

Egenkontroll i antikoagulasjonsbehandling – en metaanalyse

Sammendrag

Bakgrunn. Mange pasienter antikoagulasjonsbehandles for å unngå trombose, men behandlingen er assosiert med alvorlige bivirkninger i form av store eller fatale blødninger. Målet med antikoagulasjonsbehandling er å nå et optimalt INR-nivå hvor risikoen for blødning og trombose er minimal. Nye metoder som tillater egenkontroll, gjør det mulig med en økt testfrekvens og kan derfor representere et bedre alternativ enn konvensjonell kontroll.

Materiale og metode. I denne metaanalysen ble randomiserte kontrollerte forsøk, hvor egenkontroll ble sammenliknet med konvensjonell kontroll ved tid i terapeutisk nivå og antall blødninger og tromboser, undersøkt. Åtte kliniske forsøk tilfredsstilte inklusjonskriteriene. Disse inneholdt til sammen ca. 1 300 pasienter og ca. 870 pasientår.

Resultater. Forskjellen i tid i terapeutisk nivå mellom egenkontrollgruppene og kontrollgruppene var i gjennomsnitt 10 % i favør egenkontroll. Frekvensen av store og fatale blødninger var 3,5 % per pasientår ved konvensjonell eller koordinert kontroll og 2,4 % per pasientår ved egenkontroll. Frekvensen av tromboser var 3,9 % per pasientår ved konvensjonell eller koordinert kontroll og 2,7 % per pasientår ved egenkontroll. Oddsratio_{MH} for store kliniske hendelser ved egenkontroll var 0,62 (95 % KI 0,429–0,895); $p < 0,01$.

Fortolkning. Denne metaanalysen viser at egenkontroll av antikoagulasjonsbehandling er sikrere og mer effektivt enn konvensjonell kontroll og at egenkontroll kan være et bedre alternativ enn konvensjonell kontroll for selekterte pasientgrupper.

Engelsk sammendrag finnes i artikkelen på www.tidsskriftet.no

Oppgitte interessekonflikter: Ingen

Kaja Johannson Ødegaard

k.j.odegaard@studmed.uio.no
 Maries gate 12 a
 0368 Oslo

Ca. 50 000 pasienter antikoagulasjonsbehandles årlig med warfarin i Norge, og antallet forventes å stige i de kommende år. Warfarin er det medikamentet som hyppigst er assosiert med fatale og alvorlige bivirkninger i Norge. Bivirkningsnemnda mottar årlig ca. 70 meldinger om blødninger hos pasienter som bruker warfarin, hvorav ca. 40 av disse dreier seg om fatale blødninger. Et flertall av pasientene med blødningskomplikasjoner har for høy INR-verdi i forhold til terapeutisk nivå når blødningene oppstår. Ca. 20 % av pasientene med fatale blødninger har INR-verdi over 6 (1).

I Norge brukes to effektnivåer: Ett for venøs tromboembolisme inkludert atrieflimmer, der INR-verdien bør være mellom 2,0 og 2,5 (3,0), og et arterielt nivå der INR-verdien bør være mellom 2,5 og 4,0. En svensk studie konkluderer med at det er lavest mortalitet ved INR-verdi på 2,2–2,3 uansett indikasjon for behandlingen (2). Siden warfarinmetabolismen interfererer med mange medikamenter og kostholdet og fordi warfarinomsetningen er svært individuell, er det vanskelig å holde INR på et stabilt nivå.

Pasientene kontrolleres ca. én gang per måned i Norge. Ved en slik testfrekvens kan man regne med at tid i terapeutisk nivå bare er 50–60 %. Ukentlig testing har gjort at pasientene har ligget i terapeutisk nivå 77–85 % av tiden (3), og ved testing hver tredje dag har det tilsvarende tallet vært 92 % (4). Man kan derfor vente at antall komplikasjoner vil reduseres om pasienten kontrolleres oftere. Nye såkalte hurtigmetoder muliggjør dette ved å åpne for egenkontroll av antikoagulasjonsbehandling. Med egenkontroll menes egenmåling av INR-verdi. Medikamenterdosering gjøres vanligvis i samråd med lege. Til dette formål er det utviklet håndholdte batteridrevne instrumenter hvor protrombintiden avleses ved fotometriske metoder etter applikasjon av en dråpe fullblod på en teststrimmel. I denne metaanalysen tas det utgangspunkt i CoaguChek fra Roche, som kom best ut i Skandinavisk utprøving av laboratorieutstyr for primærhelsetjenestens (SKUP) evaluering av forskjellige firmaers instrumenter (5). På

verdensbasis er allerede over 80 000 CoaguChek-instrumenter tatt i bruk, hvorav ca. 60 000 i Tyskland. Instrumentet er et reflektansfotometer som bygger på Quicks metode, og er følsomt for faktor I, II, V, VII, X og heparin. Interessen for egenkontroll er stor, og er nylig omtalt på lederplass i Tidsskrift for Den norske lægeförening (6).

Materiale og metode

Definisjoner

Antall kontroller i terapeutisk nivå defineres som antall INR-verdier i terapeutisk nivå dividert med antall protrombintester. Denne faktoren beheftes med mange feilkilder. Andelen av INR-verdier i terapeutisk nivå vil lett kunne stige bare ved å kontrollere en stabil pasient oftere. Studier som har med denne faktoren og ikke tid i terapeutisk nivå må derfor betraktes som potensielt mindre pålitelige.

Tid i terapeutisk nivå defineres som antall pasientdager i terapeutisk nivå delt på totalt antall pasientdager. Det antas at forholdet mellom to kontroller er lineært. Ved å interpolere mellom kontrollene og beregne antall dager innenfor terapeutisk nivå finner man tid i terapeutisk nivå. Denne faktoren er vesentlig for å vurdere resultatet av studien, selv om også denne er beheftet med feilkilder. Små avvik fra terapeutisk nivå behandles likt som store avvik – hvor sistnevnte er langt mer alvorlig.

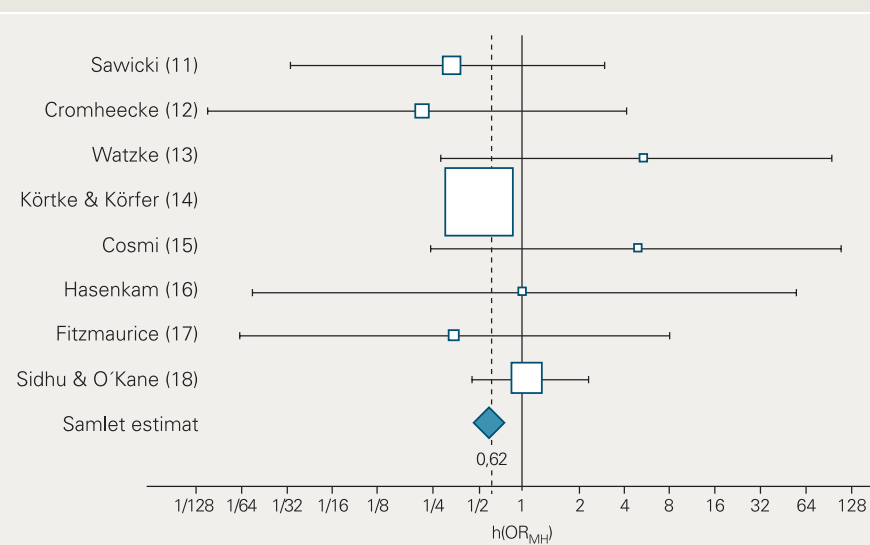
Kliniske hendelser defineres som liten, stor eller fatal blødning og trombose. Det er et problem i litteraturen at det ikke blir brukt samme definisjoner for små og større blødninger. Her defineres liten blødning som blødning som ikke trenger medisinsk behandling, stor blødning som blødning som trenger medisinsk behandling, fatal blødning som blødning som fører til død, og trombose som påvist trombose.



Hovedbudskap

- Det er en statistisk signifikant reduksjon i antall store blødninger og tromboser ved egenkontroll sammenliknet med konvensjonell kontroll av INR-verdi hos selekterte pasientgrupper
- Egenkontroll av antikoagulasjonsbehandling er sikkert og effektivt og bør tas i bruk i større utstrekning i Norge

Figur 1



Oddsratio_{MH} for kliniske begivenheter (store/fatale blødninger og tromboser) med 95 % konfidensintervall. Studiene er Mantel-Haenszel-vektet

Klinisk viktige funn

Det er blitt vist en klar økning i antall kliniske hendelser når INR er utenfor terapeutisk nivå. Siden det ikke behøves et like stort pasientmateriale for å måle tid i terapeutisk nivå som for å måle antall kliniske hendelser, er tid i terapeutisk nivå et godt mål på kvaliteten av antikoagulasjonsbehandlingen. En absolutt forskjell i tid i terapeutisk nivå på mer enn 5–10 % bør betraktes som klinisk viktig.

Informasjonskilder og inklusjonskriterier

Det ble foretatt søk i Medline-databasen. Søket gav 83 treff. 11 av disse ble funnet aktuelle etter inklusjonskriteriene. Fire av disse ble ekskludert fordi resultatene ikke var oppgitt i INR-verdi (7, 8) eller fordi artikkelen var basert på en studie som allerede var inkludert (9, 10). De resterende sju ble inkludert (11–16, 18). En artikkel til ble inkludert etter å ha gjennomgått referanselister (17). Artikkelsøket ble foretatt i perioden august 2002 – mars 2003.

Inklusjonskriteriene for metaanalysen var at forsøkspersonene ble behandlet med vita-

min K-antagonister, at resultatene ble rapportert i INR-verdi og at antall kontroller og/eller tid i terapeutisk nivå samt kliniske hendelser var rapportert. Dessuten skulle studien være basert på et randomisert kontrollert forsøk og være publisert i et internasjonalt tidsskrift. Opplysningene for kontrollgruppene var varierende og manglet til dels når det gjaldt protrombinmetode som var lagt til grunn for INR-beregningen. Dette ble derfor ikke registrert.

Resultater

Pasientpopulasjonen i de inkluderte studiene varierer mellom pasienter som har gjennomført klaffeoperasjon og pasienter med vanligere indikasjoner for antikoagulasjonsbehandling. Sistnevnte kan være en fordel, fordi resultatene da er i større grad overførbare til flest mulig av pasientene som antikoagulasjonsbehandles. Gjennomsnittsalderen for intervensjonsgruppene og kontrollgruppene var ca. 13 år lavere enn gjennomsnittsalderen for antikoagulasjonsbehandlede pasienter i Sverige, som er 70,5 år (3). Det kan antas at gjennomsnittsalderen i

Norge ligger på samme nivå som i Sverige. Resultatene gjelder derfor først og fremst den yngre delen av pasientgruppen. Dårlig syn, skjelving og tykk hud på fingertuppene gjør kapillærprøve vanskelig. Dette er grunner som er blitt oppgitt til at eldre er blitt ekskludert fra noen av studiene. Pasientene i intervensjonsgruppene har ofte gjennomgått en seleksjonsprosess som har bestått av intervjuer (13, 16, 17) eller tester (15) før de er blitt kvalifisert som egnet til egenkontroll, noe som tilsier at ikke alle pasienter er egnet til dette. Det er grunn til å anta at 50–60 % av antikoagulasjonsbehandlede pasienter er aktuelle for egenkontroll.

De åtte inkluderte studiene omfattet til sammen ca. 870 pasientår i hver av gruppene (tab 1). Gjennomsnittsalderen varierte fra 42 til 63 år i intervensjonsgruppene og 42 til 69 år i kontrollgruppene.

Statistiske beregninger

Oddsratio_{MH} for kliniske begivenheter (store/fatale blødninger og tromboser) OR_{MH} var 0,62 (95 % KI 0,429–0,895), $z = -2,548$ og $p = 0,01$. Studiene er Mantel-Haenszel-vektet (fig 1). Det ble utført en lik effektmetaanalyse der det antas at den observerte forskjell fra studie til studie skyldes utvalgsvariasjon og at den underliggende forskjell i egenkontroll versus konvensjonell kontroll er den samme. Antakelsen ble testet ved en khikvadrattest for heterogenitet, $\alpha^2 = 5,949$; ($p > 0,5$), som ikke gir grunnlag for å forcaste denne.

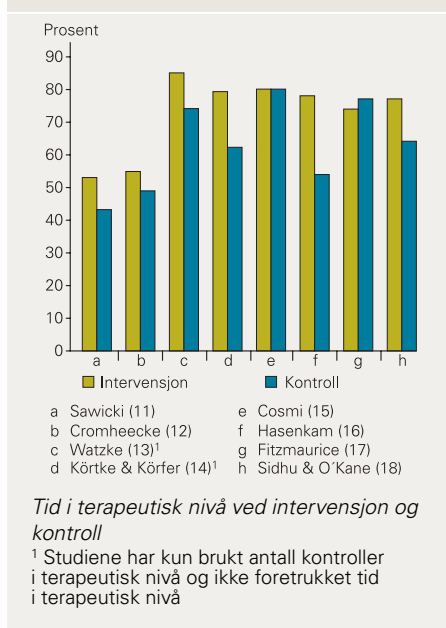
Tid i terapeutisk nivå og blødning- og trombosefrekvens

I gjennomsnitt var tid i terapeutisk nivå og antall kontroller i terapeutisk nivå 73 % i intervensjonsgruppene og 63 % i kontrollgruppene (fig 2). Det er en forskjell på 10 %, og må betraktes som klinisk viktig. Cromheecke og medarbeidere (12) og Cosmi og medarbeidere (15) har vist at intervensjonsgruppen har lik eller høyere tid i terapeutisk nivå når de tester like ofte som kontrollgruppen. Mens testfrekvensen var hyppigere i intervensjonsgruppen i forhold til kontrollgruppen, fant fem av studiene (11, 13, 14, 16, 18) høyere tid i terapeutisk nivå eller flere antall kontroller i terapeutisk nivå i in-

Tabell 1 Antall pasienter, gjennomsnittsalder, behandlingstid i måneder, og antall målinger per uke i intervensjons- og kontrollgrupper i hver studie

Førsteforfatter	Antall pasienter		Gjennomsnittsalder (år)		Behandlingstid (md.)		Målinger per uke	
	Intervensjon	Kontroll	Intervensjon	Kontroll	Intervensjon	Kontroll	Intervensjon	Kontroll
Sawicki (11)	83	82	55	55	6	6	1,5	0,5
Cromheecke (12)	49	50	42	42	3	3	0,7	0,7
Watzke (13)	49	53	54	52	12	12	1	0,16
Körtke & Körfer (14)	305	295	63	63	38	38	0,5	0,1
Cosmi (15)	78	78	54	56	6	6	0,5	0,5
Hasenkam (16)	19	20	63	63	24	24	1	–
Fitzmaurice (17)	23	26	63	69	6	6	0,63	0,2
Sidhu & O'Kane (18)	35	49	61	61	24	24	1	0,25
Totalt	641	653	57	58	119	119	0,85	0,34

Figur 2



tervensjonsgruppen enn i kontrollgruppen. Fitzmaurice og medarbeidere (17) finner at denne er tilnærmet lik for begge gruppene. Samtlige studier konkluderer med at egenkontroll er et like godt, om ikke bedre alternativ til konvensjonell kontroll for en selektert pasientgruppe.

Frekvensen for store/fatale blødninger og tromboser var 5,2% i intervensjonsgruppene og 7,4% i kontrollgruppene per pasientår. Frekvensen for store og fatale blødninger var totalt 2,4% per pasientår ved egenkontroll og 3,5% per pasientår ved koordinert (antikoagulasjonsklinikk) og/eller konvensjonell (allmennpraksis) kontroll. Trombosefrekvensen var henholdsvis 2,7% og 3,9% per pasientår. Totalt forekom det 21 store og ingen fatale blødninger i intervensjonsgruppene og 27 store og fire fatale blødninger i kontrollgruppene (e-fig 3), men det er stort sett studiene til Körtke & Körfer (14) og Sidhu & O'Kane (18) som står for disse tallene. Studien til Körtke & Körfer (14), som er den største (n = 600) viser en statistisk signifikant reduksjon i totale kliniske hendelser ved egenkontroll i forhold til konvensjonell kontroll. I studien til Sidhu & O'Kane (18) var det også en klar tendens til færre store blødninger i intervensjonsgruppen enn i kontrollgruppen. Det forekom totalt 24 tromboser i intervensjonsgruppene og 34 i kontrollgruppene (e-fig 4). Det ser ikke ut til at egenkontroll påvirker antall små blødninger. Flere av studiene registrerte ikke disse (13, 14, 16), Fitzmaurice og medarbeidere (17) registrerte kun små blødninger i intervensjonsgruppen. Det forekom totalt 17 små blødninger i begge grupper i studier der dette var registrert.

Diskusjon

Det er påfallende at tid i terapeutisk nivå varierer så mye fra studie til studie, selv når

målefrekvensen er lik. Dette kan skyldes flere faktorer. Tid i terapeutisk nivå vil øke når bredden på nivået øker. Opplæring og informasjon til pasientene kan også tenkes å påvirke denne. Det samme kan seleksjonskriteriene gjøre. Ved kun å inkludere stabile pasienter (13,17) vil tid i terapeutisk nivå automatisk bli høyere. Som tidligere bemerket er denne faktoren den foretrukne fremfor antall kontroller i terapeutisk nivå. Likevel har to forfattere (13,14) kun oppgitt sistnevnte i sine publikasjoner.

Det er klanderverdig at to av de åtte inkluderte studiene har operert med seleksjonskriterier som mental test (15) og intervju (16) for intervensjonsgruppen, mens kontrollgruppen ikke er blitt selektert på samme måte. Studien til Cromheecke og medarbeidere (12) er den eneste hvor intervensjons- og kontrollgruppen har fått lik informasjon. Til tross for dette og at de målte INR-verdi like ofte, kom intervensjonsgruppen bedre ut når det gjaldt tid i terapeutisk nivå.

Ingen av de åtte studiene beskriver algoritmene som er brukt for å justere vitamin K-antagonistdosen. Dersom forskjellige algoritmer er blitt brukt for intervensjons- og kontrollgruppene, introduserer dette en mulig feilkilde. Kliniske hendelser bør registreres fortløpende på samme måte i intervensjonsgruppen og kontrollgruppen. Dette er ikke blitt gjort i studiene til Hasenkam (16) og Fitzmaurice og medarbeidere (17).

På grunn av pasientopplæringens omfang er det først og fremst pasienter som antikoagulasjonsbehandles over lang tid som er aktuelle for egenkontroll. Pasientene må være fysisk i stand til å applisere en bloddråpe på en teststrimmel og kunne avlese resultatet. Videre kan egenkontroll være en stor fordel for pasienter som reiser mye utenlands eller pasienter som på grunn av handicap, bosted eller arbeid har vanskeligheter med å komme seg til prøvetakingsstedet. Dette er særlig aktuelt for Norge, som har en spredt bosetning med en stadig eldre befolkning. Foreldre til barn som gjennomgår antikoagulasjonsbehandling over lang tid, kan også ha stor nytte av egenkontroll.

De nye hurtigmetodene baserer seg på testing av ufortynnet fullblod. I Skandinavia brukes vanligvis Owrens metode til å måle effekten av antikoagulasjonsbehandlingen. Det er hos enkelte pasienter funnet store avvik i målinger utført med CoaguChek sammenliknet med målinger hvor prøvematerialet er fortennet plasma (Owren-metodikk). I en svensk undersøkelse fremgår det at ca. 10% av pasientene viser en systematisk reproduserbar forskjell mellom testing utført med de vanlige reagenser som anvendes i Sverige og CoaguChek (19). Denne forskjellen hos enkeltpasienter er også blitt bemerket i Danmark. I denne metaanalysen er det ingen funn som tyder på at disse forskjellene influerer negativt på egenkontrollmetodene, men det er behov for større undersøkelser for å ta endelig standpunkt til om dette

er av klinisk betydning. Ekstern kvalitetskontroll har vært problematisk for hurtigmetodene, fordi analysen krever fullblod uten tilsetning. De firmaproduerte egenkontroller viste i Skandinavisk utprøving av laboratoriestyr for primærhelsetjenestens undersøkelse relativt stor variasjon, og var derfor lite tilfredsstillende. Dette problemet er nylig omtalt av Poller og medarbeidere (20), og det ser ut som at ekstern kontroll kan gjennomføres ved hjelp av plasma. Det er fortsatt uklart hvilken kontrollmetode som er å foretrekke hos enkeltpasienter hvor det er stor forskjell mellom INR-verdi målt med de forskjellige metodene. Ved oppstart av egenkontroll synes det rimelig å sammenlikne resultatet fra hurtigmetodene med resultatene fra konvensjonell måling.

Ved bruk av hurtigmetoder er stabiliteten på teststrimlene viktig, og variasjon mellom produksjonssett er en annen mulig variabel. Slike feilkilder er ikke vurdert i de undersøkelsene som er inkludert i denne metaanalysen. Det er en fordel at pasienten ved egenkontroll bruker samme instrument hver gang, i motsetning til konvensjonell kontroll hvor laboratorier og utstyr vil kunne variere. Preanalytiske variabler assosiert med prøvetransport, lagring og behandling av blodprøven elimineres. Kvaliteten på pasientens egen prøvetaking kan imidlertid også variere.

Svært mange medikamenter interfererer med antikoagulasjonsbehandlingen. Det er derfor viktig å kontrollere INR-verdi hyppig i perioder hvor pasienten må begynne med eller seponere et medikament. Egenkontroll bedrer muligheten for økt testfrekvens, og dosejustering kan foretas med én gang. En ukjent testfrekvens vil gi bedre antikoagulasjonskontroll og vil dermed kunne redusere antall blødninger og tromboser.

Mange studier konkluderer med at selekterte pasienter er signifikant mer tilfredse med egenkontroll enn konvensjonell kontroll. Økt kunnskap og kontroll over egen behandling kan gi økt etterlevelse. Pasienten oppnår større frihet ved ikke å være så bundet til behandlende lege eller sykehus for sin regelmessige prøvetaking. Ved egenkontroll unngår pasienten i tillegg skade på venene.

Økonomiske aspekter

Beregninger som er blitt gjort, varierer fra land til land. Kostnader når det gjelder konvensjonell kontroll, inkluderer eventuell tapt arbeidstid for pasienten, utgifter til transport og prøvetaking. Det som likevel er dyrest er komplikasjonene, som tromboemboliske begivenheter som lungeembolisme eller hjerne slag med vedvarende paralyse, talevansker eller personlighetsforandringer. Utgiften til sykehusbehandling med dertil relaterte kostnader til pleie og rehabilitering er store. Egenkontroll vil kunne redusere tapt arbeidstid, transportutgifter og utgifter til prøvetaking hos lege.

Et CoaguChek-instrument koster i dag ca. 6 000 kr. I tillegg kommer CoaguChek EQC

(Electronic Quality Control) for kontroll på ca. kr 1 800. Dette betyr en engangsutgift på kr 7 800 ekskludert merverdiavgift. Ved siden av engangsutgiftene koster teststrimler og kontroller til sammen ca. kr 4 000 årlig, forutsatt en testfrekvens på én gang per uke (21). Det er grunn til å anta at prisene vil synke etter hvert. Opplæring i egenkontroll vil også bli en kostnad som må medberegnes. Et opplæringsprogram som involverer 2 × 3 timer, er nok for de fleste pasienter. Det som imidlertid er avgjørende for kostnadsvurderingen er sykehusvesenets utgifter forbundet med komplikasjonene, som vil kunne reduseres betraktelig med egenkontroll.

Konklusjon

Det ses en klar tendens til høyere tid i terapeutisk nivå og færre alvorlige og fatale blødninger og tromboser ved egenkontroll enn ved konvensjonell kontroll i denne metaanalysen. Resultatene gir holdepunkter for å hevde at egenkontroll av antikoagulasjonsbehandling er sikrere og mer effektivt, og et bedre alternativ enn konvensjonell kontroll for dertil egnede pasienter. Tatt i betraktning at egenkontroll kan medføre færre behandlingskrevende komplikasjoner slik resultatene i denne metaanalysen viser, vil egenkontroll sannsynligvis ikke bli dyrere enn konvensjonell kontroll. Resultatene hittil taler for at egenkontroll bør tas i bruk i større utstrekning.

Takk til min far, Ole Rasmus Ødegaard, og min veileder, Frank Brosstad.

e-fig 3 og e-fig 4 finnes i artikkelen på www.tidsskriftet.no

Litteratur

- Harg P, Lislevand H, Madsen S. Fokus på bivirkninger – innsamling av data. www.legemiddelverket.no/bivirk/prepfok/marevan.htm (4.10.2002).
- Odén A, Fahlén M. Oral anticoagulation and risk of death: a medical record linkage study. *BMJ* 2002; 325: 1073–5.
- Hasenkam JM, Knudsen L, Kimose HH et al. Practicality of patient self-testing on oral anticoagulant therapy by the International Normalized Ratio (INR) using a portable whole blood monitor: a pilot investigation. *Thromb Res* 1997; 85: 77–82.
- Horstkotte D. Improvement of prognosis by home PT estimation in patients with lifelong anticoagulant therapy. *Eur Heart J* 1996; 17: 230.
- Bergheim J, Bolann B, Brosstad F et al. Analyse av protrombintid (PT-INR) i primærhelsetjenesten. www.uib.no/isf/noklus/skup/ (10.10.2002).
- Fiane AE. Egenkontroll av blodfortynning. *Tidsskr Nor Lægeforen* 2004; 124: 616.
- Ansell JE, Patel N, Ostrovsky D et al. Long-term patient self-management of oral anticoagulation. *Arch Intern Med* 1995; 155: 2185–9.
- White RH, McCurdy SA, von Marensdorff H et al. Home prothrombin time monitoring after the initiation of warfarin therapy. *Ann Intern Med* 1989; 111: 730–7.
- Hasenkam JM, Kimose HH, Grønnesby H et al. Selvstyring af peroral antikoagulationsbehandling hos patienter med kunstige hjerteklapper. *Ugeskr Læger* 1998; 160: 6811–5.
- Koertke H, Kazutomo M, Bairaktaris A et al. INR self-management following mechanical heart valve replacement. *J Thromb Thrombolysis* 2000; 9: 41–5.
- Sawicki PT. A structured teaching and self-management program for patients receiving oral anticoagulation. A randomized controlled trial. *JAMA* 1999; 281: 145–50.
- Cromheecke ME, Levi M, Colly LP et al. Oral anticoagulation self-management and management by a specialist anticoagulation clinic: a randomized cross-over comparison. *Lancet* 2000; 356: 97–102.
- Watzke HH, Forberg E, Svolba G et al. A prospective controlled trial comparing weekly self-testing and self-dosing with the standard management of patients on stable oral anticoagulation. *Thromb Haemost* 2000; 83: 661–5.
- Körtke H, Körfer R. International normalized ratio self-management after mechanical heart valve replacement: Is an early start advantageous? *Ann Thorac Surg* 2001; 72: 44–8.
- Cosmi B, Palareti G, Moia M et al. Assessment of patient capability to self-adjust oral anticoagulant dose: a multicenter study on home use of a portable prothrombin time monitor (COAGUCHEK). *Haematol* 2000; 85: 826–31.
- Hasenkam JM, Kimose HH, Knudsen L et al. Self management of oral anticoagulant therapy after heart valve replacement. *Eur J Cardiothorac Surg* 1997; 11: 935–42.
- Fitzmaurice DA, Murray ET, Gee KM et al. A randomized controlled trial of patient self management of oral anticoagulation treatment compared with primary care management. *J Clin Pathol* 2002; 55: 845–9.
- Sidhu P, O’Kane HO. Self-managed anticoagulation: results from a two-year prospective randomized trial with heart valve patients. *Ann Thorac Surg* 2001; 72: 1523–7.
- Stigendal L, André U, Christenson B. Bättre AVK-terapi med egenkontroll. *Läkartidningen* 1999; 96: 2478–82.
- Poller L, Keown M, Chauhan N et al. European concerted action on anticoagulation. Evaluation of a method for International Sensitivity Index calibration of two point-of-care Prothrombin Time (PT) monitoring systems (CoaguChek Mini and TAS PT-NC) with fresh plasmas based on whole-blood equivalent PT. *Clin Chem* 2002; 48: 1672–80.
- Prisliste per 1. januar 2002. Diabetes og NPT-produkter. Oslo: Roche Norge, Divisjon Diagnostics, 2002.