

25. maj 2014

Claus Løvschall  
claus.loevschall@stab.rm.dk  
Tel. +45 7841 4354

Jesper Bie Larsen  
jeplrs@rm.dk  
Tel. +45 7841 4346

Side 1

## Notat.

### **Systematisk litteraturgennemgang vedrørende effekten af selvmonitoreret AK-behandling over for konventionel AK-behandling**

I dette notat beskrives kort resultater fra litteraturgennemgang gennemført maj 2014 med henblik på *at vurdere effekten af selvmonitoreret antikoagulations (AK)-behandling over for konventionel behandling hos patienter med behov for blodfortyndende behandling*. En mere udførlig beskrivelse af litteraturgennemgangen foreligger hos MTV og Sundhedstjenesteforskning, CFK - Folkesundhed og Kvalitetsudvikling, Region Midtjylland, og notatet kan således ses som et resumé af litteraturgennemgangen.

Selvmonitoreret AK-behandling dækker i nedenstående notat både over 1) selvstyret behandling, hvor patienten selv foretager en blodprøveanalyse og efterfølgende selv justerer medicindosis og 2) selvtestning, hvor patienten selv foretager blodprøveanalysen og derefter indrapporterer data til den behandlende enhed, som efterfølgende justerer medicindosis (1). Blodets koagulationsevne udtrykkes ved International Normalised Ratio (INR)<sup>1</sup>, og justering af AK-medicindosis sker på baggrund af disse målinger. Ved den konventionelle AK-behandling skal patienten til blodprøvekontrol ca. 1 gang pr. måned, og efter blodprøveanalysen får patienten besked om, hvilken medicindosis der skal indtages frem til næste kontrol.

Ved selvmonitorering forventes med hyppigere tests en bedre kontrol og tidligere justering af medicinsk dosering, når INR afviger fra det terapeutiske interval (inden for hvilket risikoen for komplikationer mindskes). Hermed fremmes normaliseringen af blodets koagulationsevne. Konsekvenserne af upræcis medicinering er øget risiko for blodpropper eller blødninger.

De primære effektmål i litteraturgennemgangen relaterer sig til mortalitet, blødningstendens, antal blodpropper og livskvalitet. Derudover medtages tiden i det korrekte INR-interval, som et surrogat effektmål, da der er vist en sammenhæng mellem en stigning i komplikationer og tiden uden for korrekt terapeutisk interval (2;3). Nyere sundhedsøkonomiske studier søges også inddraget med henblik på at vurdere omkostningseffektivitet af selvmonitoreret AK-behandling. Nyere medicinsk behandling belyses ikke i litteraturgennemgangen. Ligeledes vurderes ikke typen af apparatur, der benyttes i forbindelse med selvmonitorering.

## Metode

Projektets formål er afdækket og besvaret via systematisk litteraturgennemgang. Litteraturgennemgangen er baseret på nationale/internationale studier inden for området i form af systematiske reviews og nyere primære studier, som ikke tidligere er vurderet i forbindelse med et systematisk review. Litteratursøgning og -

---

<sup>1</sup> Blodets koagulationsevne udtrykkes ved International Normalised Ratio (INR). Således er INR et mål for intensitet af blodfortyndende behandling.

vurdering er gennemført på baggrund af en i forvejen opstillet protokol, som ligger hos MTV og Sundhedstjenesteforskning. Søgninger er gennemført i relevante databaser fra 2009 og frem. Tidsgrænsen blev sat ud fra Heneghan et al.'s systematiske review, som har inkluderet studier frem til 2009. Udvælgelse af studier og kvalitetsvurderinger er gennemført systematisk ved to reviewere uafhængigt af hinanden. I undersøgelsen inkluderedes komparative studier, der sammenlignede effekten af selvmonitorering (med eller uden selvdosering) af antikoagulationsbehandlingen over for konventionel behandling med styring/dosering ved egen læge eller sygehusbaseret. I forbindelse med litteraturgennemgangen er bl.a. benyttet anerkendte metoderedskaber som Cochrane's Risk of Bias tool, AMSTAR tjekliste og Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (GRADE) til vurdering af den metodiske kvalitet i studierne. Overføringsværdien af den tilgængelige litteratur til danske forhold er vurderet.

Effektmålenes resultater præsenteres som Hazard Ratio (HR), Odds Ratio (OR) eller risikodifferens (RD). HR og OR er et udtryk for den relative risikoforøgelse eller risikoreduktion, som selvmonitoreret AK-behandling medfører på effektmålene. RD er et udtryk for den absolutte effekt, og bruges til at bestemme betydningen af interventionen, her selvmonitoreret AK-behandling.

"Numbers Needed to Treat" (NNT) beregnes hvor muligt og er et udtryk for den absolutte effekt ved at indføre selvmonitoreret AK-behandling. NNT angiver, hvor mange patienter der skal behandles via selvmonitoreret AK-behandling for at forebygge én enkelt hændelse, fx at én patient mindre får en blodprop.

## Resultater

Gennem litteratursøgningen blev 10 studier inkluderet – fem randomiserede studier (2-6) og fem systematiske reviews (7-11).

### *Systematiske reviews*

Fem systematiske reviews, heraf et 'Cochrane review' og en udenlandsk MTV-rapport, blev identificeret og udvalgt. Studierne undersøgte i alt 25.920 patienter, som var i AK-behandling.

Alle reviews inkluderede RCT-studier, som sammenlignede selvmonitoreret AK-behandling vs. konventionel AK-behandling hos praktiserende læge, på hospital eller klinik.

### Mortalitet:

Alle reviews fandt en mindre mortalitetsrate hos de patienter, som var selvmonitorerende i forhold til konventionel behandling (tabel 1). I fire ud af fem studier fandtes mortaliteten statistisk signifikant mindre. Samlet set vurderes risikoen for at dø til at være 18-50 % mindre i selvmonitoreringsgruppen i forhold til de patienter som modtog konventionel AK-behandling. Beregnet som NNT for alle patientgrupper samlet fandt Heneghan et al., at der skal behandles 137 patienter med selvmonitorering for at undgå et dødsfald (7). Connock et al. fandt at der skal flyttes 59 patienter fra konventionel behandling til selvmonitorering for at undgå et dødsfald (11).

### Større blødninger:

Overordnet ses en tendens til at patienter på selvmonitorering oplever færre blødninger. Fire studier fandt at selvmonitorering havde en beskyttende effekt på antallet af blødninger, og et enkelt studie fandt et øget antal blødninger i selvmonitoreringsgruppen. Ingen af resultaterne var statistisk signifikante (tabel 1). Samlet set vurderes risikoen for at opleve en blødning fra at være mellem 11-13 % mindre i tre af studierne til at være 7 % højere i et studie.

## Blodpropper:

Alle fem studier fandt en nedsat risiko for blodpropper, hvis patienten var i selvmonitoreret AK-behandling (tabel 1). Samlet set vurderes risikoen for at få en blodprop til at være 42-50 % mindre i selvmonitoreringsgruppen i forhold til patienter som modtog konventionel behandling. Beregnet som NNT for alle patientgrupper fandt Heneghan et al., at der skal behandles 78 patienter med selvmonitoreret AK-behandling for at undgå en blodprop (7). Connock et al. fandt at 45 patienter skal flyttes til selvmonitoreret AK-behandling for at undgå et tilfælde af blodprop (11).

Generelt er der forskel på hvor god effekt patienter har af selvstyret AK behandling i forhold til indikationen for behandlingen. Blandt andet fandtes den største effekt i forhold til reduktion af antal blodpropper hos hjerteklapopererede patienter (7)

**Tabel 1:** Resultater fra systematiske reviews for effektmålene: mortalitet, blødninger og blodpropper

	Studie-design	Mortalitet (95% CI)	Blødninger (95% CI)	Blodpropper (95% CI)
		PSM / PST vs. konventionelt forløb	PSM / PST vs. konventionelt forløb	PSM / PST vs. konventionelt forløb
Heneghan et al. 2012 (7)	Review og meta-analyse	Hazard Ratio 0,82 (0,62;1,09) <sup>NS</sup>	Hazard Ratio 0,88 (0,74;1,06) <sup>NS</sup>	Hazard Ratio 0,51 (0,31;0,85)*
Xu et al. 2011 (8)	Review og meta-analyse	Odds Ratio 0,5 (0,29;0,86)*	Odds Ratio 1,07 (0,77;1,50) <sup>NS</sup>	Odds Ratio 0,52 (0,35;0,77)*
Bloomfield et al. 2011 (9)	Review og meta-analyse	Odds Ratio 0,74 (0,63;0,87)*	Odds Ratio 0,89 (0,75;1,05) <sup>NS</sup>	Odds Ratio 0,58 (0,45;0,75)*
Garcia-Alamino et al. 2012 (10)	Cochrane review	Odds Ratio 0,64 (0,46;0,89)*	Odds Ratio 0,87 (0,66;1,16) <sup>NS</sup>	Odds Ratio 0,50 (0,36;0,69)*
Connock et al. 2007 (11)	MTV-rapport	Risikodifferens -0,0170 (-0,0287; -0,0053)*	Risikodifferens -0,0039 (-0,0154; 0,0077) <sup>NS</sup>	Risikodifferens -0,0224 (-0,0334; -0,0115)*

NS= Non-signifikant (p>0,05), \*= Signifikant (p<0,05), PSM= Patient Self-Management, PST: Patient Self-Testing.

Ovenstående konklusioner baseres samlet på et moderat evidensgrundlag jf. kvalitetsvurderinger af de fem inkluderede reviews.

### *Randomiserede studier*

Fem randomiserede studier, publiceret inden for de seneste tre år, undersøgte selvmonitoreret AK-behandling over for konventionel AK-behandling. Studierne inkluderede samlet 1341 patienter. Overordnet set fandtes ingen signifikante forskelle mellem grupperne, der anvendte selvmonitoreret AK-behandling i forhold til konventionel behandling. Især det meget begrænsede omfang af negative hændelser (events) bidrog til, at det ikke på baggrund af de primære studier var muligt at sige noget endeligt om udfaldet på de primære effektmål ved anvendelse af selvmonitoreret AK-behandling. Den lave til meget lave kvalitet (evidensgrundlag) relateret til de enkelte effektmål vanskeliggjorde desuden endelige konklusioner. Dog antyder resultaterne positive effekter relateret til effektmålene: blodprop, tid i korrekt terapeutisk interval og livskvalitet.

For effektmålet "tid i korrekt terapeutisk interval" blev inkluderet 3 randomiserede studier, som fandt en positiv effekt, men i to af studierne var forskellene ikke signifikante.

Effektmålet blødning afrapporteres i tre studier. I to af studierne fandtes kun få hændelser, mens Dignan et al. rapporterede om blødning hos cirka 10 % af patienterne i både interventions- og kontrolgruppen (2). Alle effektestimater (relativ risiko) havde brede konfidensintervaller, og det er ikke på baggrund af de primære studier muligt at vurdere effektforhold omkring blødning i relation til brug af selvmonitoreret AK-behandling.

I tre primære studier blev antal blodpropper opgjort. Verret et al. registrerede ingen hændelser (5), Thompson et al. opgjorde to hændelser hos selvmonitorerede patienter (3) mens Dignan et al. opgjorde henholdsvis tre og syv blodpropper blandt selvmonitorerede og patienter i konventionelt AK-behandlingsforløb (2). Der kan på baggrund af disse fund i de primære studier ikke gives endelige konklusioner omkring sammenhængen mellem selvmonitorering og antal blodpropper.

Tre randomiserede kontrollerede studier med livskvalitet som effektmål blev identificeret og udvalgt. Samlet set synes der at være en tendens til at selvmonitoreret AK-behandling fører til højere livskvalitet eller som minimum til samme livskvalitet, som ved konventionel AK-behandling.

### Sammenfatning

I ovenstående litteraturgennemgang findes hos patienter med behov for blodfortyndende behandling statistisk signifikante positive effekter ved selvmonitoreret AK-behandling i forhold til konventionelt styret AK-behandling i relation til effektmålene mortalitet og antal blodpropper. For effektmålene blødning, livskvalitet og 'tid indenfor det korrekte terapeutiske interval' (målt ved INR) peger tendensen ligeledes i samme retning, dog som helhed ikke med statistisk signifikante resultater. Samlet set vurderes evidensgrundlaget til at være af moderat kvalitet.

Hvad angår kliniske effektforhold påpeges i en dansk kommentering fra 2009 (1), af en engelsk MTV fra 2007 (11), manglende konsistens af resultaterne i effektstudierne og mangelfuld metodisk kvalitet af enkeltstudier. Det konstateres dog, at "*selvmonitoreret behandling er en sikker og effektiv metode for udvalgte og motiverede patienter...*". Forfatterne konkluderer, at resultaterne fra MTV'en vedrørende kliniske effektforhold kan overføres til danske forhold. Heneghan et al. konkluderer at selvmonitoreret AK-behandling bør tilbydes til egnede patienter, fx med mekanisk hjerteklap (7). Overordnet set vurderer studierne at yngre patienter uden komorbiditet vil være mest egnede til at varetage et selvmonitoreret AK-behandlingsforløb. Heneghan et al. (7) og Garcia-Alamino et al. (10) nævner forskellige faktorer som kan være forbundet med nedsat evne til selvmonitorering som fx afvisning fra patienten selv og fra egen læge, at patienten ikke kan tillære sig brugen af apparatur, høj alder, nedsat kognition og nedsat motorik. Garcia-Alamino et al. vurderer at selvmonitoreret AK-behandling ikke lader sig gennemføre hos op imod halvdelen af patienter med behov for AK-behandling.

Ovenstående resultater er i tråd med et tidligere dansk systematisk review af Christensen et al. fra 2007 (12). I dette studie undersøgte en population på i alt 2724 patienter, og studiets forfattere fandt en statistisk signifikant mindre mortalitetsrate hos patienter, som var i selvmonitoreret AK-behandling i forhold til konventionel behandling. Ligeledes fandtes en statistisk signifikant mindre risiko for komplikationer i form af blødninger og blodpropper.

Litteraturen omkring sundhedsøkonomiske konsekvenser af selvmonitoreret AK-behandling udgår primært fra den engelske MTV fra 2007 (11). Der fandtes ikke andre relevante studier. Den danske kommentering (1) konkluderer at resultaterne fra den engelske økonomianalyse ikke kan overføres til danske forhold.

## Referencer

- 1) Hvilsted Rasmussen L, Jespersen J, Bloch Münster AM, Godtfredsen J, Husted S, Lassen JF, et al. Selvmonitoreret blodfortyndende behandling – en kommenteret udenlandsk medicinsk teknologivurdering. København: Sundhedsstyrelsen, Monitorering & Medicinsk Teknologivurdering, 2009
- 2) Dignan R, Keech AC, GebSKI VJ, Mann KP, Hughes CF. Is home warfarin self-management effective? Results of the randomised Self-Management of Anticoagulation Research Trial. *Int J Cardiol* 15 Oct 2013;168(6):5378-5384.
- 3) Thompson JL, Burkhart HM, Daly RC, Dearani JA, Joyce LD, Suri RM, et al. Anticoagulation early after mechanical valve replacement: improved management with patient self-testing. *Journal of Thoracic & Cardiovascular Surgery* 2013 Sep;146(3):599-604.
- 4) McCahon D, Murray ET, Murray K, Holder RL, Fitzmaurice DA. Does self-management of oral anticoagulation therapy improve quality of life and anxiety?. *Fam Pract* 2011;28(2):134-140.
- 5) Verret L, Couturier J, Rozon A, Saudrais-Janecek S, St-Onge A, Nguyen A, et al. Impact of a pharmacist-led warfarin self-management program on quality of life and anticoagulation control: A randomized trial. *Pharmacotherapy* October 2012;32(10):871-879.
- 6) Siebenhofer A, Hemkens LG, Rakovac I, Spat S, Didjurgeit U. Self-management of oral anticoagulation in elderly patients - Effects on treatment-related Quality of Life. *Thromb Res* September 2012;130(3):e60-e66.
- 7) Heneghan C, Ward A, Perera R, Self-Monitoring Trialist C, Bankhead C, Fuller A, et al. Self-monitoring of oral anticoagulation: systematic review and meta-analysis of individual patient data. *Lancet* 2012 Jan 28;379(9813):322-334.
- 8) Xu Z, Wang Z, Ou J, Xu Y, Yang S, Zhang X. Two monitoring methods of oral anticoagulant therapy in patients with mechanical heart valve prosthesis: A meta-analysis. *J Thromb Thrombolysis* January 2012;33(1):38-47.
- 9) 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* April 2011;154(7):472-482.
- 10) 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 of systematic reviews (Online)* 2010;4:003839.
- 11) Connock M1, 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 Oct;11(38):iii-iv, ix-66.
- 12) Christensen TD, Johnsen SP, Hjortdal VE, Hasenkam JM. Self-management of oral anticoagulant therapy: a systematic review and meta-analysis. *Int J Cardiol.* 2007 May 16;118(1):54-61)