

Egenkontroll av Marevanbehandling ved UNN, Helse Nord

MED-3950 5.årsoppgaven -

Profesjonsstudiet i medisin ved Universitetet i Tromsø



Navn: Elise Utne

Kull: MK-10

E-post: elise.utne@hotmail.com

Veileder: Ellen Brodin, Avdeling for hematologi, UNN Tromsø/UiT

Våren 2015, Narvik

Resymé

BAKGRUNN: Vitamin K-antagonisten warfarin virker antikoagulerende og reduserer risiko for blodpropp. Behandlingen monitoreres ved analysing av Protrombintid (PT-INR) i blod. Med håndholdte instrumenter kan pasienter måle PT-INR og dosere warfarin hjemme (egenkontroll). Studier viser at kvaliteten på slik behandling er minst like god som konvensjonell behandling. Hensikten med denne oppgaven var å sammenlikne kvaliteten på konvensjonell Marevanbehandling med kvaliteten på behandlingen ved egenkontroll hos 56 pasienter under opplæring ved UNN, Helse Nord. Det ble også gjort subgruppeanalyser for å undersøke effekten av opplæring i egenkontroll hos ulike pasientgrupper.

METODE: 56 pasienter ble i et strukturert opplæringsprogram over 21 uker lært opp til å måle PT-INR (med instrumentet CoaguChek XS) og dosere warfarin. Tiden pasientene hadde INR-verdier i terapeutisk område (TTR, prosent) ved konvensjonell behandling før opplæring, ble sammenliknet med TTR under opplæring i egenkontroll. Dette ble gjort for alle pasientene samlet, og for subgrupper av pasienter.

RESULTATER: Gjennomsnittlig TTR var 78,1% ved konvensjonell behandling og økte signifikant de to første ukene av opplæring til 84,9% (95% KI for differanse 1,2-12,5, $p=0,018$). I de neste 19 ukene, samt hele opplæringsperioden totalt, var det en ikke-signifikant økning i TTR sammenliknet med konvensjonell behandling. Pasienter med TTR ved konvensjonell behandling $<90\%$ fikk en signifikant økning av gjennomsnittlig TTR under hele opplæringsperioden på 8% (95% KI for differanse 1,7-14,0, $p=0,014$). Differansen økte ytterligere med synkende TTR ved konvensjonell behandling. Pasienter ≥ 55 år og TTR ved konvensjonell behandling $<90\%$ fikk en signifikant økning av TTR under hele opplæringsperioden på 11% (95% KI for differanse 2,9-19,2, $p=0,010$).

KONKLUSJON: Målt med TTR vurderes opplæringsprogrammet ved UNN Helse Nord å være av god kvalitet der pasientene får minst like god antikoagulasjonsbehandling som ved konvensjonell behandling. Subgruppeanalyser viser at pasienter med dårlig regulert antikoagulasjonsbehandling, herunder også innbefattet eldre pasienter, kan ha godt utbytte av opplæring i egenkontroll.

Arbeidsprosessen

Under beskrives punktvis arbeidet med oppgaven og når ulike prosesser ble planlagt og gjennomført.

Høst 2013

- Valgte prosjekt for 5.årsoppgaven og etablerte kontakt med veileder.

Januar 2014

- Skrev- og fikk godkjent prosjektbeskrivelsen. Også veiledningskontrakt ble skrevet.
- Deltok på 2 kursdager sammen med pasientene som deltar i opplæringsprogrammet ved UNN, Helse Nord, for å få et innblikk i kurset, samt møte noen av pasientene og andre involverte fagpersoner, inkludert ansvarlig bioingeniør.

Én uke juni/juli 2014

- Leste litteratur om statistikk (1), samt artikkel som beskrev metode for beregning av tid i terapeutisk område (TTR) (2), brukt som effektmål i denne oppgaven (punkt 3.5).
- Planla statistiske analyser og gjorde meg kjent med statistikkprogrammet SPSS.

Tre uker i august 2014, to uker i desember 2014/januar 2015 og én uke i februar 2015

- Registrerte baseline karakteristika til pasientene som deltok på opplæringsprogrammet i 2013 og 2014 i statistikkprogrammet SPSS, og systematiserte deres INR-verdier målt i løpet av opplæringen i Excel regneark (punkt 3.6).
- Samlet inn INR-verdiene pasientene hadde målt året før de ble med på kurset via fax, telefon eller brev fra legekantorene pasientene tilhørte. Deretter ble disse verdiene registret i Excel regneark (punkt 3.6).
- Utførte statistiske beregninger i Excel regneark og statistikkprogrammet SPSS (punkt 3.7).
- Laget disposisjon til oppgaven.

13 uker i mars, april og mai 2015

- Fullførte alle statistiske analyser og skrev metode- og resultatdel til oppgaven.
- Søkte i databasen MEDLINE (PubMed) etter tidligere publiserte internasjonale artikler som omhandlet samme tema og leste flere av disse. Leste også tidligere publiserte norske artikler, samt enkelte fagbøker. Informasjonen innhentet fra disse kildene ble benyttet til skriving av bakgrunn/teori-del og diskusjonsdel.
- I løpet av perioden oppgaven ble skrevet har spørsmål og utkast blitt utvekslet via mail til veileder. Det har også vært telefonkontakt med veileder i løpet av perioden.

Oppgaven er gjennomført i henhold til prosjektbeskrivelsen, arbeidsplan og veiledningskontrakt.

Endringer som er gjort har vært utvidelser av oppgaven der 50 planlagt inkluderte pasienter ble til 56, samt at tre ekstra subgruppeanalyser ble utført.

Innholdsfortegnelse

RESYMÉ	2
ARBEIDSPROSESSEN	3
INNHALDSFORTEGNELSE	4
1. INTRODUKSJON	6
2. BAKGRUNN/TEORI	8
2.1 HEMOSTASE.....	8
2.1.1 <i>Den sekundære hemostasen</i>	8
2.2 TROMBOSER OG ANTITROMBOTISK BEHANDLING	10
2.2.1 <i>Antikoagulasjonsbehandling</i>	11
2.3 KONVENSJONELL BEHANDLING I NORGE OG ANDRE LAND	15
2.4 EGENMÅLING OG EGENKONTROLL	16
2.4.1 <i>Fordeler med egenmåling og egenkontroll</i>	16
2.4.2 <i>Egenmåling og egenkontroll i Norge og Europa</i>	17
2.5 POINT-OF-CARE INSTRUMENTER – COAGUCHEK XS	18
2.6 PASIENTOPPLÆRING	19
2.7 HVOR MANGE BLIR BEHANDLET MED ORALE ANTIKOAGULASJONSMEDIKAMENTER?	20
2.8 NON-VITAMIN K-ANTAGONISTER (NOAK).....	21
2.9 FRAMTIDEN TIL VITAMIN K-ANTAGONISTER	23
2.10 HVORFOR SAMMENLIKNE KVALITETEN PÅ KONVENSJONELL MAREVANBEHANDLING MED KVALITETEN PÅ BEHANDLINGEN VED EGENKONTROLL HOS PASIENTER UNDER OPPLÆRING VED UNN, HELSE NORD?	24
3. METODE OG MATERIALE	25
3.1 STUDIEDESIGN.....	25
3.2 STUDIEPOPULASJON	25
3.3 OPPLÆRINGSPROGRAMMET	26
3.3.1 <i>Perioden etter opplæringen er avsluttet</i>	27
3.4 BESKRIVELSE AV ANALYSEMETODENE.....	28
3.5 EFFEKTMÅL.....	29
3.6 DATAINNSAMLING.....	29
3.7 STATISTISKE BEREGNINGER	30
3.7.1 <i>Styrkeberegning</i>	30
3.7.2 <i>Eksklusjoner</i>	30
3.7.3 <i>Justering av terapeutisk område</i>	31
3.7.4 <i>Sammenlikning av tid i terapeutisk område</i>	32
4. RESULTATER	34
4.1 BASELINE KARAKTERISTIKA	34
4.2 BESKRIVELSE AV PT-INR ANALYSENE	36
4.3 BESKRIVELSE AV TTR	37
4.4 SAMMENLIKNING AV TTR MELLOM KONVENSJONELL BEHANDLING OG OPPLÆRING I EGENKONTROLL	37
4.5 SUBGRUPPEANALYSER.....	38
5. DISKUSJON	43
5.1 TID I TERAPEUTISK OMRÅDE SOM ET MÅL PÅ KVALITETEN PÅ ANTIKOAGULASJONSBHANDLINGEN.....	43
5.1.1 <i>Svakheter med TTR</i>	44
5.2 TID I TERAPEUTISK OMRÅDE VED KONVENSJONELL BEHANDLING.....	45
5.2.1 <i>Hvorfor er tid i terapeutisk område ved konvensjonell behandling så høy i denne oppgaven?</i>	46

5.3 SAMMENLIKNING AV TID I TERAPEUTISK OMRÅDE	46
5.3.1 <i>Hvorfor øker tid i terapeutisk område ved egenkontroll?</i>	49
5.3.2 <i>Årsaker til manglende signifikante forbedring i tid i terapeutisk område for hele opplæringsperioden i denne oppgaven</i>	50
5.4 KOMPLIKASJONER	51
5.5 SUBGRUPPEANALYSER	53
5.5.1 <i>Subgrupper delt inn etter nivå av TTR ved konvensjonell behandling</i>	53
5.5.2 <i>Subgrupper delt inn etter alder</i>	55
5.5.3 <i>Subgrupper delt inn etter varighet av Marevanbehandling ved kursstart</i>	56
5.5.4 <i>Subgrupper delt inn etter diagnose som indikasjon for Marevanbehandling</i>	57
5.5.5 <i>Subgrupper delt inn etter kjønn</i>	58
5.6 DISKUSJON AV RELIABILITETEN TIL MÅLEINSTRUMENTENE	60
5.7 STUDIEPOPULASJONEN	61
5.8 VIDERE KVALITETSSIKRING AV OPPLÆRINGSPROGRAMMET FOR EGENKONTROLL AV MAREVAN VED UNN TROMSØ	63
5.9 GENERALISERBARHET/EKSTERN VALIDITET	64
6. KONKLUSJON	65
REFERANSER	66
VEDLEGG	70

1. Introduksjon

Vitamin K-antagonister er medikamenter som svekker blodets evne til å koagulere, noe som reduserer risikoen for blodpropp hos pasienter som har økt risiko for dette. De vanligste indikasjonene for langvarig antikoagulasjonsbehandling med vitamin K-antagonister er atrieflimmer, mekanisk hjerteklaff og residiverende venøs tromboembolisme (dyp venetrombose eller lungeemboli) (3, 4). Fordi vitamin K-antagonister har et smalt terapeutisk område der for liten dosering øker risikoen for tromboembolisk hendelse, og for stor dosering øker risikoen for alvorlig blødning, samt at det er store inter- og intraindividuelle forskjeller i effekt og dosebehov, kreves regelmessig monitorering av behandlingen (5-7). Dette gjøres ved måling av koagulasjonstiden i blodet og analysen kalles PT-INR (Protrombintid – International Normalized ratio). Avhengig av indikasjon for behandlingen finnes ulike terapeutiske INR-områder og målet er å holde tiden INR er i terapeutisk område så høy som mulig da dette reduserer risikoen for alvorlige komplikasjoner (tromboembolisk hendelse ved for lav INR og alvorlig blødning ved for høy INR). Doseendring kan være nødvendig dersom INR ikke ligger i det terapeutiske området (8).

Warfarin (Marevan®) er den vitamin K-antagonisten som brukes i Norge, og er det hyppigst brukte orale antikoagulasjonsmedikamentet med 77 750 brukere i 2014 (9).

Ved konvensjonell behandling med Marevan i Norge er det vanlig at pasientene oppsøker sin primærlege cirka en gang i måneden for å ta blodprøve til analyse av PT-INR. Ut fra aktuell INR-verdi bestemmer legen den videre doseringen av Marevan og tidspunkt for neste analysering av PT-INR (8).

Introduksjonen av små håndholdte analyseinstrumenter (Point-of-care instrumenter) for måling av PT-INR har ført til utviklingen av alternativer til konvensjonell Marevanbehandling. Dette innebærer at pasienten, etter å ha gjennomgått opplæring, selv kan måle PT-INR hjemme. Deretter kan pasienten enten kontakte sin fastlege og informere om aktuell INR-verdi slik, at legen bestemmer den videre Marevandoseringen (egenmåling), eller justere dosen selv ut fra den INR-verdien de måler (egenkontroll) (6, 8).

De fleste land i Europa har tilbud om egenmåling og egenkontroll av antikoagulasjonsbehandling til de pasientene som ønsker dette, og pasienten får da refundert utgiftene til egenmålingsinstrument og teststrimler. I Norge er det ikke et offentlig tilbud til pasienter om egenmåling eller egenkontroll og det er opp til hvert enkelt helseforetak om pasientene får tilbud om opplæring i egenkontroll, samt refusjon for utgifter til egenmålingsapparat og teststrimler (8, 10)

I Helse Nord (Universitetssykehuset Nord-Norge, UNN, og Nordlandssykehuset, NLSH) har en siden 2011 lært opp 450 pasienter til å drive egenkontroll (11). Opplæringsprogrammet som benyttes står i samsvar med internasjonale retningslinjer og strekker seg over 21 uker der pasientene gradvis lærer seg å måle PT-INR og dosere Marevan.

Det er utført mange studier som sammenlikner egenmåling og/eller egenkontroll med konvensjonell behandling, og det er vist at kvaliteten på antikoagulasjonsbehandlingen, sett i form av tid der INR-verdier er innenfor terapeutisk område og antall komplikasjoner, er like god eller bedre ved egenmåling og egenkontroll sammenliknet med konvensjonell behandling (5-7, 10, 12-21). I Norge er den første studien som gjør tilsvarende analyse nylig publisert (22). Artikkelen er basert på en masteroppgave (8) utført i Bergen og omfatter 24 pasienter. Her ble det ikke funnet signifikant bedring i tid i terapeutisk område (TTR) ved egenkontroll, men det var signifikant lavere andel INR-ekstremverdier og signifikant mindre variasjon (SD) for TTR.

I denne oppgaven er hensikten å sammenlikne kvaliteten på konvensjonell Marevanbehandling med kvaliteten på behandlingen ved egenkontroll hos 56 pasienter under opplæring ved UNN, Helse Nord.

Da det tidligere er utført få internasjonale, og ingen norske studier som undersøker effekten av opplæring i egenkontroll hos subgrupper av pasienter, er dette også vektlagt i denne oppgaven. Dette kan bidra til å finne ut hvilke pasientgrupper som har best utbytte av opplæring i egenkontroll.

2. Bakgrunn/teori

2.1 Hemostase

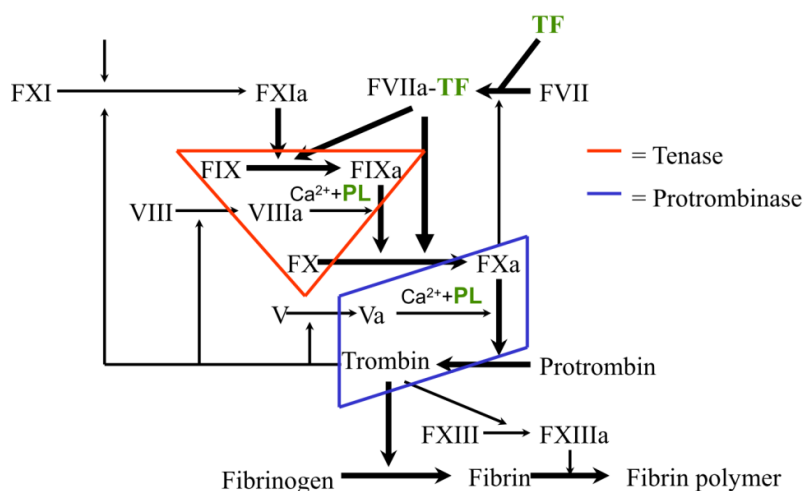
Normal hemostase er konsekvensen av en velregulert prosess som opprettholder blodet flytende og fri for koagler i et normalt kar, samt stanser blødning ved karveggs-kade ved å indusere en rask og lokalisert plugg (23).

Hemostasen kan deles inn i tre trinn (8). Primær hemostase er dannelsen av en blodplateplugg via blodplatenes adhesjon til skadet karvegg, deres aktivering med påfølgende strukturendring og sekresjon, og deres aggresjon til hverandre. I tillegg konstrigerer karet for å redusere blødningen og fremme platepluggdannelsen. Sekundær hemostase er aktiveringen av koagulasjonssystemet, en kaskadereaksjon som ender med dannelsen av fibrin som forsterker platepluggen. Fibrinolyse er nedbrytningen av fibrinet (23, 24).

2.1.1 Den sekundære hemostasen

Koagulasjonssystemet er en kompleks kaskadereaksjon (figur 1) der hovedaktørene er koagulasjonsfaktorene. Dette er proteiner som i hovedsak syntetiseres i leveren og sirkulerer i blodet som inaktive proenzym eller kofaktorer (24, 25).

Koagulasjonskaskaden initieres av vevsfaktor (tissue factor, TF) som normal ikke finnes på celler i kontakt med blodet, men er lokalisert subendotelialt og vil eksponeres i en skadet karvegg. Ved kontakt med blod setter vevsfaktor i gang en kjedereaksjon av proenzym-enzym reaksjoner. Det hele ender med aktiveringen av trombin som omgjør løselig fibrinogen til uløselig fibrin; klebrige tråder i et tredimensjonelt nettverk som forsterker platepluggen (8, 23, 24).



Figur 1. Skjematisk oversikt over koagulasjonssystemet. En aktivert koagulasjonsfaktor betegnes ved at det tilføyes en "a" etter navnet. TF = Tissue factor/vevsfaktor. PL = Fosfolipider. Protrombin/trombin = Koagulasjonsfaktor II/IIa. (26) (figuren vises med tillatelse fra forfatter).

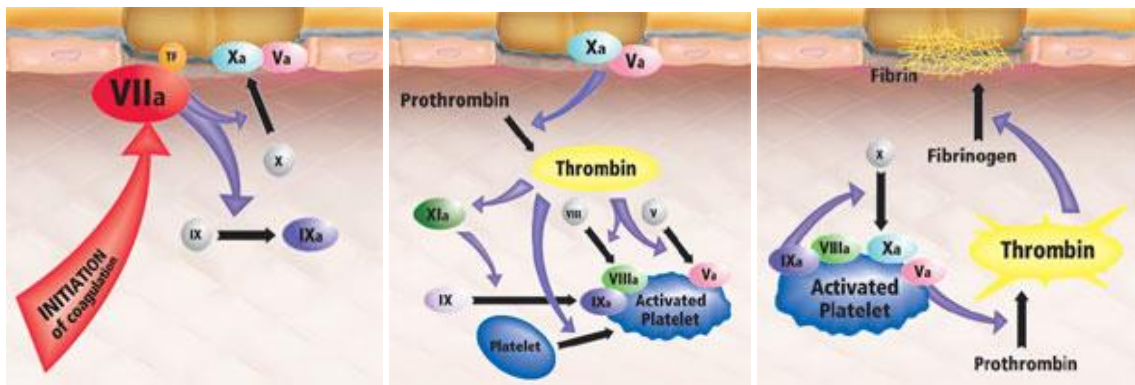
Koagulasjonssystemet kan deles inn i et ytre og et indre system. Det ytre koagulasjonssystemet aktiveres av vevsfaktor (TF) som nevnt, og ender med dannelsen av små mengder trombin (faktor IIa), ikke nok for tilstrekkelig fibrinproduksjon. Det indre koagulasjonssystemet sørger imidlertid for en amplifikasjon av trombinsyntesen ved at trombin selv aktiverer flere koagulasjonsfaktorer som akselererer trombinsyntesen (figur 1). Faktor X, V og II (protrombin) er felles i begge reaksjonsveiene (23-25).

Blodplatene er viktig i den primære hemostasen for dannelsen av en plateplugg. De har imidlertid viktige funksjoner også i den sekundære hemostasen. Når blodplatene aktiveres i den primære hemostasen øker uttrykket av fosfolipider på blodplateoverflaten. I tillegg utskiller blodplatene granula med stoffer som fremmer koagulasjonsprosessen, blant annet koagulasjonsfaktorene V og VIII, ADP som fremmer plateaggregering og amplifiserer plateaktiveringen, karkonstrigerende serotonin, og Ca^{2+} (23, 24).

Kalsiumionene binder til fosfolipidene på blodplateoverflaten, og via kalsiumbroer kan koagulasjonsfaktorer festes til platepluggens overflate å bidra i koagulasjonskaskaden slik at resultatet blir en fibrinforsterket plateplugg eller et hemostatisk koagel (24, 25).

Dette kan illustreres med en cellebasert modell (figur 2a-2c). TF eksponeres i en skadd karvegg og initierer koagulasjonskaskaden ved å binde faktor VIIa (figur 2a). Sammen aktiverer de faktor IX og faktor X. Faktor Xa kan aktivere små mengder av sin kofaktor faktor V som sirkulerer i blodet, og sammen aktiverer de faktor II (protrombin) (figur 2b) slik at det produseres små mengder trombin (faktor IIa) på overflaten av cellen som eksponerer TF. Når blodplatene adherer til skadestedet og aktiveres, amplifiserer trombin sin egen syntese ved å binde- og aktivere flere koagulasjonsfaktorer tilknyttet blodplateoverflaten (figur 2b og 2c). Dette gjelder faktor XI som selv aktiverer faktor IX, faktor VIII som fungerer som kofaktor for faktor IXa i aktiveringen av FX, og faktor V som fungerer som kofaktor for faktor Xa i aktiveringen av protrombin til trombin. Fosfolipidene og kalsium er essensiell for enzymreaksjonene da de holder de aktuelle faktorer sammen i komplekser (figur 1) på blodplateoverflaten (23-26).

Koagulasjonsfaktor II (trombin), VII, IX og X er avhengig av karboksylgrupper for å kunne binde Ca^{2+} . For syntesen av disse karboksylgruppene kreves vitamin K og uten dette vitaminet blir disse fire koagulasjonsfaktorene ufunksjonelle (23).



Figur 2a, 2b og 2c. Cellebasert modell for hemostase. Detaljert beskrivelse finnes i teksten. (26) (figuren vises med tillatelse fra forfatteren).

Det er viktig at koagulasjonsprosessene er nøye tilpasset skadens omfang. Det er imidlertid flere tilstander som kan forstyrre den normale hemostasen og gjøre at det lettere kan oppstå trombose eller blødning.

Dersom blodkoaguleringen er «for god» kan det danne seg en hemostatisk plugg i et kar uten karskade eller en fullstendig karokklusjon ved en relativt liten karskade. Dette kalles trombose (23). Økt trombosetendens kan være arvelig eller ervervet og kan skyldes blant annet økning i antall blodplater (essensiell trombocytose) eller koagulasjonsfaktorer, mangel på koagulasjonshemmere (antitrombin-mangel, APC-resistens, protein C/S mangel), økt mengde østrogen (graviditet, p-piller, østrogentilskudd), eksponering av vevsfaktor i blod (malignitet, infeksjoner), endotelcelleskade (kirurgi, beinbrudd, brannskader, ruptur av atherosklerotiske plakk, hjerteinfarkt, vaskulitt), mekanisk hjerteklaff, og endret- eller dårlig blodstrøm (immobilisering, kirurgi, fedme, graviditet, aneurismer, atrieflimmer, hjerteinfarkt, hjertesvikt) (8, 23, 25).

Dersom blodkoaguleringen er dårlig kan det oppstå blødning. Denne kan være vanskeligere å stanse enn normalt. Årsaker til økt blødningstendens kan være nedsatt antall- eller defekt funksjon av blodplater eller en eller flere koagulasjonsfaktorer. Tilstandene kan være arvelige eller ervervede. Ervervet faktormangel kan skyldes for eksempel leversvikt eller vitamin K-mangel (kosthold, medikamenter) (8, 25).

2.2 Tromboser og antitrombotisk behandling

Trombose kan oppstå i både arterier, vener og hjerte og de kan forebygges ved bruk av medikamenter som hemmer koagulasjonssystemet eller medikamenter som hemmer plateaktivering (23).

De arterielle trombene oppstår typisk sekundært til ruptur av et atherosklerotisk plakk der tissue factor (TF) blir eksponert for blodet (24). Dette kan resultere i blant annet hjerteinfarkt og

hjerneinfarkt. De arterielle trombene består typisk av blodplater, fibrin, røde blodceller og leukocytter, men fordi blodplatene dominerer ved dannelsen av arterielle tromber, forebygges de i hovedsak med medikamenter som hemmer blodplatenes funksjon, kalt platehemmere (acetylsalisylsyre, dipyridamol, tiklopidin, klopidogrel, prasugrel, ticagrelor, GP IIb/IIIa antagonister) (23, 27).

Venøse tromber er en samlebetegnelse på dyp venetrombose (DVT) og lungeemboli (27). Dyp venetrombose oppstår typisk i vener i underekstremitetene som følge av dårlig blodgjennomstrømming, ofte kombinert med økt trombosetendens i blodet av andre årsaker. DVT kan embolisere til lungene og føre til akutt død eller kronisk lungeembolisyndrom.

Fordi venene er et lavtrykkssystem, inneholder de venøse trombene i hovedsak røde blodceller og fibrin, og kalles derfor «røde tromber». Fordi disse trombene i større grad er et resultat av koagulasjonskaskaden, og i mindre grad blodplatene, forbygges de i hovedsak med medikamenter som hemmer koagulasjonssystemet, kalt antikoagulantia (vitamin K-antagonister, hepariner, NOAK) (23, 27).

Tromber kan også oppstå i hjertekamrene. Årsaken kan være unormal kontraksjon av myokard som gir endret blodstrøm som fremmer trombedannelse (23). Dette er tilfelle ved atrieflimmer der blod blir stående tilnærmet stille i venstre atriums aurikkel under flimring (28), og etter hjerteinfarkt ved dannelse av et aneurisme på hjerteveggen eller ved hypo-/akinesi av affisert ventrikkelvegg (29). Sistnevnte kan også være en følge av kardiomyopati (23). Også mekaniske hjerteklaffer disponerer for trombose da deres overflate aktiverer koagulasjonssystemet (23, 30).

Tromber dannet i hjertet er spesielt farlig da det kan løsne fra hjerteveggen og embolisere til hjerne og nyrer (23). De forebygges i hovedsak med medikamenter som hemmer koagulasjonssystemet (27).

2.2.1 Antikoagulasjonsbehandling

2.2.1.1 Vitamin K-antagonisters virkningsmekanisme og indikasjoner

Hovedmålet med antikoagulasjonsbehandling er å minske risikoen for trombose og samtidig unngå blødning (31).

Vitamin K-antagonister utøver sin effekt ved inhibering av vitamin K's aktiverende enzym, Vitamin K epoksidreduktase. Dette hindrer karboksyleringen av de K-vitaminavhengige koagulasjonsfaktorene II (trombin), VII, IV og X slik at konsentrasjonen av normale koagulasjonsfaktorer reduseres og evnen blodet har til å koagulere blir dårligere. Vitamin K-antagonister hemmer på samme måten også karboksyleringen av de antikoagulerende faktorene Protein S og Protein C, men ved oppnådd behandlingseffekt er ikke dette nok til å utlikne den antikoagulerende effekten (24, 32).

Pasienter med første gangs venetrombose og/eller lungeemboli og pasienter som skal elektrokonvertere atrieflimmer/-flutter, får gjerne antikoagulasjonsbehandling med vitamin K-antagonist i en kort periode på 3-6 måneder. Ved gjentatte venetromboser og/eller lungeemboli, hjerteklaff- og karproteser, og kronisk atrieflimmer, får pasientene antikoagulasjonsbehandling over lengre perioder, oftest livet ut (3, 8).

Antikoagulasjonsbehandling som er godt regulert kan forhindre at halvparten av de som har atrieflimmer eller hjerteklaffprotese får hjerneslag. Samtidig er det lav risiko for blødning (5, 6).

2.2.1.2 Warfarin

Vitamin K-antagonister tilhører en legemiddelgruppe kalt kumariner. Det finnes ulike typer kumariner, men warfarin er den mest brukte (6), og den eneste som er godkjent i Norge, da med produktnavnet Marevan (27).

Marevan kom på markedet i Norge i 1962 og har siden da og fram til slutten av 2010-årene vært den eneste orale antikoagulasjonshemmeren og dermed et uunnværlig antitrombotisk legemiddel (33).

Marevan absorberes raskt og fullstendig etter per oral administrasjon. I blodet er 97-99% bundet til proteiner, hovedsakelig albumin og det er den fri fraksjonen på 1-3% som er farmakologisk aktiv. Fordi Marevan ikke hemmer koagulasjonsfaktorene direkte, men hemmer deres syntese, inntreffer ikke effekten før kroppen har kvittet seg med allerede fungerende koagulasjonsfaktorer. Tid til effekt avhenger derfor av koagulasjonsfaktorenes halveringstid som er fra 5 timer til 3 døgn og det vil ta 4-8 dager før full effekt nås. På grunn av dette, samt at Marevan også hemmer de antikoagulerende proteinene C- og S som har kort halveringstid og kan gi Marevan en protrombotisk effekt i starten, må oppstart av Marevanbehandling skje parallelt med injeksjoner av lav-molekylære hepariner med umiddelbar antikoagulerende effekt i minst 5 dager dersom rask effekt trengs (3, 24, 27, 32).

Eliminasjon skjer via metabolisme i lever (av enzymene CYP 2C9, CYP 1A og CYP 3A4) og ekskresjon i nyre. Halveringstiden er variabel grunnet polymorfisme i det metaboliserende leverenzymet CYP 2C9, men omtrent 40 timer. Ved seponering kan effekten vare i inntil ti dager (3, 27).

Det terapeutiske område for warfarin er smalt der for stor dosering (INR > 4,5) øker risikoen for alvorlig blødning, og for liten dosering (INR < 2) øker risikoen for tromboembolisk hendelse (5, 6, 12). Behandlingen med vitamin K-antagonister innebærer derfor en fin balanse mellom to potensielt fatale komplikasjoner.

I 2014 var det antitrombotiske legemidler som hadde flest dødelige bivirkninger og komplikasjoner (54% av 154 meldte dødsfall). Warfarin var ansvarlig for de fleste av disse med 33 meldte dødsfall (34).

Hva påvirker behandlingen?

Behandling med vitamin K-antagonister er utfordrende da det kan være stor variasjon i virkning, og dermed også dosering for oppnåelse av terapeutisk nivå, både hos samme pasient over tid (intraindividuell) og mellom ulike pasienter (interindividuell) (6).

Variasjonen skyldes at flere faktorer påvirker virkningen av vitamin K-antagonister og INR-nivå. Genetiske forskjeller finnes både i målenzym (vitamin K epoksidreductase) og i metaboliserende leverenzym (CYP 2C9) (27). Av miljøfaktorer er fysisk aktivitet, alkohol og kosthold av stor betydning. Mange matvarer, spesielt grønne grønnsaker, inneholder vitamin K som motvirker effekten av warfarin. Et stabilt inntak av slike matvarer er derfor viktig (32, 35). Også klima er en miljøfaktor av betydning, og sydenferie med varmt klima, endret kosthold og mer alkohol gir ofte økning i INR-verdien (36). Sykdom med nedsatt inntak og/eller opptak av vitamin K (kvalme, oppkast, diaré, lever- og gallesykdom) kan gi økt INR (3). Det samme kan hyperthyreose og feber med økt metabolisme av koagulasjonsfaktorer, samt leversykdom med syntesesvikt av koagulasjonsfaktorer. Mange andre legemidler, både reseptbelagte og reseptfrie, samt noen kosttilskudd, interagerer også med warfarin eller vitamin K. Både oppstart av nye legemidler, samt endret dosering- eller seponering av allerede foreskrevne legemidler, kan derfor gi endringer i INR. Det er også viktig å huske at legemidler som virker på andre trinn i hemostasen kan gi økt blødningstendens uten å påvirke INR (32, 35). Alder, kroppsmasseindeks og kjønn har også betydning for doseringen (8).

2.2.1.3 Protrombintid – International Normalised Ratio

Fordi vitamin K-antagonister har et smalt terapeutisk område, har potensielt dødelige bivirkninger, og fordi virkningen påvirkes av så mange faktorer som gir variasjoner i dosebehovet hos samme pasient over tid, og mellom ulike pasienter, kreves det regelmessig monitorering av behandlingen.

Dette gjøres ved måling av PT-INR og målet er å holde tiden INR er i terapeutisk område så høy som mulig da dette reduserer risikoen for alvorlige komplikasjoner (trombose ved for lav dose, blødning ved for høy dose) (8).

Protrombintid (PT) måler koagulasjonstiden i sekunder etter tilsetning av et reagens, bestående av vevstromboplastin (inneholder vevsfaktor og fosfolipider) og kalsium, til citrert plasma. PT er følsom for tre av de fire vitamin-K avhengige koagulasjonsfaktorene (II, VII og X). Disse inngår i det ytre

koagulasjonssystemet og felles reaksjonsvei. Effekten rapporteres som en ratio mellom pasientens PT og PT målt i et normalplasma (21, 35).

Det finnes ulike tromboplastiner og da disse har ulik sensitivitet til warfarinpåvirket plasma standardiseres det aktuelle tromboplastinet mot WHO's referansetromboplastin. Dette gjøres ved å opphøye PT-ratioen med ISI (International Sensitivity Index) som angir sensitiviteten til tromboplastinet som benyttes. Ved slik standardisering kalles ratio mellom pasientens PT og PT målt i et normalplasma for INR (International Normalized Ratio). Laboratorietesten kalles PT-INR (21, 35).

$$INR = \left(\frac{PT \text{ pasient}}{PT \text{ normal}} \right)^{ISI}$$

INR 1,0 indikerer at koagulasjonstiden til pasienten er den samme som for normalplasma, det vil si gjennomsnittsverdien for friske personer. Ved INR-verdi 2,0 er koagulasjonstiden dobbelt så lang. (21, 35).

Det finnes to forskjellige analyseprinsipper for analysering av PT-INR. Forskjellen ligger i type reagens som brukes og dette gjør metodene følsomme for litt ulike faktorer i blodet. Quick-metoden er følsom for variasjoner i faktor II (protrombin), V, VII, X, og fibrinogen, mens Owren-metoden bare er følsom for faktor II, VII og X og er derfor spesifikk for den antikoagulerende effekten til vitamin K-antagonister. Sykehusmetodene i Norden er basert på Owren-metoden, mens sykehusmetoder i de fleste andre land og de fleste småinstrumenter, vesentlig er basert på Quick-metoden. Justeringen for metodens ISI-verdi minimaliserer forskjellene mellom de ulike metodene, men avvik forekommer, spesielt i høyt INR-område. Det anbefales derfor at INR hos én enkelt pasient måles med samme metode over tid (21).

2.2.1.4 Terapeutisk område

Det terapeutiske området er det INR-området der det i studier er funnet at risikoen for trombose reduseres tilstrekkelig, samtidig som risikoen for blødning er liten (8).

Avhengig av indikasjon for behandlingen finnes to ulike terapeutiske områder. INR 2,0-3,0 (målverdi $2,5 \pm 0,5$) gjelder ved venøs tromboembolisme, atrieflimmer og noen mekaniske hjerteklaffer (bileaflet), mens INR 2,5-3,5 (målverdi $3,0 \pm 0,5$) gjelder ved andre typer mekaniske hjerteklaffer og ved antikoagulasjonsbehandling etter hjerteinfarkt (21).

Avhengig av eventuelle tilleggsfaktorer velges det i enkelte tilfeller å avvike fra de vanlige intervallene (8).

Flere studier rapporterer om økt antall komplikasjoner i form av blødning og tromboemboliske hendelser når INR-verdien er utenfor terapeutisk område (31, 35, 37, 38).

En metaanalyse som inkluderte 19 studier (37), tilsvarende data fra totalt 80 713 pasienter behandlet med antikoagulantia, viste at INR-området 2-3 ga lavest risiko for komplikasjoner. Med dette som referanse var risikoen for blødning ved INR i området 3-5 lett økt (RR 2,7, $p < 0,01$), mens ved INR > 4,5-5 var risikoen for blødning betydelig økt (RR 21,8, $p < 0,01$). Ved INR < 2 reduseres effekten av antikoagulantia og da økte risikoen for tromboembolisk hendelse (RR 3,5, $p < 0,01$).

Det ble vist at det totalt var større risiko for komplikasjoner ved INR < 2 sammenliknet med INR i området 3-5. Ved INR < 1,5 er der tilnærmet ingen effekt av warfarin (35).

2.2.1.5 Hyppigheten av PT-INR-analysering

Det er vist at hyppig kontroll av INR fører til at tiden INR-verdiene er i det terapeutiske området øker (6, 14, 32, 39, 40), og at antall komplikasjoner reduseres (39, 41).

I Norge er det anbefalt at PT-INR måles hver 4. uke, men med kortere intervall ved svingende INR-verdi, endret warfarindosering, sykdom, endret livsstil, og oppstart-, seponering- eller endret dosering av andre medikamenter (8, 21). En antar at tid i terapeutisk INR-område ved måling hver 3.-4. uke bare er 50-60%. Ved ukentlige målinger øker imidlertid tid i terapeutisk område til 77-85%, og antall komplikasjoner reduseres (5, 10, 42). Hyppigere analysering enn hver 4.-7. dag har vist seg å ikke være hensiktsmessig (8, 14, 41).

2.3 Konvensjonell behandling i Norge og andre land

I Norge gjøres indikasjonsstilling og behandlingsstart av warfarin oftest på sykehus, mens den videre behandlingen og oppfølgingen gjøres i allmennpraksis (43). Etter en oppstartsfasen med nokså hyppig måling av PT-INR (hver dag til hver 3. dag) inntil et stabilt dose-responsforhold er nådd, kommer pasientene tradisjonelt for blodprøvetakning med påfølgende konsultasjon hos lege, hver 3.-4. uke (10, 21, 44). Ut fra aktuell INR-verdi opprettholdes- eller endres ukedosering for Marevan og tidspunkt for ny kontroll bestemmes. Pasienten får skriftlig og muntlig beskjed om dette (43). Bratland fant i sin studie fra 2006 (43) at gjennomsnittlig intervall mellom hver PT-INR-analyse hos 260 pasienter mellom år 2000 og 2004 var 5,6 uker. 57% av INR-verdiene som ble analysert i løpet av denne 5 års perioden var innenfor det terapeutiske området.

I mange andre europeiske land monitoreres behandlingen på samme måte som i Norge ved at pasientene oppsøker sin primærlege. I noen land som Danmark, Storbritannia, Nederland, Tyskland, Italia, Spania, Canada og USA har de i tillegg opprettet spesialiserte koagulasjonsklinikker der

pasienten får oppfølging (8, 14, 38). Formålet med dette er å effektivisere og standardisere antikoagulasjonsbehandlingen, og studier har vist at det fører til en reduksjon i antall komplikasjoner som tromboembolisme og blødning (17, 20, 32), økt tid i terapeutisk område (17, 32, 38), og redusert bruk av medisinske ressurser, resulterende i en mer kostnadseffektiv behandling (17).

2.4 Egenmåling og egenkontroll

Det er altså vist fordeler av hyppig måling av PT-INR med tanke på økt tid i terapeutisk område og redusert antall komplikasjoner. Ukentlige målinger er imidlertid ressurskrevende da det har fysiske, psykiske, sosiale og økonomiske konsekvenser for både pasient og helsesystem (10, 20).

Introduksjonen av små håndholdte analyseinstrumenter for måling av PT-INR (point-of-care-instrument) tillater at pasienten, etter å ha gjennomgått opplæring, selv kan måle PT-INR hjemme (6, 8). Deretter kan disse pasientene enten kontakte sin fastlege og informere om aktuell INR-verdi slik at legen bestemmer den videre marevadoseringen (egenmåling), eller de kan justere dosen selv ut fra den INR-verdien de måler (egenkontroll). Egenmåling og egenkontroll av Marevanbehandling er derfor alternativer til konvensjonell behandling hos fastlege.

2.4.1 Fordeler med egenmåling og egenkontroll

Det er gjort mange studier som sammenlikner egenmåling og egenkontroll med konvensjonell behandling og det er vist flere fordeler med egenmåling og egenkontroll.

For det første er det vist at kvaliteten på antikoagulasjonsbehandlingen, sett i form av tid i terapeutisk område og antall komplikasjoner, er like god eller bedre ved egenmåling og egenkontroll sammenliknet med konvensjonell behandling i allmennpraksis og ved spesialiserte antikoagulasjonsklinikker (5-7, 10, 12-21).

For det andre er det funnet at pasienter som lærer seg å drive egenmåling eller egenkontroll kan bedre livskvaliteten sammenliknet med konvensjonell behandling i allmennpraksis og ved antikoagulasjonsklinikker (8, 15, 17, 20, 21, 31). Pasienten trenger ikke bruke tid og penger på å månedlig måtte reise til legekantoret, sitte på venterommet, måle PT-INR på laboratoriet og ha konsultasjon hos lege (10). Arbeidstid går ikke tapt, motivasjonen blir større og pasientene får en økt følelse av uavhengighet (8, 17, 20, 40). På reiser og ferier der INR-verdien har lett for å endre seg, kan bekymring ovenfor dette reduseres ved at pasienten enkelt kan øke hyppigheten på PT-INR-analyseringen og bruke samme måleinstrument som hjemme (31). Med hovedansvaret for sin egen behandling får pasientene som driver egenkontroll også en mer detaljert kunnskap om antikoagulasjonsbehandlingen og en mye bedre innsikt i hvordan kosthold, alkohol, infeksjoner og

eventuelle andre legemidler eller kosttilskudd påvirker INR-verdien (15, 20, 40). Dette skaper trygghet og gir mestringsfølelse (8).

For det tredje har flere studier fra andre land vist at egenmåling og egenkontroll er mer kostnadseffektivt for samfunnet enn konvensjonell behandling i allmennpraksis og ved spesialiserte antikoagulasjonsklinikker (6-8, 10, 17, 19, 21, 45). Egenmåling og egenkontroll er dyrere i oppstartsfasen grunnet utgifter til analyseinstrument og opplæring, men etter hvert spares penger, i hovedsak grunnet færre komplikasjoner (blødninger, tromboemboliske hendelser og dødsfall) som medfører redusert antall sykehusinnleggelses og legebesøk (8, 10, 11, 17, 19, 45). At pasienten ikke trenger å forlate sitt arbeid, reise til legekantoret eller belaste laboratorium gir også økonomisk fordel (8, 10, 11).

En britisk artikkel fra 2014 (19) beregnet at dersom 10% av briter behandlet med warfarin driver egenmåling eller egenkontroll i 10 år, så spares 112 millioner pund, tilsvarende 1,3 milliarder norske kroner. Økonomiske analyser bør imidlertid gjøres i hvert enkelt land siden kostnader ved konvensjonell behandling vil variere i ulike land (10, 17).

En nylig publisert artikkel i det norske tidsskriftet Bioingeniøren (11) skriver at den årlige samfunnsøkonomiske gevinsten for hver person som driver egenkontroll er beregnet å være mellom sju og åtte tusen kroner.

En belgisk studie fra 2012 (46) konkluderte med at egenkontroll burde foretrekkes fremfor egenmåling da egenkontroll har større økonomiske fordeler. Ansell et al. (17) skriver at egenkontroll er den mest kostnadseffektive metoden for monitorering av pasienter på oral antikoagulasjonsbehandling.

2.4.2 Egenmåling og egenkontroll i Norge og Europa

De fleste land i Europa har tilbud om egenkontroll av antikoagulasjonsbehandling til de pasientene som ønsker dette. Pasienten får da refundert utgiftene til egenmålingsinstrument og teststrimler (10). I noen land er behandlingsmodellen spesielt utbredt, for eksempel i Tyskland der over 100 000 pasienter driver egenmåling eller egenkontroll (17).

I Norge har det ikke vært et offentlig tilbud til pasienter om verken egenmåling eller egenkontroll, og pasientene har heller ikke fått dekket utstyr til å analysere PT-INR selv (8). Egenmålingsinstrumentet koster cirka 6000 kroner og teststrimler koster omtrent 40-60 kroner per stykk. Til sammen utgjør dette omtrent 3000 kroner per år (21).

Søknad om refusjon av egenmålingsinstrument til Helse- og omsorgsdepartementet i 2007 ble avslått med begrunnelsen at et egenmålingsinstrument er å betrakte som et behandlingshjelpemiddel. Det

er derfor opp til hvert enkelt helseforetak om pasientene får tilbud opp opplæring i egenkontroll, samt refusjon for utgifter til egenmålingsapparat og teststrimler (10).

I Norge er det Helse Nord som har kommet lengst med å gi pasientene tilbud om egenkontroll (11). I 2011 startet medisinsk klinikk ved Helse Nord et samarbeidsprosjekt med Norsk kvalitetssikring for Laboratorievirksomhet (NOKLUS) der det ble bevilget penger til å dekke kostnader for opplæring og egenmålingsutstyr til 200 pasienter i Helse Nord (100 pasienter ved UNN Tromsø, og 100 pasienter ved Nordlandssykehuset Bodø). Prosjektet ble videreført de påfølgende årene med årlig bevilgning til opplæring og utstyr for 50 pasienter tilknyttet UNN Tromsø. Interessen for kurset har vært stor, resulterende i ventelister, og det forventes på sikt å være behov for opplæring av 40-60 pasienter per år ved UNN Tromsø (10).

I 2014 har tilsammen 450 pasienter i Helse Nord fått opplæring i egenkontroll av warfarin (11). Det jobbes i dag med å få etablert en refusjonsordning og et opplæringstilbud som vil bli likt for hele landet (10).

2.5 Point-of-care instrumenter – CoaguChek XS

Point-of-care instrumentene er små håndholdte instrumenter som er brukervennlige og godt egnet for egenmåling av PT-INR. Det finnes flere typer slike instrumenter, det mest brukte kalles CoaguChek XS (Roche Diagnostics, Sveits) og baseres på Quick-metoden (8).

Instrumentet krever at en dråpe kapillært blod fra et fingerstikk legges på en teststrimmel og føres inn i apparatet. Teststrimmelen inneholder et reagens bestående av tromboplastin og peptidsubstratet electrocyme TH. Når blod kommer i kontakt med tromboplastinet aktiveres koagulasjonen. Trombinet som dannes vil så dele electrocyme TH slik at det genereres et elektrokjemisk signal. Tiden til signalet oppstår konverteres til INR (8, 47), og svaret fremkommer på apparatet i løpet av ett minutt (21, 47).

Måleområdet til CoaguChek XS er INR 0,8-8,0 (8), og studier har vist at CoaguChek XS samsvarer godt med sykehusinstrumenter ved INR mellom 2,0 og 3,5 (5, 6, 8, 17, 47, 48). Ved INR-verdier over 3,5 ses et økende avvik (48).

Til tross for den gode korrelasjonen, så er metodene ulike og forskjeller kan forekomme (48). Da disse forskjellene kan ha klinisk betydning anbefales det at pasientene monitorerer INR med en og samme metode hver gang (49). Pasientene som driver egenkontroll har mulighet til nettopp dette uansett hvor de befinner seg, og da unngås variasjoner som kan oppstå når ulike instrument blir brukt ved analysering. Dette er derfor en fordel med egenkontroll (8).

Med tanke på analysekvalitetene nøyaktighet og presisjon har CoaguChek XS vist gode resultater (6-8, 14, 15, 17, 49) og instrumentet er vurdert å være godt egnet for å analysere PT-INR ved egenmåling og egenkontroll (8, 17, 50).

2.6 Pasientopplæring

Siden warfarin har et smalt terapeutisk område og der tid utenfor dette område øker risikoen for komplikasjoner som tromboembolisme og alvorlig blødning (15, 16, 31, 32, 38), er det viktig at pasienter forstår viktigheten av å monitorere behandlingen og å opprettholde stabilitet i ytre faktorer som kan påvirke effekten av warfarin.

Mange av årsakene til variasjoner i INR-verdi er relatert til pasientens forståelse av behandlingen, spesielt i forhold til kosthold, compliance og interaksjoner med kosttilskudd og andre legemidler (51). Ikke alle leger og farmasøyter gir adekvat informasjon om antikoagulasjonsbehandlingen, og der informasjon blir gitt blir det ofte glemt eller dårlig forstått av pasientene (42). Det er vist at det er en generell mangel på kunnskap om antikoagulasjonsbehandling og hva som påvirker behandlingen blant pasienter som bruker vitamin K-antagonister. Denne mangelen har en negativ innvirkning på behandlingen som kan være alvorlig (8, 51). Smith et al. (51) fant i sin studie av 100 pasienter behandlet med warfarin, at bare 68% av pasientene visste at kostholdsendringer hadde betydning for effekten av warfarin og at i underkant av halvparten visste at kosttilskudd hadde betydning.

I behandlingen av diabetes har egenmåling og egenkontroll kombinert med strukturerte opplærings- og behandlingsprogram for pasientene resultert i store forbedringer i pasientenes compliance, medisinske effekter og livskvalitet (31), og er nå en essensiell del av diabetesbehandlingen (17). Liknende opplegg er gunstig også for pasienter som behandles med vitamin K-antagonister (31), og opplæring av disse pasientene i egenmåling og egenkontroll er funnet å gi økt kunnskap om, og en mer positiv holdning til antikoagulasjonsbehandlingen (8). Det er sannsynlig at dette vil påvirke kvaliteten på antikoagulasjonsbehandlingen positivt i form av økt tid i terapeutisk område og redusert antall komplikasjoner.

Opplæringsprogrammet bør være strukturert der pasientene lærer om antikoagulasjon generelt, hvilke ytre faktorer som kan påvirke effekten av vitamin K-antagonist, hvordan komplikasjoner som tromboembolisme og blødning kan forhindres, doseringsprinsipper, og praktisk om bruken av point-of-care instrumentet for egenmåling av PT-NR (31).

2.7 Hvor mange blir behandlet med orale antikoagulasjonsmedikamenter?

Fram til og med 2012 var det en økning i antall pasienter som brukte warfarin i Norge, og hele 94 790 pasienter ble registrert som brukere av warfarin i 2012, tilsvarende 1,9% av befolkningen (Tabell 1) (9, 52). Fra 2004 hadde det da vært en økning på 30% noe som tilsvarer 22 000 pasienter. Årsaken til dette var særlig en økning i antall som fikk behandling ved atrieflimmer (13, 18, 43), men også økt sikkerhet i behandlingen (6), populasjonens økende alder (7, 14), samt at bedre behandling av tromboser har gitt flere overlevende, med resultat at flere trenger antikoagulasjonsbehandling i etterkant (8).

I 2013 og 2014 var det en nedgang i antall pasienter som brukte warfarin på henholdsvis 7,9% og 11,7%. Dette til tross for en sterk økning ($\approx 21\%$) i antall pasienter som brukte antikoagulantia. Årsaken er den økte bruken av «Non-vitamin K-antagonister» (NOAK). Fra 2012 til 2013 økte antall pasienter som brukte NOAK fra 5 769 til 29 562, noe som tilsvarte 412,4%. Økningen fortsatte også 2014 til 44 789 pasienter (51,1%) (tabell 1).

Av de 77 750 pasienter som ble registrert som brukere av warfarin i 2014 er omtrent halvparten langtidsbrukere (10)

Tabell 1. Antall pasienter og årlig økning (%) i antall pasienter som behandles med warfarin, "Non-vitamin K-antagonister» (NOAK), og orale antikoagulantia totalt, i Norge og Nord-Norge fra 2004 til 2014. Tallene er hentet fra Reseptregisteret 2015 (9).

År	Antall pasienter som behandles med warfarin (årlig økning %)		Antall pasienter som behandles med NOAK (årlig økning %)		Antall pasienter som behandles med orale antikoagulantia (årlig økning %)
	I Norge	I Nord-Norge	Norge	Nord-Norge	Norge
2004	72 855	6 465	-	-	72 855
2005	76 036 (4,4)	6 901 (6,7)	-	-	76 036 (4,4)
2006	79 157 (4,1)	7 408 (7,4)	-	-	79 157 (4,1)
2007	82 071 (3,7)	7 720 (4,2)	-	-	82 071 (3,7)
2008	84 244 (2,7)	8 080 (4,7)	< 5	-	84244 (2,7)
2009	86 423 (2,6)	8 240 (2,0)	54 (980,0)	< 10	86 477 (2,7)
2010	88 729 (2,7)	8 530 (3,5)	378 (600,0)	14 (40,0)	89 107 (3,0)
2011	92 220 (3,9)	8 752 (2,6)	2 066 (446,6)	85 (507,1)	94 286 (5,8)
2012	94 790 (2,8)	9 159 (4,7)	5 769 (179,2)	268 (215,3)	100 559 (6,7)
2013	88 066 (-7,9)	9 004 (-1,7)	29 562 (412,4)	2009 (649,6)	117 628 (17,0)
2014	77 750 (-11,7)	8 216 (-8,8)	44 789 (51,5)	3421 (70,3)	122539 (4,2)

2.8 Non-vitamin K-antagonister (NOAK)

De senere år er det kommet tre nye orale antikoagulasjonsmedikamenter på markedet. Rivaroxaban (Xarelto®) og Apixaban (Eliquis®) er direkte faktor Xa hemmere, mens Dabigatran (Pradaxa®) er en direkte trombin hemmer (53).

Det er flere fordeler med NOAK sammenliknet med Marevan. For det første har de en umiddelbar effekt da de hemmer koagulasjonsfaktorene direkte og når maks plasmakonsentrasjon raskt (3, 25). Det er derfor ikke nødvendig med parallellbehandling med hepariner de første dagene for å sikre tilstrekkelig antikoagulasjon dersom rask effekt trengs (53). For det andre interagerer de med færre andre legemidler enn Marevan, påvirkes ikke av mat og drikke, og er ikke utsatt for genetisk polymorfisme. Dette gir NOAK en god og forutsigbar antikoagulant effekt der alle pasienter kan følge samme doseringsregime og der rutinemessig monitorering ikke er nødvendig (25, 27, 54).

Brukt på rett indikasjon har de nye medikamentene i omfattende kliniske utprøvinger vist like god effekt og sikkerhet som warfarin (54).

Legemiddelverkets bivirkningsrapport fra 2014 (34) viste imidlertid at NOAK var ansvarlig for nesten like mange dødsfall som warfarin (30 versus 33), til tross for langt færre brukere (tabell 1). En mulig forklaring kan imidlertid være hyppigere rapportering om bivirkninger av NOAK sammenliknet med Marevan siden det er relativt nye legemidler og er oppført på en felles europeisk overvåkningsliste (55).

Oversikt over farmakodynamiske- og farmakokinetiske egenskaper for orale antikoagulantia er oppsummert i tabell 2, mens tabell 3 viser en oversikt over hvilke indikasjoner de ulike medikamentene er godkjente for.

Selv om rutinemessig monitorering av NOAK ikke er nødvendig, så kan monitorering av antikoagulasjonsbehandling ha fordeler. Det gir legen mulighet til å vurdere pasientens compliance, nyttig blant annet før elektrokonvertering av atrieflimmer. I tillegg viser det nivå av antikoagulasjon i pasientens blod, nyttig blant annet før akutt kirurgi, ved alvorlig traume, eller ved mistanke om overdosering eller legemiddelinteraksjon (54).

Ulempen med NOAK er at nesten alle norske sykehus foreløpig mangler en laboratorieanalyse som med sikkerhet kan måle effekten av NOAK. PT-INR er kun standardisert for å måle effekten av antikoagulasjonsbehandlingen med warfarin. For dabigatran kan en grovt påvise høy plasmakonsentrasjon og mulig overdosering med INR vurdert sammen med APTT. For rivaroxaban og apixaban er påvirkningen av INR og APTT av usikker nytte (54).

Det finnes også andre ulemper med NOAK. Deres korte halveringstid kan få store konsekvenser dersom pasienten glemmer en tablett. Antikoagulasjonseffekten faller da raskt, i motsetning til med Marevan der dette tar flere dager.

I tillegg er NOAK kontraindisert eller skal brukes med forsiktighet ved nedsatt nyrefunksjon da dette kan gi akkumulering av legemiddel og økt blødningsfare (54). For Marevan er ikke kronisk- eller akutt nedsatt nyrefunksjon noen kontraindikasjon da en enkelt kan monitorere graden av antikoagulasjon i blodet ved måling av PT-INR, og deretter justere dosen ut fra den aktuelle verdien (3).

Sist men ikke minst mangler det foreløpig antidot mot NOAK som kan motvirke effekten av dem ved overdosering eller alvorlig blødning (54).

Tabell 2. Farmakodynamiske- og farmakokinetiske egenskaper for orale antikoagulantia. C_{max} = Maksimal plasmakonsentrasjon. (3, 27, 53, 54).

	WARFARIN	RIVAROXABAN	APIXABAN	DABIGATRAN
PRODUKTNAVN	Marevan®	Xarelto®	Eliquis®	Pradaxa®
VIRKNING	Vitamin K-antagonist	Direkte faktor Xa-hemmer	Direkte faktor Xa-hemmer	Direkte trombin-hemmer.
TID TIL EFFEKT	4-5 dager	2-4 timer til C_{max}	3-4 timer til C_{max}	½ -2 timer til C_{max}
HALVERINGSTID	≈ 40 timer	7-11 timer	12-17 timer	12-17 timer
DOSERING	1 gang per dag	1-2 gang per dag	2 gang per dag	2 gang per dag
ELIMINASJON	90-100 % metabolisme (CYP2C9, CYP3A4)	1/3 direkte renalt 2/3 metabolisme (CYP3A4, CYP2J2)	¼ direkte renalt ¾ metabolisme (CYP3A4/5) Resten direkte via galle og tarm.	85% renalt 10% metabolisme
P-GLYKOPROTEIN	Ingen effekt	Er substrat	Er substrat	Er substrat
BEREGNET VARIGHET AV AK-VIRKNING	4-5 døgner	1-2 døgner	1-2 døgner	1-3 døgner
INTERAKSJONER MED ANDRE LM	Mange	Få	Få	Få
INTERAKSJONER MED KOST	Mange	Ingen	Ingen	Ingen
BEHOV FOR REGELMESSIG MONITORERING	Ja	Nei	Nei	Nei
ANTIDOT	K-vitamin	Ingen	Ingen	Ingen

Tabell 3. Godkjente indikasjoner for de ulike orale antikoagulantia (3, 21, 53).

	WARFARIN	RIVAROXABAN	APIXABAN	DABIGATRAN
GODKJENTE INDIKASJONER	<ul style="list-style-type: none"> - Forebygging og behandling av venøs tromboembolisme (dyp venetrombose (DVT) og lungeemboli (LE)) - Som supplement til kirurgisk eller trombolytisk trombosebehandling. - Profylakse mot perifere embolier (atrieflimmer, inkl. elektrokonvertering, kardiale tromber, inkl. etter hjerteinfarkt). - Venetromboseprofylakse ved akutt hjerteinfarkt. - Profylakse ved koronarsykdom, TIA eller perifere arterielle tromboser. - Klaffe- og karproteser - Evt. tromboembolisk episode av ukjent årsak, dilatert kardiomyopati, mitral stenose, pulmonal hypertensjon. 	<ul style="list-style-type: none"> - Ikke-valvulær atrieflimmer med samtidig minst en risikofaktor for embolisering - Forebygging og behandling av venøs tromboembolisme (LE og VTE). - Rivaroxaban også forebygging av atherotrombotiske hendelser etter hjerteinfarkt. 		

2.9 Framtiden til vitamin K-antagonister

Det er forventet at antall pasienter som behandles med orale antikoagulasjonsmedikamenter vil fortsette å øke i årene som kommer primært for å forhindre hjerneslag hos pasienter med atrieflimmer og fordi befolkningen blir eldre (7, 8, 13, 14). Christensen et al. (14) skriver i sin artikkel fra 2011 at behovet for antikoagulasjonsbehandling er forventet å øke 6 ganger innen 2050, mens Connock et al. (2007) (13) forventer en økning på 10% hvert år.

Framtiden til vitamin K-antagonister er allikevel under pågående diskusjon da «Non-vitamin K-antagonister» (NOAK) har flere fordeler, av størst betydning at de ikke trenger monitorering (4, 56). Siden NOAK ble markedsført har disse medikamentene fått godkjenning for behandling av stadig flere tilstander der Marevan tidligere har vært eneste alternativ. Dette har økt antall behandlingalternativet for pasientgrupper som tidligere bare kunne velge Marevan. Et eksempel er pasienter med atrieflimmer og det er forventet at NOAK i fremtiden vil erstatte Marevan hos en stor del av disse pasientene (10).

Det er imidlertid ikke alle pasientene som kan bruke NOAK, og peroral antikoagulasjon med warfarin vil derfor fortsatt være førstevalget som langtidsprofylakse hos pasienter der NOAK er kontraindisert. Nyresviktpasienter er allerede nevnt. En annen gruppe pasienter er de med kunstige hjerteklaffer (54). Undersøkelsen av effektiviteten og sikkerheten til dabigatran hos pasienter med mekaniske hjerteklaffer måtte stoppe tidligere enn planlagt grunnet flere uønskede effekter i dabigatrangruppen. Denne gruppen pasienter kan derfor bare bruke vitamin K-antagonister (4).

I tillegg til dette er det sannsynlig at egenkontroll av Marevan kan være et like godt eller bedre alternativ som NOAK hos flere pasienter. Sammenliknet med konvensjonell behandling med vitamin K-antagonister samsvarer NOAK godt med tanke på effekt og trygghet. Egenkontroll av warfarin hos selekterte pasienter har imidlertid vist bedre behandlingskvalitet enn konvensjonell behandling, og NOAK må kunne matche disse resultatene dersom de skal erstatte vitamin K-antagonister hos pasienter som kan utføre egenkontroll. Om de gjør det gjenstår å bli undersøkt (4).

2.10 Hvorfor sammenlikne kvaliteten på konvensjonell Marevanbehandling med kvaliteten på behandlingen ved egenkontroll hos pasienter under opplæring ved UNN, Helse Nord?

Fordi kvaliteten på konvensjonell Marevanbehandling varierer fra land til land, og fordi metodene for opplæring og oppfølging i egenkontroll kan være forskjellige, kan ikke resultater fra andre land direkte overføres til norske forhold (8). I Norge er det tidligere utført én studie (22) der egenkontroll ble sammenliknet med konvensjonell behandling med Marevan. Denne studien ble gjort i Bergen og omfattet 24 pasienter. Som nevnt i introduksjonen ble det ikke funnet signifikant bedring i tid i terapeutisk område (TTR) ved egenkontroll, men det ble funnet signifikant lavere andel INR-ekstremverdier, og signifikant mindre variasjon (SD) for TTR. Masteroppgaven (8) som den publiserte artikkelen er basert på, konkluderer med at pasientene som gjennomgikk grundig og strukturert opplæring i egenkontroll, og som deretter utførte ukentlig PT-INR-analysering og doserte warfarin selv, fikk minst like god antikoagulasjonsbehandling som de fikk ved konvensjonell behandling. Livskvaliteten ble også funnet å være bedre ved egenkontroll, og parallellanalyse mellom CoaguChek XS og sykehusinstrumentet STA R Evolution viste et akseptabelt avvik.

Ved Universitetssykehuset Nord-Norge (UNN), Helse Nord, har en pasientdata fra opplæringskurs i egenkontroll tilbake til oppstart i 2011. Som ledd i en kvalitetssikring av dette opplæringsprogrammet vil derfor en sammenlikning med konvensjonell behandling være nyttig. Det kan også bidra til å finne forbedringspotensialer til kurset, samt danne grunnlag for en kontinuerlig evaluering av kvaliteten.

Da det tidligere er utført få internasjonale, og ingen norske studier som undersøker effekten av opplæring i egenkontroll hos subgrupper av pasienter, er dette også vektlagt i denne oppgaven. Dette kan bidra til å finne ut hvilke pasientgrupper som har best utbytte av opplæring i egenkontroll.

3. Metode og materiale

3.1 Studiedesign

I oppgaven er det benyttet et longitudinelt design der en har sett på utviklingen hos én gruppe pasienter behandlet med warfarin. De ble fulgt prospektivt i 21 uker med opplæring i egenkontroll, og data fra konvensjonell behandling før kursstart ble hentet inn retrospektivt.

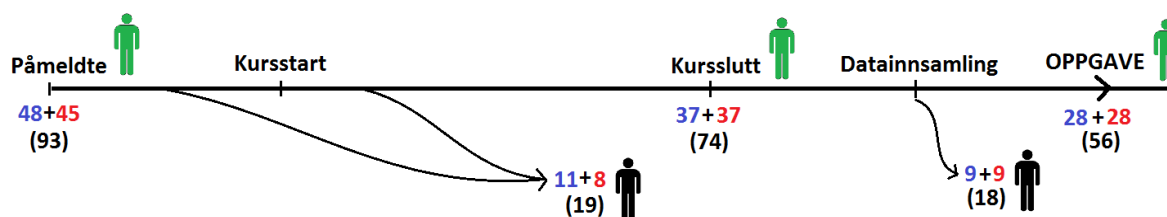
3.2 Studiepopulasjon

56 pasienter som deltok på opplæring i egenkontroll av Marevan ved UNN Tromsø i 2013 eller 2014 ble inkludert i oppgaven. Kursene startet i januar og ble avsluttet i månedsskifte mai-juni begge årene. Deltakerne ble henvist fra fastlege eller annen behandlende lege som hadde foretatt en vurdering av om pasienten egnet seg for egenkontroll.

Inklusjonskriteriene for å delta på kurset innebærer en alder mellom 18 og 70 år, at pasienten er i stand til- og motivert for å ta ansvar for egenkontroll av warfarinbehandling, og at pasienten er selvdisciplinert til å ta blodprøver, warfarin, fylle ut skjema med INR-verdier, og sende inn data til pasientansvarlig lege. Det er ingen kriterier som angår indikasjon for Marevanbehandlingen, men den må være langvarig eller livsvarig. Selv om øvre aldersgrense var satt til 70 år var det noen få pasienter over 70 år som også fikk tilbud om opplæring. Dette var pasienter med et godt funksjonsnivå som oppholdt seg deler av året i sydligere strøk og derav hadde et stort behov for å kunne drive med egenkontroll.

Eksklusjonskriteriene er rusmisbruk, leversykdom og alvorlig koagulopati (antifosfolipidsyndrom) da dette kan interferere med warfarinbehandling.

Totalt var 93 pasienter påmeldt til kurs i egenkontroll av Marevan ved UNN Tromsø i 2013 og 2014 (figur 3). Totalt 19 pasienter kunne ikke delta likevel, møtte ikke opp, eller fullførte ikke kurset. Dermed var det totalt 74 pasienter som fullførte kurset. 18 av disse ble seinere ekskludert fra oppgaven på grunn av ulike årsaker som kommenteres seinere i denne oppgaven.



Figur 3. Skjematisk oversikt over inklusjon av deltakere til oppgaven. Blå tall representerer antall pasienter i 2013 og røde tall representerer antall pasienter i 2014. Svarte tall er totalt antall pasienter i 2013 og 2014.

3.3 Opplæringsprogrammet

Opplæringsprogrammet som benyttes ved UNN Helse Nord strekker seg over 21 uker der pasientene gradvis lærer seg å måle PT-INR og dosere Marevan. Opplæringsprogrammet bygger på et program utviklet ved antikoagulasjonssenteret ved Århus Universitetshospital, Skejby Sygehus i Danmark (57), som står i samsvar med internasjonale retningslinjer (10).

Tabell 4 viser en skjematisk oversikt over opplæringsprogrammet slik det gjennomføres ved UNN Tromsø.

Opplæringsprogrammet er omfattende og innebærer at pasientene må delta på to kursdager og gjennomføre en avsluttende praktisk og skriftlig prøve.

Den første perioden av opplæringen starter med et tre-timers kurs og følges av to uker der pasientene daglig måler PT-INR hjemme ved bruk av egenmålingsinstrument, og en gang i uken tar en ekstra blodprøve på eget legekantor eller sykehus (parallellprøve). En gang i uken kontaktes ansvarlig bioingeniør eller lege per telefon for videre dosering av warfarin og svar på eventuelle spørsmål som pasienten har.

Den andre perioden av opplæringen starter også med et tre-timers kurs og følges så av sju uker der pasientene selv måler PT-INR en gang per uke og tar parallellprøve hver tredje uke. Ved telefonkontakt med lege eller bioingeniør en gang i uken foreslår pasienten selv den videre warfarindosen og lege godkjenner eller justerer dosen.

I den tredje perioden av opplæringen som varer i 12 uker kontinueres egenmålingsfrekvensen som i periode to med en gang per uke, mens parallellprøve kun skal måles hver fjerde uke. I denne perioden doserer pasienten warfarin selv og lege kontrollerer resultatene hver fjerde uke. Perioden ender med en avsluttende prøve som må være bestått før pasienten er godkjent til å drive egenkontroll.

Parallellprøven er viktig for å kontrollere INR-verdien målt på egenmålingsinstrumentet og med det sikre at det ikke er for stort avvik til INR målt på laboratorium. Avvik kan komme av både pasientens evne til egenmåling, samt analysekvaliteten til instrumentet, og parallellprøven sikrer derfor at begge

er god nok. Det er imidlertid viktig å vite at mindre forskjeller også kan komme av instrumentenes ulike metode for analysering av PT-INR.

Egenmålingsinstrumentet og teststimler til bruk under opplæringen dekkes av Helse Nord.

Reisekostnader i forbindelse med kursene blir også dekket.

Tabell 4. Skjematisk oversikt over opplæringsprogrammet i egenkontroll av Marevan slik det gjennomføres ved UNN Tromsø.

Periode	1 (2 uker)		2 (7 uker)			3 (12 uker)		
Uke nr.	1	2	3	6	9	13	17	21
Undervisning eller samtale med ansvarlig lege/bioingeniør	Opplæring: Medisinsk bakgrunn for Marevan-behandling. Komplikasjoner. Ytre påvirkende faktorer. <u>Individuell opplæring:</u> Praktisk bruk av måleinstrumentet		Opplæring: Doseringsprinsipper og erfaringsutveksling med allerede opplært pasient. Praktisk prøve.			Individuell repetisjon av doseringsprinsippene.		Avsluttende prøve
Forløp	Innlæring av måleteknikk. Legen/bioingeniør doserer medisin.		Pasient foreslår dose medisin. Legen/bioingeniør godkjenner/justerer dose.			Pasient doserer selv. Legen/bioingeniøren sjekker hver 4. uke.		
PT-INR hjemme	Daglig		Ukentlig			Ukentlig		
PT-INR laboratorium	Ukentlig		Hver 3. uke			Hver 4. uke		
Telefonkontakt	x	x	x	x	x	x	x	x

3.3.1 Perioden etter opplæringen er avsluttet

Når pasienten har gjennomført opplæringsprogrammet og bestått praktisk og teoretisk prøve kan pasienten velge om han/hun ønsker å fortsette med egenkontroll.

I Helse Nord dekkes pasientens kostnader til utstyr også etter opplæringsprogrammet er avsluttet.

Fastlegen får informasjon om bestått kurs og følger pasienten videre med kontroll med parallellanalyse på laboratorium 1- 2 ganger per år. Denne parallellanalysen fungerer da som en ekstern kontroll av egenmålingsapparatets analysekvalitet og er den anbefalte oppfølgingen fra produsenten av egenmålingsapparatet (58).

Uten at det finnes konkrete tall på hvor mange som fortsetter med egenkontroll etter bestått kurs, er inntrykket at de fleste gjør det.

3.4 Beskrivelse av analysemetodene

Alle pasientene som deltok på opplæringsprogrammet i egenkontroll brukte point-of-care instrumentet CoaguChek XS og tilhørende test-trips for å måle PT-INR hjemme.

For å kontrollere INR-verdiene målt på CoaguChek XS og med det sikre at det ikke ble for stort avvik til INR målt på laboratorium, gjorde pasientene med jevne mellomrom parallellanalyse der de analyserte PT-INR ved eget legekantor eller sykehus samme dag som måling også ble gjort på CoaguChek XS.

Produsenten Roche Diagnostics opplyser at det ikke er nødvendig å gjøre intern kvalitetskontroll av instrumentet da hver teststrimmel har egne innebygde kvalitetskontroller som gjør at INR-verdien ikke utgis dersom analysen underkjennes. Det produseres heller ikke kontrollmateriale til CoaguChek XS for intern kontroll (8, 58).

Noen studier anbefaler at det gjøres ekstern kvalitetskontroll av CoaguChek XS ved å gjøre analyse av frysetørret plasma fra produsenten, beregnet for liknende apparater, og sammenlikne resultatet med et fasitintervall. Dette er ifølge Roche Diagnostics ikke nødvendig og anbefaler kun at pasienter som driver egenkontroll gjør parallellanalyse med laboratorieinstrument på legekantor eller sykehus et par ganger i året (8, 58).

Etter disse anbefalinger fra produsent ble det ikke gjort andre kvalitetskontroller av CoaguChek XS under opplæringsprogrammet.

Da pasientene som er inkludert i oppgaven kommer fra ulike steder i Nordland, Troms og Finnmark har parallellmålingene blitt gjort på mange forskjellige legekantor og sykehus. En vet derfor ikke nøyaktig hvilke måleinstrumenter som er brukt for å måle PT-INR de ulike stedene.

Ved norske sykehus er det fullautomatiserte koagulometeret STA-R Evolution mest brukt. Dette benytter Owrens metode, samt venøs prøve for analysering. Metoden er anerkjent og har en dokumentert akseptabel analysekvalitet for analysering av PT-INR. Metoden bør kalibreres i henhold til anbefalinger fra den norske INR-komiteen, og det bør gjøres både intern- og ekstern kvalitetskontroll av instrumentet (8).

Instrumenter aktuelle på legekantor er blant annet to instrumenter med samme system som CoaguChek XS; CoaguChek XS plus og CoaguChek XS pro. Disse er mer avansert enn det som brukes ved egenkontroll og egner seg til bruk på legekantor (8, 59). NOKLUS tilbyr brukere av alle typer CoaguChek i primærhelsetjenesten å delta på et program for ekstern kvalitetsvurdering. De får da tilsendt kontrollmateriale to ganger i året.

I oppgaven er det forutsatt at måleinstrumentene brukt på legekantor og sykehus har god analysekvalitet og at rutiner for kalibrering og kvalitetssikring er fulgt.

3.5 Effektmål

Tiden INR-verdiene er innenfor terapeutisk område (TTR, time in therapeutic range) i prosent er brukt som effektmål i denne oppgaven. Denne verdien kan brukes til å måle kvaliteten på behandlingen med vitamin K-antagonister da den viser sterk sammenheng med antall komplikasjoner (6, 8, 15-17, 31, 32, 39, 41). TTR er også anbefalt brukt som primært effektmål ved gjennomføring av studier som sammenlikner kvaliteten på antikoagulasjonsbehandlingen ved egenkontroll og konvensjonell behandling (41).

En prosentvis økning på 5-10% i TTR blir sett på som klinisk relevant (41).

I denne oppgaven ble TTR ved konvensjonell behandling sammenliknet med TTR under opplæring i egenkontroll. Dette ble gjort for alle pasientene samlet, og for spesifikke grupper av pasienter basert på ulike baseline karakteristika og nivå av TTR ved konvensjonell behandling (subgruppeanalyse). Opplæringsperioden er delt i tre deler med ulik analysehyppighet og doseringsregime. Ved statistiske analyser er opplæringsperiode 2 og 3 slått sammen da analysehyppigheten er nokså lik og det ellers ville vært få verdier i hver periode.

De fleste andre studier som sammenlikner kvaliteten på antikoagulasjonsbehandlingen ved konvensjonell behandling med egenkontroll, deler pasientene inn i to grupper som sammenliknes; en kontrollgruppe som mottar konvensjonell behandling, og en gruppe der effekten av egenkontroll studeres. I denne oppgaven er pasientgruppen sin egen kontroll, og den eventuelle forskjellen i TTR blir målt hos de samme pasientene før og under opplæring i egenkontroll. Dette er i en tidligere studie (8) vurdert å være en styrke.

3.6 Datainnsamling

Det ble samlet inn INR-verdier fra hver pasient fra året før de ble med på kurset. For pasientene som deltok i 2014 ble det samlet inn verdier fra 2013. For pasienten som deltok i 2013 ble det samlet inn verdier fra 2012. I noen få tilfeller der pasienten hadde målt < 5 verdier det foregående året ble det hentet inn verdier fra tidligere år dersom dette fantes. Verdiene ble samlet inn via fax, telefon og brev fra legekantorene pasientene tilhørte.

For hver pasient ble det også samlet inn informasjon om diagnose som indikasjon for Marevanbehandling, terapeutisk område, hvor lenge pasienten hadde blitt behandlet med Marevan

ved kursstart, antall tabletter Marevan som deltakeren brukte per uke ved kursstart, om pasienten hadde hatt kreft, og om komplikasjoner som følge av Marevanbehandlingen før deltakelse på kurset. Disse opplysningene kom fra pasient og/eller pasientens fastlege.

Under opplæringen som startet i januar 2013/2014 (7.-17.jan. avhengig av kursgruppe) og varte til månedsskifte mai/juni begge årene (20.mai-4.juni avhengig av kursgruppe), måtte pasientene registrere alle INR-verdiene de analyserte og hvor mye warfarin de tok hver uke. Eventuelle komplikasjoner som oppsto måtte de melde fra om.

All informasjon om INR-verdier og ukedoser som ble samlet inn under opplæring ble fortløpende registrert i DIPS. Disse verdiene, samt verdiene fra konvensjonell behandling, ble seinere systematisert i Excel regneark.

3.7 Statistiske beregninger

Alle data i denne oppgaven ble registrert og analysert i Microsoft Excel 2013 og IBM SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) Statistics versjon 21, 2012. I tillegg er MATLAB brukt til å lage enkelte diagrammer.

3.7.1 Styrkeberegning

Ved styrkeberegning som er gjort i en liknende studie (22), ble det funnet at minimum 20 pasienter måtte ha minimum ti INR-verdier hver ved konvensjonell behandling og ved egenkontroll for å kunne påvise en endring på 10%.

3.7.2 Eksklusjoner

Ekskluderte pasienter

Av de 74 pasientene som fullførte kurset ble 18 ekskludert fra oppgaven på grunn av ulike årsaker (Figur 3).

Det ble satt en grense på minimum 5 registrerte INR-verdier ved konvensjonell behandling. Totalt 9 pasienter hadde 4 eller færre og ble derfor ekskludert. For opplæringsperiode 2 og 3 på til sammen 19 uker ble det satt en grense på minimum 4 registrerte INR-verdier. 5 pasienter hadde 3 eller færre og ble også ekskludert.

To pasienter hadde få- eller ingen verdier innenfor terapeutisk område ved konvensjonell behandling. Den ene pasienten hadde kun verdier fra oppstartsfasen av Marevanbehandlingen, mens den andre ikke hadde brukt Marevan regelmessig. En tredje pasient hadde TTR i den første

opplæringsperioden på bare 18,1%. Da verdiene til disse tre pasientene ikke ble vurdert å være representable for den aktuelle behandlingsperioden ble disse pasientene ekskludert fra oppgaven.

En pasient fikk en blødningskomplikasjon under opplæringsperioden til tross for at INR var i terapeutisk område, og slet med å komme opp i terapeutisk område i etterkant. Han ble derfor overført tilbake til konvensjonell behandling slik at fastlege fikk hovedansvaret for behandlingen. Han fullførte imidlertid kurset med avsluttende prøve.

Test for tilstedeværelse av statistiske slengere

De 56 pasientene som fullførte opplæringsprogrammet og som ble vurdert å ha registret representable- og tilstrekkelig mange INR-verdier ble inkludert i oppgaven.

Det ble laget et boxplot for å se etter pasienter med TTR-verdier som var veldig forskjellig fra de andre pasientene (statistiske slengere). Slike verdier er ugunstig da de alene påvirker gjennomsnittsverdien mye og gir avvik i standarddeviasjonen (SD) (1).

Boxplot viste tre mulige statistiske slengere representert av tre ulike pasienter ved henholdsvis konvensjonell behandling, opplæringsperiode 1 og hele opplæringsperioden totalt. TTR hos disse pasienten var 37%, 45,2% og 36,7%. For å undersøke om disse verdiene var signifikant annerledes enn resten av verdiene ble det beregnet z-skår (denne metoden kalles også Burnetts metode). Resultatet av denne beregningen viste at ingen av de mulige statistiske slengene var signifikante. De ble derfor ikke ekskludert. Boxplot og z-verdier ble laget ved hjelp av SPSS.

Ekskluderte resultater

Hvis pasientene stoppet eller trappet ned warfarinbehandling på grunn av operasjon, komplikasjon eller liknende (for eksempel graviditet), ble INR-verdier fra og med seponering og fram til første verdi innenfor terapeutisk område ekskludert. Dette gjaldt INR-verdier fra tre inkluderte pasienter; en kvinne som var gravid ved konvensjonell behandling, samt to pasienter som skulle gjennomgå kirurgi.

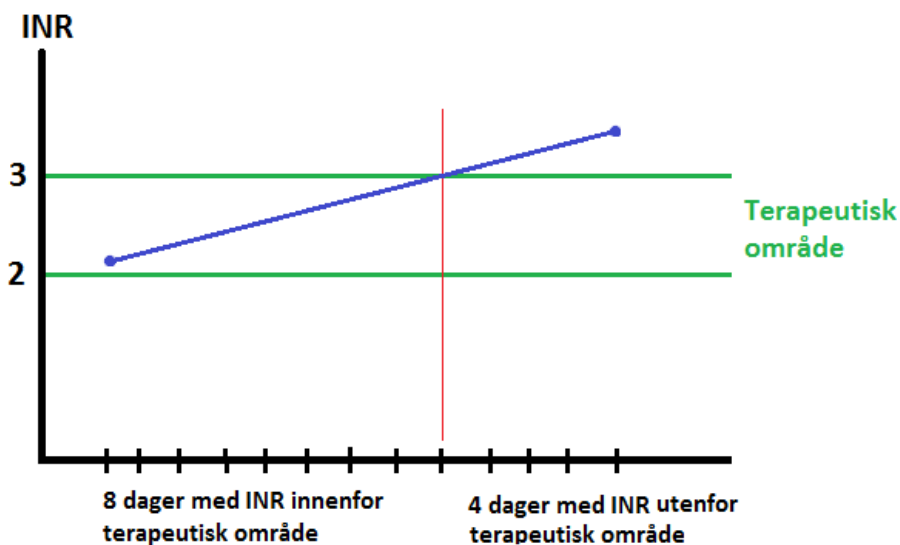
3.7.3 Justering av terapeutisk område

Informasjon fra pasient og fastlege mottatt ved inklusjon til opplæringsprogrammet viste at noen få pasienter forholdt seg til terapeutiske INR-områder annerledes enn de anbefalte og dominerende INR-områdene 2-3 og 2,5-3,5. Ved statistiske analyser ble alle unormale terapeutiske områder standardisert til de dominerende områdene som lå mest nærliggende.

3.7.4 Sammenlikning av tid i terapeutisk område

3.7.4.1 Beregning av tid i terapeutisk område

TTR ble beregnet slik som beskrevet av Rosendaal et al. (2), og defineres som antall pasientdager der INR er innenfor terapeutisk område, delt på totalt antall dager (41). Det antas at INR-verdiene mellom to målinger vil følge en rett linje fra den første verdien til den andre (figur 4). Dermed kan INR-verdi for dagene mellom to målinger beregnes via lineær interpolering, og en finner da antall dager der INR er innenfor terapeutisk område (2, 8).



Figur 4. Tid i terapeutisk område kan beregnes via lineær interpolering mellom 2 målte INR-verdier. Den blå linjen representerer antatt forløp av INR fra en måling til den neste.

3.7.4.2 Sammenlikning av tid i terapeutisk område

Det ble undersøkt om det var statistisk signifikant forskjell i TTR mellom:

- Konvensjonell behandling og ulike perioder av opplæringen i egenkontroll (periode 1, periode 2+3, og totalt i alle perioder).
- Konvensjonell behandling og hele opplæringsperioden totalt, for subgrupper av pasienter:
 - o Pasienter med TTR ved konvensjonell behandling i ulike nivåer (< 75%, < 80%, < 85%, < 90%, < 95% og \geq 90%, > 85%, > 80%, > 75%).
 - o Pasienter \geq 55 år og < 55 år.
 - o Pasienter \geq 55 år og < 55 år når TTR ved konvensjonell behandling var < 90%.
 - o Pasienter med ulik varighet av sin Marevanbehandling før kursstart (\leq 1 år, > 1 år, > 1 år – 5 år, > 5 år).

- Pasienter med VTE som indikasjon for Marevanbehandling, og pasienter med atrieflimmer eller mekanisk hjerteklaff som indikasjon for Marevanbehandling.
- Kvinner og menn.

Normalfordelingsanalyser, valg av test for sammenlikning av tid i terapeutisk område, og signifikansnivå

En forutsetning for bruk av parametrisk test er normalfordeling. I denne oppgaven er alle data som er testet vurdert med tanke på normalitet. I vurderingen er det lagt vekt på antall pasienter som testes, utseende av histogram og normal Q-Q-plot, z-verdier for skjevhet og spissitet (skewness og kurtosis) og Kolmogorow-Smirnov test. Alle diagrammer, verdier og tester for normalfordeling er laget, beregnet og utført i SPSS.

Ut fra om dataene ble vurdert normalfordelt eller ikke ble det valgt henholdsvis parametrisk test eller ikke-parametrisk test. Ved usikkerhet gjeldende normalfordelingen ble det gjort både parametrisk og ikke-parametrisk test. Dersom forskjell i p-verdi var liten og signifikansen ikke endret, ble resultatet fra den parametriske testen valgt. I motsatt fall hadde resultatet fra ikke-parametrisk test blitt valgt, men dette ble aldri aktuelt.

Siden dataene bestod av parvis like mange uavhengige observasjonspaar fra det samme utvalget, og disse to datasettene skulle sammenliknes, ble det brukt dependent t-test (også kalt paret t-test) ved normalfordelt data, og Wilcoxon signed rank test ved ikke normalfordelt data. Alle tester ble utført i SPSS.

Signifikansnivå i oppgaven er satt til 5%. Dette betyr at observerte forskjeller med p-verdi $< 0,05$ og/eller 95% konfidensintervall som ikke inkluderer verdien null, er signifikant.

Der Wilcoxon signed rank test er brukt, er ikke konfidensintervall oppgitt da dette ikke framkommer av denne testen.

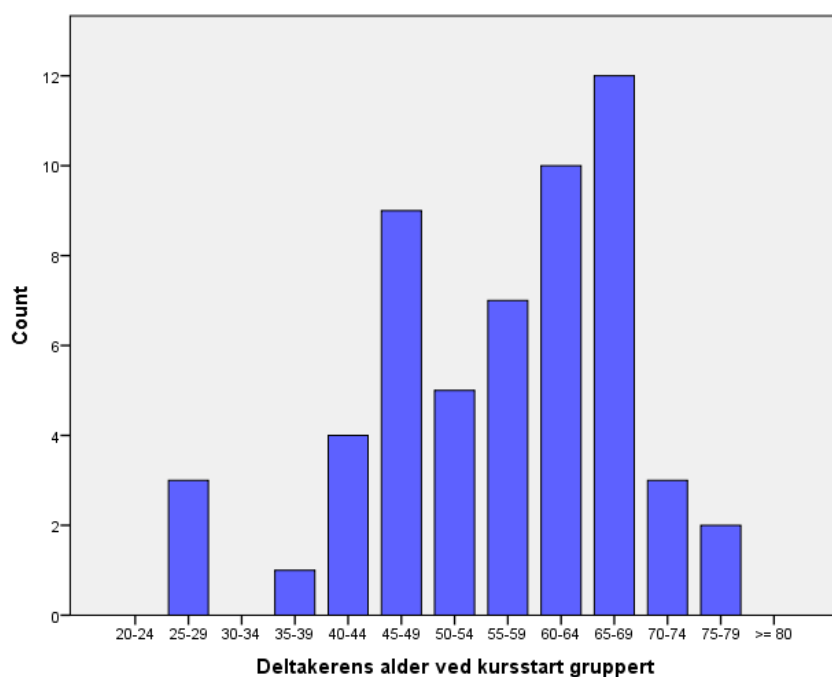
4. Resultater

4.1 Baseline karakteristika

Tabell 5 viser en oversikt over baseline karakteristika til de 56 pasientene som er inkludert i oppgaven. Gjennomsnittsalderen var 57 år og figur 5 viser aldersfordelingen. Menn var overrepresentert da de utgjorde 2/3 av deltakerne. Hyppigste diagnose som indikasjon for Marevanbehandling var venøs tromboembolisme med 22 pasienter, etterfulgt av atrieflimmer med 15 pasienter og mekanisk hjerteklaff med 12 pasienter. Kun 7 pasienter hadde hjertesvikt som indikasjon. Diagnosefordelingen gir seg også til kjenne i fordelingen av terapeutisk INR-område der drøyt 2/3 av pasienten hadde terapeutisk INR-område 2-3. Omtrent halvparten av pasientene hadde brukt Marevan i mindre enn fem år ved kursstart og 8 pasienter hadde startet med Marevan innen det siste året. Den store variasjonen i antall tabletter per uke som pasientene bruker (3 ½ - 45 tabletter) viser hvor stor interindividuell doseforskjell det er mellom ulike individer. Kreft er en risikofaktor for venøs tromboembolisme, men kun fire pasienter hadde hatt kreft tidligere. I overkant av 10% oppga å ha gjennomgått tidligere komplikasjon som følge av Marevanbehandlingen mens 80% aldri hadde hatt en komplikasjon.

Tabell 5. Baseline karakteristika av pasientene som deltok på opplæring i egenkontroll av Marevan ved UNN Tromsø i 2013 eller 2014.

Alder	
Gjennomsnitt	57
Variasjonsbredde	28-79
Antall	
Deltagere totalt	56
Kjønn	
Menn (%)	36 (64,3)
Kvinner (%)	20 (35,7)
Diagnose som indikasjon for Marevanbehandling	
Venøs tromboembolisme (%)	22 (39,3)
Mekanisk hjerteklaff (%)	12 (21,4)
Atrieflimmer (%)	15 (26,8)
Hjertesvikt (%)	7 (12,5)
INR-måleverdi (terapeutisk område)	
2,5 (2,0-3,0)	43
3,0 (2,5-3,5)	13
Hvor lenge pasienten har blitt behandlet med Marevan ved kursstart	
≤ 1 år	8
> 1 år – 5 år	19
> 5år	28
Gjennomsnittlig behandlingsperiode	7 år og 4 måneder.
Korteste behandlingsperiode	< 0,5 år
Lengste behandlingsperiode	43 år
Antall tabletter med Marevan som deltakeren bruker per uke ved oppstart	
Gjennomsnittlig antall tabletter per uke	18
Variasjonsbredde	3,5-45
Manglende svar («missing»)	10
Kreft	
Deltakere som har hatt kreft (%)	4 (7,1)
Manglende svar («missing») (%)	3 (5,4)
Komplikasjoner som følge av Marevanbehandlingen før deltakelse i kurset	
Ingen tidligere komplikasjoner	44 (78,6)
Tidligere blodpropp ved Marevanbehandling	3 (5,4)
Tidligere alvorlig blødning ved Marevanbehandling	3 (5,4)
Manglende svar («missing»)	6 (10,7)



Figur 5. Aldersfordeling av pasientene som deltok på opplæring i egenkontroll av Marevan ved UNN Tromsø i 2013 eller 2014.

4.2 Beskrivelse av PT-INR analysene

Tabell 6 viser for konvensjonell behandling og hver periode av opplæringen gjennomsnittlig antall PT-INR-analyser, gjennomsnittlig INR-verdi, spredningen av INR-verdiene, og antall ekstremverdier.

Tabell 6. Beskrivelse av PT-INR-analysene som ble utført ved konvensjonell behandling og under opplæring i egenkontroll.

	Konvensjonell behandling	Opplæring i egenkontroll, periode 1 (15 dager)	Opplæring i egenkontroll, periode 2 og 3 (19 uker)	Opplæring i egenkontroll, alle perioder (21 uker)
Antall pasienter	56	56	56	56
Antall målinger, gjennomsnitt (SD)	14,3 (7,5)	14,7 (0,9)	15,1 (6,3)	29,9 (6,4)
INR verdi, gjennomsnitt (SD)				
Målverdi 2,5 (n = 43)	2,52 (0,27)	2,45 (0,24)	2,50 (0,25)	2,47 (0,12)
Målverdi 3 (n = 13)	2,95 (0,34)	2,86 (0,17)	2,99 (0,30)	2,89 (0,23)
Laveste verdi, INR	1,0	1,4	1,1	1,1
Høyeste verdi, INR	6	4,5	5	5
Ekstremverdier				
Antall INR-verdier < 1,5	9	1	7	8
Antall INR-verdier > 5,0	6	0	0	0
<i>SD = Standardavvik</i>				

I opplæringsperiode 1 målte pasientene PT-INR hjemme hver dag som planlagt. I opplæringsperiode 2 og 3 viser antall målinger at pasientene i gjennomsnitt målte PT-INR noe sjeldnere enn en gang per uke som planlagt. Spredningen av INR-verdiene og antall ekstremverdier er mindre under opplæring enn ved konvensjonell behandling. Da det er ulik varighet av disse periodene kan en imidlertid ikke konkludere med mer stabile verdier under opplæring.

4.3 Beskrivelse av TTR

Tid i terapeutisk område (TTR) for INR før og under opplæring er gitt i tabell 7.

Tabellen viser at både median og gjennomsnitt av TTR under opplæring, var høyere enn ved konvensjonell behandling. Det var ingen stor forskjell i variasjonen (SD) for TTR mellom de ulike periodene. Figur 6 (vedlegg) illustrerer gjennomsnitt og standardavvik for de ulike periodene.

Tabell 7. Tid i terapeutisk område for INR (TTR) uttrykt i prosent ved konvensjonell behandling og under opplæring i egenkontroll.

	Konvensjonell behandling	Opplæring i egenkontroll, periode 1. (15 dager)	Opplæring i egenkontroll, periode 2 og 3 (19 uker)	Opplæring i egenkontroll, alle perioder (21 uker)
Antall pasienter	56	56	56	56
TTR (%), median	79,9	89,2	82,6	83,6
TTR (%), gjennomsnitt (SD)	78,1 (14,5)	84,9 (15,0)	79,8 (15,9)	80,7 (14,3)
95% KI	74,2-81,9	80,9-88,9	75,6-84,0	76,9-84,6
Minste verdi, TTR (%)	37,5	45,2	31,8	36,7
Største verdi, TTR (%)	100	100	100	100
<i>TTR = Tid i terapeutisk område</i> <i>SD = Standardavvik</i> <i>KI = Konfidensintervall</i>				

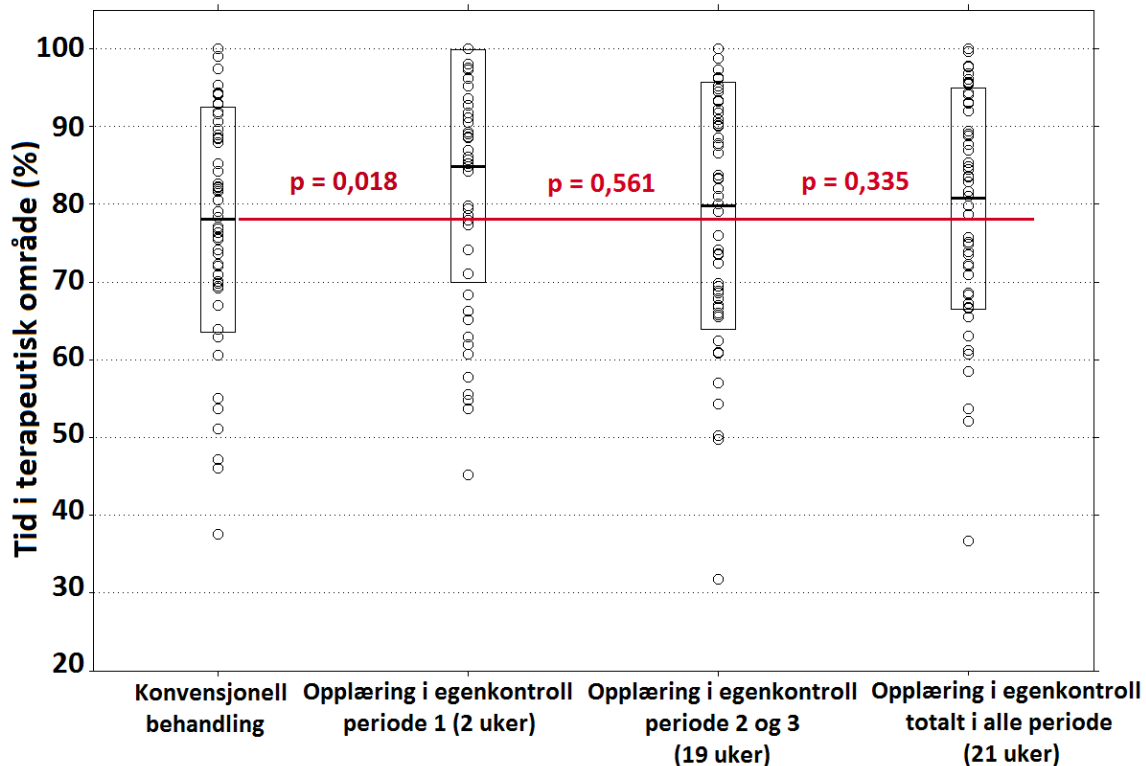
4.4 Sammenlikning av TTR mellom konvensjonell behandling og opplæring i egenkontroll

TTR for konvensjonell behandling ble sammenliknet med TTR for hver periode av opplæringen og resultatene er gitt i tabell 8 (vedlegg). Figur 7 oppsummerer resultatene.

I opplæringsperiode 1 som varte i 15 dager var det en signifikant økning i gjennomsnittlig TTR på nærmere 7% sammenliknet med konvensjonell behandling, fra 78,1% til 84,9% (95% KI for differanse = 1,2-12,5).

Gjennomsnittlig TTR var ikke signifikant forskjellig når konvensjonell behandling ble sammenliknet med opplæring i egenkontroll periode 2 og 3, som vil si de neste 19 ukene (TTR 78,1% vs. 79,8%, 95%

KI for differanse = -4,2-7,7), og hele opplæringsperioden totalt, som var 21 uker (TTR 78,1% vs. 80,7%, 95% KI for differanse = -3,1-8,5).

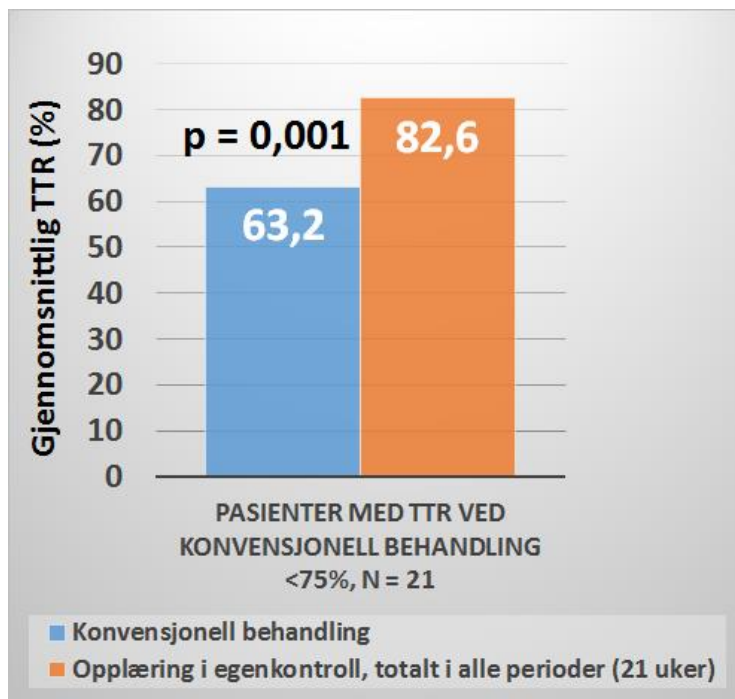


Figur 7. Sammenlikning av tid i terapeutisk område (TTR) (%) mellom konvensjonell behandling og de ulike periodene av opplæringen. Punktene er den enkelte pasients TTR (%) i de ulike periodene. Den sorte horisontale linjen viser gjennomsnitt TTR (%). Boksene representerer standardavviket (SD). Den røde linjen angir nivå for gjennomsnittlig TTR (%) ved konvensjonell behandling som de andre periodene sammenliknes med. Signifikansnivå er satt til $p < 0,05$.

4.5 Subgruppeanalyser

TTR for konvensjonell behandling ble sammenliknet med TTR under hele opplæringsperioden (21 uker) for pasienter med ulike nivå av TTR ved konvensjonell behandling. Resultatene er gitt i tabell 9 (vedlegg).

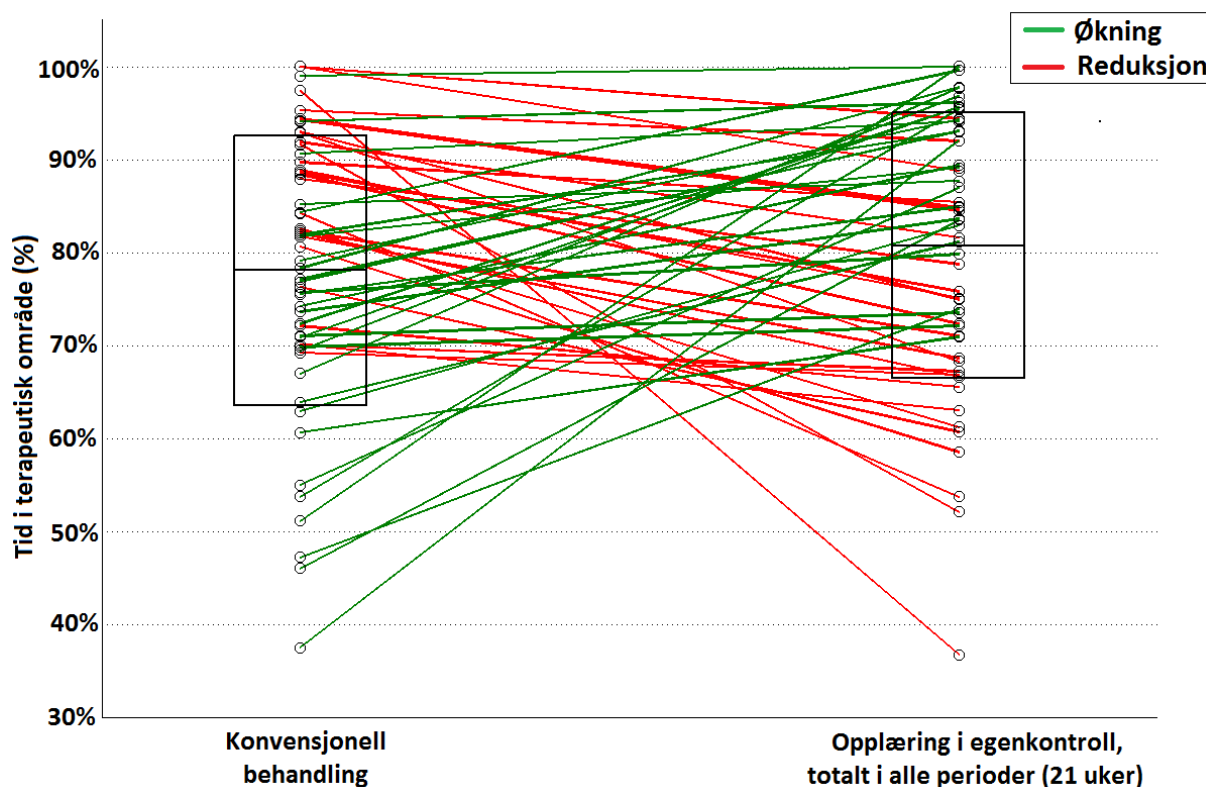
Pasienter som hadde TTR ved konvensjonell behandling $< 90\%$ fikk en signifikant økning av gjennomsnittlig TTR under opplæring i egenkontroll på 8% (95% KI for differanse = 1,7-14,0, $p = 0,014$). For pasienter med TTR ved konvensjonell behandling under henholdsvis 85%, 80%, og 75% var økningen av gjennomsnittlig TTR enda større på henholdsvis 11% (95% KI for differanse = 3,9-17,3, $p = 0,003$), 17% (differansedata ikke vist, $p = 0,000$) og 19% (differansedata ikke vist, $p = 0,001$) (figur 8).



Figur 8. Tid i terapeutisk område (TTR) (%) ved konvensjonell behandling sammenliknet med TTR (%) ved opplæring i egenkontroll, for pasienter med TTR ved konvensjonell behandling < 75%.

Pasienter som hadde TTR ved konvensjonell behandling > 75% hadde en signifikant reduksjon i gjennomsnittlig TTR under opplæring i egenkontroll på 7% (95% KI for differanse = -13,1 - -1,4, p = 0,016). For pasienter med TTR ved konvensjonell behandling > 80% var reduksjonen i gjennomsnittlig TTR enda større med 11% (95% KI for differanse = -17,5 - -5,4, p = 0,001).

Figur 9 antyder tendensen en finner i testresultatene. Altså at pasienter med lav TTR ved konvensjonell behandling forbedrer TTR signifikant under opplæringen, mens pasienter med høy TTR ved konvensjonell behandling ender opp med redusert TTR under opplæring.



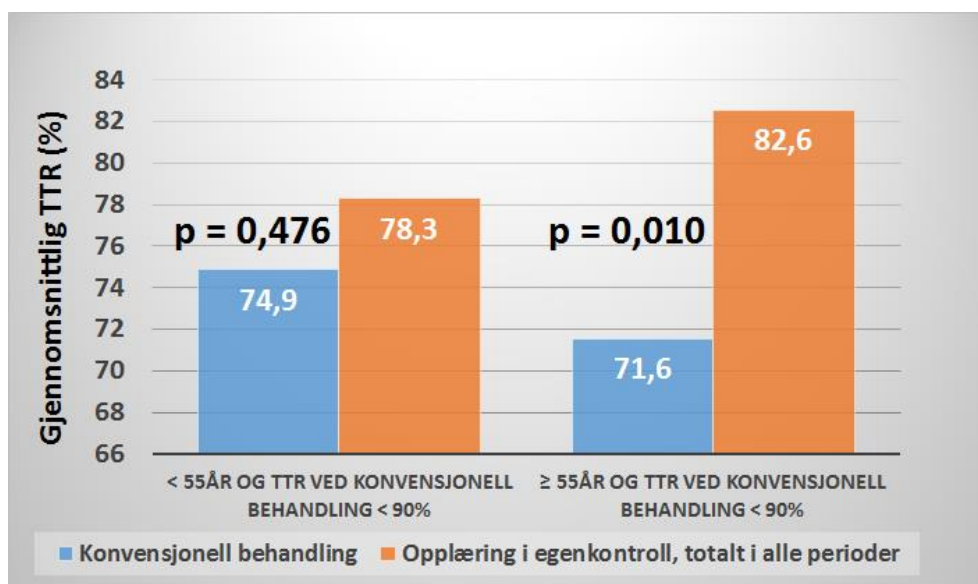
Figur 9. Tid i terapeutisk område (TTR) (%) for hver enkelt pasient ved konvensjonell behandling og under hele opplæringsperioden totalt, holdt sammen av linjer slik at forløpet til enkeltpasienter kan følges. Boksene representerer gjennomsnitt og standardavvik for TTR i de to periodene.

TTR for konvensjonell behandling ble sammenliknet med TTR under hele opplæringsperioden for pasienter < 55år (gjennomsnittsalder 44 år) og for pasienter \geq 55år (gjennomsnittsalder 65 år). Resultater er gitt i tabell 10 (vedlegg).

Gjennomsnittlig TTR ved konvensjonell behandling var nokså lik i de to gruppene (78,4% hos de yngste og 77,8% hos de eldste). For pasientene \geq 55år var gjennomsnittlig TTR ved opplæring i egenkontroll 5,1% høyere enn ved konvensjonell behandling, mens for pasientene < 55år var gjennomsnittlig TTR 1,1% lavere ved opplæring enn ved konvensjonell behandling. Ingen av endringene var imidlertid signifikante.

Den samme analysen ble gjort når kun pasienter med TTR ved konvensjonell behandling < 90% ble inkludert. Resultater er gitt i tabell 11 (vedlegg).

Gjennomsnittlig TTR ved konvensjonell behandling var noe lavere hos pasientene \geq 55år, men de hadde en signifikant økning av TTR under opplæring i egenkontroll på 11% (95% KI for differanse = 2,9-19,2) (figur 10). Pasienter < 55år og med TTR ved konvensjonell behandling < 90% hadde ikke en signifikant økning av TTR under opplæring da forbedringen kun var på 3% (figur 10).



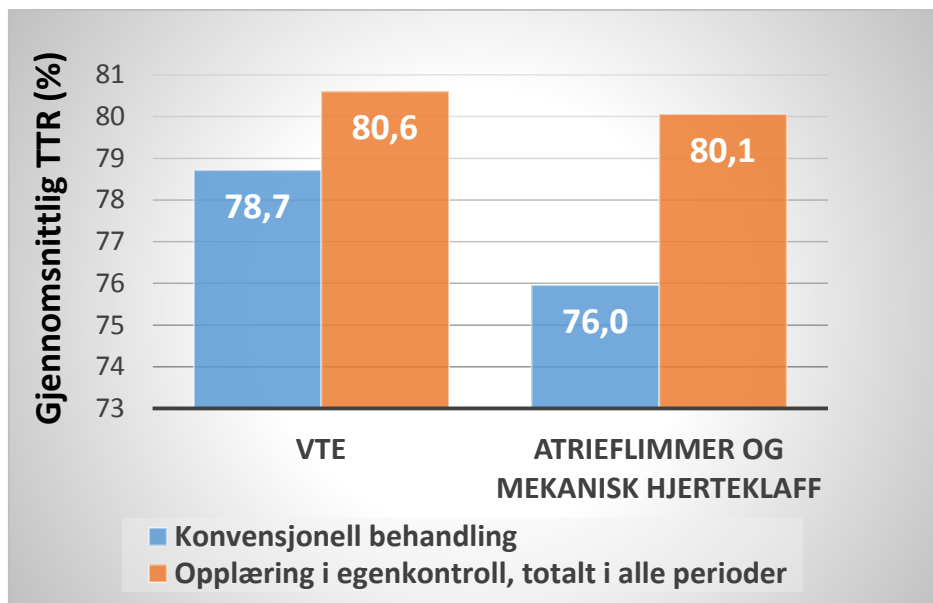
Figur 10. Sammenlikning av tid i terapeutisk område (TTR) (%) ved konvensjonell behandling med TTR (%) ved opplæring i egenkontroll for pasienter < 55 år og for pasienter ≥ 55 år. Kun pasienter med TTR ved konvensjonell behandling < 90% er tatt med.

TTR for konvensjonell behandling ble sammenliknet med TTR under hele opplæringsperioden for pasienter gruppert etter ulik behandlingstid med Marevan før kursstart. Gruppene ble delt inn i varighet under 1 år og over 1 år, og der sistnevnte gruppe videre ble inndelt i 1-5 år og over 5 år. Resultatene er gitt i tabell 12 (vedlegg).

Gjennomsnittlig TTR ved konvensjonell behandling var nokså lik i alle fire grupper med ulik behandlingstid (77,8%-78,9%). Gjennomsnittlig TTR under opplæring var også høyere enn ved konvensjonell behandling i alle gruppene (79,2%-84,4%). Størst forbedring av gjennomsnittlig TTR på 5,4%, ble sett for pasientgruppen som hadde brukt Marevan i kortest tid, det vil si under 1 år. Ingen resultater var imidlertid signifikante.

TTR for konvensjonell behandling ble sammenliknet med TTR under hele opplæringsperioden for pasienter med VTE som indikasjon for Marevanbehandling og for pasienter med atrieflimmer eller mekanisk hjerteklaff som indikasjon for Marevanbehandling. Resultater er gitt i tabell 13 (vedlegg).

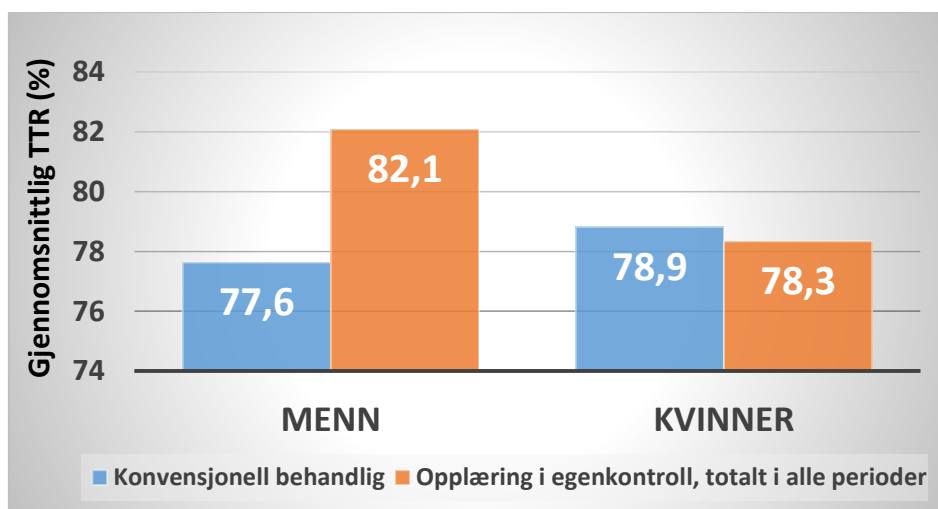
Gjennomsnittlig TTR ved konvensjonell behandling var noe lavere hos pasientene med atrieflimmer og mekanisk hjerteklaff som indikasjon for Marevanbehandling (figur 11). For begge diagnosegruppene økte imidlertid gjennomsnittlig TTR under opplæring og den største forbedringen ble sett hos pasientene med atrieflimmer og mekanisk hjerteklaff (figur 11). Ingen resultater var imidlertid signifikante.



Figur 11. Tid i terapeutisk område (TTR) (%) ved konvensjonell behandling og ved opplæring i egenkontroll for pasienter med venøs tromboembolisme (VTE) som indikasjon for Marevanbehandling og for pasienter med atrieflimmer (AF) eller mekanisk hjerteklaff som indikasjon for Marevanbehandling.

TTR for konvensjonell behandling ble sammenliknet med TTR under hele opplæringsperioden for menn og kvinner hver for seg. Resultatene er gitt i tabell 14 (vedlegg).

Gjennomsnittlig TTR ved konvensjonell behandling var nokså lik for begge kjønn (figur 12). For menn økte gjennomsnittlig TTR med 5% under opplæring, mens for kvinner var gjennomsnittlig TTR tilnærmet uendret sammenliknet med konvensjonell behandling (figur 12). Ingen resultater var imidlertid signifikant.



Figur 22. Tid i terapeutisk område (TTR) (%) ved konvensjonell behandling og ved opplæring i egenkontroll, for kvinner og menn hver for seg.

5. Diskusjon

I denne longitudinale studien av 56 pasienter finner vi at gjennomsnittlig TTR øker signifikant fra konvensjonell behandling til de 2 første ukene av opplæring i egenkontroll. For de neste 19 ukene, og for i hele opplæringsperioden totalt, fantes en ikke-signifikant økning sammenliknet med konvensjonell behandling. Subgrubpeanalyser viser at pasienter med «lav» TTR ved konvensjonell behandling forbedrer gjennomsnittlig TTR signifikant under opplæring, mens pasienter med høy TTR ved konvensjonell behandling ender opp med redusert gjennomsnittlig TTR under opplæring. Når kun eldre pasienter med «lav» TTR ved konvensjonell behandling inkluderes, viser de en signifikant forbedring i gjennomsnittlig TTR under opplæring som ikke ses hos yngre pasienter.

5.1 Tid i terapeutisk område som et mål på kvaliteten på antikoagulasjonsbehandlingen

Som et grunnlag for diskusjon av resultatene diskuteres først bruken av tid i terapeutisk område (TTR) som mål på kvaliteten på antikoagulasjonsbehandlingen.

Samsa og Matchar (41) har kommet med anbefalinger om hvordan studier som sammenlikner konvensjonell behandling med egenmåling og/eller egenkontroll bør designes. De skriver at vurdering av antall komplikasjoner (tromboemboliske hendelser og alvorlig blødning) som mål på kvaliteten på behandlingen er det som er av størst interesse. Det er allikevel relativt sjeldent det oppstår komplikasjoner. Selv i en høy-risiko populasjon vil tromboemboliske hendelser og alvorlig blødninger opptre hos bare maksimalt 5% per år av de som behandles med vitamin K-antagonister (41). Dette gjør at studier som bruker antall komplikasjoner som primært effektmål må ha et stort utvalg og en lang oppfølgingsperiode for å påvise en signifikant endring i antall komplikasjoner (15, 41). Denne oppgaven er ikke designet for å se på komplikasjonsrate. Til det er utvalget for lite og oppfølgingstiden for kort.

Studier viser imidlertid at det er et sterkt forhold mellom INR-verdiene som analyseres og antall komplikasjoner (31, 32, 37, 38, 41, 44).

For å måle kvaliteten på behandlingen med vitamin K-antagonister kan andelen INR-verdier som er innenfor terapeutisk område i prosent beregnes og fungere som effektmål, men en av ulempene er at resultatet er utsatt for bias da det påvirkes av frekvensen på analysene (41).

For å redusere denne type bias kan i stedet *tiden* INR-verdiene er i det terapeutiske området i prosent beregnes (time in therapeutic range, TTR). Denne verdien viser også sterk sammenheng med antall komplikasjoner der lav TTR er vist å gi høyere risiko for komplikasjoner, og høy TTR er vist å gi

lavere risiko for komplikasjoner (6, 8, 15-17, 31, 32, 39, 41). TTR er med dette vist å være et godt mål på kvaliteten av antikoagulasjonsbehandlingen uten at det trengs et like stort pasientmateriale (antall pasienter og oppfølgingstid) som for måling av antall komplikasjoner (8).

Samsa og Matchar (41) anbefaler at TTR blir brukt som primært effektmål, og antall komplikasjoner som sekundært effektmål, ved gjennomføring av studier som skal sammenlikne kvaliteten på antikoagulasjonsbehandlingen ved egenkontroll og konvensjonell behandling.

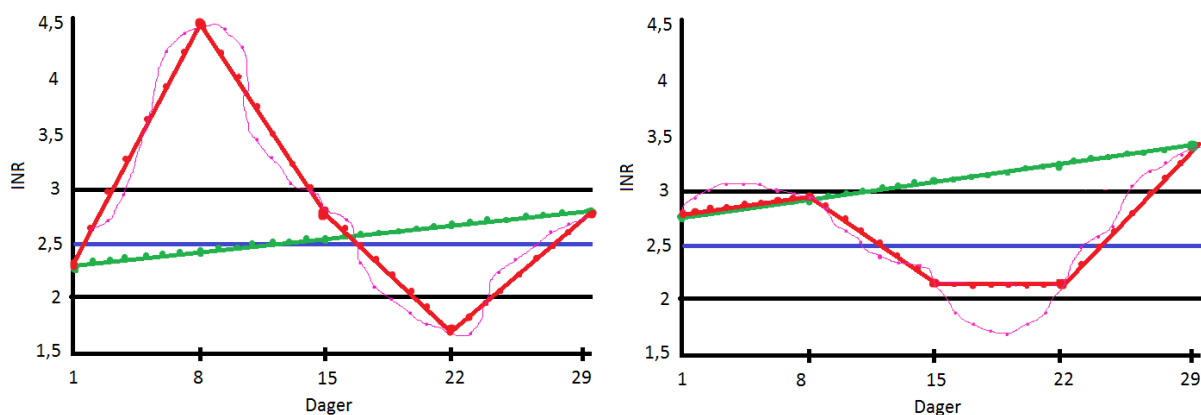
5-10% økning i TTR blir sett på som klinisk relevant (41).

5.1.1 Svakheter med TTR

Det finnes noen svakheter med TTR.

Før det første vil all variabiliteten som sannsynligvis er tilstede mellom analysene ikke bli regnet med når TTR beregnes da verdiene mellom to INR-verdier er gitt via lineær interpolering. TTR kan derfor gi et feil bilde av de reelle INR-verdiene hvis pasienten har ustabile verdier og/eller måler sjeldent (8).

Figur 13 illustrerer to situasjoner der en pasient har ustabile INR-verdier.



Figur 13. To situasjoner der en pasient har ustabile INR-verdier. Terapeutisk område er INR 2-3. Den grønne linjen representerer måling hver 4. uke der hver dag er de små grønne punktene og representerer INR-verdi beregnet via lineær interpolering. Den røde linjen representerer ukentlige målinger der hver dag er de små røde punktene og representerer INR-verdi beregnet via lineær interpolering. Den rosa linjen viser reell INR-verdi. TTR gir et feil bilde av den faktiske situasjonen ved en målefrekvens på hver 4. uke, og et riktigere bilde med en målefrekvens på en gang per uke (8).

Ut fra figuren til venstre ser en at TTR beregnes til 100% med en målefrekvens på hver 4. uke som er vanlig ved konvensjonell behandling. Ved målefrekvens på en gang per uke beregnes imidlertid TTR til bare 44,8% da variabiliteten mellom den første og siste analysen framkommer. Figuren til høyre viser motsatt utfall der måling hver 4. uke bare gir TTR på 37,9%, mens måling en gang hver uke gir TTR på 93,1%. Med hyppigere målefrekvens gir altså TTR et riktigere bilde av de reelle INR-verdiene

til pasienter med ustabile verdier (8), og som eksemplene viser kan sjelden måling hos disse pasientene resultere i TTR som avviker både oppover og nedover langs skalaen.

Til tross for at ikke alt av variabilitet fremkommer av TTR kan det likevel tenkes at det oppnås et relativt riktig bilde av den faktiske situasjonen over tid. Dette skyldes at ved å benytte TTR vil alle dager telle like mye. Rett etter doseendring eller endret inntak av andre legemidler, vil sannsynligvis INR endres hurtigere og målinger gjøres hyppigere (8). Ved beregning av prosent antall målinger innenfor terapeutisk område vil det derfor gjøres flere målinger når pasienten har ustabile verdier enn stabile verdier. Ved beregning av TTR telles imidlertid antall dager og ikke antall målinger.

En annen ulempe med TTR er at små avvik fra terapeutisk område blir behandlet likt som stor avvik. Det tas altså ikke hensyn til hva INR-verdien er, det telles kun dager der INR ligger innenfor eller utenfor terapeutisk område. Dette er en begrensning når en vet at store avvik fra terapeutisk område er mer alvorlig enn små avvik da de gir større risiko for komplikasjoner (8). For å veie opp for denne mangelen kan det være interessant og også se på tid langt utenfor terapeutisk område (41), eller antall ekstremverdier ($INR < 1,5$ og $INR > 5,0$) (8). I denne oppgaven ble det registrert færre ekstremverdier under opplæring sammenliknet med konvensjonell behandling, men da periodene var av ulik varighet kan en ikke konkludere med mer stabile verdier under opplæring.

En tredje ulempe med TTR er at verdien avhenger av bredden på det terapeutiske området. Ved å utvide dette vil TTR øke, selv uten noen egentlig forbedring i kvaliteten på antikoagulasjonsbehandlingen (16, 41).

Det skal også sies at selv om TTR viser en sterk sammenheng med antall komplikasjoner, og er vist å være et godt mål på kvaliteten på antikoagulasjonsbehandlingen, så er TTR kun en prediktor for komplikasjoner og reflekterer ikke nødvendigvis risikoen for komplikasjoner fullstendig (4).

Til tross for disse ulempene er det TTR som benyttes i de fleste liknende studier (8).

5.2 Tid i terapeutisk område ved konvensjonell behandling

I denne oppgaven var gjennomsnittlig TTR ved konvensjonell behandling 78,1% (95% KI: 74,2% - 81,9%) (tabell 7). I den norske studien til Løkkebø fra 2011 (8) ble den samme verdien funnet å være 69,8%, med kommentar om at dette var en høy TTR i forhold til de fleste andre studier. Kun tre studier der egenmåling eller egenkontroll ble sammenliknet med konvensjonell behandling kunne vise til høyere gjennomsnittlig TTR ved konvensjonell behandling. I disse studiene hadde pasientene TTR på henholdsvis 72,2% (14), 70,4% (42) og 77,0% (60) (8). Alle lavere enn i denne oppgaven.

To systematiske oversiktsartikler oppgir gjennomsnittlig samlet TTR ved konvensjonell behandling for alle inkluderte studier på 61,9% (7) og 67,4% (13), og tabeller som viser gjennomsnittlig TTR ved konvensjonell behandling for hver enkeltstudie inkludert i flere systematiske oversiktsartikler (5-7, 13, 16, 17) viser ingen studier med høyere TTR ved konvensjonell behandling enn i denne oppgaven.

5.2.1 Hvorfor er tid i terapeutisk område ved konvensjonell behandling så høy i denne oppgaven?

Årsakene kan være flere. Pasientene som ble inkludert til opplæringsprogrammet ved UNN Tromsø er vurdert av fastlege å være egnet for egenkontroll ved å oppfylle visse inklusjonskriterier, samt ikke tilfredsstillende eksklusjonskriterier (punkt 3.2). Mange av pasientene har også selv tatt initiativet for deltakelse via fastlege. At pasientene i denne oppgaven er en selektert gruppe pasienter med egnede egenskaper for egenkontroll, lite komorbiditet og som selv er motivert for- og interessert i egenkontroll er derfor sannsynlig. Dette er imidlertid også tilfellet i de fleste andre studier, og inklusjons- og eksklusjonskriterier er anbefalt for å unngå at mange pasienter gir seg underveis eller blir funnet uegnet til å drive egenkontroll etter inklusjon i studien (8).

Hvis det kun inkluderes pasienter med stabil antikoagulasjon er det naturlig at TTR er høy ved konvensjonell behandling (8). Tidligere har det også vært argumentasjon mot å inkludere ustabile pasienter til opplæring i egenkontroll. For deltakelse i opplæringsprogrammet ved UNN Tromsø er det imidlertid ingen krav om stabil antikoagulasjon ved konvensjonell behandling.

En annen mulig årsak til høy TTR ved konvensjonell behandling kan være at måling kun hver fjerde uke, som er vanlig frekvens ved konvensjonell behandling, kan gi et feil bilde av de reelle INR-verdiene, i dette tilfellet høyere TTR. Dette skyldes at variasjoner i INR-verdi som sannsynligvis er tilstede mellom to målinger ikke bidrar til beregningen av TTR (punkt 5.1.1).

Sist men ikke minst kan en høy TTR ved konvensjonell behandling i denne oppgaven også være et resultat av at kvaliteten på konvensjonell Marevanbehandling i Norge er god, og bedre enn i mange andre land. Dette er rimelig å anta både ut fra resultatene i denne oppgaven og Løkkebø's studie fra 2011 (8).

5.3 Sammenlikning av tid i terapeutisk område

I den første perioden av opplæringen som varte i 15 dager, økte gjennomsnittlig TTR fra konvensjonell behandling med nærmere 7%, fra 78,1% til 84,9% (tabell 7). Dette ga en signifikant forskjell i TTR mellom disse to periodene (figur 7).

Opplæringsperiode 2 og 3 ble slått sammen ved beregning av TTR, og i denne perioden på totalt 19 uker var gjennomsnittlig TTR 79,8% (tabell 7). Totalt i hele opplæringsperioden på 21 uker var gjennomsnittlig TTR 80,7% (tabell 7). Med en økning i gjennomsnittlig TTR fra konvensjonell behandling på henholdsvis 1,7% og 2,6% var ingen av disse resultatene signifikant forskjellig fra TTR ved konvensjonell behandling (figur 7).

Standardavviket (SD) for TTR forteller noe om variasjonen i verdier, og dermed om stabiliteten i antikoagulasjonskontrollen, der lavere SD antyder bedre stabilitet (12). Ut fra resultatene til den nylig publiserte norske studien (22) som fant en signifikant reduksjon i SD for TTR under egenkontroll, til tross for manglende signifikant forbedring av TTR (punkt 2.10), var det forventet en reduksjon i SD også i denne oppgaven. Her var imidlertid forskjellen i SD for TTR mellom de ulike periodene neglisjerbar (figur 7) og er derfor ikke diskutert ytterligere.

Det er kun funnet én annen studie som sammenlikner behandlingskvaliteten under opplæring med konvensjonell behandling. Dette var den norske studien til Løkkebø fra 2011 (8). Her det det funnet en signifikant økning i gjennomsnittlig TTR fra konvensjonell behandling til hele opplæringsperioden på 12%, resulterende i TTR under opplæring på 81,9 %. Forbedringen i TTR var dermed betydelig større enn i denne oppgaven, mens selve verdien av TTR for hele opplæringsperioden bare var litt høyere.

Mange andre studier som har til hensikt å vurdere kvaliteten på egenkontrollert behandling med vitamin K-antagonister, sammenlikner gjennomsnittlig TTR ved konvensjonell behandling med gjennomsnittlig TTR ved egenkontroll i en periode etter fullført opplæringsprogram. De fleste av disse studiene rapporterer om en økning av TTR ved egenmåling eller egenkontroll uavhengig av om konvensjonell behandling er styrt av primærlege eller av spesialiserte antikoagulasjonsklinikker (5, 6, 12-16, 18, 20, 42). Dette inkluderer flere systematiske oversiktsartikler og metaanalyser av de største, og kvalitetsmessig beste, randomiserte kontrollerte studier (RCT) som er publisert. Connock et al. (13) samlet resultater fra 12 studier og fant en forbedring i gjennomsnittlig TTR fra 63,4% i gruppen som drev konvensjonell behandling, til 67,4% i gruppen som drev egenmåling eller egenkontroll. Bloomfield et al. (7) samlet resultater fra 22 studier og fant tilsvarende verdier på henholdsvis 61,9% og 66,1%, mens Christensen et al. (16) som inkluderte 10 studier, fant en signifikant forskjell i gjennomsnittlig TTR på 6,5% i fordel egenkontroll. Cochrane rapporten fra 2010 (6) konkluderer med økt tid i terapeutisk område ved egenmåling og egenkontroll etter å ha vurdert 11 studier som rapporterte om TTR. Tre av disse rapporterte om en statistisk signifikant forbedring i gruppen som drev egenmåling eller egenkontroll. Fire studier fant ikke-signifikante forbedringer, mens fire studier fant en ikke-signifikant reduksjon i TTR i gruppen som drev egenmåling eller

egenkontroll (6). Også oversiktsartiklene til Heneghan et al., både i 2006 (5) og 2012 (12), viste forbedringer i antikoagulasjonskontrollen ved egenmåling eller egenkontroll, målt som TTR eller standardavviket (SD) til TTR.

Gjennomsnittlig TTR ved egenkontroll i RCT-studier hver for seg har for øvrig variert fra 64% til 79% (4).

Nagler et al. (61) publiserte i 2014 en studie som vurderte kvaliteten på egenkontroll i klinisk praksis da de skriver at mange tviler på at resultater oppnådd i RCT-studier, metaanalyser, og systematiske oversikter kan overføres rett til klinisk praksis fordi deres eksperimentelle design representerer ideelle omstendigheter og ikke daglig rutine. I tillegg har studiegruppene lett for å bli høyt selekterte. I studien til Nagler et al. ble kvaliteten på egenkontroll vurdert hos 1140 pasienter henvist til egenkontroll uten noen videre seleksjon, og median oppfølgingstid var lang, hele 4,3 år. Resultatene viste lav insidens av uønskede hendelser (tromboembolisme, blødning, død) og høyt nivå av TTR (median 80%), og konklusjonen var at egenkontroll av tilstrekkelig trente pasienter er effektivt og trygt på lang sikt i daglig klinisk praksis. Dette indikerer at effekten av egenkontroll funnet i RCT-studier, metaanalyser og systematiske gjennomganger, kan være tilstede også utenfor slike eksperimentelle forsøk (61).

I den norske studien til Løkkebø (8) var gjennomsnittlig TTR ved egenkontroll i 28 uker etter avsluttet opplæring 75,3%. Dette tilsvarte 5,6% økning fra konvensjonell behandling, ikke nok til å være en signifikant forbedring. Det ble imidlertid funnet signifikant lavere variasjon (SD) i TTR og signifikant lavere andel ekstremverdier ved egenkontroll sammenliknet med konvensjonell behandling. Resultatene ble vurdert å være i samsvar med tidligere studier.

Ved UNN Tromsø har en ikke samlet inn INR-verdier målt av pasientene etter fullført opplæringsprogram og det var derfor ikke mulig å vurdere kvaliteten på egenkontroll for denne perioden. Dersom pasientene som har fullført opplæringsprogrammet ved UNN Tromsø opprettholder kvaliteten på behandlingen også etter fullført kurs, vil imidlertid disse resultatene være bedre enn resultater oppnådd i tidligere studier. I Løkkebø's studie (8) hadde pasientene en reduksjon i gjennomsnittlig TTR etter fullfør opplæring, mens Sawiki et al. fant at pasienter som drev egenkontroll i fem år gjorde det gradvis bedre etter hvert som tiden gikk etter opplæring (8). Denne tendensen fant også Heneghan et al. i sin studie fra 2012 (12).

Å gjøre en analyse av kvaliteten på egenkontroll også etter fullført opplæringsprogram ved UNN Tromsø vil være fordelaktig fordi en med større sikkerhet vil kunne si hvilken effekt opplæring i egenkontroll har på antikoagulasjonsbehandlingen.

5.3.1 Hvorfor øker tid i terapeutisk område ved egenkontroll?

Det kan være flere årsaker til at TTR er høyere under opplæring i egenkontroll, og ved utføring av egenkontroll etter fullfør opplæring, enn ved konvensjonell behandling.

For det første har pasientene som blir godkjent til å drive egenkontroll vært gjennom en grundig opplæring der de blant annet har lært om antikoagulasjon generelt, hvilke ytre faktorer som kan påvirke effekten av vitamin K-antagonist, hvordan komplikasjoner som tromboembolisme og blødning kan forhindres, og doseringsprinsipper (punkt 3.3). De har derfor en mer detaljert kunnskap om dette sammenliknet med pasienter som driver konvensjonell behandling (7, 8, 15). I tillegg gir det å selv ha hovedansvaret for sin egen behandling en mye bedre innsikt i blant annet hvilken betydning mat og infeksjoner kan ha på INR-nivået (40). Som nevnt tidligere er mange av årsakene til variasjoner i INR-verdi relatert til pasientens forståelse av behandlingen (punkt 2.6). Den økte kunnskapen som grundig opplæring i egenkontroll viser seg å gi, samt betydningen av pasientenes overtakelse av behandlingsansvaret, kan derfor trolig påvirke kvaliteten på antikoagulasjonsbehandlingen i form av økt tid i terapeutisk område og redusert antall komplikasjoner (17). Dette er også antydnet i studien til Khan et al. (42) der to randomiserte grupper, en som drev konvensjonell behandling og en som drev egenkontroll, fikk opplæring i antikoagulasjonsbehandling, og der de fikk en lik forbedring av tid i terapeutisk område i løpet av 6 måneder etter opplæringen. Opplæringen alene var altså ansvarlig for forbedringen

For det andre har dårlig compliance i forhold til foreskrevet behandlingsstrategi blitt sett på som en betydningsfull faktor for ustabil antikoagulasjonsnivå (31, 32). Pasienter som driver egenkontroll har imidlertid høyere compliance enn pasienter som driver konvensjonell behandling (6), og det kan være flere mulige årsaker til dette. Pasientene er sterkt motiverte siden de ikke trenger å dra til sykehus eller fastlege for å ta blodprøve og eventuelt justere Marevandosene (15). I tillegg vil økt kunnskap om egen sykdom og behandling, inkludert økt oppmerksomhet på potensielle komplikasjoner til antikoagulasjonsbehandling, samt det å selv ha hovedansvaret for egen behandling, sannsynligvis fremheve pasientens compliance (17, 40, 42).

For det tredje er egenmåling og egenkontroll assosiert med hyppigere analyse av PT-INR enn det som er praktisk mulig ved konvensjonell behandling (5, 6, 15), og som nevnt tidligere er hyppigere måling assosiert med økt tid i terapeutisk område og redusert antall komplikasjoner (punkt 2.2.1.5). Årsak til denne sammenhengen er trolig at pasienter som måler PT-INR hyppig, for eksempel én gang i uken, har mulighet til å raskere korrigere dosen når INR går utenfor terapeutisk område (8, 11). Da kan det også være lettere å justere INR-verdien enn dersom den har fått endret seg i flere uker før analysering (8). Dette er trolig en av de største fordelene ved egenkontroll, og kan bidra til at både

antall ekstremverdier ($INR < 1,5$ eller $INR > 5,0$) og variasjonen (SD) i TTR synker ved egenkontroll (8). Andre fordeler med hyppig måling er at det er større sannsynlighet for å oppdage ekstremverdier (39), i tillegg blir beregningen av TTR mer reell (punkt 5.1.1).

For det fjerde er det sannsynlig at pasienter blir flinkere å forholde seg til ytre påvirkelige faktorer etter hvert som tiden går. Siden egenkontroll i denne oppgaven ble sammenliknet med konvensjonell behandling fra et tidligere tidspunkt så kan en eventuell naturlig forbedring av TTR, hos de som hadde brukt Marevan i kort tid før kurset, bidra til økt gjennomsnittlig TTR ved opplæring.

For studier som sammenlikner to grupper pasienter, en som driver egenkontroll og en som driver konvensjonell behandling, kan forskjeller i pasientkarakteristika, som at pasientene som driver egenkontroll er generelt yngre og har færre komorbide sykdommer enn massen som driver konvensjonell behandling, bidra til forskjeller i TTR mellom gruppene (15).

5.3.2 Årsaker til manglende signifikante forbedring i tid i terapeutisk område for hele opplæringsperioden i denne oppgaven

I denne oppgaven ble det funnet en stor og signifikant forbedring av gjennomsnittlig TTR fra konvensjonell behandling til den første perioden av opplæringen som varte i 15 dager. I denne perioden var gjennomsnitt antall PT-INR-målinger 14,7 og SD kun 0,9, noe som viser at de fleste pasientene målte PT-INR hjemme hver dag denne perioden som planlagt (tabell 6). Det var også forventet at pasientene skulle ha høy TTR i denne perioden da de målte PT-INR svært hyppig og fikk jevnlig oppfølging av både ansvarlig lege og prosjektkoordinator.

Gjennomsnittlig TTR for hele opplæringsperioden var imidlertid ikke signifikant bedre enn TTR ved konvensjonell behandling og det er flere faktorer som kan bidra til å forklare dette.

Gjennomsnitt antall PT-INR målinger utført i løpet opplæringsperiode 2 og 3 på til sammen 19 uker var 15,1, med SD 6,3 (tabell 6). Dette betyr at pasientene i gjennomsnitt målte sjeldnere enn en gang i uken som planlagt. Compliance var altså redusert. Årsaken til dette kan være at motivasjonen avtar utover i opplæringsperioden fordi pasientene ikke lengre har kunnskapen like friskt i minne og glemmer av hvor viktig god kontroll på antikoagulasjonsbehandlingen er. Det kan også tenkes at pasientene tar mindre hensyn til livsstil og andre ytre faktorer som kan påvirke warfarinbehandlingen etter hvert som tiden går etter siste opplæringskurs. Dette kan gi større variasjoner i INR og dermed redusert TTR.

Ved gjennomgang av pasientenes registrerte INR-verdier fra opplæringsperiode 2 og 3 ble det imidlertid lagt merke til systematiske avvik som også kan forklare de manglende verdier i denne perioden. For to av pasientgruppene som deltok på kurs i 2013 var det påfallende lite registrerte

verdier i denne opplæringsperioden. For to andre pasientgrupper det samme året hadde de fleste pasientene en lang periode uten registrerte INR-verdier i starten av opplæringsperiode 2. Grunnet den gruppevise systematikken i disse avvikene er det mistanke om at noen av pasientens målte verdier ikke har blitt registrert eller at de har blitt mistet i etterkant.

Problemet med sjeldne målinger er at en mister fordelene som kommer ved hyppig måling (punkt 5.3.1), mens problemet med få INR-verdier er at beregningen av TTR blir unøyaktig (punkt 5.1.1).

Den høye verdien av gjennomsnittlig TTR ved konvensjonell behandling i denne oppgaven kan også være sterkt medvirkende til at en ikke oppnår signifikant forbedring av TTR i opplæringsperioden sett under ett.

Til slutt skal det nevnes at selv om forbedringen av gjennomsnittlig TTR i opplæringsperiode 1 på nærmere 7% er stor nok til å være klinisk relevant, så er opplæringsperiode 2 og 3 trolig er mer representativ for virkeligheten ved egenkontroll sammenliknet med opplæringsperiode 1 med tanke på frekvensen av analysene, i alle fall dersom systematiske avvik ikke var tilstede.

Når alle diskuterte faktorer tas i betraktning, og en ser på nivå av gjennomsnittlig TTR ved konvensjonell behandling og under opplæringen, samt endringen mellom disse perioden, vurderes opplæringsprogrammet ved UNN Tromsø å være av god kvalitet der pasientene får minst like god antikoagulasjonsbehandling som ved konvensjonell behandling.

5.4 Komplikasjoner

Blant pasientene inkludert i denne oppgaven var det 6 pasienter som oppga å vært utsatt for komplikasjoner under behandling med Marevan før kursstart. Tre hadde opplevd blodpropp, mens tre hadde opplevd alvorlig blødning (tabell 5).

I løpet at opplæringsprogrammet fikk en pasient blødningskomplikasjon i form av et subduralt hematom. Når denne komplikasjonen oppstod var INR innenfor terapeutisk område. I en norsk studie fra 2006 (43) var forekomsten av alvorlige blødninger 2,4% og når blødningene oppstod hadde de fleste pasientene INR-verdi innenfor terapeutisk område. Dette viser at blødningsfaren er tilstede selv om warfarindosen er godt regulert (8). I mange andre studier er det imidlertid vist en klar økning i antall komplikasjoner når INR er utenfor terapeutisk område (31, 32, 37, 38, 44).

Ideelt sett bør det undersøkes hvor mange komplikasjoner som oppstår ved egenkontroll sammenliknet med konvensjonell behandling for å måle kvaliteten på behandlingen (41). Samtidig er komplikasjoner sjeldne, og det kreves derfor flere pasienter enn det som var inkludert i denne oppgaven, og de må følges over lengre tid (8, 15, 41).

Det er imidlertid mange andre studier som har undersøkt kvaliteten på oral antikoagulasjonsbehandling ved å måle antall komplikasjoner. Siebenhofer et al. (62) publiserte i 2014 en systematisk oversiktsartikkel over tidligere publiserte systematiske oversiktsartikler og metaanalyser som sammenliknet kvaliteten ved egenmåling og egenkontroll med konvensjonell behandling hos fastlege og spesialiserte antikoagulasjonsklinikker. De inkluderte åtte oversiktsartikler av høy kvalitet, inkludert en Cochrane-rapport fra 2010 (6). Disse var basert på overlappende sett av RCT i varierende antall fra 5-22, som sammenliknet egenmåling eller egenkontroll av oral antikoagulasjonsbehandling med konvensjonell behandling. I alle de inkluderte oversiktsartiklene viste metaanalyser at pasienter som utførte egenmåling eller egenkontroll hadde signifikant 40-50% lavere antall tromboemboliske hendelser. I seks av dem var også mortaliteten signifikant lavere med 30-50% reduksjon i relativ risiko. Sju av oversiktsartiklene rapporterte om komplikasjoner i form av alvorlige blødninger, men ingen av disse viste noen statistisk signifikant fordel eller ulempe med egenmåling eller egenkontroll sammenliknet med konvensjonell behandling.

Subgruppeanalyser viste at effektene på tromboembolisme og mortalitet kun var tilstede for pasienter som drev egenkontroll og ikke de som bare drev egenmåling. For alvorlige blødninger fantes ingen signifikante forskjeller når kun egenkontroll ble sammenliknet med konvensjonell behandling. Når bare egenmåling ble sammenliknet, ble det funnet statistisk signifikant færre blødningskomplikasjoner ved egenmåling i to av oversiktsartiklene, mens tre andre artikler ikke viste noen signifikant forskjell.

Cochrane-rapporten fra 2010 (6) oppsummerer disse funnene bra i sin konklusjon. Garcia et al. skriver her at sammenliknet med konvensjonell behandling, kan pasienter som driver egenmåling eller egenkontroll forbedre kvaliteten på deres orale antikoagulasjonsbehandling. Pasientene tilbringer mer tid i terapeutisk område resulterende i en reduksjon i tromboemboliske hendelser og mortalitet uten økning i antall blødningskomplikasjoner. Egenkontroll alene viser de samme resultatene, mens egenmåling alene ikke viser effekt på tromboembolisme og mortalitet, men viser færre alvorlige blødningskomplikasjoner.

Fra Bloomfields oversiktsartikkel (7) kan det tilføyes at effektene som ses ved egenmåling og egenkontroll gjelder for en selektert gruppe motiverte pasienter.

I Helse Nord er det foreløpig kun tilbud om egenkontroll da dette er antatt å gi den aller beste effekten, noe nevnte studier også viser. I tillegg er egenkontroll i tidligere studier vurdert å være et billigere alternativ enn egenmåling (punkt 2.4.1). Livskvaliteten kan imidlertid øke ved egenmåling på samme måte som egenkontroll fordi pasientene fritas for belastningen med å reise til legekantoret, og får større frihet ved reise. For pasienter i Helse Nord der avstanden til lokalt legekantor ofte er stor, kan derfor også egenmåling være et alternativ i fremtiden.

5.5 Subgruppeanalyser

TTR ved konvensjonell behandling ble sammenliknet med TTR under opplæring i egenkontroll for subgrupper av pasienter basert på ulike baseline karakteristika og nivå av TTR ved konvensjonell behandling. Dette ble gjort for å undersøke utbytte av opplæring i egenkontroll, i form av endring i TTR, hos subgrupper av pasienter, og det kan bidra til å finne ut hvilke pasientgrupper som har best utbytte av opplæring i egenkontroll. Det er spesielt interessant da det tidligere er gjort få internasjonale- og ingen norske studier som undersøker dette.

5.5.1 Subgrupper delt inn etter nivå av TTR ved konvensjonell behandling

TTR ved konvensjonell behandling ble sammenliknet med TTR under hele opplæringsperioden (21 uker) for pasienter med ulike nivå av TTR ved konvensjonell behandling.

Årsaken til at en ville gjøre denne analysen var for å undersøke utbyttet av opplæring i egenkontroll hos pasienter med ulik kvalitet på Marevanbehandlingen før kursstart. I tillegg var gjennomsnittlig TTR ved konvensjonell behandling svært høy i denne oppgaven, noe som kan bidra til at økningen i TTR fra konvensjonell behandling til opplæring i egenkontroll ikke var stor nok til å være statistisk signifikant. Ved å gjøre denne analysen kunne en finne ut om eksklusjon av pasientene med høyest TTR ville vise en signifikant forbedring blant resten av pasientene.

Interessant viste resultatene at pasientene med «lav» TTR ved konvensjonell behandling fikk en signifikant forbedring av gjennomsnittlig TTR under opplæring, mens pasientene med høy TTR ved konvensjonell behandling fikk en signifikant reduksjon i gjennomsnittlig TTR under opplæring (punkt 4.5). Figur 9 viser forløpet til hver enkelt pasient og en ser en tydelig tendens til at pasientene med lav TTR ved konvensjonell behandling forbedrer denne verdien under opplæring, mens pasientene med høy TTR ved konvensjonell behandling har en reduksjon i TTR under opplæring. Resultatene viste også en trend for at jo lavere TTR pasientene har ved konvensjonell behandling, jo større økning har de i TTR under opplæringen, og motsatt at jo høyere TTR pasienten har ved konvensjonell behandling, jo større reduksjon har de i TTR under opplæringen.

Det virker reelt at pasienter med lav TTR før kursstart får en stor forbedring av TTR under opplæring i egenkontroll da flere store- og kvalitetsmessig gode studier har vist en forbedring av TTR ved egenkontroll sammenliknet med konvensjonell behandling (punkt 5.3).

At TTR synker for pasientene med høy TTR ved konvensjonell behandling virker noe mer ulogisk. To pasienter hadde imidlertid TTR på 100% ved konvensjonell behandling, og da er en ytterligere økning umulig. Det kan også tenkes at pasienter med godt regulert antikoagulasjon ved konvensjonell

behandling trives bedre med denne behandlingsformen enn egenkontroll, noe som har påvirket TTR under opplæring negativt. Det finnes imidlertid en mulig feilkilde til dette resultatet. Lange intervall mellom hver måling ved konvensjonell behandling gjør at all variabiliteten som sannsynligvis er tilstede mellom analysene ikke blir regnet med i TTR. Da kan TTR gi et feil bilde av de reelle INR-verdiene (punkt 5.1.1). For pasientene med høy TTR ved konvensjonell behandling kan det derfor tenkes at de reelle INR-verdien er lavere og at dette kommer fram når de måler hyppigere under egenkontroll. Naturlig nok vil det da se ut som om behandlingen er dårligere i form av lavere TTR. Den samme feilkilden kan selvfølgelig også finnes for pasientene med «lav» TTR ved konvensjonell behandling, men hos disse vurderes et avvik i TTR både oppover- og nedover langs skalaen som like sannsynlig (punkt 5.1.1).

Uansett, selv om TTR skulle synke for noen pasienter ved opplæring i egenkontroll, må en imidlertid ikke glemme at nytten av kurset ikke bare kan måles i TTR, men også i livskvalitet.

En høy gjennomsnittlig TTR ved konvensjonell behandling i dette utvalget av pasienter kan bidra til at økningen i TTR fra konvensjonell behandling til opplæring i egenkontroll ikke var stor nok til å være statistisk signifikant. Denne analysen viser at dersom vi ikke tar med pasientene med TTR ved konvensjonell behandling $\geq 90\%$, så har de resterende pasientene en signifikant økning av gjennomsnittlig TTR under opplæring som kan være klinisk relevant.

Det er funnet en annen studie som vurderer utbytte av egenkontroll hos pasienter med et spesifisert nivå av TTR ved konvensjonell behandling. Fitzmaurice et al. (50) gjorde i 2005 en randomisert kontrollert studie som viste at blant pasientene som var dårligst kontrollert ved konvensjonell behandling, definert som TTR under median, fikk pasientene randomisert til egenkontroll en signifikant økning av TTR fra konvensjonell behandling, mens pasientene som bare drev konvensjonell behandling ikke hadde en signifikant økning i TTR. Det ble konkludert med at egenkontroll er en spesielt effektiv behandling for pasienter med dårlig INR-kontroll ved konvensjonell behandling da disse pasientene kan forbedre TTR ved egenkontroll.

Resultatene i vår oppgave, samt nevnte studie, tyder på at det er trygt å inkludere pasienter med dårlig regulert antikoagulasjonsbehandling til opplæring i egenkontroll, og at det er disse pasientene som kan ha størst utbytte av opplæringen i form av økning i TTR, stor nok til å være klinisk relevant.

En begrensning med denne analysen er at utvalget er en selektert gruppe motiverte pasienter og at resultatet derfor ikke kan generaliseres til alle pasienter med dårlig regulert antikoagulasjonsbehandling.

5.5.2 Subgrupper delt inn etter alder

TTR ved konvensjonell behandling ble sammenliknet med TTR under hele opplæringsperioden for pasienter < 55 år og pasienter ≥ 55 år. Denne analysen ble gjort for å undersøke utbytte av opplæring i egenkontroll hos den yngre- og den eldre delen av pasientutvalget. Dette kunne antyde hvilken aldersgruppe som har best utbytte av opplæring i egenkontroll i form av endring i TTR.

Det ble valgt en aldersgrense på 55 år da dette var den laveste alderen der antallet i hver gruppe var over 20. I tillegg lå denne alderen nært gjennomsnittsalderen for utvalget.

Det ble beregnet gjennomsnittsalder i de to subgruppene som viste seg å være 44 år blant de yngre pasientene og 65 år blant de eldre pasientene.

Resultatene viste at gjennomsnittlig TTR ved konvensjonell behandling var nokså lik i de to aldersgruppene. Pasientene ≥ 55 år hadde imidlertid en økning i gjennomsnittlig TTR under opplæring i egenkontroll på 5,1%, noe som ikke ble sett hos den yngre aldersgruppen da disse hadde en reduksjon i gjennomsnittlig TTR under opplæring på 1,1%. TTR under opplæring i egenkontroll var dermed vesentlig forskjellig mellom de to gruppene på henholdsvis 83,0% og 77,3%. Dette kan antyde at eldre pasienter har bedre utbytte av opplæring i egenkontroll enn yngre, men resultatene kan også være tilfeldige funn da de ikke var signifikante.

Da de yngre pasientene viste så dårlige resultater under opplæringen i denne oppgaven ble det undersøkt om årsaken kunne være at de yngre pasientene hadde målt færre INR-verdier i opplæringsperioden enn de eldre, eller om det var enkeltpasienter i den yngre aldersgruppen med veldig lave verdier som kunne trekke ned gjennomsnittet. Ingen av delene var tilfelle (data ikke vist). Resultatene i min oppgave kan som sagt være tilfeldige, men de kan også antyde at yngre pasienter lever et mer uregelmessig liv i en travel hverdag enn eldre, noe som kan gi mer svingninger i INR-verdien. Igjen er det viktig å huske at livskvaliteten uansett kan være økt ved egenkontroll.

Det er funnet noen andre studier som diskuterer alderens betydning ved egenmåling og egenkontroll av antikoagulasjonsbehandlingen. En stor retrospektiv studie av 29 457 pasienter fra 2014 (39), fant at eldre pasienter (≥ 65 år) hadde høyere TTR ved egenmåling enn yngre pasienter (< 65 år), og en annen studie (32) skriver at alder > 70 år er en uavhengig prediktor for stabilitet av INR ved langvarig antikoagulasjon. Den systematiske oversikten til Heneghan et al. i 2012 (12) fant imidlertid at pasienter < 55 år hadde en stor og signifikant reduksjon i tromboemboliske hendelser (HR 0.33) ved egenmåling eller egenkontroll, mens det i andre aldersgrupper ikke var signifikante effekter gjeldende tromboembolisme. Hos de eldste pasientene med en alder ≥ 85 år ble det imidlertid ikke

sett en signifikant dårlig effekt på alvorlige komplikasjoner ved egenmåling eller egenkontroll, og i tillegg ble det sett en signifikant reduksjon i mortalitet.

Siden TTR ved konvensjonell behandling var svært høy blant pasientene i denne oppgaven, ble sammenlikningen av TTR for de to aldersgruppene testet på nytt, nå ekskludert for pasienter med TTR ved konvensjonell behandling $\geq 90\%$. Resultatet ble da at pasientene ≥ 55 år og TTR ved konvensjonell behandling $< 90\%$ hadde en signifikant økning av gjennomsnittlig TTR under opplæringen på 11%, mens pasientene < 55 år og TTR ved konvensjonell behandling $< 90\%$ ikke hadde en signifikant økning av gjennomsnittlig TTR da forbedringen kun var på 3%.

Disse resultatet viser at eldre pasienter med «dårlig» regulert INR kan ha godt utbytte av opplæring i egenkontroll som kan være klinisk relevant. Andre studier skriver også at høy alder ikke automatisk bør ekskludere pasienter fra egenkontroll (17, 45), og kanskje bør en legge større vekt på å inkludere nettopp eldre pasienter.

En begrensning i disse analysene er at gruppene hver for seg er små med kun 18 til 34 pasienter. Dette øker betydningen av resultater til enkeltpasienter. Hvis en hadde hatt et større utvalg kunne pasientene også vært delt inn i flere aldersgrupper slik at en så mer nøyaktig hvilket utbytte de ulike aldersgruppene har. En annen mulig begrensning er ulik fordeling av pasientkarakteristika i de to aldersgruppene. Dette diskuteres seinere i oppgaven.

5.5.3 Subgrupper delt inn etter varighet av Marevanbehandling ved kursstart

TTR ved konvensjonell behandling ble sammenliknet med TTR under hele opplæringsperioden for pasienter gruppert etter ulik behandlingstid med Marevan før kursstart. Denne analysen ble gjort for å finne ut hvilken betydning varigheten av tidligere Marevanbehandling har på utbytte av opplæring i egenkontroll i form av endring i TTR. Dette kunne antyde om det var pasientene som nylig hadde startet med Marevan som hadde best utbytte av kurset eller om det var pasienten som hadde brukt Marevan i lang tid.

Resultatene viste at gjennomsnittlig TTR ved konvensjonell behandling var nokså lik i alle fire grupper med ulik behandlingstid. Erfaringen til pasientene med lang behandlingstid, og den noe manglende erfaringen hos pasientene med kort behandlingstid, ga altså ingen store utslag i TTR ved konvensjonell behandling. Under opplæring var gjennomsnittlig TTR høyere enn ved konvensjonell behandling i alle gruppene med ulik behandlingstid. Det var imidlertid pasientene som hadde brukt Marevan i kortest tid før kursstart, det vil si ≤ 1 år, som hadde størst forbedring i

TTR med sine 5,4%. Dette kan antyde at det er disse pasientene som har best utbytte av kurset. Da ingen resultater var signifikante kan dette funnet også skyldes tilfeldigheter med utvalget.

Det er ikke funnet andre studier som gjør liknende analyser, men dersom dette funnet i en seinere studie viser seg å være signifikant, så kan en logisk forklaring være at pasienter som har brukt Marevan i kort tid er mer motivert til egenkontroll da de ikke er vant til konvensjonell behandling og synes det er tungvint. Dette i motsetning til pasienter som har brukt Marevan i lang tid og har det som rutine, og kanskje vil være engstelig og lite motiverte for å gjøre endringer i denne rutinen.

Dersom dette skulle vise seg å stemme vil det være gunstig å inkludere pasientene til opplæring tidlig i behandlingsforløpet.

En stor begrensning med denne analysen var det lave antallet pasienter. Dette gjelder spesielt for gruppen med varighet ≤ 1 år der det bare var 8 deltakere. Det hadde vært interessant å se om resultatet hadde blitt signifikant med flere deltakere.

5.5.4 Subgrupper delt inn etter diagnose som indikasjon for Marevanbehandling

TTR for konvensjonell behandling ble sammenliknet med TTR under hele opplæringsperioden for pasienter med VTE som indikasjon for Marevanbehandling og for pasienter med atrieflimmer eller mekanisk hjerteklaff som indikasjon for Marevanbehandling. Denne analysen ble gjort for å studere utbytte av opplæring i egenkontroll hos pasienter med ulike indikasjoner for Marevanbehandling.

Det er grunn til å tro at pasienter med VTE som indikasjon for Marevanbehandling kan ha godt utbytte av opplæringen fordi de tidligere har hatt en tromboembolisk hendelse som kan medføre god compliance til behandling. Dette i motsetning til de fleste med atrieflimmer eller mekanisk hjerteklaff som aldri tidligere har hatt en slik hendelse, men kun bruker antikoagulantia som primærforebygging. Løkkebø (8) refererer i sin studie til en kvalitativ studie fra 2009 som bekrefter denne sammenhengen da de fant at pasienter med venetromboser hadde større forståelse av behandlingen enn de med atrieflimmer.

Resultatene i denne oppgaven viste at gjennomsnittlig TTR ved konvensjonell behandling var høyere hos pasientene med VTE som indikasjon for Marevanbehandling enn hos pasientene med atrieflimmer eller mekanisk hjerteklaff som indikasjon (figur 11). Selv om begge diagnosegruppene forbedrer gjennomsnittlig TTR under opplæring, er det sistnevnte gruppe som har størst økning i TTR fra konvensjonell behandling til opplæring i egenkontroll og utlikner forskjellen mellom de to diagnosegruppene i opplæringsperioden (figur 11). Ingen av resultatene var imidlertid signifikante.

At pasientene med VTE som indikasjon for Marevanbehandling har høyest TTR ved konvensjonell behandling kan tyde på det en trodde i utgangspunktet, altså at disse pasientene har større forståelse av behandlingen og høyere compliance. Det kan tenkes at pasienter med atrieflimmer og mekanisk hjerteklaff innser viktigheten av Marevanbehandlingen i løpet av opplæringen som de med VTE allerede har innsett i form av en tromboembolisk hendelse. Dette kan forklare at denne pasientgruppen har størst forbedring i TTR under opplæringen. Siden resultatene ikke er signifikante kan imidlertid funnet også skyldes tilfeldigheter med utvalget.

Det er funnet flere andre studier som undersøker utbytte av egenkontroll hos pasienter med ulike indikasjoner for Marevanbehandling. En randomisert kontrollert studie fra 2005 (50) fant signifikante forskjeller i TTR både før- og under opplæring mellom pasienter med INR 2,5 som målverdi (hovedsakelig VTE og atrieflimmer) og pasienter med INR 3,5 som målverdi (hovedsakelig pasienter med mekanisk hjerteklaff). Sistnevnte gruppe hadde signifikant lavere TTR ved konvensjonell behandling sammenliknet med pasienter med INR 2,5 som målverdi. De hadde imidlertid en signifikant økning i TTR ved egenkontroll, noe pasienter med INR 2,5 som målverdi ikke hadde. Disse resultatene likner altså resultatene i denne oppgaven sett bort fra at pasienter med atrieflimmer befinner seg i ulike grupper. Flere studier, inkludert systematiske oversiktsartikler, angir også at pasienter med mekanisk hjerteklaff har best utbytte av egenkontroll, da sett i form av antall komplikasjoner (4, 6, 12, 13). Både Heneghan et al. (12) og Cochrane-rapporten fra 2010 (6) fant at pasienter med mekanisk hjerteklaff som drev egenmåling eller egenkontroll hadde en signifikant reduksjon i antall tromboemboliske hendelser, mens effektene for pasienter med atrieflimmer eller andre indikasjoner ikke var signifikant.

De nevnte resultatene tyder altså på at pasienter med mekanisk hjerteklaff har godt utbytte av egenkontroll, noe som gir dem et alternativ til konvensjonell Marevanbehandling siden NOAK er kontraindisert for denne pasientgruppen.

En begrensning ved denne analysen var det lave antallet pasienter i hver gruppe med 22 og 27. En annen mulig begrensning er ulik distribusjon av pasientkarakteristika i de ulike diagnosegruppene. Dette diskuteres seinere i oppgaven.

5.5.5 Subgrupper delt inn etter kjønn

TTR for konvensjonell behandling ble sammenliknet med TTR under hele opplæringsperioden for kvinner og menn hver for seg for å undersøke utbytte av opplæring i egenkontroll hos det respektive kjønn.

Resultatene viste at gjennomsnittlig TTR ved konvensjonell behandling var nokså lik for begge kjønn. Hos menn økte imidlertid gjennomsnittlig TTR under opplæring med 5%, mens det hos kvinner ikke var noen endring i gjennomsnittlig TTR sammenliknet med konvensjonell behandling (figur 12). Dette kan antyde at menn har bedre utbytte av opplæring i egenkontroll enn kvinner, men siden resultatene ikke var signifikante kan det også være et tilfeldig funn.

Noen få andre studier beskriver kjønnsforskjeller med tanke på effekt av oral antikoagulasjonsbehandling utført som egenmåling eller egenkontroll. Nilsson et al. (4) har nylig publisert en studie som vurderer nettopp dette og finner at menn har signifikant høyere TTR ved egenkontroll enn kvinner, mens insidensen av død og alvorlige komplikasjoner er lav og omtrent lik hos begge kjønn. En metaanalyse fra 2012 (12) fant imidlertid en kjønnsforskjell i tromboemboliske hendelser ved egenmåling og egenkontroll, også favoriserende menn. Nilsson et al. (4) skriver videre at funnet av at menn har høyere TTR enn kvinner kan tilskrives signifikante forskjeller i baseline distribusjon av pasientkarakteristika. Blant annet var en stor del av pasientene med mekanisk hjerteklaff menn, mens de fleste med VTE var kvinner. I tillegg var kvinner signifikant yngre enn menn. Det ble imidlertid ikke sett forskjeller med tanke på komorbiditet.

I denne oppgaven var også kvinner yngre enn menn da gjennomsnittsalderen var henholdsvis 51 år og 59 år. Fordelingen av diagnoser som indikasjon for Marevanbehandling var også ulikt fordelt mellom kjønnene der menn representerte tilnærmet 1/3 av hver av diagnosene VTE, mekanisk hjerteklaff og atrieflimmer. Blant kvinnene hadde over halvparten VTE, mens 1/5 hadde mekanisk hjerteklaff og 1/6 atrieflimmer (tabell 14, vedlagt).

Resultatene fra denne oppgaven stemmer altså overens med resultatene fra studien til Nilsson et al. (4), selv om resultatene her ikke var signifikante.

Nilsson et al. (4) utførte ikke subgruppeanalyser basert på alder og diagnose som indikasjon for Marevanbehandling i sin studie. I denne oppgaven har vi imidlertid sett antydning til at yngre pasienter og pasienter med VTE som indikasjon for Marevanbehandlingen har dårligere utbytte av opplæring i egenkontroll enn eldre pasienter og pasienter med atrieflimmer og mekanisk hjerteklaff som indikasjon. Når disse pasientkarakteristika er ujevnt fordelt blant kjønnene, kan det naturligvis påvirke resultatet. I dette tilfellet at kvinner tenderer til dårligere utbytte enn menn.

Ujevn fordeling av pasientkarakteristika var også tilfellet for subgruppeanalysen basert på alder, der det blant de yngre pasientene var en større andel kvinner (59% vs. 21%) og en større andel pasienter med VTE som indikasjon for Marevanbehandlingen (45% vs. 35%) enn hos eldre, og for subgruppeanalysen basert på ulike indikasjoner for Marevanbehandlingen, der det hos pasienter med VTE som indikasjon for Marevanbehandlingen var flere kvinner (50% vs. 26%) og lavere

gjennomsnittsalder (53,4 år vs. 59,6 år) enn hos pasienter med atrieflimmer og mekanisk hjerteklaff som indikasjon.

Det virker altså å være interaksjoner mellom kjønn, alder og diagnose som indikasjon for Marevanbehandlingen som muligens kan bidra til å forklare noen av resultatene, men en ytterligere diskusjon av dette gjøres ikke her. For å undersøke sammenhengen nøyaktig må en gjøre hver analyse med justering for de to andre faktorene.

5.6 Diskusjon av reliabiliteten til måleinstrumentene

Med reliabilitet i denne sammenhengen menes hvor nøyaktig og pålitelig instrumentene måler det de skal måle.

For å måle kvaliteten til warfarinbehandlingen analyserte pasientene PT-INR hjemme ved bruk av CoaguChek XS. I tillegg gjorde de parallellanalyse på eget legekantor eller sykehus med jevne mellomrom for å kontrollere resultatet fra CoaguChek XS og med det sikre at det ikke var for stort avvik til PT-INR målt på laboratorium. Nøyaktig hvilket måleinstrument som ble benyttet på de ulike legekantor og sykehus er det ikke samlet inn data for, men det må forutsettes at metodene har god analysekvalitet og at rutiner for kalibrering og kvalitetssikring er fulgt.

Utover at parallellanalyseringen ble brukt for å kontrollere resultatet pasienten målte på CoaguChek XS, ble det ikke gjort andre kvalitetskontroller for CoaguChek XS.

I den norske studien til Løkkebø fra 2011 (8) ble resultatene fra pasientens parallellanalyseringer, i tillegg til å kontrollere at pasientene målte rett INR-verdi, også brukt for å analysere riktigheten til CoaguChek XS sammenliknet med sykehusinstrumentet STA R Evolution. Resultatene fra denne analysen viste at det gjennomsnittlige avviket mellom de to metodene var 0,16 INR, tilsvarende 5,7 prosentavvik, noe som tilfredstilte anbefalingene satt i ISO Standard 17593 (International Organization for Standardization, 2007). Også akseptable forskjeller ble sett ved parallellanalyse i studiene til Christensen (14) og Khan 2004 (42).

I denne oppgaven er det ikke gjort analyse av parallellmålingene. Dette skyldes i hovedsak lite standardiserte forhold rundt prøvetakning på laboratorium da de ulike legekantor og sykehus som pasientene tilhører sannsynligvis ikke har samme instrument for måling av PT-INR, og det sannsynligvis ikke har vært samme person som måler PT-INR hver gang. I tillegg er det ikke registrert data på nøyaktig hvor lang tid det gikk mellom analyse på CoaguChek XS og laboratorieinstrument. Dette kan ha betydning da fysiologiske endringer kan skje i løpet av en dag, og det er derfor er viktig

at blodprøvene tas tilnærmet samtidig (8). I tillegg finnes det allerede resultater som viser at CoaguChek XS samsvarer godt med sykehusinstrumenter.

En mer nøyaktig metode for ekstern kvalitetskontroll for CoaguChek XS er å gjøre analyse av frysetørret plasma fra produsenten og der resultatet skal ligge innenfor et fasitintervall beregnet ved gjentatte analyseringer hos produsenten. Dette gir et mål på instrumentvariasjonen, eller presisjonen til alle CoaguChek XS instrumentene (8). I studien til Løkkebø (8) ble dette gjort én gang for alle analyseinstrumentene og alle resultatene lå innenfor det oppgitte fasitintervallet. I tillegg hadde enkeltverdiene små avvik fra gjennomsnittlig analysert INR-verdi (CV 3,3%).

Noen studier anbefaler at nevnte metode brukes for ekstern kvalitetskontroll (8), men ifølge produsenten er det ikke nødvendig og anbefaler kun at pasientene gjør parallellanalyse på legekantor eller sykehus et par ganger i året (8, 58).

Ut fra at resultatene til Løkkebø (8) og andre tidligere studier (punkt 2.5) har vist at CoaguChek XS har god analysekvalitet, korrelerer godt med sykehusinstrumenter, og er vurdert å være godt egnet for å analysere PT-INR ved egenmåling og egenkontroll, vurderes instrumentet å være reliabelt for estimering av INR, og etter anbefalinger fra produsent er det ikke gjort ytterligere kvalitetskontroller enn parallellanalyse i dette opplæringsprogrammet.

5.7 Studiepopulasjonen

Antall pasienter inkludert i denne oppgaven er lite sammenliknet med de fleste andre internasjonale studier. I Cochrane-rapporten fra 2010 (6) som inkluderte 18 studier, var gjennomsnittlig antall pasienter som drev egenmåling eller egenkontroll cirka 120, med variasjonsbredde fra 26 til 368. Det lave antallet pasienter er derfor en svakhet med denne oppgaven og gjør at TTR fra enkeltpasienter kan påvirke resultatet mye, samt gjøre det vanskeligere å påvise statistisk signifikans ved små forskjeller. I den nylig publiserte norske artikkelen (22), basert på studien til Løkkebø (8), var det imidlertid kun 24 deltakere. Da det arrangeres opplæringskurs i egenkontroll ved UNN Tromsø hvert år er det mulig å inkludere flere pasienter fortløpende i kommende år.

Gjennomsnittsalderen i denne oppgaven var 57 år med variasjonsbredde fra 28 år til 79 år. I de systematiske oversiktsartiklene til Heneghan et al. (12) og Bloomfield et al. (7) var gjennomsnittsalderen 65 år, og der sistnevnte inkluderte 22 studier med gjennomsnittsalder fra 42 år til 75 år. I den norske studien til Løkkebø (8) var gjennomsnittsalderen 55 år. På bakgrunn av disse funnene vurderes gjennomsnittsalderen å være i overensstemmelse med andre studier.

Pasientene ble inkludert uavhengig av indikasjon for Marevanbehandling, sett bort fra at den måtte være langvarig eller livsvarig. Inntrykket etter å lest flere studier er at mesteparten gjør dette. Noen studier som evaluerer effekten av egenkontroll inkluderer imidlertid kun pasienter med atrieflimmer, eller kun pasienter med mekanisk hjerteklaff.

Menn var overrepresentert i denne oppgaven da de utgjorde 2/3 av deltakerne. Dette er i overensstemmelse med andre studier av egenkontroll der menn har vært opp til nesten fire ganger så mange som kvinner (4, 12). I den systematiske oversiktsartikkelen til Bloomfield et al. (7) som inkluderte 22 studier var 75% menn og der hver studie hadde en andel menn på 43-98%. Nilsson et al. (4), som selv har dobbelt så mange menn som kvinner i sitt utvalg, skriver i sin artikkel at årsaken til denne ubalansen er ukjent og at ratioen av menn versus kvinner som mottar antikoagulasjonsbehandling i Danmark er mer likt distribuert med omtrent 60% menn og 40% kvinner. I 2014 var det en tilsvarende distribusjon mellom menn og kvinner som brukte Marevan i Norge (9), og når en tar hensyn til dette er fordelingen av menn og kvinner i denne oppgaven ganske representabel for populasjonen.

Blant pasientene som var påmeldt til opplæring egenkontroll var det 19 pasienter (20%) som ikke kunne delta likevel, ikke møtte opp, eller ikke fullførte kurset (punkt 3.2). Det ble ikke registrert hva årsaken hos hver enkelt pasient var og en har derfor ikke tall på hvor mange pasienter som startet på kurset, men som ikke fullførte.

I Cochrane-rapporten fra 2010 (6) ble det funnet at 25% av pasientene som ble tildelt intervensjonen egenmåling eller egenkontroll var ute av stand til å fullføre, mens det tilsvarende tallet i den systematiske oversiktsartikkelen til Heneghan i 2006 (5) var 22%. Hovedgrunnene til disse tallene var problemer med egenmålingsapparatene, fysiske begrensninger som gjorde egenmåling vanskelig, problemer med å delta på opplæringsprogrammet eller stryk på den avsluttende prøven (5, 6). Til dette supplerer Heneghan et al. fra 2012 (12) med høy alder, dårlig hukommelse og dårlig fingerferdighet.

Som tallene over viser er det ikke alle pasienter som egner seg til å drive egenkontroll (13), og tidligere studier viser at i en blandet gruppe pasienter som bruker vitamin K-antagonister, er det 10-60% som egner seg for denne behandlingsmetoden (6, 8, 10, 15). Den nøyaktige andelen er vist å avhenge av pasientenes alder, bakenforliggende sykdom og eventuelt andre sykdommer (15).

Fordi ikke alle pasienter behandlet med vitamin K-antagonister er egnet til å drive egenkontroll er inklusjons- og eksklusjonskriterier til nytte for å unngå at mange pasienter gir seg underveis i opplæringen, eller blir funnet å være uegnet for egenkontroll etter inklusjon til opplæringsprogrammet. Som nevnt tidligere bør ikke alder automatisk ekskludere pasienter (punkt

5.5.2), men hos eldre, i likhet med andre aldergrupper, bør det gjøres en individuell vurdering i forhold til andre inklusjons- og eksklusjonskriterier (punkt 3.2). Motivasjon og selvdisiplin er krav som er satt for øke sannsynligheten for at pasientene klarer å gjennomføre opplæringsprogrammet. Disse egenskapene er også anbefalt for å klare å gjennomføre egenkontroll på en god måte (8).

Hvis en anslår at 10-20% av pasienter som behandles med warfarin vil kunne drive egenkontroll, så betyr dette at 7000 - 15 000 pasienter i Norge vil være egnet til å styre antikoagulasjonsbehandlingen selv.

5.8 Videre kvalitetssikring av opplæringsprogrammet for egenkontroll av Marevan ved UNN Tromsø

Data fra denne oppgaven kan brukes som grunnlag for videre kvalitetssikring av opplæringsprogrammet i påfølgende år ved at pasientdata fra nye kurs legges til. Da vil pasientmassen bli større, noe som øker kvaliteten på analysene. Erfaringer fra denne oppgaven danner imidlertid tanker om forbedringspotensialer til kurset og nye analyser, både for å gjøre analysene enklere gjennomførbare, samt bedre deres kvalitet ytterligere.

For det første bør pasientene ha med seg INR-verdier fra året før kursstart eller de 10 siste målte verdiene, og det må bestemmes på forhånd hvilket av disse alternativene en skal bruke slik at det blir likt hos alle. Ved UNN Tromsø har det vært annonsert for pasientene at de skal ha med seg disse verdiene til første kurskveld, men kun et fåtall pasienter har fulgt opp. I denne oppgaven måtte derfor INR-verdier fra det foregående året innhentes via telefon, fax eller brev fra pasientens legekantor.

For det andre er det lett å plote pasientens INR-verdier fortløpende inn i et excel-dokument som måler TTR. Etter endt kurs kan TTR plottes inn i statistikkprogrammet SPSS sammen med baseline karakteristika, og en vil umiddelbart kunne gjøre mange typer analyser.

For det tredje bør det for hver pasient registreres hvor lang tidsperiode INR-verdiene fra konvensjonell behandling er hentet inn fra. Da kan gjennomsnittlig tid for konvensjonell behandling beregnes, og en kan finne gjennomsnittlig hyppighet på analysene og antall ekstremverdier per tid. I denne oppgaven ble det hentet inn INR-verdier fra året før kursstart, men av ulike årsaker var det ikke alle pasientene det fantes verdier for fra hele det foregående året. Fordi en har dato for alle målte verdier, hadde det vært mulig å beregne gjennomsnittlig varighet på konvensjonell behandling, men dette var i utgangpunktet ikke planlagt å gjøre i denne oppgaven.

Sist men ikke minst ville det vært veldig interessant å registrere INR-verdiene pasientene måler etter fullført opplæring. Dette vil være en bedre indikator på hvilken effekt opplæring i egenkontroll har på antikoagulasjonsbehandlingen sammenliknet med konvensjonell behandling. I tillegg vil observasjons- og datainnsamlingsperioden bli lengre, noe som gjør resultatene mer korrekt i forhold til hvor lenge pasientene faktisk bruker Marevan (ofte livsvarig), samt gi et større datamateriale som bedrer kvaliteten på analysene og kan påvise statistisk signifikans på mindre endringer. I denne oppgaven ble det hentet inn INR-verdier fra året før kursstart, og pasientene ble fulgt i underkant av 5 måneder under opplæring i egenkontroll med registrering av INR-verdier. Det ble ikke samlet inn verdier målt etter fullført opplæring, slik det er gjort i andre gjennomgåtte studier. I

Cochranerapporten fra 2010 (6) var gjennomsnittlig datainnsamlingsperiode fra de 18 inkluderte studiene 12 måneder, med en variasjon på 2 – 24 måneder. Disse studiene var imidlertid RCT-studier der en gruppe drev konvensjonell behandling, mens den andre drev egenmåling eller egenkontroll. I den tidligere norske studien til Løkkebø (8) der de samme pasientene vurderes før, under og etter opplæring i egenkontroll var observasjons- og datainnsamlingsperioden ett år, mens INR-verdier fra konvensjonell behandling ble hentet inn fra året før kursstart.

5.9 Generaliserbarhet/ekstern validitet

Sammenliknet med andre internasjonale studier var utvalget i denne oppgaven lite (punkt 5.7). Det var imidlertid over dobbelt så mange deltakere i denne oppgaven sammenliknet med den nylig publiserte norske studien (22) basert på 24 pasienter. I forkant av den studien ble det gjort styrkeberegning som viste at minimum tjue pasienter måtte ha minimum ti INR-verdier hver ved konvensjonell behandling og ved egenkontroll for å kunne påvise en endring på 10%. I denne oppgaven ble dette tilfredsstillende for analysen som sammenliknet kvaliteten på antikoagulasjonsbehandlingen ved konvensjonell behandling med de ulike periodene av opplæringen, mens kriteriene ikke ble satt som krav for subgruppeanalysene.

Pasientene som blir inkludert til opplæring i egenkontroll ved UNN Tromsø er vurdert av fastlege å være egnet for egenkontroll ved å oppfylle visse inklusjonskriterier, samt ikke tilfredsstillende eksklusjonskriterier (punkt 3.2). Mange av pasientene har også selv tatt initiativet for deltakelse via fastlege. På grunn av dette er utvalget i denne oppgaven en selektert gruppe pasienter med egnede egenskaper for egenkontroll, lite komorbiditet og som selv er motivert for- og interessert i egenkontroll. Det er altså ikke et tilfeldig utvalg av Marevanbehandlede pasienter og resultatene kan derfor ikke generaliseres til alle pasientene som bruker Marevan i Norge.

6. Konklusjon

I denne longitudinale studien av 56 pasienter som gjennomgikk strukturert opplæring i egenkontroll av Marevanbehandling, var gjennomsnittlig tid i terapeutisk område (TTR) høyere i alle perioder av opplæringen sammenliknet med konvensjonell behandling. For de to første ukene av kurset var denne forskjellen signifikant. Dette var forventet ettersom pasientene målte PT-INR svært hyppig (daglig) og fikk tett oppfølging. For de neste 19 ukene av kurset der pasientene målte PT-INR ukentlig, og for hele opplæringsperioden totalt, var forskjellen ikke-signifikant.

Til tross for dette vurderes opplæringsprogrammet ved UNN Tromsø å være av god kvalitet der pasientene får minst like god antikoagulasjonsbehandling som ved konvensjonell behandling.

Når pasientene ble delt inn i subgrupper etter nivå av TTR ved konvensjonell behandling, tyder resultatene på at det er trygt og effektivt å inkludere pasienter med dårlig regulert antikoagulasjonsbehandling til opplæring i egenkontroll.

Når pasientene ble delt inn i subgrupper etter alder, kjønn, varighet av tidligere Marevanbehandling, og diagnose som indikasjon for Marevanbehandling, viste ingen av gruppene signifikante forskjeller i TTR mellom konvensjonell behandling og opplæringsperioden, foruten om eldre pasienter med «dårlig» regulert antikoagulasjon ved konvensjonell behandling, som viste en signifikant forbedring i gjennomsnittlig TTR under opplæring. Tendensen for resultatene basert på kjønn og diagnose som indikasjon for Marevanbehandling liknet allikevel signifikante resultater fra tidligere studier som finner at menn, og pasienter med mekanisk hjerteklaff, har best utbytte av å drive egenkontroll (4, 6, 12, 13).

Referanser

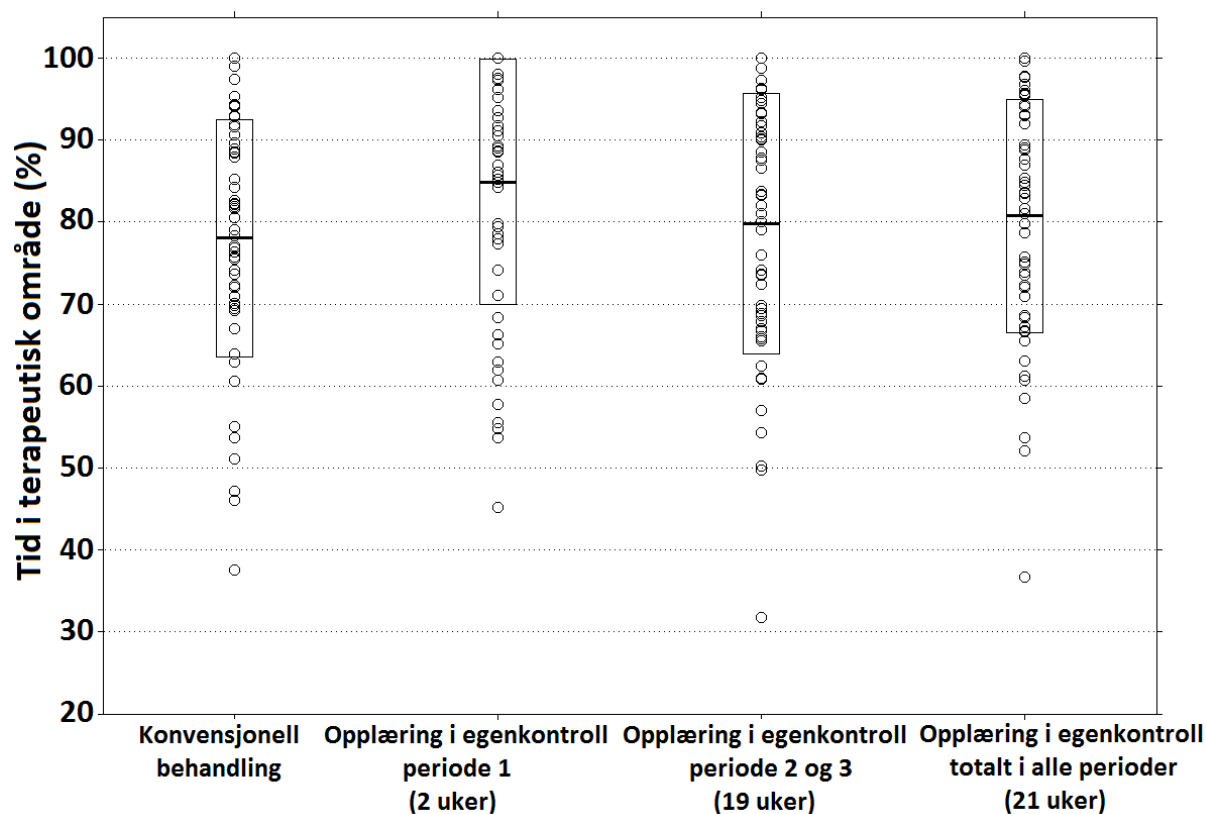
1. Field A. *Discovering Statistics Using SPSS*. 2 ed. Wright DB, editor. Thousand Oaks, London, New Dehli: Sage Publications; 2005. 779 p.
2. Rosendaal FR, Cannegieter SC, van der Meer FJ, Briet E. A method to determine the optimal intensity of oral anticoagulant therapy. *Thromb Haemost*. 1993;69(3):236-9.
3. Felleskatalogen. Marevan [Internett]. Oslo: Felleskatalogen AS; [updated 27.01.15; cited 2015 02.04]. Available from: <http://felleskatalogen.no/medisin/marevan-takeda-nycomed-561230>.
4. Nilsson H, Grove EL, Larsen TB, Nielsen PB, Skjoth F, Maegaard M, et al. Sex differences in treatment quality of self-managed oral anticoagulant therapy: 6,900 patient-years of follow-up. *PLoS One*. 2014;9(11):e113627.
5. Heneghan C, Alonso-Coello P, Garcia-Alamino JM, Perera R, Meats E, Glasziou P. Self-monitoring of oral anticoagulation: a systematic review and meta-analysis. *Lancet*. 2006;367(9508):404-11.
6. Garcia-Alamino JM, Ward AM, Alonso-Coello P, Perera R, Bankhead C, Fitzmaurice D, et al. Self-monitoring and self-management of oral anticoagulation. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010(4):CD003839.
7. Bloomfield HE, Krause A, Greer N, Taylor BC, MacDonald R, Rutks I, et al. Meta-analysis: effect of patient self-testing and self-management of long-term anticoagulation on major clinical outcomes. *Ann Intern Med*. 2011;154(7):472-82.
8. Løkkebø ES. Trygg antikoagulasjonsbehandling: Pasienter i Norge kan drive egenkontroll av warfarinbehandling [masteroppgave]. [Bergen]: Institutt for global helse og samfunnsmedisin, Universitetet i Bergen; 2011.
9. Reseptregisteret [Internett]. Oslo: Nasjonalt folkehelseinstitutt; [updated Mars 2015; cited 2015 02.04]. Available from: <http://www.reseptregisteret.no/default.aspx>.
10. Brodin. E. Egenkontroll av antikoagulasjonsbehandling - erfaringer fra Universitetssykehuset Nord-Norge. *Indremedisinen* [internett]. 2012(4):22-3.
11. Nesje-Sletteng SA. Antikoagulasjonsbehandling: Pasientene tar kontroll. *Bioingeniøren* [internett]. 2015;50(1):12-3.
12. Heneghan C, Ward A, Perera R, Bankhead C, Fuller A, Stevens R, et al. Self-monitoring of oral anticoagulation: systematic review and meta-analysis of individual patient data. *Lancet*. 2012;379(9813):322-34.
13. Connock M, Stevens C, Fry-Smith A, Jowett S, Fitzmaurice D, Moore D, et al. Clinical effectiveness and cost-effectiveness of different models of managing long-term oral anticoagulation therapy: a systematic review and economic modelling. *Health Technol Assess*. 2007;11(38):iii-iv, ix-66.
14. Christensen H, Lauterlein JJ, Sorensen PD, Petersen ER, Madsen JS, Brandslund I. Home management of oral anticoagulation via telemedicine versus conventional hospital-based treatment. *Telemed J E Health*. 2011;17(3):169-76.
15. Christensen TD, Andersen NT, Attermann J, Hjortdal VE, Maegaard M, Hasenkam JM. Mechanical heart valve patients can manage oral anticoagulant therapy themselves. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2003;23(3):292-8.
16. Christensen TD, Johnsen SP, Hjortdal VE, Hasenkam JM. Self-management of oral anticoagulant therapy: a systematic review and meta-analysis. *Int J Cardiol*. 2007;118(1):54-61.
17. Ansell J, Jacobson A, Levy J, Voller H, Hasenkam JM. Guidelines for implementation of patient self-testing and patient self-management of oral anticoagulation. International consensus guidelines prepared by International Self-Monitoring Association for Oral Anticoagulation. *Int J Cardiol*. 2005;99(1):37-45.
18. Gardiner C, Longair I, Pescott MA, Erwin H, Hills J, Machin SJ, et al. Self-monitoring of oral anticoagulation: does it work outside trial conditions? *J Clin Pathol*. 2009;62(2):168-71.
19. Craig JA, Chaplin S, Jenks M. Warfarin monitoring economic evaluation of point of care self-monitoring compared to clinic settings. *J Med Econ*. 2014;17(3):184-90.

20. Soliman Hamad MA, van Eekelen E, van Agt T, van Straten AH. Self-management program improves anticoagulation control and quality of life: a prospective randomized study. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2009;35(2):265-9.
21. Reikvam Å, Sandset PM. Warfarinbehandling i praksis - Tryggere antikoagulasjon. 2. utg. Skriftserie for leger Utdanning og kvalitetsutvikling [internett]. Oslo: Den Norske Legeforening; 2010.
22. Sjølvik UØ, Løkkebø ES, Kristoffersen AH, Stavelin AV, Binder S, Sandberg S. Egenkontroll av warfarinbehandling. *Tidsskr Nor Lægeforen.* 2015;135(9):849-53.
23. Kumar V, Abbas AK, Fausto N, Mitchell RN. *Robbins Basic Pathology.* 8 ed. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2007. 946 p.
24. Hoffbrand AV, Moss PAH. *Essential haematology.* 6 ed. Chichester, UK: Wiley-Blackwell; 2011. 454 p.
25. Palta S, Saroa R, Palta A. Overview of the coagulation system. *Indian J Anaesth.* 2014;58(5):515-23.
26. Brodin E. Tissue factor pathway inhibitor - relation to metabolism og triglycerides, anti-coagulant function and intravascular distribution of TFPI during treatment with heparins [doktoravhandling]. [Tromsø]: Medical Research Laboratory, Department of Medicine, Universitetet i Tromsø; 2007.
27. Norsk legemiddelhåndbok. T4 Blodsykdommer [Internett]. Oslo: Foreningen for utgivelse av Norsk legemiddelhåndbok; [cited 2015 04.04]. Available from: <http://legemiddelhandboka.no/Terapi/søker/+%2Bblodsykdommer/6192>.
28. Hu R, Stevenson WG, Strichartz GR, Lilly LS. Mechanisms of Cardiac Arrhythmias. In: Lilly LS, editor. *Pathophysiology of heart disease.* 5 ed. Baltimore, Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2011. p. 287.
29. Rhee J, Sabatine MS, Lilly LS. Acute Coronary Syndromes. In: Lilly LS, editor. *Pathophysiology og heart disease.* 5 ed. Baltimore, Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2011. p. 187.
30. Miller CA, O'Gara PT, Lilly LS. Valvular heart disease. In: Lilly LS, editor. *Pathophysiology og heart disease.* 5 ed. Baltimore, Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2011. p. 209.
31. Sawicki PT. A structured teaching and self-management program for patients receiving oral anticoagulation: a randomized controlled trial. Working Group for the Study of Patient Self-Management of Oral Anticoagulation. *JAMA.* 1999;281(2):145-50.
32. Ageno W, Gallus AS, Wittkowsky A, Crowther M, Hylek EM, Palareti G. Oral anticoagulant therapy: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest.* 2012;141(2 Suppl):e44S-88S.
33. Reikvam Å. Er warfarinæraen over? *Tidsskr Nor Lægeforen.* 2012;132(23):2583.
34. Statens legemiddelverk. Bivirkningsrapport 2014 - hva kan vi lære? [Internett]. Oslo: Statens legemiddelverk [updated 05.05.2015; cited 2015 10.05]. Available from: <http://www.legemiddelverket.no/Nyheter/Bivirkninger/Sider/Bivirkningsrapport-2014---hva-kan-vi-lære.aspx>.
35. Hirsh J, Dalen J, Anderson DR, Poller L, Bussey H, Ansell J, et al. Oral anticoagulants: mechanism of action, clinical effectiveness, and optimal therapeutic range. *Chest.* 2001;119(1 Suppl):8S-21S.
36. Nutescu EA, Shapiro NL, Ibrahim S, West P. Warfarin and its interactions with foods, herbs and other dietary supplements. *Expert Opin Drug Saf.* 2006;5(3):433-51.
37. Oake N, Jennings A, Forster AJ, Fergusson D, Doucette S, van Walraven C. Anticoagulation intensity and outcomes among patients prescribed oral anticoagulant therapy: a systematic review and meta-analysis. *CMAJ.* 2008;179(3):235-44.
38. Cios DA, Baker WL, Sander SD, Phung OJ, Coleman CI. Evaluating the impact of study-level factors on warfarin control in U.S.-based primary studies: a meta-analysis. *Am J Health Syst Pharm.* 2009;66(10):916-25.
39. DeSantis G, Hogan-Schlientz J, Liska G, Kipp S, Sallee R, Wurster M, et al. STABLE results: warfarin home monitoring achieves excellent INR control. *The American journal of managed care.* 2014;20(3):202-9.

40. Hasenkam JM, Kimose HH, Knudsen L, Gronnesby H, Halborg J, Christensen TD, et al. Self management of oral anticoagulant therapy after heart valve replacement. *Eur J Cardiothorac Surg.* 1997;11(5):935-42.
41. Samsa GP, Matchar DB. Relationship between test frequency and outcomes of anticoagulation: a literature review and commentary with implications for the design of randomized trials of patient self-management. *J Thromb Thrombolysis.* 2000;9(3):283-92.
42. Khan TI, Kamali F, Kesteven P, Avery P, Wynne H. The value of education and self-monitoring in the management of warfarin therapy in older patients with unstable control of anticoagulation. *Br J Haematol.* 2004;126(4):557-64.
43. Bratland B. Warfarinbehandling i allmennpraksis. *Tidsskr Nor Lægeforen.* 2006;126(2):162-5.
44. Hirsh J, Fuster V, Ansell J, Halperin JL. American Heart Association/American College of Cardiology Foundation guide to warfarin therapy. *J Am Coll Cardiol.* 2003;41(9):1633-52.
45. Braun S, Spannagl M, Voller H. Patient self-testing and self-management of oral anticoagulation. *Anal Bioanal Chem.* 2009;393(5):1463-71.
46. Gerkens S, Gailly J, Obyn C, Devriese S, Cleemput I. Economic evaluation of the use of point-of-care devices in patients with long term oral anticoagulation. *J Thromb Thrombolysis.* 2012;34(3):300-9.
47. Bereznicki LR, Jackson SL, Peterson GM, Jeffrey EC, Marsden KA, Jupe DM. Accuracy and clinical utility of the CoaguChek XS portable international normalised ratio monitor in a pilot study of warfarin home-monitoring. *J Clin Pathol.* 2007;60(3):311-4.
48. Ryan F, O'Shea S, Byrne S. The reliability of point-of-care prothrombin time testing. A comparison of CoaguChek S and XS INR measurements with hospital laboratory monitoring. *Int J Lab Hematol.* 2010;32(1 Pt 1):e26-33.
49. Trydal T, Bolann B, Brosstas F, Sandberg S, Sandset PM, Stavelin A, et al. Analyse av protrombintid i primærhelsetjenesten. *Tidsskr Nor Lægeforen.* 2005;125(15):2048-9.
50. Fitzmaurice DA, Murray ET, McCahon D, Holder R, Raftery JP, Hussain S, et al. Self management of oral anticoagulation: randomised trial. *BMJ.* 2005;331(7524):1057.
51. Smith MB, Christensen N, Wang S, Strohecker J, Day JD, Weiss JP, et al. Warfarin knowledge in patients with atrial fibrillation: implications for safety, efficacy, and education strategies. *Cardiology.* 2010;116(1):61-9.
52. Statistisk sentralbyrå [Internett]. Oslo: Statistisk sentralbyrå; [cited 2015 02.04]. Available from: <http://www.ssb.no/>.
53. Felleskatalogen. B01A Antitrombotiske midler [Internett]. Oslo: Felleskatalogen AS; [cited 2015 10.04]. Available from: <http://felleskatalogen.no/medisin/atc-register/B01A>.
54. Nasjonal rådgivende spesialistgruppe innen antikoagulasjon. Informasjon om warfarin og de direkte virkende perorale antikoagulasjonsmidlene dabigatran, rivaroksaban og apixaban [internett]. Oslo: Helsedirektoratet. April 2015. [cited 2015 10.05]. Available from: <https://helsedirektoratet.no/Lists/Publikasjoner/Attachments/433/Informasjon-om-warfarin-og-de-nye-perorale-antikoagulasjonsmidlene-dabigatran-rivaroksaban-og-apixaban-IS-2050.pdf>.
55. Statens legemiddelverk. Bivirkninger og legemiddelsikkerhet [Internett]. Oslo: Statens legemiddelverk; [cited 2015 10.04]. Available from: http://www.legemiddelverket.no/Bivirkninger/legemiddelovervaaking/svart_trekant/Sider/default.aspx.
56. Poller L, Jespersen J, Ibrahim S. Warfarin or dabigatran for treatment of atrial fibrillation. *J Thromb Haemost.* 2014;12(7):1193-5.
57. Aarhus Universitetshospital. AK-centret [Internett]. Skejby: Aarhus Universitetshospital; [cited 2015 05.04]. Available from: <http://www.auh.dk/om-auh/afdelinger/ak-center/>.
58. CoaguChek. CoaguChek XS system [Internett]. Oslo: Roche Diagnostics Norge AS; [cited 2015 15.04]. Available from: http://www.coaguchek.no/coaguchek_patient/no_NO/home/produkter/xs-system.html.
59. Roche Norway. Diagnostikk [Internett]. Oslo: Roche Diagnostics Norge AS; [cited 2015 15.04]. Available from: <http://www.roche.no/home/diagnostikk.html>.

60. Fitzmaurice DA, Murray ET, Gee KM, Allan TF, Hobbs FD. A randomised controlled trial of patient self management of oral anticoagulation treatment compared with primary care management. *J Clin Pathol.* 2002;55(11):845-9.
61. Nagler M, Bachmann LM, Schmid P, Raddatz Muller P, Wuillemin WA. Patient self-management of oral anticoagulation with vitamin K antagonists in everyday practice: efficacy and safety in a nationwide long-term prospective cohort study. *PLoS One.* 2014;9(4):e95761.
62. Siebenhofer A, Jeitler K, Horvath K, Habacher W, Schmidt L, Semlitsch T. Self-management of oral anticoagulation. *Dtsch Arztebl Int.* 2014;111(6):83-91.

Vedlegg



Figur 6. Illustrasjon av tid i terapeutisk område (TTR) (%) for alle pasientene i studien. Punktene er den enkelte pasients TTR i prosent ved konvensjonell behandling og under opplæring i egenkontroll. De sorte horisontale linjen viser gjennomsnittlig TTR (%). Boksene representerer standardavviket (SD).

Tabell 8. Sammenlikning av tid i terapeutisk område (TTR) ved konvensjonell behandling med TTR under opplæring i egenkontroll. Sammenlikningen er gjort ved dependent/paret t-test.

Periode	N	Gj. snitt differanse TTR%, (SD).	95% KI for differanse	t	Frihetsgrad	p-verdi (2-sidig)
Opplæring i egenkontroll, periode 1 vs. konvensjonell behandling.	56	6,9 (21,1)	1,2 – 12,5	2,44	55	0,018
Opplæring i egenkontroll periode 2 og 3 vs. konvensjonell behandling.	56	1,7 (22,3)	-4,2 – 7,7	0,585	55	0,561
Opplæring i egenkontroll alle perioder vs. konvensjonell behandling.	56	2,7 (21,6)	-3,1 – 8,5	0,934	55	0,355

TTR = Tid i terapeutisk område
SD = Standardavvik
KI = Konfidensintervall.

Tabell 9. Sammenlikning av tid i terapeutisk område (TTR) ved konvensjonell behandling med TTR under opplæring i egenkontroll for pasienter med ulike nivå av TTR ved konvensjonell behandling.

Wilcoxon signed rank test							
Selektert nivå av TTR ved konvensjonell behandling	N	Gj.snitt differanse TTR%: TTR% under opplæring i egenkontroll, alle perioder – TTR% ved konvensjonell behandling.	TTR% ved konvensjonell behandling – TTR% under opplæring i egenkontroll, alle perioder. Ant. positive differanser Ant. negative differanser Ant. uten differanser	T	SE _T	Z	p-verdi (2-sidig)
< 75%	21	82,6 - 63,2 = 19,4	4 ^a – 17 ^b – 0 ^c	17,000 ^d	28,771	-3,424 ^d	0,001
< 80%	28	83,5 – 66,7 = 16,8	5 ^a – 23 ^b – 0 ^c	32,000 ^d	43,913	-3,894 ^d	0,000
TTR = Tid i terapeutisk område a: TTR% før kursstart > TTR% under hele opplæringsperioden samlet. b: TTR% før kursstart < TTR% under hele opplæringsperiode samlet. c: TTR% før kursstart = TTR% under hele opplæringsperiode samlet. d: Basert på positive rangeringer. SE _T = Standard error							
Dependent/paret t-test							
Selektert nivå av TTR ved konvensjonell behandling	N	Gj. snitt differanse TTR%: TTR% under opplæring i egenkontroll, alle perioder – TTR% ved konvensjonell behandling (SD).	95% KI for differanse	t	Frihetsgrad	p-verdi (2-sidig)	
< 85%	37	81,0 – 70,5 = 10,6 (20,1)	3,9 – 17,3	3,2	36	0,003	
< 90%	43	80,8 – 72,9 = 7,8 (20,0)	1,7 – 14,0	2,57	42	0,014	
< 95%	51	80,6 – 76,1 = 4,5 (20,6)	-1,3 – 10,3	1,571	50	0,123	
> 70%	43	79,6 – 84,1 = -4,6 (17,2)	-9,8 – 0,7	-1,739	42	0,089	
> 75%	35	79,7 – 87,0 = -7,3 (17,0)	-13,1 - -1,4	-2,737	34	0,016	
> 80%	28	78,0 – 89,4 = -11,4 (15,6)	-17,5 - -5,4	-3,881	27	0,001	
TTR = Tid i terapeutisk område SD = Standardavvik KI = Konfidensintervall.							

Tabell 10. Sammenlikning av tid i terapeutisk område (TTR) ved konvensjonell behandling med TTR under opplæring i egenkontroll, for pasienter < 55 år og pasienter ≥ 55 år. Sammenlikningen er gjort ved dependent/paret t-test.

Alder	N	Gj.snittsalder (variasjonsbredde)	Andel kvinner (%)	Andel med hhv. VTE, AF og klaff (%)	Gj.snitt differanse TTR%: TTR% under opplæring i egenkontroll, alle perioder – TTR% ved konvensjonell behandling (SD).	95% KI for differanse	t	Frihetsgrad	p-verdi (2-sidig)
< 55 år	22	44,2 (28-54)	59%	45%, 5%, 36%.	77,3 – 78,4 = - 1,09 (21,1)	-10,4 – 8,3	0,243	21	0,811
≥ 55 år	34	64,5 (56-79)	21%	35%, 41%, 12%.	83,0 – 77,8 = 5,14 (21,9)	-2,5 – 12,8	1,371	33	0,180

VTE = Venøs tromboembolisme. AF = Atrieflimmer. Klaff = Mekanisk hjerteklaff.
TTR = Tid i terapeutisk område
SD = Standardavvik
KI = Konfidensintervall.

Tabell 11. Sammenlikning av tid i terapeutisk område (TTR) ved konvensjonell behandling med TTR under opplæring i egenkontroll, for pasienter < 55 år og pasienter ≥ 55 år. Kun pasienter med TTR ved konvensjonell behandling < 90% er tatt med. Sammenlikningen er gjort ved dependent/paret t-test.

Alder	N	Gj.snittsalder (variasjonsbredde).	Gj.snitt differanse TTR%: TTR% under opplæring i egenkontroll, alle perioder – TTR% ved konvensjonell behandling (SD).	95% KI for differanse	t	Frihetsgrad	p-verdi (2-sidig)
< 55 år	18	43,2 (28-53)	78,3 - 74,9 = 3,42 (19,9)	-6,5 – 13,3	0,729	17	0,476
≥ 55 år	25	65 (56-79)	82,6 – 77,8 = 11,01 (19,8)	2,9 – 19,2	2,785	24	0,010

TTR = Tid i terapeutisk område
SD = Standardavvik
KI = Konfidensintervall.

Tabell 12. Sammenlikning av tid i terapeutisk område (TTR) ved konvensjonell behandling med TTR under opplæring i egenkontroll, for pasienter gruppert etter ulik varighet av Marevanbehandling før kursstart. En deltaker manglet data for hvor lenge vedkommende har brukt Marevan og er derfor ekskludert fra disse analysene.

Dependent t-test							
Varighet av Marevanbruk	N	Gj.snitt differanse TTR%: TTR% under opplæring i egenkontroll, alle perioder – TTR% ved konvensjonell behandling. (SD).	95% KI for differanse	t	Frihetsgrad	p-verdi (2-sidig)	
> 1år	47	80,3 – 78,1 = 2,23 (22,8)	-4,5 – 8,9	0,672	46	0,505	
> 1år – 5år	19	79,2 – 78,5 = 0,74 (19,1)	-8,5 – 9,6	0,168	18	0,869	
> 5år	28	81,0 – 77,8 = 3,24 (25,2)	-6,5 – 13,0	0,681	27	0,502	
TTR = Tid i terapeutisk område SD = Standardavvik KI = Konfidensintervall.							
Wilcoxon signed rank test							
Varighet av Marevan-bruk	N	Gj.snitt differanse TTR%: TTR% under opplæring i egenkontroll, alle perioder – TTR% ved konvensjonell behandling (SD).	TTR% ved konvensjonell behandling – TTR% under hele opplæring i egenkontroll, alle perioder: Ant. positive differanser Ant. negative differanser Ant. uten differanser	T	SE _T	Z	p-verdi (2-sidig)
≤ 1år	8	84,4 - 78,9 = 5,44 (15,8)	4 ^a – 4 ^b – 0 ^c	12,000 ^d	7,141	-0,840 ^d	0,401
TTR = Tid i terapeutisk område a: TTR% før kursstart > TTR% under hele opplæringsperioden samlet. b: TTR% før kursstart < TTR% under hele opplæringsperiode samlet. c: TTR% før kursstart = TTR% under hele opplæringsperiode samlet. d: Basert på positive rangeringer. SE _T = Standard error							

Tabell 13. Sammenlikning av tid i terapeutisk område (TTR) ved konvensjonell behandling med TTR under opplæring i egenkontroll for pasienter med venøs tromboembolisme (VTE) som indikasjon for Marevanbehandling og for pasienter med atrieflimmer (AF) eller mekaniske hjerteklaff som indikasjon for Marevanbehandling.

Dependent t-test (paret t-test)									
Diagnose	N	Gj.snitts-alder (variasjons-bredde)	Andel kvinner (%)	Gj.snitt differanse TTR%: TTR% under opplæring i egenkontroll, alle perioder – TTR% ved konvensjonell behandling (SD).	95% KI for differanse	t	Frihets-grad	p-verdi (2-sidig)	
VTE	22	53,4 (28-79)	50	80,6 – 78,7 = 1,89 (17,4)	-5,8 – 9,6	0,508	21	0,616	
TTR = Tid i terapeutisk område SD = Standardavvik KI = Konfidensintervall.									
Wilcoxon signed rank test									
Diagnose	N	Gj.snitts-alder (variasjons-bredde)	Andel kvinner (%)	Gj.snitt differanse TTR%: TTR% under opplæring i egenkontroll, alle perioder – TTR% ved konvensjonell behandling. (SD).	TTR% ved konvensjonell behandling – TTR% under hele opplæring i egenkontroll, alle perioder: Ant. positive differanser Ant. negative differanser Ant. uten differanser	T	SE _T	Z	p-verdi (2-sidig)
AF og mekanisk hjerteklaff	27	59,6 (41-76)	26%	80,1 – 76,0 = 4,09 (26,05)	11 ^a – 16 ^b – 0 ^c	149,00 ^d	41,623	-0,961 ^d	0,337
TTR = Tid i terapeutisk område a: TTR% før kursstart > TTR% under hele opplæringsperioden samlet. b: TTR% før kursstart < TTR% under hele opplæringsperiode samlet. c: TTR% før kursstart = TTR% under hele opplæringsperiode samlet. d: Basert på positive rangeringer. SE _T = Standard error									

Tabell 14. Sammenlikning av tid i terapeutisk område (TTR) ved konvensjonell behandling med TTR under opplæring i egenkontroll for menn og kvinner hver for seg. Sammenlikningen er gjort ved dependent/paret t-test.

Kjønn	N	Gj.snitts-alder (variasjons-bredde)	Andel med hhv. VTE, AF og klaff (%)	Gj.snitt differanse TTR%: TTR% under opplæring i egenkontroll, alle perioder – TTR% ved konvensjonell behandling. (SD).	95% KI for differanse	t	Frihets-grad	p-verdi (2-sidig)
Menn	36	59,4 (29-79)	31%, 31%, 25%	82,1 – 77,6 = 4,46 (23,6)	-3,5 – 12,5	1,131	35	0,266
Kvinner	20	51,4 (28-72)	55%, 20%, 15%	78,3 – 78,8 = -0,49 (17,8)	-8,6 – 7,6	-0,125	19	0,902
VTE = Venøs tromboembolisme. AF = Atrieflimmer. Klaff = Mekanisk hjerteklaff. TTR = Tid i terapeutisk område SD = Standardavvik KI = Konfidensintervall.								