

Confronto tra i risultati della terapia anticoagulante orale ottenuti per via telefonica e con controlli ambulatoriali nell'ambito di un ambulatorio per l'anticoagulazione*

Ann K. Wittkowsky, PharmD; Edith A. Nutescu, PharmD;
Juan Blackburn, MD, MBA; Jennifer Mullins, PharmD;
Jennifer Hardman, PharmD; Jessica Mitchell, PharmD; Vikrant Vats, PhD

Premessa: La gestione della terapia anticoagulante tramite un ambulatorio dedicato migliora l'evoluzione dei pazienti rispetto alla gestione medica di routine. La gestione telefonica della terapia anticoagulante è stata descritta ma non è stata confrontata con gestione tramite visite ambulatoriali tradizionali. Questo studio ha lo scopo di mettere a confronto i risultati del monitoraggio della terapia con warfarin, gli end point clinici e l'utilizzo delle risorse sanitarie a causa delle complicanze correlate al warfarin, in pazienti sottoposti a terapia anticoagulante la cui gestione era condotta per via telefonica oppure attraverso visite ambulatoriali.

Sede dello studio: Due Cliniche Universitarie dedicate alla gestione della terapia anticoagulante di Seattle e Chicago, USA.

Metodi: È stato utilizzato uno studio di coorte osservazionale e retrospettivo per valutare i risultati della terapia anticoagulante in pazienti seguiti telefonicamente rispetto a quelli seguiti in ambito ambulatoriale.

Risultati: Sono stati valutati complessivamente 234 pazienti; 117 seguiti tramite contatto telefonico sono stati confrontati con 117 pazienti seguiti tramite visite ambulatoriali. I risultati del monitoraggio (tempo di permanenza nel range terapeutico e valutazioni cliniche per anni/paziente) erano simili tra i due gruppi. Non sono state riscontrate differenze statisticamente significative tra la gestione telefonica e quella ambulatoriale per quanto concerne i sanguinamenti maggiori (5,67% vs 5,62% per anni/paziente rispettivamente) e gli eventi tromboembolici (1,42% vs 2,81% per anni/paziente, rispettivamente). Risultati analoghi sono stati ottenuti per quanto concerne la frequenza delle visite nel dipartimento di emergenza e le ammissioni ospedaliere per la gestione delle complicanze della terapia con warfarin.

Conclusioni: La gestione telefonica della terapia anticoagulante orale tramite uno staff di personale sanitario non medico dell'ambulatorio per la coagulazione ha condotto a risultati che erano almeno vantaggiosi quanto quelli ottenuti tramite una gestione ambulatoriale. Il follow-up telefonico può essere utilizzato con successo per gestire la terapia anticoagulante in pazienti che non sono in grado di effettuare visite ambulatoriali.

(CHEST Edizione Italiana 2007; 1:57-61)

Parole chiave: terapia anticoagulante; gestione clinica; risultati; gestione telefonica; warfarin

Abbreviazioni: IC = intervallo di confidenza; ETP = equivalente a tempo pieno; INR = rapporto internazionale randomizzato; RR = rischio relativo

La sicurezza e l'efficacia dell'utilizzo del warfarin richiedono una gestione di alta-qualità per mantenere i pazienti entro un range terapeutico corretto.¹ Un appropriato monitoraggio necessita del test INR (International Normalized Ratio), di precise correzioni del dosaggio, comunicazione attiva con i pazienti, di un adeguato piano di trattamento e

di una educazione continua del paziente.² Negli ultimi dieci anni si è verificato un passaggio della gestione della terapia anticoagulante da personale medico a farmacisti, infermieri ed operatori non medici.³ Molti studi⁴⁻⁸ hanno evidenziato che la gestione della terapia anticoagulante tramite personale di farmacia rispetto a quella medica è associata

ad un miglioramento dei risultati nei pazienti, inclusa una più bassa frequenza di sanguinamento e recidiva di trombosi, come risultato di un monitoraggio più continuo, un riconoscimento più precoce dei fattori di rischio ed un miglioramento dell'educazione del paziente.

Tra i numerosi progressi tecnologici in campo medico l'utilizzo del telefono per motivi sanitari è aumentato sia in opportunità che in applicazione.⁹ I sistemi efficaci basati sull'utilizzo del telefono accettabili sia dai pazienti che dagli operatori sanitari sono stati descritti in numerosi interventi terapeutici, inclusa la gestione delle infezioni delle vie urinarie nelle donne, il monitoraggio del trattamento nel follow-up della depressione, la gestione del diabete e della cessazione del fumo, ed in molti altri.¹⁰⁻¹³

La gestione della terapia anticoagulante tramite telefono è stata descritta in diversi studi.¹⁴⁻¹⁶ L'osservazione di pazienti arruolati in una gestione telefonica della terapia anticoagulante ha riscontrato un elevato apprezzamento in termini di soddisfazione per le cure ed un elevato grado di conoscenza della terapia con warfarin.¹⁷ Uno studio¹⁸ ha descritto che i risultati e gli eventi clinici della gestione telefonica della terapia anticoagulante erano simili a quelli precedentemente riportati per la gestione della terapia secondo sistemi ambulatoriali tradizionali. Inoltre, i risultati di uno studio⁸ di monitoraggio telefonico centralizzato della terapia anticoagulante seguito da farmacisti, mostravano una riduzione del rischio di complicanze della terapia rispetto alla gestione usuale. Comunque, secondo le nostre conoscenze, nessuna valutazione ha confrontato i risultati della gestione telefonica di pazienti rispetto a quella ambulatoriale nell'ambito di una clinica dedicata alla terapia anticoagulante. Lo scopo di questo studio, è quello di valutare i risultati del monitoraggio della terapia con warfarin, gli end point clinici, e l'utilizzo delle risorse sanitarie a causa delle complicazioni della terapia anticoagulante in pazienti seguiti telefonicamente o tramite controlli ambulatoriali.

*Dalla School of Pharmacy (Dr. Wittkowsky), Medical Center (Dr. Mullins), University of Washington, Seattle, USA; College of Pharmacy (Dr. Nutescu, Blackburn, Hardman, Mitchell e Vats), University of Illinois at Chicago, Chicago, USA.

Gli autori hanno dichiarato all'ACCP che non esistono significativi conflitti di interesse con compagnie/organizzazioni i cui prodotti o servizi possano essere discussi in questo articolo.

Manoscritto ricevuto il 29 gennaio 2006; revisione accettata il 25 aprile 2006.

La riproduzione di questo articolo è vietata in assenza di autorizzazione scritta dell'American College of Chest Physicians (www.chestjournal.org/misc/reprints.shtml).

Corrispondenza: Edith A. Nutescu, PharmD, The University of Illinois at Chicago, College of Pharmacy, Department of Pharmacy Practice, 833 S Wood St, M/C 886, Chicago, IL; e-mail: enutescu@uic.edu

(CHEST 2006; 130:1385-1389)

Sede dello studio

Questa ricerca è stata effettuata presso due cliniche universitarie dedicate alla gestione della terapia anticoagulante. L'Anticoagulation Clinic dell'University of Washington Medical Center segue approssimativamente 500 pazienti che effettuano terapia con warfarin. La clinica è gestita da farmacisti clinici e da personale assistente. Ogni mese vengono effettuate oltre 700 visite, il 40% delle quali è condotto in ambulatorio ed il 60% per via telefonica. I risultati dell'INR, per le visite condotte in ambulatorio, vengono ottenuti tramite uno strumento per il test rapido (HEMOCHRON Jr. Signature Microcoagulation System; ITC; Edison, NJ) utilizzando sangue venoso prelevato dallo staff del laboratorio dell'Ospedale. I risultati scritti vengono quindi trasmessi alla Anticoagulation Clinic prima della visita successiva del paziente. I risultati dell'INR dei pazienti gestiti telefonicamente vengono ottenuti tramite metodologie standard presso i laboratori locali e comunicati tramite chiamata o fax all'Anticoagulation Clinic. I pazienti vengono identificati tramite il database di un computer interno.

L'Antithrombosis Clinic dell'University of Illinois at Chicago Medical Center segue la terapia anticoagulante di circa 450 pazienti che effettuano la terapia con warfarin. I servizi clinici e la gestione del paziente sono garantiti da farmacisti clinici mentre i servizi di supporto da tecnici clinici. Ogni mese vengono effettuate circa 650 visite, il 75% delle quali è condotto in ambito ambulatoriale ed il 25% per via telefonica. I risultati dell'INR delle visite ambulatoriali vengono ottenuti tramite un test (ProTime; ITC) utilizzando un campione di sangue intero a seguito di puntura di polpastrello. Immediatamente, non appena sono disponibili i risultati, il paziente viene valutato da un farmacista clinico. I risultati dell'INR dei pazienti gestiti telefonicamente vengono ottenuti tramite metodologia standard presso i laboratori locali e comunicati tramite chiamata o fax all'Antithrombosis Clinic. Successivamente i pazienti vengono contattati da un farmacista clinico per la gestione della terapia anticoagulante. I dati dei pazienti vengono identificati e documentati tramite una scheda medica elettronica che è lo standard del sistema sanitario alla University of Illinois di Chicago.

Disegno dello studio e pazienti

La registrazione dei dati sulla coagulazione di pazienti sottoposti a terapia con warfarin tra l'ottobre 1996 ed il luglio 2003, gestiti dalle due cliniche universitarie è stata effettuata in maniera retrospettiva per identificare i partecipanti allo studio. Il protocollo di studio è stato approvato dall'Investigational Review Board presso ogni istituto. Il consenso informato non è stato utilizzato considerata la natura retrospettiva della raccolta dei dati.

I pazienti del gruppo di intervento, la cui terapia anticoagulante era gestita telefonicamente, assumevano il warfarin per la prevenzione primaria o secondaria dell'ictus embolico, della trombosi venosa profonda, dell'embolia polmonare o di altre trombosi arteriose o venose. La gestione basata sul contatto telefonico è stata presa in considerazione per questi pazienti in quanto essi non erano in grado di effettuare la visita di persona a causa della loro invalidità, incapacità di organizzare o di poter disporre del trasporto, per il fatto di vivere a grandi distanze dalla clinica o di non essere in grado di attendere la visita o di effettuare il prelievo del sangue per il controllo dell'INR. La valutazione basata sul contatto telefonico così come la valutazione del paziente e le fasi dell'educazione seguivano la stessa struttura della visita ambulatoriale. I pazienti del gruppo di controllo erano pazienti la cui gestione della terapia anticoagulante veniva effettuata in ambito ambulatoriale. Tutti i pazienti che erano seguiti "esclusivamente" attraverso il contatto telefonico

erano considerati da ogni clinica come gruppo di intervento (n = 117). Lo stesso numero di pazienti appartenenti al gruppo di controllo che effettuava il follow-up in ambito ambulatoriale, era successivamente selezionato per confrontare le stesse indicazioni della terapia anticoagulante con i pazienti del gruppo di intervento (n = 117). I dati dei primi tre mesi di terapia anticoagulante orale di ogni paziente venivano esclusi. Durante il periodo di studio, i pazienti di ogni gruppo venivano esclusi se effettuavano più di due visite utilizzando la gestione del metodo alternato.

Raccolta dei dati

Per ogni centro è stata utilizzata una scheda standardizzata di raccolta dei dati compilata dai singoli investigatori di ogni centro. Gli elementi presi in considerazione dalla cartella medica di ogni paziente erano rappresentati dalle caratteristiche demografiche, dall'indicazione della terapia anticoagulante, dal target dell'INR e dalla durata della terapia anticoagulante. I dati sulla coagulazione erano rappresentati dal tipo di visita effettuata (telefonica o ambulatoriale) e dal valore di INR ottenuto in ogni controllo. In ogni visita veniva richiesto ai pazienti di registrare le complicanze, inclusi i sanguinamenti e le trombosi. Queste complicanze venivano successivamente confermate da test diagnostici oggettivi nella scheda medica e successivamente riportati nella scheda della coagulazione. Ai pazienti veniva richiesto di registrare anche eventuali visite presso il Pronto Soccorso e ammissioni ospedaliere. Questi eventi venivano confermati tramite controlli delle schede di ammissione ospedaliera e del Pronto Soccorso e successivamente riportati nelle schede della coagulazione. Durante la revisione dei dati medici di questo studio venivano identificati i sanguinamenti maggiori, intesi come sanguinamenti che richiedevano l'ospedalizzazione e gli eventi tromboembolici. Inoltre, venivano identificate anche le visite presso il Pronto Soccorso e le ammissioni ospedaliere legate in maniera specifica alle complicanze della terapia anticoagulante. Le fonti dei dati dei pazienti venivano registrate all'interno di schede mediche e della coagulazione computerizzate.

Analisi statistica

L'analisi statistica di tutte le variabili è stata effettuata utilizzando un software disponibile in commercio (SPSS, versione 13.0; SPSS Inc; Chicago, IL). Per la descrizione dei dati nomi-

nali sono state utilizzate le frequenze e le percentuali. Per la valutazione delle differenze dei dati nominali tra i pazienti del gruppo di intervento e i pazienti del gruppo di controllo è stato utilizzato il test del χ^2 . I dati espressi come intervallo o rapporto sono stati descritti utilizzando la media, il valore massimo e quello minimo, mentre per il calcolo delle differenze dei valori medi tra i gruppi è stato utilizzato il test t student. Per determinare la significatività statistica dei risultati è stato utilizzato il valore di $p < 0,05$. Per le variabili nominali sono stati utilizzati il rischio relativo (RR) e il 95% degli intervalli di confidenza (IC) al fine di valutare le relazioni tra i gruppi.

RISULTATI

Nell'analisi sono stati inclusi un totale di 234 pazienti, 117 in ogni gruppo di trattamento, che hanno contribuito per 283,4 pazienti/anno di terapia. La Tabella 1 riassume le caratteristiche demografiche dei pazienti in ogni gruppo. Non sono state riscontrate differenze statisticamente significative tra i due gruppi per quanto concerne il sesso, l'età, la durata della terapia, le indicazioni alla terapia anticoagulante orale e il numero di pazienti/anno di terapia.

Come descritto nella Tabella 2 non sono state evidenziate differenze statisticamente significative tra i due gruppi per quanto riguarda il monitoraggio dei risultati, degli obiettivi clinici e dell'utilizzo delle risorse sanitarie. I pazienti che erano stati gestiti telefonicamente avevano un numero di INR nel range $\pm 0,2$ unità simile a quello dei pazienti gestiti in ambito ambulatoriale (68,3% vs 70,6 rispettivamente; $p = 0,84$). La frequenza dei controlli della coagulazione è risultata simile tra i due gruppi (15,4 vs 15,3 visite per anno rispettivamente; $p = 0,28$). La frequenza di emorragie maggiori (5,67% vs 5,62% per pazienti/anno rispettivamente; RR 0,99; IC 95%, 0,37-2,69) e recidive tromboemboliche (1,42% vs 2,81% per pazienti/anno rispettivamente; RR 1,98; IC 95%, 0,36-10,81) non è risultata statisticamente significativa per i pazienti gestiti telefonicamente.

Tabella 1—Caratteristiche demografiche*

Caratteristiche	Gestione della terapia anticoagulante		Valore di p
	Ambulatoriale (n = 117)	Telefonica (n = 117)	
Sesso femminile*	44 (37,61)	52 (44,44)	0,48
Età, †anni	66,26 \pm 6,1 (21-93)	65,28 \pm 15,93 (21-94)	0,63
Durata della terapia			
Mesi †	14,6 \pm 8,36 (1-25)	14,46 \pm 8,29 (1-25)	0,88
Pazienti/anno	142,42	141,00	
Indicazioni terapia anticoagulante, ‡ %			
Fibrillazione atriale	63,0	63,4	0,97
Pregresso ictus embolico	23,5	26,3	0,68
Trombosi venosa profonda/embolia polmonare (trattamento)	12,1	18,8	0,22
Trombosi venosa profonda/embolia polmonare (profilassi)	3,9	5,1	0,69
Altre condizioni	8,6	8,6	1,00

*Valori espressi come numero (%).

†Valori espressi come media \pm DS (range).

‡I pazienti possono avere più di una indicazione alla terapia anticoagulante.

Tabella 2—Risultati monitoraggio, obiettivi clinici ed utilizzo delle risorse sanitarie come conseguenza delle complicanze correlate al warfarin*

Parametri	Gestione della terapia anticoagulante		Valore di p	RR (IC al 95%)
	Ambulatoriale (n = 117)	Telefonica (n = 117)		
Media dei pazienti contattati, No.	15,3	15,4	0,28	
Valori di INR†	2.189 (50,1)	2.180 (49,8)		
Range dei valori di INR ± 0,2 unità†	1.547 (70,6)	1.490 (68,3)	0,84	
Sanguinamenti maggiori‡	8 (5,62)§	8 (5,67)		0,99 (0,37–2,64)
Eventi tromboembolici‡	4 (2,81)	2 (1,42)		1,98 (0,36–10,81)
Visite Pronto Soccorso correlate al warfarin‡	4 (2,81)	5 (3,55)		0,79 (0,21–2,95)
Ammissioni ospedaliere correlate al warfarin‡	13 (9,3)	9 (6,38)		1,43 (0,61–3,35)

*Sanguinamenti maggiori = qualsiasi sanguinamento che comporti il ricovero ospedaliero; Tromboembolismo = qualsiasi evento tromboembolico confermato oggettivamente; Visite al Pronto Soccorso correlate al warfarin = visite effettuate presso il Pronto Soccorso correlate all'utilizzo del warfarin (comunemente epistassi); Ammissioni ospedaliere correlate al warfarin = Ammissioni ospedaliere correlate a complicanze della terapia con warfarin inclusi i sanguinamenti maggiori, eventi tromboembolici ed ictus.

†I valori sono espressi come numero totale (%).

‡I valori sono espressi come numero (numero eventi per 100 pazienti-anno).

§Tipo di sanguinamenti maggiori (eventi): gastrointestinali, due eventi; emorragia subaracnoidea, un evento; ematoma subdurale, due eventi; naso, un evento; uterino, un evento; fistola artero-venosa, un evento.

||Tipo di sanguinamenti maggiori (eventi): gastrointestinali, tre eventi; intracranico, due eventi, ematoma femorale, un evento; testicolare, un evento; scrotale, un evento.

mente e quelli gestiti a livello ambulatoriale. Inoltre, non sono state evidenziate differenze statisticamente significative tra i due gruppi nella frequenza delle visite presso il Pronto Soccorso (3,55% vs 2,81% per pazienti/anno; RR 0,79; 95% IC, 0,21–2,95) e le ammissioni ospedaliere correlate all'utilizzo del warfarin (6,38% vs 9,3% per pazienti/anno; RR 1,43; 95% IC, 0,61–3,35) per pazienti seguiti via telefono e per quelli visitati in ambulatorio.

DISCUSSIONE

La gestione telefonica della terapia anticoagulante è stata descritta in diversi studi.^{8,14–16,18} Secondo le nostre conoscenze, questo è il primo studio che valuta le differenze di monitoraggio dei risultati, gli obiettivi clinici e l'utilizzo di risorse sanitarie tra pazienti sottoposti a terapia anticoagulante seguita telefonicamente e quella seguita in ambito ambulatoriale. I risultati non hanno evidenziato differenze statisticamente significative tra i due gruppi, indicando che il follow-up della terapia anticoagulante seguito telefonicamente è almeno efficace quanto quello ambulatoriale. È importante evidenziare come la struttura e la complessità della valutazione del paziente effettuata per via telefonica riproduca il modello che noi utilizziamo in ambito ambulatoriale. Pertanto, i nostri risultati non devono essere generalizzabili ad alcuni servizi telefonici che si occupano di gestione della coagulazione la cui utilità è finalizzata ad una banca dati per lo screening dei valori di INR fuori dal range e che non conducono necessariamente ad una valutazione dettagliata del paziente.

L'impatto economico dell'utilizzo della gestione telefonica non è stato valutato in maniera specifica in questo studio. Precedentemente,¹⁹ è stato dimostrato che l'utilizzo dell'approccio telefonico nel follow-up dei pazienti di un reparto di medicina generale comportava la riduzione dei costi derivanti dalla ridotta utilizzazione di risorse mediche, incluse le visite, le ammissioni ospedaliere, la durata delle degenze ed i giorni di permanenza nelle unità di terapia intensiva (UTI). Un altro studio²⁰ ha dimostrato che un terzo dei pazienti che avevano ricevuto una consulenza medica telefonica sarebbero andati altrimenti in un Pronto Soccorso. Nessuno studio di farmacoeconomia formale è stato effettuato per valutare l'impatto della gestione telefonica.

Comunque, poiché la gestione telefonica non è rimborsata alla maggioranza di coloro che pagano, un ambulatorio dedicato alla coagulazione con un modello economico che richiede un particolare livello di rimborso può comportare che la gestione telefonica non sia economicamente applicabile. Sebbene nel nostro studio le opinioni del paziente non siano state valutate in maniera specifica, diversi studi^{21–23} in altre aree terapeutiche hanno mostrato che i pazienti sono pienamente soddisfatti delle consulenze telefoniche con i loro medici in quanto riducono i periodi di attesa, i tempi ed i costi di viaggio e possono incrementare la frequenza del contatto. In uno studio²⁴ che valutava il ruolo ed il valore di un programma di follow-up basato sul contatto telefonico per la cura continua di 120 pazienti reumatologici, il 90% era soddisfatto della discussione e dei consigli forniti al telefono e il 77% dei pazienti con-

siderava il programma telefonico migliore o uguale al programma di una visita ambulatoriale. È stato anche dimostrato che i consulto telefonici sono apprezzati particolarmente da persone che vivono in aree rurali o da persone che per motivi sociali o di salute hanno difficoltà ad effettuare le visite in ospedale.⁹

In questo studio sono state riscontrate diverse limitazioni che sono tipiche delle valutazioni retrospective. I soggetti non erano stati randomizzati al gruppo di controllo telefonico e a quello ambulatoriale e ciò può aver determinato errori di selezione. I pazienti inseriti nel gruppo di gestione telefonica effettuavano il follow-up in questo modo in quanto non erano in grado di venire alle visite ambulatoriali. I motivi per cui questi pazienti non erano in grado di effettuare le visite ambulatoriali (disabilità fisica, distanza e problemi di trasporto) possono avere influenzato la compliance del trattamento, la stabilità della terapia e i risultati clinici. A causa del numero relativamente basso dei pazienti inclusi, lo studio può non avere la potenza adeguata per determinare differenze statisticamente significative tra i due gruppi. Inoltre, errori temporali possono avere influenzato i risultati dello studio. I livelli del personale, la gestione medica individuale dei pazienti ed altri fattori possono aver provocato delle modifiche nel corso dello studio. In ogni modo, queste problematiche sono presenti in qualunque struttura che si occupi di coagulazione e quindi bisognerebbe attendersi che influenzino i risultati indipendentemente dalla scelta del metodo.

CONCLUSIONI

Tra il gruppo di pazienti gestito telefonicamente e quello gestito in ambito ambulatoriale non sono state riscontrate differenze statisticamente significative per quanto concerne il controllo dell'INR, i sanguinamenti maggiori, gli eventi tromboembolici, le visite presso il Pronto Soccorso e le ammissioni ospedaliere correlate all'utilizzo del warfarin. Questo studio suggerisce l'efficacia della gestione della terapia anticoagulante attraverso il contatto telefonico da parte di un ambulatorio dedicato alla coagulazione per pazienti che non sono in grado di effettuare i controlli ambulatoriali per motivi personali, distanza, problemi di trasporto o disabilità fisica. Questi dati non sono utilizzabili per i servizi di screening dell'INR basati sul contatto telefonico che siano sprovvisti di un programma dettagliato per la valutazione ed educazione del paziente.

BIBLIOGRAFIA

1 Ansell J, Hirsh J, Poller L, et al. The pharmacology and management of the vitamin K antagonists: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest* 2004; 126(suppl):204S-233S

2 Ansell JE, Buttaro ML, Thomas VO, et al. Consensus guidelines for coordinated outpatient oral anticoagulation therapy management. *Ann Pharmacother* 1997; 31:604-615

3 Ansell JE, Hughes R. Evolving models of warfarin management: anticoagulation clinics, patient self-monitoring, and patient self-management. *Am Heart J* 1996; 132:1095-1100

4 Garabedian-Ruffalo SM, Gray DR, Sax MJ, et al. Retrospective evaluation of a pharmacist-managed warfarin anticoagulation clinic. *Am J Hosp Pharm* 1985; 42:304-308

5 Wilt VM, Gums JG, Ahmed OI, et al. Outcome analysis of a pharmacist-managed anticoagulation service. *Pharmacotherapy* 1995; 15:732-739

6 Gray DR, Garabedian-Ruffalo SM, Chretien SD. Cost-justification of a clinical pharmacist-managed anticoagulation clinic. *Drug Intell Clin Pharm* 1985; 19:575-580

7 Chiquette E, Amato MG, Bussey HI. Comparison of an anticoagulation clinic with usual medical care. *Arch Intern Med* 1998; 158:1641-1647

8 Witt DM, Sadler MA, Shanahan RL, et al. Effect of a centralized clinical pharmacy anticoagulation service on the outcomes of anticoagulation therapy. *Chest* 2005; 127:1515-1522

9 Car J, Sheikh A. Telephone consultations. *BMJ* 2003; 326:966-969

10 Barry HC, Hickner J, Ebell MH, et al. A randomized controlled trial of telephone management of suspected urinary tract infections in women. *J Fam Pract* 2002; 50:589-594

11 Simon GE, VonKorff M, Rutter C, et al. Randomized trial of monitoring, feedback and management of care by telephone to improve treatment of depression in primary care. *BMJ* 2000; 320:550-554

12 Piette JD, McPhee SJ, Weinberger M, et al. Use of automated telephone disease management calls in an ethnically diverse sample of low-income patients with diabetes. *Diabetes Care* 1999; 22:1302-1309

13 Stead LF, Lancaster T. Telephone counselling for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev* (database online). Issue 1, 2003

14 Moherman LJ, Kolar MM. Complication rates for a telephone-based anticoagulation service. *Am J Health Syst Pharm* 1999; 56:1540-1542

15 Foss MT, Schoch PH, Sintek CD. Efficient operation of a high-volume anticoagulation clinic. *Am J Health Syst Pharm* 1999; 56:443-449

16 Waterman AD, Milligan PE, Banet GA, et al. Establishing and running an effective telephone-based anticoagulation service. *J Vasc Nurs* 2001; 19:126-134

17 Waterman AD, Banet G, Milligan PE, et al. Patient and physician satisfaction with a telephone-based anticoagulation service. *J Gen Intern Med* 2001; 16:460-463

18 Goldberg Y, Meytes D, Shabtai E, et al. Monitoring oral anticoagulant therapy by telephone communication. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2005; 16:227-230

19 Wasson J, Gaudette C, Whaley F, et al. Telephone care as a substitute for routine clinic follow-up. *JAMA* 1992; 267:1788-1793

20 Delichatsios H, Callahan M, Charlson M. Outcomes of telephone medical care. *J Gen Intern Med* 1998; 13:579-585

21 O'Cathain A, Munro JF, Nicholl JP, et al. How helpful is NHS direct? Postal survey of callers. *BMJ* 2000; 320:1035

22 Fatovich DM, Jacobs IG, McCance JP, et al. Emergency department telephone advice. *Med J Aust* 1998; 169:143-146

23 Hallam L. Access to general practice and general practitioners by telephone: the patient's view. *Br J Gen Pract* 1993; 43:331-335

24 Pal B. Following up outpatients by telephone: pilot study. *BMJ* 1998; 316:1647-1650

Impiego delle valvole endobronchiali nel trattamento dell'insufficienza respiratoria determinata dall'iperinflazione del polmone nativo dopo trapianto polmonare singolo per enfisema*

Maria M. Crespo, MD; Bruce A. Johnson, MD; Kenneth R. McCurry, MD; Rodney J. Landreneau, MD, FCCP; Frank C. Sciurba, MD, FCCP

L'enfisema è la più frequente indicazione al trapianto polmonare nella popolazione adulta. Il trapianto polmonare bilaterale rappresenta la procedura di scelta in quanto, dopo trapianto singolo, l'iperinflazione del polmone nativo (IPN) può compromettere la funzionalità dell'organo. Descriviamo l'impiego della riduzione di volume polmonare broncoscopica (RVPB) mediante il posizionamento di valvole endobronchiali unidirezionali (VEBU) in un paziente sottoposto a trapianto polmonare singolo, divenuto dipendente dal ventilatore a causa di complicanze legate all'IPN e non in condizioni per essere sottoposto a riduzione di volume polmonare chirurgica o a pneumonectomia. Dopo aver posizionato 17 VEBU in tutti i segmenti bronchiali del polmone nativo con conseguente atelettasia completa, si è notata l'espansione dell'organo trapiantato. Le pressioni di picco della via aerea e la ventilazione alveolare si sono rispettivamente ridotte e aumentata, immediatamente dopo la procedura. Il paziente è stato svezzato dal ventilatore in breve tempo. Questo lavoro suggerisce il bisogno di eseguire studi clinici più approfonditi per valutare l'efficacia delle VEBU nei pazienti sottoposti a trapianto polmonare singolo con insufficienza respiratoria relativa all'IPN.

(*CHEST Edizione Italiana 2007; 1:62-64*)

Parole chiave: broncoscopia; enfisema; valvola endobronchiale; trapianto polmonare; iperinflazione del polmone nativo; riduzione di volume

Abbreviazioni: RVPB = riduzione di volume polmonare per via broncoscopica; VEBU = valvola endobronchiale unidirezionale; IPN = iperinflazione del polmone nativo

L'enfisema è la più frequente indicazione al trapianto polmonare nella popolazione adulta. Il trapianto polmonare bilaterale rappresenta la procedura di scelta poiché dopo trapianto singolo l'iperinflazione del polmone nativo (IPN) può compromettere la funzionalità dell'organo.^{1,2} Riportiamo l'impiego della riduzione di volume polmonare per via broncoscopica (RVPB) nel trattamento dell'insufficienza respiratoria relativa all'IPN in un paziente sottoposto a trapianto polmonare singolo per enfisema.³

CASO CLINICO

Un paziente di sesso maschile di 60 anni affetto da enfisema polmonare conseguente a deficit di α_1 antitripsina era stato sot-

*Dalle Division of Pulmonary, Allergy and Critical Care Medicine (Drs. Crespo, Johnson, e Sciurba) e Cardiothoracic Surgery (Drs. McCurry e Landreneau). University of Pittsburgh, Pittsburgh, PA.

Drs. Crespo, Landreneau, e Sciurba sono ricercatori nello studio Endobronchial Valve for Emphysema Palliation Trial (Emphasys Medical, Inc). Drs. Johnson e McCurry non hanno conflitti di interesse da dichiarare.

Manoscritto ricevuto il 4 maggio 2006; revisione accettata il 7 luglio 2006.

La riproduzione di questo articolo è vietata in assenza di autorizzazione scritta dell'American College of Chest Physicians (www.chestjournal.org/misc/reprints.shtml).

Corrispondenza: Maria M. Crespo, MD, University of Pittsburgh Medical Center, Division of Pulmonary, Allergy and, Critical Care Medicine, NW 628 Montefiore University Hospital, 3459 Fifth Ave, Pittsburgh, PA 15213; e-mail: crespomm@upmc.edu

(*CHEST 2006; 131:214-216*)

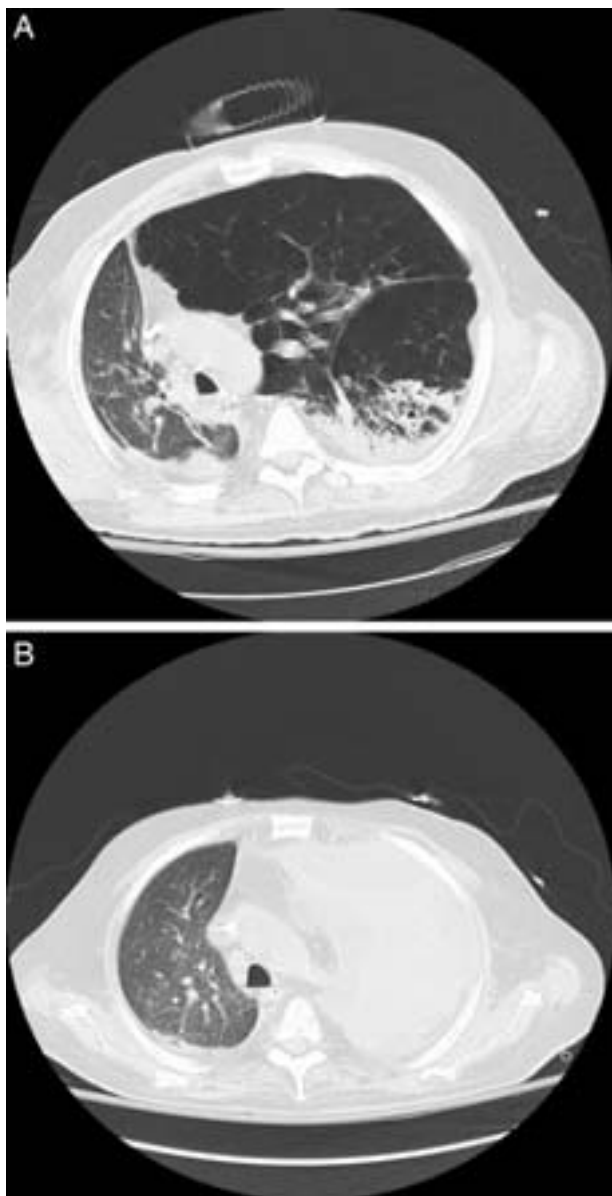


FIGURA 1. *In alto*, A: Immagine TC del torace ad alta risoluzione prima della procedura. *In basso*, B: Immagine TC del torace ad alta risoluzione dopo la procedura.

toposto 7 anni prima della nostra osservazione a trapianto polmonare destro. Il decorso clinico nel corso degli anni non era stato caratterizzato da particolari episodi infettivi o da rigetto cronico. La funzionalità respiratoria era rimasta stabile per 5 anni e l'ultimo esame spirometrico (FEV_1 56% del predetto e FVC 54% del predetto) era stato eseguito 6 mesi prima del ricovero nel nostro dipartimento. La terapia immunosoppressiva era basata su tacrolimus e azatioprina senza l'impiego di steroidi; il paziente inoltre era in trattamento enzimatico sostitutivo con prolastin. La radiografia del torace mostrava al momento del ricovero IPN con sbandieramento mediastinico.

La sintomatologia al momento del ricovero presso il presidio ospedaliero di zona era caratterizzata da insufficienza respiratoria di grado grave che aveva richiesto l'ausilio della ventilazione meccanica; inoltre, era stata somministrata una terapia medica a base di antibiotici ad ampio spettro per un infiltrato basale a livel-

Tabella 1—Stima dei volumi intratoracici alla TC del torace prima e dopo il posizionamento delle VEBU*

Momento dell'esame	Volumi intratoracici, L (% del predetto della capacità polmonare totale)		
	Totale	Polmone sn.	Polmone dx
Preop.	8,50 (121)	5,96 (95)	1,62 (26)
Postop.	5,93 (94)	3,77 (60)	2,16 (34)

*I volumi intratoracici sono stati calcolati sommando i volumi di ogni sezione TC di 0,5 mm per ogni emitorace. L'area delle sezioni TC è stata determinata mediante un software radiologico (Stentor; San Francisco, CA). Durante entrambi gli esami, il paziente è stato sedato e ventilato con un volume corrente inspiratorio di 450 con una PEEP di 5 cm H_2O .

lo del polmone nativo. L'ecocardiogramma mostrava una buona funzionalità ventricolare con un modesto grado di ipertensione del piccolo circolo. A causa di una trombosi venosa profonda della gamba sinistra si era reso necessario posizionare un filtro cavale in concomitanza con un episodio di emottisi intrattabile che richiedeva la sospensione della terapia anticoagulante. Tre settimane dopo, per il persistere dell'emottisi e della necessità della ventilazione meccanica è stato trasferito presso il nostro centro. La TC del torace, al momento del ricovero, mostrava IPN con sbandieramento mediastinico e riduzione di volume del polmone trapiantato (Fig. 1 *in alto*, A; Tabella 1) e con un infiltrato a livello del lobo inferiore di sinistra. L'esame broncoscopico evidenziava, quale fonte di sanguinamento, il lobo inferiore di sinistra, senza tuttavia la presenza di lesioni endoluminali. Un grado minimo di rigetto cronico era indicato dalle biopsie transbronchiali eseguite a livello del polmone trapiantato, mentre il BAL, il broncoaspirato a livello del polmone nativo e le varie emocolture erano risultate sempre sterili. La scintigrafia polmonare perfusionale non mostrava sedi di ipocaptazione del tracciante con una perfusione del polmone trapiantato del 73%.

Durante la degenza presso il nostro centro, a causa della ventilazione meccanica, si è prodotta nel polmone nativo una fistola

Tabella 2—Parametri ventilatori e dati emogasanalitici prima e dopo il posizionamento delle VEBU*

Variabili	Preop.	Postop.	Valore di p†
Frazione di O_2 inspirato, %	67 (2,1)	68 (2,7)	NS
PEEP, cm H_2O	5	5	
Volume corrente, L	450	450	
Volume totale espirato minuto, L	12,2 (0,1)	13,0 (0,3)	0,03
Frequenza di flusso inspiratorio, L/min	85 (2,4)	84 (2,5)	NS
Pressione di picco inspiratoria, cm H_2O	33 (1,4)	28 (0,9)	0,01
pH	7,34 (0,008)	7,39 (0,009)	< 0,001
PCO_2 , mm Hg	51 (1,5)	43 (0,9)	< 0,001
PO_2 , mmHg	94 (8,8)	85 (5,0)	NS

*I dati sono riportati in valori medi acquisiti 3 giorni prima e tre dopo il posizionamento delle VEBU per la funzionalità polmonare (n = 13 preop., n = 15 postop.) e per i valori emogasanalitici (n = 8 preop., n = 14 postop.). NS=non significativo.

†Test U di Mann-Whitney.

broncopleurica che ha richiesto il posizionamento di un tubo di drenaggio toracico con perdite aeree per circa 3 settimane. Inoltre, gli episodi di emottisi sono continuati anche dopo l'embolizzazione dell'arteria bronchiale. In considerazione delle condizioni cliniche generali particolarmente compromesse, il paziente non è stato ritenuto in grado di sopportare una riduzione di volume polmonare chirurgica o una pneumonectomia. Dopo altre 10 settimane di ventilazione meccanica e dopo aver esaurito ogni possibile chance terapeutica, insieme ai familiari, si è prospettata l'idea di sospendere il supporto ventilatorio.

A questo punto, abbiamo notificato alla Food and Drug Administration e al nostro comitato etico la richiesta di impiegare in regime di emergenza le valvole endobronchiali unidirezionali (VEBU) [Zephyr; Emphasys Medical; Redwood, CA] per il trattamento dell'IPN. Si tratta di valvole unidirezionali in nitrile, autoespandibili e rivestite da silicone. Diciassette valvole (misura standard, da 5 a 7 mm) sono state posizionate in tutti i segmenti del polmone nativo attraverso il canale operativo di 3,1 mm del fibrobroncoscopio in anestesia generale. L'atelettasia completa è stata confermata alla TC del torace con valutazione quantitativa che mostrava un aumento di volume del polmone trapiantato. Inoltre, immediatamente si sono risolte le perdite aeree e l'emottisi si è ridotta progressivamente fino a scomparire. Nella Tabella 2 sono riportati i dati riguardanti la ventilazione e i valori emogasanalitici con riduzione delle pressioni di picco e un aumento della ventilazione alveolare. Dopo 1 settimana dal posizionamento delle valvole, il paziente è stato progressivamente svezzato dal ventilatore e dopo 5 settimane è stato trasferito presso un centro di riabilitazione.

COMMENTO

L'IPN associata ad insufficienza respiratoria di grado grave rappresenta una problematica frequente dopo trapianto singolo per enfisema. Studi clinici sulla riduzione di volume polmonare di tipo chirurgico sul polmone nativo hanno mostrato un'alta incidenza di morbilità.^{4,5} Nel nostro caso, riportiamo l'utilizzo della RVPB in un paziente affetto da enfisema e sottoposto a trapianto singolo destro con risoluzione del quadro di insufficienza respiratoria; inoltre, la procedura ha permesso di risolvere una fistola broncopleurica prodottasi per la continua ventilazione meccanica e gli episodi di emottisi.

L'occlusione di tutti i segmenti bronchiali con conseguente atelettasia completa del polmone nativo ha

determinato un annullamento della ventilazione collaterale che rappresenta uno dei fattori che possono inficiare il risultato della procedura nei pazienti trattati esclusivamente per l'enfisema. Inoltre, la riespansione del polmone trapiantato per la riduzione dell'IPN dovrebbe assicurare maggiori vantaggi in termini di miglioramento della meccanica respiratoria.

Nonostante il caso riportato sia stato coronato da successo, i rischi, i reali benefici e la selezione in un gruppo eterogeneo di pazienti devono essere ancora valutati attentamente. Le complicanze infettive, che noi non abbiamo osservato, dovrebbero essere tenute in stretta considerazione, così come la possibilità che l'insufficienza respiratoria non derivi dall'IPN, ma dall'insorgenza e dalla progressione della bronchiolite obliterante. Tuttavia, uno dei vantaggi della RVPB consiste nella possibilità di rimuovere le valvole. In conclusione, proponiamo di condurre uno studio di fase I per l'utilizzo di questa procedura in pazienti affetti da enfisema e sottoposti a trapianto polmonare singolo.

BIBLIOGRAFIA

- 1 Aha VN, Kawut SM. Noninfectious pulmonary complications after lung transplantation. *Clin Chest Med* 2005; 26: 613–622
- 2 Moy ML, Loring SH, Ingenito EP, et al. Causes of allograft dysfunction after single lung transplantation for emphysema: extrinsic restriction versus intrinsic obstruction; Brigham and Women's Hospital Lung Transplantation Group. *J Heart Lung Transplant* 1999; 18:986–993
- 3 Wan YP, Toma TP, Geddes DM, et al. Bronchoscopic lung volume reduction for end-stage emphysema: report on the first 98 patients. *Chest* 2006; 129:518–526
- 4 Fishman A, Martinez F, Naunheim K, et al. A randomized trial comparing lung-volume-reduction surgery with medical therapy for severe emphysema. *N Engl J Med* 2003; 348: 2059–2073
- 5 Schulman LL, O'Hair DP, Cantu E, et al. Salvage by volume reduction of chronic allograft rejection in emphysema. *J Heart Lung Transplant* 1999; 18:107–112