- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 3.145.143.239 Sun, 28 Apr 2024, 00:50:38

STUDIO OSSERVAZIONALE

Studio multicentrico APULIA HF: efficacia di un protocollo di gestione condiviso fra ospedale e territorio dei pazienti ospedalizzati per scompenso cardiaco acuto

Massimo Iacoviello[1], Sergio Pede[2], Nadia Aspromonte[3], Francesca Bux[4], Mariligia Panunzio[5], Vittorio Donadeo[6], Alessandra De Castro[7], Ettore Antoncecchi[8], Nicola D'Amato[4], Elisabetta Squiccimarro[8], Bartolomeo Silvestri[9], Lucia Malerba[5], Luisa De Gennaro[6], Giuseppe Modugno[5], Elena Serafini[10], Biagio Curci[11], Dario Grande[1], Furio Colivicchi[3], Giovanni De Luca[5], Gianfranco Ignone[7], Carlo D'Agostino[4], Pasquale Caldarola[6]

[1]*U.O. Cardiologia Universitaria, AOU Policlinico Consorziale, Bari*
[2]*Distretto Socio-Sanitario 1 Brindisi, ASL Brindisi*
[3]*U.O.C. Cardiologia-UTIC, Presidio Ospedaliero San Filippo Neri, Roma*
[4]*U.O.C. Cardiologia, Ospedale Di Venere, Bari*
[5]*U.O.C. Cardiologia, ASL BAT, Bisceglie (BT)*
[6]*U.O.C. Cardiologia, Ospedale San Paolo, Bari*
[7]*UOC Cardiologia, Ospedale Perrino, Brindisi*
[8]*ASL BA, Bari*
[9]*ASL MT, Matera*
[10]*Poliambulatorio S. Maria della Pietà, Distretto 19, ASL Roma 1, Roma*
[11]*ASL BAT, Trani (BT)*

Background. The aim of this study was to demonstrate the efficacy of a management model to reduce hospitalizations in patients recently admitted for acute decompensated heart failure.

Methods. The management model was based on a close integration between hospital and territory health services. Clinical evaluation, ECG, echocardiographic findings, total body bioimpedance and brain natriuretic peptide serum levels were used to assess clinical stability of patients at discharge and during follow-up. A dedicated nurse (care manager) was involved in patient empowerment, telephone follow-up, check of adherence to therapy and clinical conditions, and management of scheduled evaluations. All hospitalizations occurring prior to or after enrolment in the municipalities involved in the study were considered, as well as the hospitalizations occurring among enrolled patients.

Results. A total of 301 patients were enrolled, 226 of them from the Centers of the Puglia Region, Italy. An overall reduction of 6% in total hospitalizations with DRG 127 was observed; the reduction was most evident in the two centers with the smaller reference population (-16% and -26%, respectively). In the group of patients enrolled, an overall reduction in hospital admissions was observed after comparing the period before and after enrolment. A significant increase in the prescription rate of angiotensin-converting enzyme inhibitor/angiotensin receptor blockers, beta-blockers and aldosterone antagonists was also observed. Finally, an overall reduction in the costs for patient management was demonstrated. Similar results were obtained in the two additional Centers of the Basilicata and Lazio Regions.

Conclusions. An integrated management between hospital and territory allows optimization of the management of heart failure patients, with improvement of therapy and reduction in hospitalizations and management costs.

Key words. Heart failure; Management costs; Prognosis; Therapy.

G Ital Cardiol 2017;18(2):150-158

© 2017 Il Pensiero Scientifico Editore
Ricevuto 15.03.2016; nuova stesura 30.06.2016; accettato 27.07.2016.
Il progetto è stato approvato e finanziato dal Centro Controllo delle Malattie del Ministero della Salute della Repubblica Italiana (CUP J99H1100036001).
Gli autori dichiarano nessun conflitto di interessi.
Per la corrispondenza:
Dr. Massimo Iacoviello U.O. Cardiologia Universitaria, AOU Policlinico Consorziale, Piazza Giulio Cesare 11, 70124 Bari
e-mail: massimo.iacoviello@policlinico.ba.it

INTRODUZIONE

Lo scompenso cardiaco (SC) è una delle patologie croniche maggiormente invalidanti ed a più elevato impatto socio-economico. L'invecchiamento della popolazione e l'aumentata sopravvivenza dopo eventi cardiaci acuti ne giustificano l'aumento di prevalenza negli ultimi anni (attualmente stimata intorno all'1-2%) e l'ulteriore incremento nei prossimi decenni. Nonostante i progressi terapeutici, lo SC continua ad essere

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 3.145.143.239 Sun, 28 Apr 2024, 00:50:38

gravemente invalidante ed è associato ad un'elevata morbilità e mortalità[1].

I dati relativi ai ricoveri ordinari della Regione Puglia per il periodo 2001-2009 evidenziano la tendenza ad un incremento dei ricoveri con DRG 127 riferibili a SC riacutizzato, a fronte di un trend verso la riduzione dei ricoveri totali. L'analisi del trend per fasce di età evidenzia come tale tendenza sia maggiormente evidente nella fascia di età >75 anni. È possibile osservare, infine, una tendenza verso l'incremento della degenza media dei ricoveri con DRG 127 ed una significativa quota di ricoveri ripetuti (circa il 30%) che indicano la sempre maggiore complessità dei pazienti e/o la probabilità di una gestione non ottimale degli stessi nei periodi di permanenza al domicilio[2].

L'elevato impatto socio-economico dello SC ha portato le attuali linee guida della Società Europea di Cardiologia a raccomandare la realizzazione di specifici programmi di intervento per i pazienti con SC cronico ad elevato rischio, perché capaci di migliorare la prognosi dei pazienti, riducendone i costi di gestione[1]. Obiettivo di tali programmi è il completamento del percorso diagnostico, l'ottimizzazione della terapia e un attento follow-up dei pazienti[1]. Le Società Scientifiche Cardiologiche ANMCO e SIC, con le altre principali Società Scientifiche Cardiologiche, Internistiche, Geriatriche e dei Medici di Medicina Generale hanno elaborato una proposta organizzativa per l'ottimizzazione della gestione dei pazienti con SC basata sul modello "Hub & Spoke", caratterizzato da un sistema di relazioni tra centri Hub, con livello di complessità maggiore, e centri Spoke, ovvero centri collegati, con attività di selezione dei pazienti, di invio ai centri di riferimento e di "ripresa in carico". Tale modello, oltre ad individuare figure di riferimento nell'ospedale e nel territorio, si basa su percorsi diagnostico-terapeutici comuni, condivisi ed individualizzati in base al profilo dei pazienti[3,4].

L'attuazione di tale modello non può prescindere dall'esigenza di integrare i percorsi assistenziali cardiologici dell'ospedale e del territorio, costruendo una rete di ambulatori caratterizzati dalla possibilità di assicurare prestazioni a diversa complessità. Mentre l'ambulatorio ospedaliero dovrebbe garantire prestazioni a più elevata complessità, quello territoriale dovrebbe assicurare le valutazioni cardiologiche essenziali. Entrambi, infine, dovrebbero condividere i dati clinici dei pazienti nonché il piano delle cure e dei controlli. In questo contesto risulta particolarmente utile la figura dell'infermiere "care manager" la cui attività è stata fortemente promossa dall'Agenzia Regionale Sanitaria (AReS) della Regione Puglia nei progetti Nardino e Care Puglia. Il care manager facilita il raccordo fra ospedale e territorio, promuove l'empowerment del paziente e gestisce le valutazioni cliniche programmate, al fine di ridurre il ricorso alle ospedalizzazioni.

Sulla base di tali premesse, è stato concepito lo studio APULIA HF con lo scopo di validare un percorso diagnostico-terapeutico assistenziale (PDTA) condiviso tra ospedale e territorio, finalizzato a ridurre la frequenza delle ospedalizzazioni in una popolazione di pazienti con SC.

MATERIALI E METODI

L'APULIA HF è stato uno studio di intervento, controllato, in aperto. Il protocollo è stato approvato dai comitati etici locali ed ogni paziente arruolato ha fornito il proprio consenso informato scritto.

Centri coinvolti nello studio

Sono state create 4 Unità Operative ognuna delle quali costituita da una U.O.C. di Cardiologia Ospedaliera e dal corrispettivo Distretto Socio-Sanitario (DSS). L 4 Unità Operative dello studio APULIA HF sono le seguenti:

1. U.O.C. Cardiologia-UTIC Ospedale San Paolo di Bari; DSS 9-ASL BA;
2. U.O.C. Cardiologia-UTIC Ospedale Perrino di Brindisi; DSS 1-ASL BR;
3. U.O.C. Cardiologia-UTIC Ospedale Di Venere di Bari-Carbonara; DSS 7-ASL BA;
4. Dipartimento di Malattie dell'Apparato Cardiovascolare-ASL BAT; DSS 5-ASL BT.

Al fine di verificare la riproducibilità del piano diagnostico-terapeutico hanno partecipato allo studio le seguenti Unità Operative extra-regione:

– U.O.S. Dipartimentale Scompenso Cardiaco di Matera,
– U.O.C. Cardiologia-UTIC, Presidio Ospedaliero San Filippo Neri di Roma.

Obiettivi generali e specifici dello studio

Lo studio aveva un obiettivo di carattere generale e degli obiettivi specifici. L'obiettivo generale prevedeva una riduzione di almeno il 15% delle ospedalizzazioni per SC riacutizzato nei distretti interessati dalla sperimentazione, valutata mediante la variazione del numero di ricoveri con DRG 127 nell'intera popolazione del distretto. Gli obiettivi specifici prevedevano:

1. lo sviluppo di un modello gestionale comune per tutti i distretti coinvolti;
2. l'elaborazione di un percorso formativo comune per gli operatori sanitari interessati;
3. la valutazione della variazione dei consumi delle classi di farmaci indicati per il trattamento dello SC (intesa come adesione al protocollo terapeutico basato su inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina [ACE] e betabloccanti);
4. la valutazione della variazione delle prestazioni sanitarie con l'adesione dei pazienti al protocollo e all'esecuzione delle prestazioni programmate;
5. la variazione dei costi di gestione dei pazienti dopo l'adesione, valutati in base alla stima dei costi dei ricoveri ospedalieri, della spesa farmacologica e delle prestazioni ambulatoriali erogate;
6. la valutazione dell'efficacia del modello gestionale proposto anche in centri extra-regione Puglia, attraverso il raggiungimento degli obiettivi specifici 3, 4 e 5 in tali centri.

Fasi dello studio

Definizione del percorso diagnostico-terapeutico assistenziale

La prima fase dello studio è stata caratterizzata dalla stesura del PDTA, secondo le indicazioni delle principali Società Scientifiche Cardiologiche. L'elaborazione di un modello gestionale comune si è concretizzata nella stesura di un protocollo in cui sono state descritte nel dettaglio le caratteristiche dei pazienti ed è stato definito l'iter diagnostico-terapeutico da seguire. Il protocollo è stato sottoposto all'approvazione del comitato etico della ASL di Bari. Nel protocollo elaborato per tale progetto sono stati individuati ambulatori ospedalieri dedicati allo SC (Hub) ed équipe di DSS (Spoke). La formazione de-

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 3.145.143.239 Sun, 28 Apr 2024, 00:50:38

gli operatori sanitari si è svolta mediante riunioni collegiali in AReS Puglia a cui hanno partecipato tutte le Unità Operative coinvolte, ad eccezione della U.O. del Presidio Ospedaliero San Filippo Neri di Roma. Nelle singole Unità Operative coinvolte si sono tenute riunioni tra responsabili medici e personale infermieristico al fine di mettere a punto le modalità di presa in carico dei pazienti, l'iter educazionale, le modalità di follow-up telefonico. Si è quindi proceduto all'arruolamento dei pazienti, includendo nello studio pazienti con SC cronico riacutizzato ricoverati nelle strutture ospedaliere afferenti al progetto.

La valutazione della stabilità emodinamica prevista dal protocollo si è basata sui dati clinici, elettrocardiografici ed ecocardiografici dei pazienti, ma anche sulla determinazione delle concentrazioni plasmatiche di peptide natriuretico cerebrale (BNP)[5] e sulla bioimpedenziometria (BIVA)[6]. La determinazione dei valori plasmatici di BNP è stata ottenuta mediante Alere Heart Check System (Alere), sistema che consente la valutazione del BNP attraverso la semplice puntura del dito. La bioimpedenziometria corporea è stata valutata mediante Cardio EFG System (Akern), sistema che, rispetto ad altri misuratori di impedenza corporea, offre la possibilità di una valutazione accurata dello stato di idratazione mediante software allegati che producono il nomogramma BIAVECTOR®, capace di definire, attraverso un'analisi bivariata dei valori di resistenza e reattanza rilevati dal sensore e normalizzati per l'altezza, lo stato di idratazione del paziente, con identificazione immediata di stati anasarcatici, di disidratazione, di eu-idratazione.

Software di gestione condiviso

Al fine di facilitare la comunicazione ospedale-territorio e di ottimizzare la gestione dei dati, è stato elaborato un software di gestione comune implementando quello già utilizzato per il progetto Nardino promosso da AReS Puglia. Questo software è stato integrato con un modulo specifico per lo SC, contenente tutti i campi previsti dalla scheda raccolta dati del protocollo. Il software ha consentito di immagazzinare i dati e, al tempo stesso, di condividerli tra i vari operatori coinvolti nella gestione dei pazienti. Inoltre ha reso possibile la condivisione non solo di dati clinici, ma anche di file di testo o di immagini che potevano integrare i dati inseriti nei campi previsti dal protocollo. Il software, al momento dell'avvio del progetto, disponeva già dei dati anagrafici della popolazione pugliese e lucana, con indicazione del medico di medicina generale di ciascun paziente.

Ognuno degli operatori coinvolti era in possesso di credenziali con le quali poter accedere via web al software. All'arruolamento l'infermiere dell'ospedale, dopo la firma del consenso informato, inseriva i dati necessari del paziente; questi dati sono stati aggiornati ad ogni successiva valutazione.

Percorso formativo del personale infermieristico coinvolto

La formazione degli operatori sanitari si è svolta mediante riunioni collegiali cui hanno partecipato tutte le Unità Operative. L'offerta formativa si è basata sull'aggiornamento sulle procedure diagnostiche e terapeutiche dello SC. È stato inoltre dettagliatamente illustrato il protocollo di studio, discutendone le modalità di attuazione, e sono state condivise la modalità di empowerment del paziente e di esecuzione della presa in carico e del follow-up telefonico. Nelle singole Unità Operative coinvolte si sono, inoltre, tenute riunioni tra responsabili medici e personale infermieristico al fine di mettere a punto il modello gestionale del paziente rispettando le linee generali del PDTA ma adattandole alle esigenze delle realtà locali.

Popolazione di studio

La popolazione valutata era costituita da soggetti ricoverati con diagnosi principale di SC (generante il DRG 127).

Criteri di inclusione sono stati i seguenti: ricovero per SC cronico riacutizzato (secondo i criteri della Società Europea di Cardiologia)[1]; sintomi di scompenso (classe NYHA III e IV) e/o segni di congestione periferica; evidenza di disfunzione sistolica e/o diastolica all'ecocardiogramma[7]; BNP >200 pg/ml; appartenenza ai DSS coinvolti nello studio; consenso informato del paziente.

Criteri di esclusione sono stati: incapacità del paziente di sottoporsi al follow-up ambulatoriale programmato (paziente anziano "fragile" intermedio-avanzato); insufficienza renale in trattamento dialitico; patologie internistiche non cardiovascolari di grado avanzato (cirrosi epatica, neoplasie maligne, insufficienza respiratoria); procedure di rivascolarizzazione o altri interventi cardiochirurgici programmati nel periodo post-dimissione.

Percorso diagnostico-terapeutico ed assistenziale

Come mostrato in Figura 1, l'iter diagnostico-terapeutico durante la degenza ospedaliera presso le Unità Operative di Cardiologia prevedeva un inquadramento con esame ecocardiografico all'ingresso[7], screening bioumorale standard comprensivo di troponina e BNP[1], e BIVA[6,8]. Faceva seguito l'implementazione delle misure dietetico-terapeutiche di provata efficacia, con diuretici all'ingresso e l'inserimento in terapia e/o titolazione di ACE-inibitori (o sartani), betabloccanti, digossina e spironolattone secondo le attuali linee guida[1]. Al momento della dimissione la stabilità clinica dei pazienti veniva verificata sulla base dei dati clinici, nonché dei valori di BNP e dello stato di idratazione valutato mediante BIVA, secondo quanto già validato[8]. Già durante ricovero veniva avviato l'empowerment dal paziente da parte del personale medico ed infermieristico al fine di aumentare la consapevolezza della malattia da parte del paziente e dei familiari, la comprensione dell'importanza dello stile di vita e della terapia farmacologica consigliata e del monitoraggio domiciliare di parametri quali pressione arteriosa e peso corporeo. Infine al paziente veniva raccomandato di informare il personale medico dell'ambulatorio di rilevanti variazioni della sintomatologia e/o dei parametri monitorati. La verifica della stabilità clinica del paziente in post-dimissione veniva effettuata attraverso una visita presso l'ambulatorio SC entro 2-3 settimane dalla dimissione. In tale occasione, qualora necessario, si procedeva ad ulteriore ottimizzazione della terapia. Qualora i requisiti di stabilità clinica venivano verificati e non si osservavano variazioni significative di BIVA e BNP il paziente veniva inviato al DSS di riferimento ovvero all'attenzione dell'ufficio infermieristico (care manager), del medico di medicina generale e dello specialista ambulatoriale del distretto coinvolto.

Dopo l'invio sul territorio, i pazienti venivano valutati contestualmente dall'infermiere care manager e dallo specialista ambulatoriale del distretto attraverso l'acquisizione della documentazione clinica ospedaliera con le indicazioni dell'ambulatorio SC, la definizione del piano di follow-up (titolazione farmacologica, programmazione delle valutazioni ambulatoriali) e l'attività educazionale. Mensilmente i pa-

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 3.145.143.239 Sun, 28 Apr 2024, 00:50:38

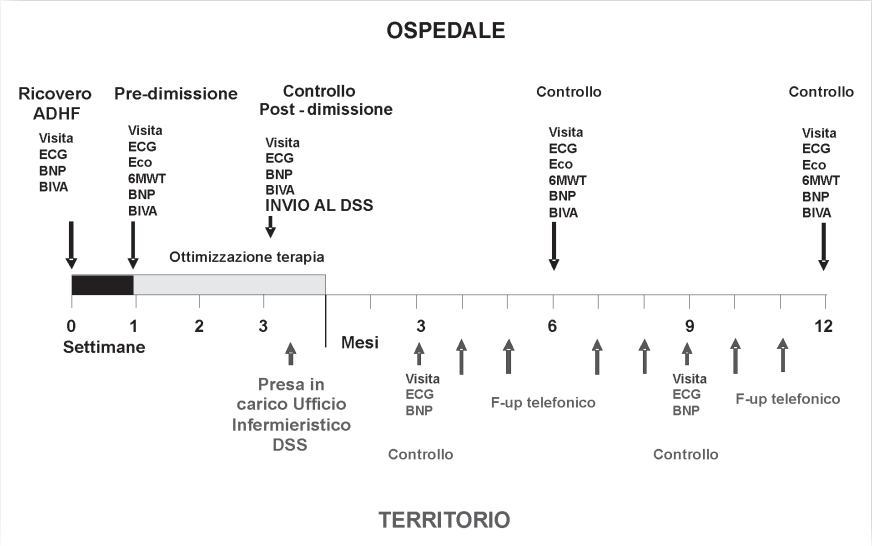

Figura 1. Flow-chart delle valutazioni eseguite nei pazienti arruolati.
ADHF, riacutizzazione dello scompenso cardiaco; BIVA, bioimpedenziometria; BNP, peptide natriuretico cerebrale; DSS, Distretto Socio-Sanitario; ECG, elettrocardiogramma; F-up, follow-up; 6MWT, test del cammino di 6 min.

zienti venivano contattati telefonicamente dal care manager al fine di verificarne le condizioni cliniche, l'aderenza allo stile di vita e alla terapia[9].

In occasione del controllo a 3 mesi, presso la Cardiologia ambulatoriale del distretto, veniva eseguita una visita cardiologica, un ECG e la valutazione del BNP. A 6 mesi veniva, invece, eseguito il controllo ospedaliero con ripetizione della visita e dell'ECG, determinazione di BIVA e BNP ed esame ecocardiografico. La Cardiologia del distretto e l'Unità Scompenso dell'ospedale ripetevano, infine, le valutazioni rispettivamente a 9 e 12 mesi.

I pazienti venivano sottoposti a valutazioni non programmate qualora al follow-up telefonico o in seguito a rilievo del medico di medicina generale o su segnalazione del paziente fossero state rilevate: accentuazione della dispnea e/o dispnea a riposo, comparsa di edemi declivi e/o incremento ponderale ≥2 kg in 2-3 giorni, cardiopalmo aritmico prolungato, pressione arteriosa sistolica <90 mmHg, comparsa o aggravamento di sintomatologia anginosa, sincope, DC-shock, peggioramento della funzionalità renale, rilievo di scarsa compliance del paziente alla terapia prescritta.

Analisi degli endpoint

Per la valutazione dell'obiettivo generale sono stati acquisiti i dati relativi ai ricoveri ordinari con DRG 127 dall'AReS Puglia riguardanti: i comuni di Bari, Bitonto e Modugno in quanto afferenti alle U.O.C. di Cardiologia dei P.O. San Paolo e Di Venere di Bari; il comune di Brindisi in quanto afferente all'U.O.C. di Cardiologia del P.O. Perrino di Brindisi; i comuni di Bisceglie e Trani in quanto afferenti alle U.O.C. di Cardiologia del P.O. di Bisceglie-Trani. Il confronto è stato effettuato fra i ricoveri del primo semestre 2012 e quelli del primo semestre 2014. Tali periodi sono stati scelti considerando il periodo di arruolamento del protocollo compreso fra febbraio 2013 e maggio 2014.

Per l'obiettivo specifico 3 sono state valutate le terapie prescritte al paziente prima e dopo l'arruolamento nello studio. Per il raggiungimento dell'obiettivo è stata considerata la variazione nella percentuale di pazienti in trattamento con ACE-inibitori/sartani e betabloccanti nei due periodi individuati. Per l'obiettivo specifico 4 è stata valutata l'adesione dei pazienti alla valutazione post-dimissione e al primo controllo sul territorio a 3 mesi, come percentuale di esecuzione dei controlli. Per l'obiettivo specifico 5 è stato calcolato il costo complessivo di gestione dei pazienti nei 6 mesi precedenti e nei 6 mesi successivi all'arruolamento considerando una stima dei costi di ricovero in base al DRG della scheda di dimissione ospedaliera, una stima del costo medio mensile della terapia farmacologica assunta e una stima del costo delle prestazioni ambulatoriali eseguite. Al fine di verificare se la variazione eventuale dei ricoveri osservati nei distretti individuati potesse essere legata all'esecuzione del protocollo, è stato deciso di ottenere anche i dati sui ricoveri dei singoli pazienti arruolati, confrontando il numero di ricoveri precedenti e seguenti l'arruolamento nello studio. L'analisi dei ricoveri ha riguardato un periodo precedente l'arruolamento uguale per durata a quello del follow-up, al fine di evitare bias legati all'eterogeneità dei periodi di osservazione. I dati dei DRG relativi ai ricoveri dei pazienti sono stati forniti dall'ufficio informatico dell'AReS Puglia.

Le variabili sono presentate come media e deviazione standard. Il confronto tra variabili continue è stato eseguito mediante test *t* di Student. Il confronto delle variabili categoriche mediante test Fisher. Un valore di $p<0.05$ è stato considerato significativo.

RISULTATI

Il totale dei pazienti arruolati è stato 301. Nella Tabella 1 sono riportate le caratteristiche cliniche della popolazione arruolata totale e della popolazione arruolata per singola Unità Operativa (costituita dalla Struttura Ospedaliera e dal DSS di riferimento).

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 3.145.143.239 Sun, 28 Apr 2024, 00:50:38

Tabella 1. Caratteristiche cliniche della popolazione.

	Totale (n=301)	SP (n=46)	DV (n=65)	PR (n=63)	BS (n=52)	RM (n=51)	MT (n=24)
Età (anni)	73 ± 12	69 ± 12	75 ± 11	74 ± 12	74 ± 11	71 ± 12	77 ± 9
Sesso maschile (%)	60	65	65	49	25	80	58
HFpEF (%)	25	13	22	31	13	10	63
Cardiopatia ischemica (%)	45	49	58	47	29	46	33
Ipertensione arteriosa (%)	71	62	79	63	81	66	73
Dislipidemia (%)	33	24	54	15	29	48	27
Diabete mellito (%)	43	42	54	44	50	24	33
BPCO (%)	34	13	21	56	46	18	47
IRC (%)	28	13	39	31	15	42	27
Pregresso ictus (%)	4	2	5	3	2	4	13

BPCO, broncopneumopatia cronica ostruttiva; BS, Dipartimento di Malattie dell'Apparato Cardiovascolare, ASL BAT; DV, U.O. Cardiologia-UTIC, Ospedale Di Venere, Bari, Carbonara, ASL BA; HFpEF, scompenso cardiaco con frazione di eiezione preservata; IRC, insufficienza renale cronica; MT, U.O.S. Dipartimentale Scompenso Cardiaco, Matera; PR, U.O. Cardiologia-UTIC, Ospedale Perrino, Brindisi, ASL BR; RM, U.O.C. Cardiologia-UTIC, Presidio Ospedaliero San Filippo Neri, Roma; SP, U.O. Cardiologia-UTIC, Ospedale San Paolo, Bari, ASL BA.

Tabella 2. Variazioni dei ricoveri nei mesi precedenti e seguenti all'arruolamento dei pazienti dello studio.

	Pre-arruolamento	Post-arruolamento	p
N. ricoveri	349	143	
N. giornate di ricovero	3058	1373	
N. ricoveri DRG 127	135	46	
N. giornate ricovero DRG 127	1220	524	
N. ricoveri/paziente/mese	0.74 ± 0.77	0.29 ± 0.56	<0.001
N. giornate di ricovero/paziente/mese	6.7 ± 8.9	2.9 ± 6.7	<0.001
N. ricoveri DRG 127/paziente/mese	0.29 ± 0.44	0.08 ± 0.29	<0.001
N. giornate ricovero DRG 127/paziente/mese	2.6 ± 5.1	0.8 ± 2.9	<0.001

Per quanto concerne l'obiettivo generale, l'analisi dei dati ha evidenziato una riduzione complessiva dei ricoveri con DRG 127 nei comuni pugliesi oggetto della sperimentazione del 6% (da 1106 a 1044), quando venivano considerati tutti i comuni. La riduzione era superiore al 15% nei comuni di Bisceglie-Trani (da 243 a 187, -23%) e Brindisi (da 87 a 73, -16%), mentre era inferiore nel comune di Bari (da 776 a 784, +1%). Al fine di meglio comprendere l'impatto del PDTA testato sui ricoveri, sono stati analizzati i ricoveri dei pazienti arruolati nei 6 mesi precedenti e nei 6 mesi seguenti lo studio (il ricovero all'arruolamento è stato incluso tra i ricoveri nei 6 mesi precedenti all'avvio del protocollo). Nella popolazione arruolata si è osservata una riduzione significativa del numero di ricoveri totali, del numero di giornate di ricovero totali, del numero di ricoveri con DRG 127, del numero di giornate di ricovero con DRG 127, del numero medio di ricoveri totali per paziente, del numero medio di giornate di ricoveri totali per paziente, del numero medio di ricoveri con DRG 127 e del numero medio di giornate di ricovero con DRG 127 per paziente (Tabella 2). Non si sono osservate differenze significative nel numero medio di ricoveri nei diversi centri pugliesi prima e dopo l'arruolamento (Figura 2).

I dati sulla terapia dei pazienti seguiti nei Centri pugliesi dopo l'arruolamento sono stati disponibili per 223 dei 226 pazienti arruolati. In 2 pazienti i dati non sono stati disponibili per decesso precoce durante ospedalizzazione. In uno per rifiuto del paziente alla prosecuzione dello studio dopo l'arruolamento. È stato osservato un significativo aumento nella percentuale di prescrizione di ACE-inibitori/sartani, betabloccanti, diuretici, antialdosteronici, ivabradina, antiaggreganti, anticoagulanti e ipolipemizzanti. Nessuna variazione è stata osservata per digitale, nitrati e calcioantagonisti. Le variazioni nella prescrizione delle classi farmacologiche nella popolazione totale, nella sottopopolazione di pazienti con funzione sistolica conservata e compromessa sono riportate nella Tabella 3.

Escludendo i 2 pazienti deceduti durante la degenza e il paziente ritirato, è stata analizzata la compliance della rimanente popolazione arruolata nei Centri pugliesi (223 pazienti). È stata osservata un'aderenza del 79% al controllo post-dimissione e del 78% al controllo a 3 mesi. A 6 mesi la percentuale è stata del 67%.

La valutazione dei costi ha mostrato un notevole aumento di quelli legati alla terapia farmacologica (+660%) e un significativo aumento delle spese legate alle valutazioni ambulatoriali (+136%), associati, viceversa, ad una rilevante riduzione delle spese legate ai ricoveri totali (-56%) e ai ricoveri con DRG 127 (-65%), con conseguente complessiva riduzione dei costi totali (Figura 3).

L'analisi dei dati dei Centri extra-regione ha mostrato risultati sostanzialmente analoghi in termini di riduzione delle ospedalizzazioni (da 1.2 ± 0.3 a 0.3 ± 0.5, p<0.001) e delle giornate di ricovero (da 9 ± 11 a 5 ± 11, p<0.001). I dati del Centro di Roma relativi alla prescrizione post-arruola-

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 3.145.143.239 Sun, 28 Apr 2024, 00:50:38

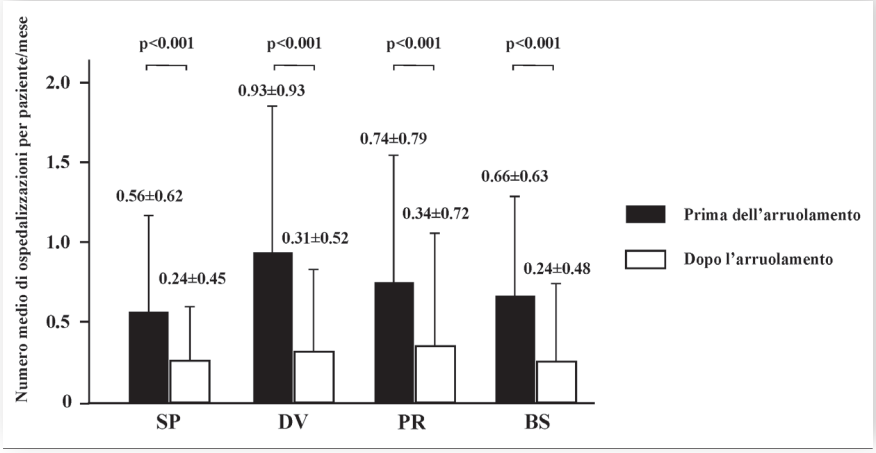

Figura 2. Variazioni nel numero medio di ricoveri per paziente tra i pazienti arruolati nei Centri pugliesi, considerando l'intervallo di tempo dei 6 mesi precedenti e successivi all'arruolamento. BS, Dipartimento di Malattie dell'Apparato Cardiovascolare, ASL BAT; DV, U.O. Cardiologia-UTIC, Ospedale Di Venere, Bari, Carbonara, ASL BA; PR, U.O. Cardiologia-UTIC, Ospedale Perrino, Brindisi, ASL BR; SP, U.O. Cardiologia-UTIC, Ospedale San Paolo, Bari, ASL BA;.

Tabella 3. Variazioni terapeutiche nella popolazione totale dei centri pugliesi e nella popolazione di pazienti con scompenso cardiaco e funzione sistolica conservata o compromessa.

	Popolazione totale		HFrEF		HFpEF	
	Pre	Post	Pre	Post	Pre	Post
ACE-inibitori (%)	27	58[a]	31	63[a]	15	43[a]
Sartani (%)	18	18	19	16	17	25
ACE-inibitori/sartani (%)	35	76[a]	37	78[a]	30	70[a]
Betabloccanti	44	80[a]	45	82	39	75[a]
Diuretici (%)	53	90[a]	51	90[a]	57	91[a]
Antialdosteronici (%)	21	65[a]	22	67[a]	16	58[a]
Ivabradina (%)	2	16[a]	2	18[a]	0	0
Digitale (%)	7	9	5	9[a]	11	7
Nitrati (%)	6	5	6	3	7	13
Calcioantagonisti (%)	12	12	10	11	17	17
Antiaggreganti (%)	26	40[a]	22	43	36	32
Anticoagulanti (%)	14	26[a]	14	26	15	34[a]
Ipolipemizzanti (%)	18	43[a]	16	39	26	53[a]
Ipoglicemizzanti (%)	11	15	10	14	15	17

ACE, enzima di conversione dell'angiotensina; HFpEF, scompenso cardiaco con frazione di eiezione preservata; HFrEF, scompenso cardiaco con frazione di eiezione ridotta.
[a]p<0.005 vs pre.

mento dei farmaci per lo SC sono risultati sostanzialmente sovrapponibili a quelli osservati nei Centri pugliesi, con una percentuale di prescrizione del 73% e 78% rispettivamente per ACE-inibitori/sartani e betabloccanti; nei pazienti con funzione sistolica compromessa questa percentuale ha raggiunto rispettivamente il 78% e l'83%. Nel Centro di Matera si è registrata una minore prescrizione di tali classi di farmaci con il 58% per gli ACE-inibitori/sartani e il 42% per i betabloccanti; viceversa nei pazienti con funzione sistolica compromessa, le percentuali hanno raggiunto l'83% per entrambe le classi farmacologiche. Riguardo l'aderenza al protocollo, sia il Centro di Roma (100% per la valutazione post-dimissione, 89% per la valutazione a 3 mesi e 80% per la valutazione a 6 mesi) che il Centro di Matera (87% per la valutazione post-dimissione, 100% per la valutazione a 3 mesi e 90% per la valutazione a 6 mesi) hanno mostrato percentuali di adesione superiori rispetto a quelle dei Centri pugliesi.

DISCUSSIONE

Il risultato principale di questo studio è stato quello di aver dimostrato come un protocollo condiviso fra Cardiologia ospedaliera e territoriale per la gestione dei pazienti con recente ospedalizzazione per SC riacutizzato abbia consentito la riduzione dei ricoveri dei pazienti, la maggiore aderenza alla terapia raccomandata dalle linee guida internazionali e la riduzione dei costi di gestione.

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 3.145.143.239 Sun, 28 Apr 2024, 00:50:38

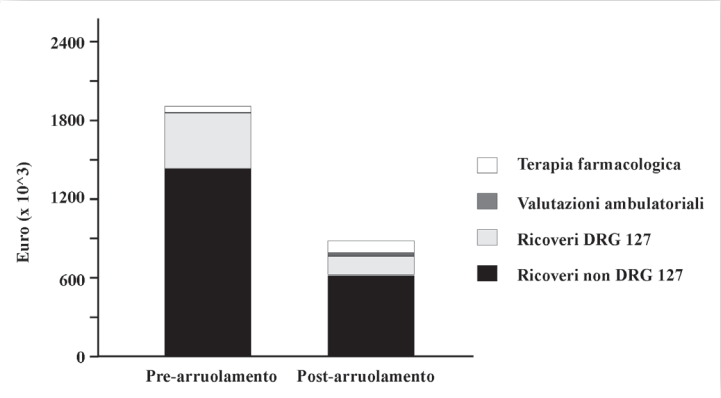

Figura 3. Analisi dei costi per l'assistenza della popolazione pugliese nel periodo precedente e successivo all'arruolamento nello studio.
DRG, diagnosis-related group.

L'elevato impatto socio-economico[10] e la complessità della diagnostica e delle cure dello SC[1] ha portato negli ultimi 20 anni alla ricerca e alla definizione di modelli assistenziali finalizzati ad ottimizzare la cura dei pazienti affetti da tale patologia[2,3]. Il PDTA validato dallo studio APULIA HF ha avuto come principale caratteristica la stretta integrazione fra ospedale e territorio, con lo scopo di definire un percorso che vedesse soddisfatta la domanda di cura sul territorio che spesso non trova risposta in adeguati modelli assistenziali. Ad essere arruolati sono stati pazienti ricoverati per un episodio di SC cronico riacutizzato. Sono stati scelti questi pazienti perché su di essi grava l'elevato rischio di riospedalizzazione precoce dopo la dimissione[10,11], che può essere legata ad una dimissione dei pazienti in condizioni emodinamiche non ottimali e/o all'assenza di un adeguato follow-up dopo la dimissione. I risultati dello studio EVEREST hanno chiaramente dimostrato come quasi la metà delle riospedalizzazioni per SC (44%) si verifica entro 60 giorni dalla dimissione[11]. Il periodo successivo alla dimissione rappresenta, dunque, un momento di particolare fragilità del paziente. Il PDTA validato dallo studio APULIA HF prevedeva pertanto l'ottimizzazione delle condizioni emodinamiche in pre-dimissione, l'avvio precoce del follow-up post-dimissione e la contemporanea stretta cooperazione tra territorio ed ospedale.

L'obiettivo generale del protocollo era la riduzione dei ricoveri per DRG 127 nei territori oggetto della sperimentazione. Tale obiettivo mirava a dimostrare che l'applicazione del protocollo testato nel gruppo di pazienti arruolati consentisse la riduzione dei ricoveri riguardanti l'intera popolazione. L'obiettivo è stato solo parzialmente raggiunto. Infatti, a fronte di una riduzione dei ricoveri con DRG 127 nella popolazione complessiva nei centri di Bisceglie-Trani e Brindisi, nel territorio di Bari non è stato possibile osservare lo stesso effetto generale, nonostante nella popolazione arruolata si sia osservata una analoga riduzione dei ricoveri per DRG 127. La maggiore numerosità della popolazione del territorio di Bari e il conseguente maggior numero di pazienti può spiegare l'assenza di variazioni di ricoveri in tale territorio. Al contrario, in territori con popolazione meno numerosa, l'impatto del protocollo è stato maggiore e ha determinato una significativa riduzione dei ricoveri. È possibile, dunque, concludere che la validità del protocollo di gestione è strettamente dipendente dalla proporzione di pazienti arruolati. Ciò è confermato dall'analoga riduzione dei ricoveri nel gruppo di pazienti arruolati in tutte le Unità Operative coinvolte e dalla riproducibilità del dato di riduzione dei ricoveri anche nei Centri extra-regione.

La rilevanza del protocollo sperimentato nel determinare un miglioramento della gestione dei pazienti con SC appare evidente anche dal raggiungimento di alcuni obiettivi specifici. Dall'analisi delle percentuali di prescrizione dei farmaci per lo SC cronico è emersa un'elevata adesione alla prescrizione di betabloccanti ed ACE-inibitori. I dati dello studio, infatti, evidenziano risultati superiori rispetto a quelli, recentemente pubblicati, basati su una analisi di un ampio numero di pazienti arruolati in Centri cardiologici italiani per SC acuto[12]. Si è inoltre osservata un'elevata adesione alle valutazioni post-dimissione ed a 3 mesi superiore all'80%. La rilevanza di tale dato è essenzialmente legata all'andamento temporale delle riospedalizzazioni dopo ricovero per riacutizzazione di SC cronico. Il controllo post-dimissione ed a 3 mesi coinvolgeva rispettivamente il centro ospedaliero e quello del territorio. La percentuale di adesione ai controlli appariva, dunque, utile anche a verificare la comunicazione ospedale-territorio e la possibilità di un'adeguata co-gestione dei pazienti. Complessivamente, infine, si è osservata una riduzione dei costi di gestione dei pazienti prevalentemente legata alla riduzione dei ricoveri.

Sulla base di queste considerazioni è auspicabile, dunque, un'applicazione quanto più possibile estensiva del modello gestionale al fine di estenderne gli effetti a tutto il territorio regionale.

D'altro canto, il progetto aveva come scopo quello di validare un percorso diagnostico-terapeutico ma con l'obiettivo di creare le premesse per la realizzazione di una rete regionale di ambulatori scompenso nel territorio pugliese. Il modello organizzativo proposto, infatti, dà concretezza operativa ad un sistema di Hub & Spoke fra ospedale e territorio e rispetta i requisiti di una rete integrata dei servizi sul territorio[13]. Di fatto ha garantito l'uniformità di accesso ai servizi, ha assicurato il medesimo trattamento della condizione patologica e la medesima qualità (come dimostra la analoga riduzione dei ricoveri nei vari Centri e l'analoga ottimizzazione della terapia), ha attivato processi di integrazione tra le varie articolazioni del sistema e garantito efficacia delle prestazioni[13]. Nello sviluppo del protocollo, inoltre, sono stati definiti i bacini di utenza, è stata assicurata un'adeguata formazione degli operatori,

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 3.145.143.239 Sun, 28 Apr 2024, 00:50:38

sono stati individuati i livelli di responsabilità degli operatori sanitari coinvolti ed è stato messo a punto un sistema logistico di comunicazione, basato su un comune software di gestione dei pazienti, che ha consentito di condividerne i dati clinici[13].

Il modello, infine, ha dimostrato la sua efficacia non solo nei Centri pugliesi ma anche in due Centri extra-regione con leggere differenze. In particolare, nel Centro di Roma si è osservata una prescrizione più elevata di farmaci specifici per SC, che è risultata inferiore nel Centro di Matera. Tali differenze sono essenzialmente imputabili alle differenti caratteristiche della popolazione arruolata. Infatti nel Centro di Matera c'era una prevalenza di pazienti con funzione sistolica conservata per i quali non vi è indicazione assoluta alla prescrizione delle classi farmacologiche considerate. Sia il Centro di Roma che il Centro di Matera hanno mostrato percentuali di adesione al protocollo superiori rispetto a quelle dei Centri pugliesi. Tale dato può essere interpretato alla luce del fatto che in entrambi i centri vi è una già consolidata esperienza in protocolli di gestione dei pazienti scompensati con profilo clinico analogo a quello dei pazienti arruolati nello studio. Infine, non è stato possibile eseguire l'analisi dei costi per i Centri extra-regione con la medesima metodologia utilizzata per i Centri pugliesi, per l'indisponibilità dei dati ufficiali relativi ai ricoveri dei pazienti arruolati. La notevole riduzione dei ricoveri per DRG 127 e le variazioni della terapia farmacologica rilevate consentono, tuttavia, di affermare che l'andamento dei costi di gestione è stato analogo anche per i Centri extra-regione.

L'utilizzo combinato di BNP e BIVA durante lo svolgimento dello studio ha rappresentato un mezzo per definire con maggiore accuratezza la presenza di un adeguato compenso emodinamico durante la degenza e alla dimissione e, in occasione delle valutazioni in post-dimissione, il confronto con i valori rilevati precedentemente è stato utile per individuare precocemente variazioni emodinamiche significative[6,8]. Il breve follow-up e il mancato raggiungimento del numero di pazienti previsti dal protocollo non ha, tuttavia, consentito di analizzare l'impatto di tali valutazioni nel follow-up dei pazienti.

Limiti dello studio

Il limite principale di questo studio è rappresentato dal mancato raggiungimento del numero dei pazienti previsto dalla dimensione campionaria. Ciò è legato a diversi fattori, tra cui, in particolare, la difficoltà che hanno le strutture cardiologiche nella presa in carico dei pazienti scompensati. Per i Centri pugliesi, infatti, il basso numero di pazienti arruolati riflette la bassa percentuale di pazienti con SC acuto afferita nel periodo di arruolamento nelle Cardiologie. Si sarebbe potuto superare tale limite se fosse stata stabilita, come auspicato, una stretta interazione con le Unità Operative di Medicina Interna/Geriatria dei Centri coinvolti. Gli sperimentatori coinvolti hanno riscontrato una grande difficoltà a stabilire una collaborazione efficace nella gestione dei pazienti ricoverati nelle Unità Operative non cardiologiche. Tale difficoltà ha anche condizionato le caratteristiche della popolazione con evidenza di un'età media più bassa e di una minore prevalenza di SC con frazione di eiezione preservata nei Centri di Roma e di Bari-San Paolo.

La ridotta dimensione del campione ha, inevitabilmente, limitato il raggiungimento dell'obiettivo rappresentato dalla riduzione, nelle aree oggetto della sperimentazione, dei ricoveri per DRG 127. Tale endpoint primario avrebbe, tuttavia, se pur raggiunto, presentato alcuni limiti legati alla sua imprecisione nell'individuare correttamente i ricoveri per SC acuto. D'altra parte, va sottolineato che è stata eseguita nella popolazione selezionata un'analisi riguardante tutti i ricoveri, e non solo quelli con DRG 127, nel periodo precedente e in quello successivo all'arruolamento (tra loro identici per durata e connotazione) e che questa analisi ha mostrato una riduzione significativa di tutti i ricoveri.

Nei Centri extra-regione è stata osservata una rilevante eterogeneità nella popolazione arruolata. Tale dato rispecchia le differenti caratteristiche dei Centri della Basilicata e del Lazio. Il Centro di Roma si caratterizza, infatti, per una popolazione di pazienti con prevalenza di funzione sistolica compromessa, mentre il Centro di Matera ha arruolato prevalentemente pazienti con funzione sistolica conservata. L'aver osservato un andamento analogo nei ricoveri dei pazienti afferiti a tali Centri rafforza, tuttavia, i risultati dello studio.

Nelle variazioni terapeutiche rilevate non è stato registrato il motivo della mancata assunzione della terapia indicata (mancata prescrizione, scarsa compliance?) e questo limita la comprensione delle variazioni nella modalità di gestione dei pazienti.

Come già riportato in precedenza, il mancato raggiungimento del numero di pazienti previsti dal protocollo e il breve follow-up (ridotto numero di rilevazioni rispetto a quanto preventivato) non hanno consentito di verificare l'utilità del BIVA e del BNP nel migliorare la gestione dei pazienti durante il follow-up.

Conclusioni

Lo studio APULIA HF ha validato un protocollo di gestione diagnostico-terapeutica di pazienti recentemente ospedalizzati per SC basato sulla stretta integrazione fra ospedale e territorio. La possibile utilità di tale percorso è dimostrata dalla riduzione delle ospedalizzazioni osservate in alcuni territori coinvolti nella sperimentazione così come dalla riduzione dei ricoveri nella popolazione arruolata. L'ottimizzazione della terapia dello SC ed una elevata compliance alle valutazioni previste appaiono gli elementi che giustificano i risultati ottenuti. Il modello validato ha consentito, infine, una riduzione dei costi di gestione con risultati riproducibili anche in Centri extra-regione.

RIASSUNTO

Razionale. Scopo dello studio è stato dimostrare la capacità di un modello di gestione integrata fra ospedale e territorio di ridurre le ospedalizzazioni nei pazienti recentemente ricoverati per scompenso cardiaco cronico riacutizzato.

Materiali e metodi. Il modello di gestione si è basato su una stretta integrazione tra l'attività assistenziale dell'ospedale e dei servizi territoriali. I parametri clinici, l'elettrocardiogramma, l'ecocardiogramma, la bioimpedenziometria corporea ed i livelli sierici di peptide natriuretico cerebrale sono stati utilizzati al fine di valutare la stabilità clinica dei pazienti al momento della dimissione e durante il follow-up. Un infermiere dedicato (care manager) è stato coinvolto nell'empowerment del paziente, nel follow-up telefonico, nel controllo dell'aderenza alla terapia e delle condizioni cliniche e nella gestione delle valutazioni programmate. Sono stati valutati i ricoveri complessivi che si sono verificati nel periodo precedente e successivo all'arruolamento nei comuni interessati dalla sperimentazione, così come quelli osservati tra i pazienti arruolati.

Risultati. Sono stati arruolati 301 pazienti, 226 dei quali in Centri della Puglia. Nei comuni coinvolti nella sperimentazione è stata

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 3.145.143.239 Sun, 28 Apr 2024, 00:50:38

osservata una riduzione del 6% del totale dei ricoveri con DRG 127; la riduzione è stata più evidente nei due Centri con popolazione di riferimento più piccola (-16% e -26%). Nel gruppo di pazienti arruolati è stata osservata una riduzione complessiva dei ricoveri ospedalieri quando sono stati confrontati il periodo precedente e quello successivo all'arruolamento. È stato inoltre osservato un aumento significativo del tasso di prescrizione di inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina/sartani, betabloccanti e antialdisteronici, nonché un'elevata aderenza alle valutazioni programmate e una riduzione complessiva dei costi di gestione dei pazienti. Risultati simili sono stati osservati nei Centri extra-regione Puglia.

Conclusioni. La gestione integrata tra ospedale e territorio permette l'ottimizzazione del percorso diagnostico-terapeutico dei pazienti con insufficienza cardiaca con una riduzione delle ospedalizzazioni e dei costi di gestione e un miglioramento della terapia.

Parole chiave. Costi di gestione; Prognosi; Scompenso cardiaco; Terapia.

RINGRAZIAMENTI

Un ringraziamento particolare va al Dr. Francesco Bux e al Dr. Ettore Attolini, Direttori dell'Agenzia Regionale Sanitaria Puglia, per aver promosso e sostenuto il progetto.

Si ringraziano per la loro attiva collaborazione i direttori di Distretto Dr.ssa Angela Di Tolve, Dr.ssa Rosa Porfido, Dr. Angelo Greco, Dr.ssa Maria Rosaria Romagnuolo.

Si ringraziano per la loro preziosa, competente ed indispensabile collaborazione le infermiere e gli infermieri professionali che hanno partecipato alla sperimentazione: Matilde Abate, Filomena Agostini, Maria Antonelli, Angela Aruanno, Antonia Battista, Anna Maria Blasi, Gioia Cassoni, Simona Catalini, Maria Teresa Cirasole, Patrizia Chisari, Vincenzo D'Abbabbo, Domenica De Cesare, Sella De Filippis, Maria Galiandro, Maria Galietti, Anna Lavacca, Maria Marcone, Maria Antonietta Paradiso, Lucrezia Pilato, Raffaela Ruggiero, Antonietta Santorsola, Maria Schina, Simona Storri, Rosa Strisciuglio, Lucia Summa, Leonardo Valente, Giuliana Valentini, Celeste Villani, Giuseppe Volse, Giuseppe Vurchio.

BIBLIOGRAFIA

1. McMurray JJV, Adamopoulos S, Anker SD, et al. ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. Eur J Heart Fail 2012;14:803-69.

2. Caldarola P, Cuonzo M, Troso F, Mazzone A, Doronzo F. Epidemiologia dello scompenso cardiaco nella regione Puglia tra il 2001 e il 2006. G Ital Cardiol 2009;10:135-9.

3. Consensus Conference. Il percorso assistenziale dei pazienti con scompenso cardiaco. G Ital Cardiol 2006;7:383-432.

4. Struttura e organizzazione funzionale della Cardiologia. G Ital Cardiol 2009;10(Suppl 3):881-91.

5. Maisel A, Mueller C, Adams K, et al. State of the art: using natriuretic peptide levels in clinical practice. Eur J Heart Fail 2008;10:824-39.

6. Piccoli A; Italian Hemodialysis-Bioelectrical Impedance Analysis Study Group. Identification of operational clues to dry weight prescription in hemodialysis using bioimpedance vector analysis. Kidney Int 1998;53:1036-43.

7. Paulus WJ, Tschope C, Sanderson JE, et al. How to diagnose diastolic heart failure: a consensus statement on the diagnosis of heart failure with normal left ventricular ejection fraction by the Heart Failure and Echocardiography Associations of the European Society of Cardiology. Eur Heart J 2007;28:2539-50.

8. Valle R, Aspromonte N, Milani L, Peacock FW, Maisel AS, Santini M, Ronco C. Optimizing fluid management in patients with acute decompensated heart failure (ADHF): the emerging role of combined measurement of body hydration status and brain natriuretic peptide (BNP) levels. Heart Fail Rev 2011;16:519-29.

9. Cleland JG, Louis AA, Rigby AS, et al. Noninvasive home telemonitoring for patients with heart failure at high risk of recurrent admission and death. The Trans-European Network–Home-Care Management System (TEN-HMS) Study. J Am Coll Cardiol 2005;45:1654-64.

10. Ambrosy AP, Fonarow GC, Butler J, et al. The global health and economic burden of hospitalizations for heart failure: lessons learned from hospitalized heart failure registries. J Am Coll Cardiol 2014;63:1123-33.

11. O'Connor CM, Miller AB, Blair JE, et al. Causes of death and rehospitalization in patients hospitalized with worsening heart failure and reduced left ventricular ejection fraction: results from Efficacy of Vasopressin Antagonism in Heart Failure Outcome Study with Tolvaptan (EVEREST) program. Am Heart J 2010;159:841-9.

12. Oliva F, Mortara A, Cacciatore G, et al.; IN-HF Outcome Investigators. Acute heart failure patient profiles, management and in-hospital outcome: results of the Italian Registry on Heart Failure Outcome. Eur J Heart Fail 2012;14:1208-17.

13. Gregorio G. La rete e il dipartimento. In: Gregorio G, Tozzi Q, a cura di. Management in Cardiologia. Roma: Il Pensiero Scientifico Editore, 2014:39-51.