terapeutico, maggiori saranno le probabilità di successo del trattamento. Si considera che il miglior indice della qualità del trattamento sia il Time in Therapeutic Range (TTR), calcolato secondo le raccomandazioni della letteratura. Infine, studi retrospettivi hanno dimostrato

Corrispondenza a: Cinzia Scarone, Ospedale San Paolo S.C. Patologia Clinica via Genova 30 Savona (SV),
E.mail: c.scarone@asl2.liguria.it

Ricevuto: 17.02.2022

Revisionato: 04.03.2022

Accettato: 04.04.2022

Pubblicato on-line: 27.04.2022

DOI: 10.19186/BC_2022.022

che un miglioramento del 7% del TTR riduce in modo significativo le emorragie maggiori e tale riduzione è quantizzabile in un evento in meno ogni 100 anni-paziente (5). Il monitoraggio della terapia può però offrire anche alcuni vantaggi in termini di personalizzazione della terapia. Infatti, pur nella necessità di garantire il mantenimento dell'intervallo terapeutico ottimale indicato dalla letteratura, è pratica clinica comune cercare di mantenere più vicini al suo limite superiore quei pazienti che si giudicano a rischio embolico più elevato e a basso rischio emorragico e viceversa.

Uno studio di confronto tra pazienti trattati con anticoagulanti orali seguiti in Centri TAO italiani, ha analizzato la popolazione seguita nel 1996 e a distanza di 20 anni, quella seguita nel 2016. Dai dati pubblicati emerge come nel 1996 solo il 16,8% dei pazienti in trattamento aveva come indicazione la fibrillazione atriale (FA), mentre nel 2016 i pazienti con FA rappresentavano il 61,6% del totale dei pazienti seguiti. Lo stesso studio dimostra come la popolazione in trattamento con anticoagulanti orali sia oggi molto più anziana che in passato, passando da un'età media di 63,6 anni a quella di 73,0 anni nel 2016, grazie anche all'avvento degli Anticoagulanti ad Azione Diretta (Direct Oral AntiCoagulant, DOAC) (6).

Nei soggetti in trattamento per FA l'età media è ancora più avanzata, come dimostrano numerosi studi di popolazione italiani, raggiungendo 75 anni nello studio ETNA-AF (Edoxaban Treatment in routine clinical practice - Atrial Fibrillation) (7) e 77 anni nello studio ATA-AF (8-9).

L'emergenza generata dalla pandemia da COVID-19 ha impegnato gli operatori sanitari, particolarmente durante la fase epidemica acuta, nella ricerca di modalità di assistenza alternative focalizzate, in particolare, su una maggiore interazione ospedale-territorio, con l'obiettivo prioritario di ridurre gli accessi dell'utenza alle strutture sanitarie centralizzate.

I pazienti in TAO ed in particolare quelli in AVK, necessitando di un continuo monitoraggio per la gestione del dosaggio terapeutico (10-11), hanno un conseguente maggior rischio di esposizione a COVID-19 in occasione degli accessi ambulatoriali, rischio che può essere aggravato dall'età avanzata e dalla presenza di comorbidità.

Obiettivo di questo studio è la descrizione della soluzione da noi adottata al fine di definire un modello di assistenza integrato attraverso l'uso di strumenti digitali.

METODI

Presso la Struttura Complessa di Patologia Clinica dell'ASL 2 di Regione Liguria, da circa 20 anni è operativo un Centro TAO che dal 2012 è accreditato dalla Federazione dei Centri Sorveglianza Anticoagulazione (FCSA) come Centro Emostasi e Trombosi per il monitoraggio della TAO e per la consulenza sulle patologie coagulative.

Durante l'emergenza pandemica, in accordo con le linee guida di FCSA, sono stati rivalutati alcuni aspetti

che permettessero di:

- minimizzare i rischi di esposizione per il paziente in TAO con AVK o con DOAC;
- mantenere un ottimale supporto clinico/consulenziale, consentendo un accurato monitoraggio della aderenza del paziente alla terapia;
- gestire al meglio anche da remoto le emergenze sia emorragiche che trombotiche, al fine di ridurre gli accessi in Pronto Soccorso (ove possibile) e alle strutture ospedaliere.

Pazienti

Nell'aprile 2021, i pazienti in carico al Centro Trombosi dell'Ospedale San Paolo di Savona (FCSA 123) sono in totale 781: il 59,5% con diagnosi di FA, il 18,3% per la presenza di protesi valvolari meccaniche ed il 17,2% per patologie trombotiche quali trombosi venose profonde (TVP) ed embolie polmonari (EP), il 5% sono pazienti con eventi di tipo trombotico e arteriopatico di diversa eziologia rispetto alle precedenti. Ad oggi i pazienti in DOAC sono 560, rispettivamente dabigatran (n=96), rivaroxaban (n=206), edoxaban (n=104), apixaban (n=154), mentre i pazienti in AVK sono 221 (Tabella 1).

In epoca pre-pandemica l'accesso del paziente TAO al servizio era governato nell'ambito della normale routine dei percorsi ambulatoriali (accesso diretto o su prenotazione), della accettazione amministrativa, della raccolta e valutazione della documentazione clinica (foglio terapia, eventuali referti di visite o ricoveri). Al prelievo, a cura di personale infermieristico specificamente formato, seguivano tutte le informazioni relative all'operatività del Centro. Un medico del Centro è sempre stato a disposizione con funzione di presa in carico e consulenza. Il referto cartaceo del risultato dell'INR (International Normalized Ratio) veniva normalmente ritirato dall'utente allo sportello insieme al foglio di terapia. Ciò comportava lo stazionamento dell'utente presso la struttura per almeno 30-45 minuti.

Gestione emergenza COVID-19

Durante la pandemia è stato attivato un numero di cellulare dedicato, attivo dalle ore 8 alle 20, dal lunedì al sabato, dotato di un servizio di messaggistica vocale. Ad ogni paziente è stato richiesto di aderire attraverso un consenso informato alla gestione informatizzata della terapia TAO fornendo un indirizzo email per l'inoltro di documenti sanitari tramite posta elettronica.

Indicatori

Al fine di valutare l'efficacia dell'intervento di riorganizzazione dell'assistenza sono stati identificati i seguenti indicatori:

- numero di chiamate in entrata sul telefono dedicato;
- numero di piani terapeutici rilasciati per DOAC;
- tempo trascorso all'interno dell'intervallo terapeutico per pazienti in AVK;
- numero di complicanze registrate nel periodo in esame;

- numero di accessi al Centro in ospedale (anno 2020).
I periodi presi in esame sono stati: aprile 2019-marzo 2020 (periodo pre-pandemico) e aprile 2020-marzo 2021 (periodo pandemico).

RISULTATI

La Tabella 1 descrive la popolazione in carico presso il Centro suddivisa per patologia e per terapia anticoagulante somministrata ad aprile 2021. La tipologia di popolazione e la terapia non differiscono nei due periodi confrontati.

Nella Tabella 2 sono descritti gli eventi avversi registrati nel periodo in esame e nel medesimo periodo pre-pandemia.

La Tabella 3 riassume i valori di tutti gli indicatori utilizzati.

Il numero di telefono dedicato al Centro TAO, attivo in era pre-pandemica con una disponibilità di 6 ore giornaliere (8.00-14.00) è stato reso disponibile per 12 ore al giorno, come sopra specificato, al fine di supportare l'utenza ed i medici curanti, anche rispetto ai molti dubbi e timori suscitati dalla pandemia.

Durante il periodo in esame sono state registrate 10 215 chiamate, a fronte di quelle registrate nel 2019 pari a 2190 con una media di 30 chiamate al giorno confrontato con una media ≤ 10 nel medesimo periodo in era pre-pandemica. I risultati riportati in Tabella 3 mostrano una sostanziale sovrapposizione di valori tra quelli registrati in periodo pre-pandemico e quelli

Tabella 1

Pazienti afferenti al Centro FCSA 123 dell'ASL2 di Regione Liguria ad aprile 2021, suddivisi per patologia e tipo di terapia somministrata

Patologia di base	DOAC (%)	AVK (%)	Totale (%)
Protesi valvolare meccanica	-	143 (65)	143 (18,3)
Trombosi (TVP o EP)	135 (24)	-	135 (17,2)
Fibrillazione Atriale	420 (75)	45 (20)	465 (59,5)
Altro*	5 (1)	33 (15)	38 (5)
Totale	560	221	781

FCSA, Federazione dei Centri di Sorveglianza Anticoagulazione; DOAC-Direct-Acting Oral Anticoagulants – Anticoagulanti Orali d'Azione Diretta; AVK, farmaci anti-vitamina K; TVP, trombosi venosa profonda; EP, embolia polmonare.

** Sindrome da anticorpi antifosfolipidi; Infarto mesenterico; Ipertensione polmonare*

Tabella 2

Pazienti afferenti al Centro FCSA 123 in epoca pre-pandemica e in pandemia

Evento	Pre-pandemia	In pandemia
Piccole emorragie	21	22
Emorragie maggiori	2	2
Decessi	1	2
Altro*	2	4
Totale	33	35

** Ricoveri non sicuramente riconducibili a Terapia Anticoagulante Orale.*

Tabella 3

Risultati degli indicatori

	Valori in pre-pandemia	Valori in pandemia	Scostamento %
Numero di telefonate giornaliere in entrata	10 al giorno	30 al giorno	+200
Numero di piani terapeutici rilasciati per DOAC	143	160	+11
TTR in AVK (%)	74,6	74	invariato
Eventi avversi emorragici maggiori	2	2	invariato
Piccole emorragie	21	22	invariato
Accessi in presenza	5691	4260	-25

DOAC, Direct-Acting Oral Anticoagulants – Anticoagulanti Orali d'Azione Diretta; TTR, Tempo in Range Terapeutico; AVK, farmaci anti-vitamina K.

registrati durante la pandemia, dimostrando l'efficacia della modalità di assistenza applicata nel mantenere lo standard assistenziale.

In particolare, il TTR dei pazienti in AVK è stato del 74% in periodo pandemico e sono stati registrati 22 eventi avversi emorragici tra cui due eventi emorragici maggiori; questi valori sono del tutto sovrapponibili a quelli registrati in periodo pre-pandemico (Tabella 2 e Tabella 3).

DISCUSSIONE

La maggior parte dei pazienti in TAO si colloca nella fascia di età ≥ 65 , per i quali, al fine di ridurre il rischio di contagio da SARS-CoV-2, sussiste l'indicazione ad evitare accessi non indispensabili al Pronto Soccorso ed alle strutture sanitarie in genere; tali accessi, infatti, si potrebbero evitare nel 15% dei casi (12). Il rischio è significativamente più elevato nei pazienti più anziani ed in politerapia ed è correlato alle condizioni sociali ed all'efficacia del coordinamento dei servizi di cura nella continuità ospedale-territorio.

La scelta della somministrazione di un trattamento DOAC o AVK è legata alle competenze e professionalità di aree specialistiche (cardiologi, internisti, esperti in emostasi) unite alla conoscenza delle caratteristiche anamnestiche di ciascun paziente: co-somministrazione di terapie farmacologiche, storia clinica, comorbidità, nonché possibilità di aderenza al trattamento (13-14)

La personalizzazione della terapia, particolarmente del soggetto in AVK richiede una accurata valutazione del rischio trombo-embolico ed emorragico individuale ed è necessario uno stretto monitoraggio clinico e di laboratorio per cogliere tempestivamente variazioni che richiedano una rivalutazione del tipo e/o del dosaggio del farmaco anticoagulante (15-16). Gli eventi avversi osservati (sanguinamenti maggiori o minori e decessi), si sono verificati proprio in pazienti in trattamento con AVK e come dimostrato dai dati ottenuti, il numero di tali complicanze risulta sovrapponibile nei periodi considerati: pre-pandemia e durante la pandemia. Il Centro si è dimostrato in grado di seguire e monitorare tutti i pazienti, che sono rimasti invariati in termini numerici.

In particolar modo, si è garantita la compliance del trattamento con AVK, adeguando le risorse e la funzionalità al particolare periodo pandemico.

Riguardo il verificarsi di eventi avversi sui pazienti in trattamento anticoagulante, è opportuno rilevare quanto segue. Relativamente al periodo in esame, in questo studio (aprile 2020–marzo 2021), le complicanze cliniche non si sono verificate in soggetti che avevano contratto infezione da SARS-CoV-2 durante le prime due ondate dell'infezione pandemica. Queste, tuttavia, sembrano aver avuto un impatto maggiore durante la terza ondata di infezione (dati non pubblicati): la valutazione di questo fenomeno sarà oggetto di futuro e ulteriore approfondimento.

La nuova organizzazione, indotta dall'esigenza di far fronte alle difficoltà di sorveglianza dei pazienti in tempo di pandemia, ha permesso di mantenere invariata l'aderenza alla terapia TAO, scopo fondamentale dell'esistenza del

Centro, ed ha riscosso un elevato livello di gradimento da parte dei pazienti che hanno valutato positivamente la possibilità di mantenere il contatto continuo con il clinico di riferimento evitando nel contempo faticosi e rischiosi accessi alla struttura ospedaliera.

Inoltre, l'invio dei referti e dei piani terapeutici per via informatica ha permesso di ottimizzare le risorse, riducendo il carico di attività del personale amministrativo, permettendo al paziente l'accessibilità ai propri documenti sanitari senza limiti di orario.

RINGRAZIAMENTI

Gli Autori ringraziano per il supporto il personale tecnico del Settore Coagulazione del Laboratorio di Patologia Clinica ed il personale infermieristico dell'Ambulatorio Prelievi dell' Ospedale San Paolo di Savona.

BIBLIOGRAFIA

1. Palareti G, Leali N, Coccheri S, et al. Bleeding complications of oral anticoagulant treatment an inception – cohort,prospective collaborative study (ISCOAT). Italian Study on Complications of Oral Anticoagulant Therapy. *Lancet* 1996;348:423-8.
2. Ageno W, Gallus AS, Wittkowsky A, et al. Oral anticoagulant Therapy: antithrombotic therapy and prevention of thrombosis,9th ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 2012;14 Suppl 2:Se88.
3. Ayalew MB, Tegegn HG, Abdela OA. Drug Related Hospital Admissions: A Systematic Review of the Recent Literatures. *Bull Emerg Trauma* 2019;7:339–46.
4. Mazzaglia G, Filippi A, Alacqua M, et al. A national survey of management of atrial fibrillation with antithrombotic drugs in Italian primary care. *Thromb Haemost* 2010;103:968-75.
5. Wan Y, Heneghan C, Perera R, et al. Anticoagulation control and prediction of adverse events in patients with atrial fibrillation: a systematic review. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2008;1:84-91.
6. Palareti G, Antonucci E, Migliaccio L, et al. (centers participating in the FCSA-START-Register;the ISCOAT 2016 study: Italian Study on Complications of Oral Anticoagulant Therapy-2016). Vitamin K antagonist therapy: changes in the treated populations and in management results in Italian anticoagulation clinics compared with those recorded 20 years ago. *Intern Emerg Med* 2017;12:1109-19.
7. Riva, Di Pasquale G. New oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation: efficacy and safety data from the real world. *G Ital Cardiol* 2017;18:188-98.
8. Di Pasquale G, Mathieu G, Maggioni AP, et al. ATA-AF Investigators. Current presentation and management of 7148 patients with atrial fibrillation in cardiology and internal medicine hospital centers: the ATA AF study. *Int J Cardiol* 2013;167:2895-903.
9. Riva L, Gussoni G, Maggioni AP, et al. Persistenza alla terapia anticoagulante orale nei pazienti italiani affetti da fibrillazione atriale: lo studio ATA AF. *G Ital Cardiol* 2014;15 Suppl 4:Se6
10. Guida alla terapia con anticoagulanti orali FCSA ed. 2019 e 2020. www.fcsa.it (ultimo accesso: marzo 2022).
11. Poli D, Antonucci E, Testa S, et al. Bleeding risk in very

- old patients on vitamin K antagonist treatment: results of a prospective collaborative study on elderly patients followed by Italian Centers for Anticoagulation. *Circulation* 2011;124:824-9.
12. Agenzia Regionale di Sanità (ARS) della Regione Toscana, 2019. www.ars.toscana.it (ultimo accesso: marzo 2022).
 13. Steffel J, Verhamme P, Potpara TS, et al. The 2018 European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation. *Eur Heart J* 2018;39:1330-93.
 14. Kearon C, Akl EA, Camerota AJ, et al. Antithrombotic therapy for VTE disease: antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2012;141:Suppl 2:Se419-94.
 15. Ruff CT, Giugliano RP, Braunwald E, et al. Comparison of the efficacy and safety of new oral anticoagulants with warfarin in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis of randomised trials. *Lancet* 2014;383:955-62.
 16. Larsen TB, Skjøth F, Nielsen PB, et al. Comparative effectiveness and safety of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants and warfarin in patients with atrial fibrillation: propensity weighted nationwide cohort study. *BMJ* 2016;353:i3189.