

Egenkontroll av warfarinbehandling

BAKGRUNN Kliniske studier fra andre land viser at egenkontroll av warfarinbehandling kan redusere risiko for død, tromboembolisme og komplikasjoner sammenliknet med konvensjonell behandling. Hensikten med denne studien var å lære opp pasienter til egenkontroll og sammenlikne resultatene med konvensjonell behandling i Norge.

MATERIALE OG METODE 23 pasienter som tidligere hadde fått konvensjonell behandling fra sin fastlege, ble i et strukturert opplæringsprogram over 27 uker lært opp til å måle INR (med instrumentet CoaguChek XS) og dosere warfarin. Deltakerne fortsatte med egenkontroll i ytterligere 28 uker etter endt opplæringsperiode. Tid i terapeutisk område (TTR, målt i prosent) ble beregnet og sammenliknet ved konvensjonell behandling og egenkontroll.

RESULTATER Vi fant ingen signifikant forskjell i gjennomsnittlig tid i terapeutisk område ved konvensjonell behandling (70 % [95 % konfidensintervall (KI) 62–78]), og under egenkontrollperioden (75 % [95 % KI 69–81, $p = 0,24$]). Andel INR-ekstremverdier (< 1,5 eller > 5,0) var høyere under konvensjonell behandling enn ved egenkontroll (6,8 % vs. 1,0 %, $p < 0,001$).

FORTOLKNING Vi fant ingen signifikant forskjell i tid i terapeutisk område mellom egenkontroll og konvensjonell warfarinbehandling i vårt utvalg, men ved egenkontroll var det lavere andel INR-ekstremverdier sammenliknet med konvensjonell warfarinbehandling.

I 2013 ble rundt 87 000 pasienter behandlet med warfarin i Norge, og et økende antall pasienter behandles med antikoagulasjonsmidler generelt (2). Direkte virkende perorale antikoagulantia som for eksempel dabigatran, rivaroksaban og apiksaban vil sannsynligvis erstatte warfarin hos en del pasienter i tiden fremover (2). Warfarinbehandling er fortsatt det eneste godkjente antikoagulasjonsmidlet hos pasienter med mekanisk hjerteventil (3). I tillegg mangler dokumentasjon for bruk av direktevirkende perorale antikoagulantia ved enkelte andre indikasjoner for warfarin, og hos visse pasientgrupper skal man være forsiktig med disse, eller de er kontraindisert (4–6).

Ved konvensjonell warfarinbehandling i Norge går de fleste pasienter til fastlegen for å få tatt prøver til INR-måling og få dosert warfarin. INR analyseres vanligvis hver 4.–6. uke. Alternativer til konvensjonell behandling er egenmåling (pasienten måler INR selv, lege doserer warfarin) eller egenkontroll (pasienten måler INR og doserer warfarin selv). Ved egenkontroll er det vanlig å måle INR en gang per uke. I 2008 var det ca. 250 000 på verdensbasis som utførte egenkontroll (7). Etter det vi vet, finnes det ingen nyere oversikt, men Roche opplyser at de per 2012 har solgt ca. 300 000 instrumenter til egenmåling/egenkontroll (Roche Diagnostics Norge, personlig meddelelse). Et tilbud om egenkontroll i Norge har lenge vært etterspurt (8), og leger kan nå søke behandlingshjelpemiddelehetene om refusjon av utgifter til egenmålingsinstrument og strimler for pasientene (9, 10). Det er imidlertid ikke satt av midler til opplæring

av måling av INR og dosering av warfarin, som er svært viktig ved egenkontroll (11).

Metaanalyser viser at egenkontroll kan redusere risiko for død, tromboembolisme og alvorlige komplikasjoner sammenliknet med konvensjonell behandling (12, 13). Under behandling med warfarin ser vi relativt sjelden død, tromboembolisme og alvorlige komplikasjoner, og et stort antall pasienter er nødvendig for å sammenlikne denne type hendelser (14). Det er derfor anbefalt å bruke tid i terapeutisk område (TTR, målt i prosent) som et surrogatmål eller sekundært endepunkt på effekten av antikoagulasjonsbehandling (14), og metaanalyser har vist at tid i terapeutisk område er lik eller høyere ved egenkontroll sammenliknet med konvensjonell behandling (12, 15). Det er også funnet at egenkontroll er den mest kostnads-effektive metoden (16). Da tid i terapeutisk område og effekten av konvensjonell antikoagulasjonsbehandling varierer for ulike land (17), og fordi opplæringsmetodene i egenkontroll kan være forskjellige (18), er det vanskelig å overføre resultatene direkte til norske forhold. Hensikten med denne studien var å prøve ut et opplæringsprogram for egenkontroll av warfarinbehandling og deretter sammenlikne resultater fra dette med konvensjonell behandling i Norge.

Materiale og metode

Rekruttering av pasienter

Pasienter på langvarig eller livsvarig behandling med warfarin ble i perioden juni–august 2008 rekruttert til studien. Ti legekontorer i Bergen ble kontaktet og informert om studien, og primærlegen ble spurt om de kunne

Una Ørvim Sølvik

una.solvik@igs.uib.no

Institutt for global helse og samfunnsmedisin
Universitetet i Bergen

Elisabeth Sellevoll Løkkebø

Norsk kvalitetsforbedring av
laboratorievirksomhet utenfor sykehus (Noklus)
Haraldsplass diakonale sykehus

Ann Helen Kristoffersen

Norsk kvalitetsforbedring av
laboratorievirksomhet utenfor sykehus (Noklus)
Haraldsplass diakonale sykehus
og

Laboratorium for klinisk biokjemi
Haukeland universitetssykehus

Anne Vegard Stavelin

Norsk kvalitetsforbedring av
laboratorievirksomhet utenfor sykehus (Noklus)
Haraldsplass diakonale sykehus

Stein Binder

Norsk kvalitetsforbedring av
laboratorievirksomhet utenfor sykehus (Noklus)
Haraldsplass diakonale sykehus
og

Laboratorium for klinisk biokjemi
Haukeland universitetssykehus

Sverre Sandberg

Institutt for global helse og samfunnsmedisin
Universitetet i Bergen

og
Norsk kvalitetsforbedring av
laboratorievirksomhet utenfor sykehus (Noklus)
Haraldsplass diakonale sykehus
og

Laboratorium for klinisk biokjemi
Haukeland universitetssykehus

Denne artikkelen er basert på en masteroppgave fra Universitetet i Bergen (1).

Roche Diagnostics har bidratt med lønnsmidler (50 % i ett år) til bioingeniøren, teststrimler og utlån av CoaguChek XS-instrumenter.



Engelsk oversettelse på www.tidsskriftet.no

> Se lederartikkel side 828

HOVEDBUDSKAP

Dette er den første studien i Norge der egenkontroll av warfarinbehandling sammenliknes med konvensjonell warfarinbehandling

Vi fant ingen signifikant forskjell i tid i terapeutiske område ved konvensjonell behandling og egenkontroll

Vi fant at andel ekstremverdier (sub- og supratherapeutisk INR) var lavere ved egenkontroll enn ved konvensjonell behandling

Tabell 1 Karakteristikk av pasientene

Antall (N)	24
Ekskludert (n) (%)	1 (4)
Kvinner (n) (%)	9 (38)
Gjennomsnittlig alder (laveste-høyeste) (år)	55 (35–69)
Indikasjon for warfarinbehandling (n) (%)	
Venøs tromboembolisme	14 (58)
Atrieflimmer	7 (29)
Kunstig hjerteklaff	3 (13)
Gjennomsnittlig behandlingsperiode med warfarin før studien (laveste-høyeste) (år)	7,6 [0,3–25]
INR-målværdi (terapeutisk område) (n) (%)	
2,5 (2,0–3,0)	21 (88)
3,0 (2,5–3,5)	3 (12)
Totalt antall hendelser under konvensjonell warfarinbehandling (n) (%)	8 (33)
Antall pasienter med blodpropp	4 (17)
Antall pasienter med alvorlig blødning (med innleggelse og behandling)	1 (4)
Tilfeller av mindre alvorlig blødning (uten innleggelse og behandling)	3 (13)
Totalt antall hendelser under opplæring og egenkontroll (n)	0

formidle kontakt med aktuelle pasienter. I tillegg ble det rekruttert personer gjennom en avisannonse i Bergens Tidende. Personer som ønsket å være med tok kontakt per telefon og ble fortløpende skrevet opp på listen for deltakelse i prosjektet. Styrkeberegninger viste at vi måtte ha ti INR-verdier fra konvensjonell behandling og egenkontroll for minimum 20 pasienter for å vise en endring på 10% i tid i terapeutisk område (se datainnsamling og statistikk). Derfor ble de første 24 av over 100 personer som meldte seg og som tilfredsstilte inklusjonskriteriene inkludert. Totalt 24 pasienter ble rekruttert, men én pasient sluttet med warfarin i løpet av studieperioden og ble derfor ekskludert. Det var de samme 23 pasientene som mottok opplæring i egenkontroll som utgjorde gruppen for konvensjonell behandling. Kun pasienter i alderen 18–70 år ble invitert til å være med i studien. Fastlegen til den enkelte pasient vurderte egnethet for egenkontroll av warfarinbehandling. Pasientene måtte være i stand til og motivert for å følge undervisningsopplegget og til slutt ta ansvar for egen behandling med warfarin. Den konvensjonelle delen av behandlingen er perioden før pasientene ble inkludert i studien (39 uker), da de fikk oppfølging av fastlegen.

Studien ble godkjent av Regional komité for medisinsk og helsefaglig forskningsetikk, Vest-Norge og Norsk samfunnsvitenskapelig datatjeneste. Pasientene fikk munt-

lig og skriftlig informasjon om studien og ble inkludert etter muntlig og skriftlig samtykke. Karakteristikk av pasientene er gitt i tabell 1.

Formålet med studien har vært den samme fra starten av studien til publikasjon av data. Studien var ikke registrert som klinisk forsøk i et offentlig tilgjengelig register da inklusjonen av pasienter startet i juni 2008. Vi vurderte at det ikke var en direkte medisinsk intervensjon av pasienter slik det sto i retningslinjene fra International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE) fra 2004 (19). Pasientene fikk ikke endret behandling, men INR ble målt hyppigere og pasientene ble tettere fulgt opp. Studien er etterregistrert i ClinicalTrials.gov (registreringsnummer NCT02371772).

Opplæringsprogram

I denne longitudinale studien gjennomførte pasientene et opplæringsprogram på 27 uker (etter 39 uker med konvensjonell behandling) der de etter fullført opplæring skulle være i stand til å foreta egenkontroll av warfarinbehandling. Opplæringsprogrammet er utviklet ved Århus Universitetshospital i Danmark (20, 21) og følger internasjonale retningslinjer (11). Fire bioingeniører, en lege og en vitenskapelig ansatt ved Norsk kvalitetsforbedring av laboratorievirksomhet utenfor sykehus (Noklus) og Universitetet i Bergen var involvert i bearbeiding av

opplæringsmaterieell og opplæring av pasienter. En av bioingeniørene var ansvarlig for den daglige kontakten og oppfølgingen av pasientene. Opplæringsprogrammet er delt inn i tre perioder (tab 2), der hver av de tre periodene startet med et tre timers kurs. Første kurskveld gjennomgikk legen blant annet medisinsk bakgrunn for warfarinbehandling og ulike faktorer som kan påvirke INR-verdiene, og opplæring i bruk av INR-instrumentet ble gitt. I den første perioden målte deltakerne INR på CoaguChek XS hver dag for at de skulle øve seg på å utføre selve målingen, men dosejustering ble kun utført en gang ukentlig i denne perioden (tab 2). Doseringen av warfarin ble i denne perioden gjort av bioingeniør i samarbeid med lege ut fra de ukentlige resultatene fra sykehusinstrumentet. Andre kurskveld gikk legen igjennom prinsippene for dosering av warfarin og man diskuterte ulike årsaker til svingende INR-verdier. Veiledning om regler for doseanbefalinger til pasientene fulgte anbefalingene som er gitt av Den norske legeforening (22). Tredje kurskveld utvekslet deltakerne erfaringer og jobbet under veiledning med gruppeoppgaver tilknyttet opplæringen.

Etter totalt 27 uker tok deltakerne en skriftlig avsluttende prøve som måtte være bestått før de kunne fortsette med egenkontroll. Deltakerne fortsatte med egenkontroll i 28 uker (tab 2). Under opplærings- og egenkontrollperioden kunne deltakerne kontakte bioingeniøren på e-post eller telefon på dagtid dersom de hadde spørsmål eller var usikre på analysering eller dosering. De ble instruert til å kontakte legevakt eller sykehus ved akutte situasjoner. Ansvar for antikoagulasjonsbehandlingen ble tilbakeført til fastlegen etter avsluttet studie.

INR-instrumenter

CoaguChek XS (Roche Diagnostics, Sveits) er et lite og håndholdt instrument som er produsert for egenmåling av INR. Instrumentet har god analysekvalitet (23) og er enkelt å bruke for pasienter etter en grundig opplæring (24). Kapillærblood fra finger appliseres på teststrimmelen plassert i instrumentet for analysering av INR. Reagenset SPA50 (brukt i perioden 25.8. 2008–18.1. 2009) og SPA+ (brukt i perioden 19.1. 2009–23.2. 2009) (Stago, Frankrike) ble brukt til å analysere INR i pasientplasma på sykehusinstrumentet, STA-R Evolution (Stago, Frankrike). Anbefalte kontrollprosedyrer for intern og ekstern kontroll (25) ble fulgt, og viste akseptable resultater.

Resultater fra parallellanalyseringen viste at alle avvikene mellom CoaguChek XS og STA-R Evolution i opplæringsperioden var innenfor akseptable grenser satt i ISO-standard for egenmålingsinstrumenter (26).

Tabell 2 Skjematisk oversikt over opplæringsprogrammet¹ og egenkontrollperioden

	Opplæring i egenkontroll				Egenkontroll (uke 28–55)	
	Periode 1 (uke 1–3)		Periode 2 (uke 4–12)			Periode 3 (uke 13–27)
INR-måling hjemme	Daglig		Ukentlig		Ukentlig	
Dosering	Bioingeniør/lege doserer warfarin ukentlig (3 uker)		Pasient foreslår warfarin-dose. Bioingeniør/lege godkjenner/justerer dose (9 uker)		Pasient doserer warfarin selv. Bioingeniør/lege kontrollerer hver 4. uke (15 uker)	
Parallellanalysering: Sammenlikning av eget INR-resultat med INR-resultat fra sykehusinstrument	Ukentlig		Hver 3. uke		Hver 4. uke	
Kurs/eksamen	Uke 1: Kurs	Uke 3: Test av måleteknikk	Uke 4: Kurs		Uke 13: Kurs	Uke 27: Skriftlig eksamen

¹ Modifisert etter Hasenkam og medarbeidere (20) og Christensen og medarbeidere (21)

Datainnsamling og statistikk

For den konvensjonelle delen (39 uker) av behandlingen, der pasientene ble fulgt opp av fastlegen, etterspurte vi for hver pasient de ti siste INR-verdiene før studiestart samt eventuelle gjennomgåtte komplikasjoner etter at de startet med warfarin. Disse opplysningene ble innhentet fra fastlegen og/eller INR-pasientkort. Alle INR-verdier og daglige warfarindoser under opplærings- og egenkontrollperiodene ble registrert, og pasientene fikk beskjed om å melde fra om eventuelle komplikasjoner i denne perioden. Innsamling av data ble gjort fra august 2008 til september 2009 og ble registrert og analysert i Microsoft Excel 2007 og SPSS PASW versjon 18 for Windows. Statistiske slengere ble ekskludert i henhold til Burnett (27). Under opplæringsperioden ble warfarinbehandlingen seponert midlertidig for én pasient på grunn av kirurgi, og INR-verdiene i perioden fra og med seponering til og med ti dager etter reoppstart med warfarin ble ekskludert.

Det ble undersøkt om andel ekstremverdier for INR var forskjellig mellom de ulike periodene med khikvadrattest. Død, tromboemboliske hendelser og alvorlige komplikasjoner under behandling med warfarin forekommer relativt sjelden, og et stort antall pasienter er nødvendig for å sammenlikne denne type hendelser (14). Sammenhengen mellom tid i terapeutisk område og kliniske hendelser er veldokumentert, det vil si at risiko for kliniske hendelser reduseres med økende tid i terapeutisk område (14, 17, 28). Tid i terapeutisk område (TTR) ble derfor brukt som et surrogatmål på effekt av anti-koagulasjonsbehandlingen som anbefalt (14) og beregnet slik det er beskrevet av Rosendaal og medarbeidere (29). Ved denne

metoden antas det at en ev. endring mellom to målinger er lineær, og tid i terapeutisk område defineres som antall pasientdager med INR-verdier i det terapeutiske området delt på totalt antall pasientdager. Det ble undersøkt om det var forskjell i median TTR og variasjon av TTR (standard avvik, SD) mellom de tre periodene ved å bruke henholdsvis paret t-test og F-test, $p \leq 0,05$ ble ansett som statistisk signifikant.

Resultater

Alle pasientene ($n = 23$) gjennomførte opplæringsprogrammet, besto praktisk og skriftlig eksamen og fullførte 28 uker med egenkontroll.

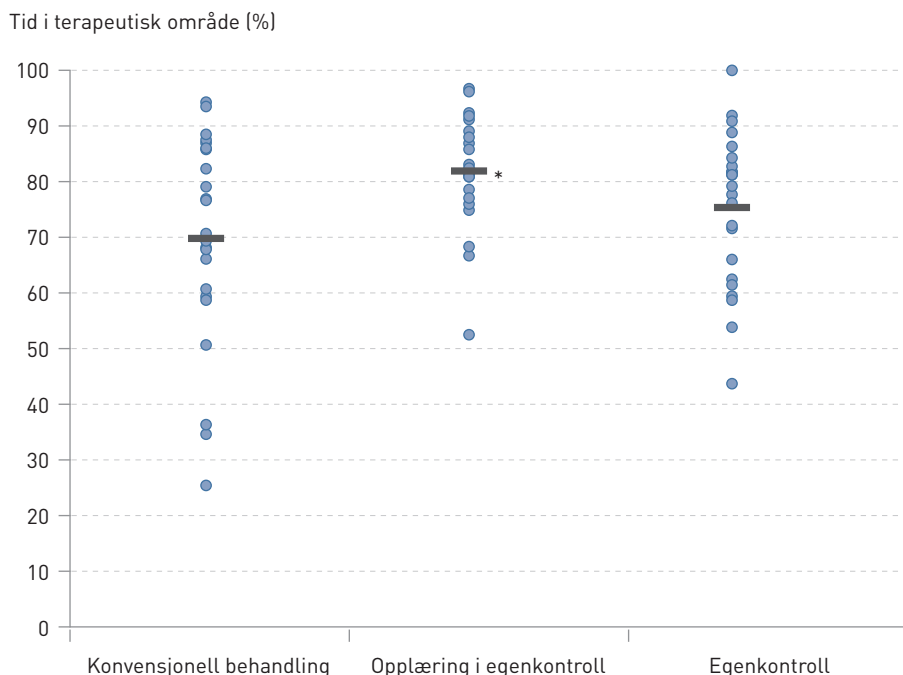
Gjennomsnittlig tid i terapeutisk område økte fra 70 % (95 % konfidensintervall (KI) 62–78) ved konvensjonell behandling til 82 % (95 % KI 78–86) i opplæringsperioden ($p = 0,005$), og var fortsatt økt under egenkontrollperioden (75 % (95 % KI 69–81)), men var da ikke lenger signifikant forskjellig fra konvensjonell behandling ($p = 0,24$) (fig 1, tab 3). Det var signifikant lavere spredning i tid i terapeutisk område ved egenkontroll (SD 13 %) enn ved konvensjonell behandling (SD 19 %) ($p < 0,05$). Perioden med konvensjonell behandling utgjorde 39 uker (10–90-prosentil 23–60) med ca. ti rapporterte INR-målinger fra hver pasient (tab 3). Egenkontrollperioden besto av 28 uker med 28 INR-målinger (10–90-prosentil 24–31) fra hver pasient. Antall dager mellom INR-målingene og INR-verdier er gitt i tabell 3. Under konvensjonell behandling ble det registrert 6,8 % INR-ekstremverdier sammenliknet med 1 % under opplæringsperioden og ved egenkontroll ($p < 0,001$). Ved konvensjonell behandling var det 12 lave (INR $< 1,5$) og fire høye (INR $> 5,0$) ekstremverdier. Ved egenkontroll

var det fem lave og én høy ekstremverdi). Åtte komplikasjoner var registrert blant deltakerne før inklusjon i studien (over en gjennomsnittlig periode på 7,6 år), og ingen i løpet av studieperioden (28 uker) (tab 1).

Diskusjon

Totalt ble 23 pasienter lært opp til egenkontroll av warfarinbehandling. Det var ingen statistisk signifikant forskjell i tid i terapeutisk område ved konvensjonell behandling (70 %) og under egenkontroll (75 %) (fig 1). Imidlertid ble både variasjonen i tid i terapeutisk område (fig 1) og prosentvis andel ekstremverdier for INR (tab 3) signifikant redusert ved egenkontroll sammenliknet med konvensjonell behandling. Fordi det er store forskjeller i tidslengder og relativt få inkluderte, kan man ikke trekke noen konklusjoner om det er forskjell på konvensjonell behandling og egenkontroll hva gjelder komplikasjoner.

Våre funn samsvarer med resultater fra metaanalyser der det ble funnet at tid i terapeutisk område var lik eller høyere ved egenkontroll sammenliknet med konvensjonell behandling (12, 15). Ved egenkontroll var det hyppigere analysering av INR enn ved konvensjonell behandling (tab 3), noe som fører til at verdier utenfor terapeutisk område oppdages raskere og sannsynligvis forårsaker raskere justering av warfarindosen (14). Dette vil igjen føre til økt tid i terapeutisk område. Det er vist at det er økende hyppighet av INR-målinger som fører til økning i tid i terapeutisk område (30, 31). Dette kan forklare at andel ekstremverdier for INR (tab 3) og variasjonen i tid i terapeutisk område (fig 1) var lavere under egenkontroll enn ved konvensjonell behandling, i likhet med tidligere metaanalyser (13). Det er funnet en sammenheng mellom økt variasjon i



Figur 1 Tid i terapeutisk område (TTR) for hver pasient for de ulike periodene av studiet (konvensjonell behandling, under opplæring i egenkontroll og ved egenkontroll). Tid i terapeutisk område = antall pasientdager med INR-verdier i det terapeutiske området delt på totalt antall pasientdager. Horisontale linjer indikerer gjennomsnittlig tid i terapeutisk område. * $p = 0,005$ sammenliknet med konvensjonell behandling. Det var ingen statistisk signifikant forskjell i tid i terapeutisk område mellom egenkontroll og konvensjonell behandling ($p = 0,24$)

INR og økt forekomst av død, hjerneinfarkt og blødninger (32).

Et viktig aspekt ved egenkontroll er at pasientene får økt kunnskap om og er mer delaktig i egen behandling. Antakelig fører dette til en mer positiv holdning til behandlingen enn for dem som ikke har fått slik opplæring. Dette kan også bidra til økt etterlevelse (33).

For å kontrollere CoaguChek XS-målingene under opplæringen ble det i denne studien tatt blodprøver for måling av INR på

sykehusinstrument (parallellanalyse, tab 2). Det er anbefalt av bl.a. International Organization for Standardization (34) og Clinical and Laboratory Standards Institute (35) at pasienter som utfører egenmåling bør delta i et eksternt kvalitetssikringsprogram. Blant eksterne kvalitetssikringsorganisasjoner i Europa er det foreløpig kun External quality control of diagnostics assays and tests (ECAT) i Nederland som tilbyr et slikt program for pasienter som driver med egenmåling (36). I Tyskland har de valgt ikke å

tilby dette, da de ikke har hatt kapasitet grunnet et høyt antall pasienter og fordi kontrollmaterialet ikke har vært godt nok (37). Det er imidlertid kommet nye kontrollmaterialer på markedet, og Noklus planlegger en studie der ulike modeller for eksternt kvalitetskontroll av egenmålingsinstrumenter skal testes ut. Foreløpig anbefaler Noklus at pasientene kontrollerer instrumentet sitt to ganger i året hos fastlegen.

En styrke i denne studien er at det er de samme pasientene som er med både ved konvensjonell behandling og egenkontroll, altså at pasientene er sin egen kontrollperson. I tillegg gjennomførte alle de inkluderte pasientene hele studieopplegget. En svakhet er at det var relativt få pasienter sammenliknet med store internasjonale studier, men mange nok til å kunne vise en endring på 10% i tid i terapeutisk område, som var anbefalt (14). Etter hvert som flere norske pasienter læres opp, vil man også få mer robuste data.

Pasientene ble valgt ut på bakgrunn av at de ønsket å begynne med egenkontroll, og de ble vurdert til å være egnet til egenkontroll av fastlegen. Det betyr at pasientene i denne studien er selektert, og resultatene er derfor ikke representative for alle pasienter som går på antikoagulasjonsbehandling. Seleksjon av pasienter er imidlertid en anbefalt og vanlig måte å utføre slike kliniske studier på (11–13).

Pasientene ga skriftlig tilbakemelding etter hver kurskveld og etter studieslutt. De var generelt meget fornøyd med opplæringsprogrammet og oppfølgingen (1). På bakgrunn av evalueringer ble opplæringsprogrammet revidert og redusert til 21 uker. Dette programmet brukes nå til å lære opp pasienter i ti helseforetak i Norge (38, 39), der sykehuset betaler utgiftene til opplæringen. Selv om det forventes at direktevirkende perorale anti-

Tabell 3 INR-målinger og tid i terapeutisk område ved konvensjonell behandling, under opplæring i egenkontroll og ved egenkontroll

	Konvensjonell behandling (39 uker ¹)	Opplæring i egenkontroll (27 uker)	Egenkontroll (28 uker)
Antall INR-målinger per pasient (median) (10–90-prosentil)	10 (8–12)	45 (42–55)	28 (24–31)
Antall dager mellom INR-målingene for hver pasient (median) (10–90 prosentil)	27 (17–62)	3,1 (2,4–3,4)	6,0 (5,8–7,3)
INR-verdi (median) (10–90 prosentil):			
Terapeutisk område 2,0–3,0 (n = 20)	2,4 (1,7–3,3)	2,5 (2,0–3,3)	2,6 (2,0–3,3)
Terapeutisk område 2,5–3,5 (n = 3)	2,7 (1,7–3,4)	2,7 (2,2–3,5)	2,9 (2,4–3,4)
Laveste/høyeste INR-verdi	0,8/7,1	1,3/5,5	1,2/5,2
Ekstremverdier (INR < 1,5 eller INR > 5,0) (%) (antall)	6,8 (16)	1,0 (10) ²	1,0 (6) ²
Tid i terapeutisk område (%) (95% KI)	70 (62–78)	82 (78–86)	75 (69–81)

¹ Median (10–90-prosentil) 23–60 uker

² $p < 0,001$ sammenliknet med konvensjonell behandling. Det var ingen signifikant forskjell i ekstremverdier mellom opplæring i egenkontroll og egenkontroll

koagulantia vil erstatte warfarin hos en stor andel av pasientene med atrieflimmer i fremtiden, vil warfarin fortsatt være førstevalg for mange pasienter, bl.a. ved kunstig hjerteventil. Dersom dette standardiserte opplæringsprogrammet implementeres i alle helseforetak, kan egnede pasienter som går på langvarig behandling med warfarin få likt tilbud uavhengig av geografisk tilhørighet. Det er et tankekors at staten øremerket 87 millioner kroner til direktevirkende perorale antikoagulantia i 2013 (40), mens det ikke er avsatt noen midler til opplæring av pasienter til egenkontroll av warfarin.

Vi takker Thomas Helge Røraas ved Noklus for statistisk veiledning og laboratoriet ved Haraldsplass diakonale sykehus for hjelp til å analysere blodprøver. Bioingeniørfaglig institutts studiefond har bidratt med 10 000 kr.

Una Ørvim Sølvik (f. 1967)

er førsteamanuensis.

Forfatter har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

Elisabeth Sellevoll Løkkebø (f. 1982)

har mastergrad i helsefag og er leder for seksjon for egenkontroll av antikoagulasjonsbehandling.

Forfatter har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir følgende interessekonflikter: Hun har mottatt lønnsmidler fra Roche og Bioingeniørfaglig institutts studiefond.

Ann Helen Kristoffersen (f. 1972)

er spesialist i medisinsk biokjemi, overlege og forsker.

Forfatter har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

Anne Vegard Stavelin (f. 1973)

er ph.d. og bioingeniør, forsker og avdelingsingeniør.

Forfatter har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

Stein Binder (f. 1962)

er bioingeniør og laboratoriekonsulent.

Forfatter har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

Sverre Sandberg (f. 1950)

er spesialist i medisinsk biokjemi, leder av Norsk kvalitetsforbedring av laboratorievirkosomhet utenfor sykehus (Noklus), leder av Nasjonalt kompetansesenter for porfyrisykdommer (NAPOS) og professor.

Forfatter har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

Litteratur

- Løkkebø ES. Trygg antikoagulasjonsbehandling: Pasienter i Norge kan drive egenkontroll av warfarinbehandling. Mastergradsoppgave. Bergen: Institutt for global helse og samfunnsmedisin, Universitetet i Bergen, 2011.
- Nasjonalt Folkehelseinstitutt. Reseptregisteret. www.reseptregisteret.no [28.11.2014].
- Eikelboom JW, Connolly SJ, Brueckmann M et al. Dabigatran versus warfarin in patients with mechanical heart valves. *N Engl J Med* 2013; 369: 1206–14.
- Harg P, Samdal H, Simensen A et al. Kan nye blodfortynnende legemidler være mer risikable enn tidligere antatt? *Tidsskr Nor Legeforen* 2014; 134: 817.
- Statens legemiddelverk. Bivirkningsrapport 2013. www.legemiddelverket.no/Nyheter/Bivirkninger/Sider/Bivirkningsrapport-for-2013-%E2%80%93-hva-kan-vi-l%C3%A6re.aspx [28.11.2014].
- Helsedirektoratet. Informasjon om warfarin og de nye perorale antikoagulasjonsmidlene dabigatran, rivaroksaban og apixaban. IS-2050. <https://helsedirektoratet.no/publikasjoner/informasjon-om-de-perorale-antikoagulasjonsmidlene-dabigatran-rivaroksaban-og-apixaban> [28.11.2014].
- ISMAAP. Anticoagulation self-management – 22 years on. www.ismaap.org/index.php?id=73 [28.11.2014].
- Fiane AE. Egenkontroll av blodfortynning. *Tidsskr Nor Lægeforen* 2004; 124: 616.
- Behandlingshjelpemidler.no. <http://behandlingshjelpemidler.no/> [3.6.2014].
- Stortinget. Skriftlig spørsmål fra Kari Kjønaas Kjos (FrP) til helse- og omsorgsministeren. www.stortinget.no/no/Saker-og-publikasjoner/Sporsmal/Skriftlige-sporsmal-og-svar/Skriftlig-sporsmal/?qid=48088 [3.6.2014].
- Ansell J, Jacobson A, Levy J et al. 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: 37–45.
- Christensen TD, Johnsen SP, Hjortdal VE et al. Self-management of oral anticoagulant therapy: a systematic review and meta-analysis. *Int J Cardiol* 2007; 118: 54–61.
- Heneghan C, Ward A, Perera R et al. Self-monitoring of oral anticoagulation: systematic review and meta-analysis of individual patient data. *Lancet* 2012; 379: 322–34.
- 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: 283–92.
- Connock M, Stevens C, Fry-Smith A 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: iii – iv, ix–66.
- Health Quality Ontario. Point-of-care international normalized ratio (INR) monitoring devices for patients on long-term oral anticoagulation therapy: an evidence-based analysis. *Ont Health Technol Assess Ser* 2009; 9: 1–114.
- Wallentin L, Yusuf S, Ezekowitz MD et al. Efficacy and safety of dabigatran compared with warfarin at different levels of international normalized ratio control for stroke prevention in atrial fibrillation: an analysis of the RE-LY trial. *Lancet* 2010; 376: 975–83.
- Christensen TD. Self-management of oral anticoagulation therapy—methodological and clinical aspects. *Dan Med Bull* 2011; 58: B4284.
- ICMJE. Update on Trials Registration: Clinical Trial Registration: Looking Back and Moving Ahead. www.icmje.org/news-and-editorials/clincial_trial_reg_jun2007.html#r [20.2.2015].
- 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.
- Christensen TD, Attermann J, Pilegaard HK et al. Self-management of oral anticoagulant therapy for mechanical heart valve patients. *Scand Cardiovasc J* 2001; 35: 107–13.
- Warfarinbehandling i allmennpraksis. Tryggere antikoagulasjon. 2. utg. Oslo: Den norske legeförening, 2010.
- Plesch W, Wolf T, Breitenbeck N et al. Results of the performance verification of the CoaguChek XS system. *Thromb Res* 2008; 123: 381–9.
- SKUP. CoaguChek® XS. A system for measurement of prothrombin time [P–PT (INR)] manufactured by Roche Diagnostics. www.skup.dk/files/8/skup_2007_55_rapport_coaguchek_xs_pt.pdf [28.11.2014].
- Noklus. Kap 25. Analytisk kvalitetskontroll www.noklus.osigraf.no/lab/perm2/Kap_25/25_Analytisk_kvalitetskontroll_Innhold_deL_1.htm [28.11.2014].
- ISO 17593: 2007. Clinical laboratory testing and in vitro medical devices – Requirements for in vitro monitoring systems for self-testing of oral anticoagulant therapy. www.iso.org/iso/catalogue_detail.htm?csnumber=36872 [28.11.2014].
- Burnett RW. Accurate estimation of standard deviations for quantitative methods used in clinical chemistry. *Clin Chem* 1975; 21: 1935–8.
- Ansell J, Hirsh J, Dalen J et al. Managing oral anticoagulant therapy. *Chest* 2001; 119 (suppl): 225–38S.
- Rosendaal FR, Cannegieter SC, van der Meer FJ et al. A method to determine the optimal intensity of oral anticoagulant therapy. *Thromb Haemost* 1993; 69: 236–9.
- Horstkotte D, Piper C, Wiemer M. Optimal Frequency of Patient Monitoring and Intensity of Oral Anticoagulation Therapy in Valvular Heart Disease. *J Thromb Thrombolysis* 1998; 5 (suppl 1): 19–24.
- Christensen H, Lauterlein J-J, Sørensen PD et al. Home management of oral anticoagulation via telemedicine versus conventional hospital-based treatment. *Telemed J E Health* 2011; 17: 169–76.
- Lind M, Fahlén M, Kosiborod M et al. Variability of INR and its relationship with mortality, stroke, bleeding and hospitalisations in patients with atrial fibrillation. *Thromb Res* 2012; 129: 32–5.
- Bodenheimer T, Lorig K, Holman H et al. Patient self-management of chronic disease in primary care. *JAMA* 2002; 288: 2469–75.
- ISO 22870: 2006. Point-of-care testing (POCT) – Requirements for quality and competence. www.iso.org/iso/catalogue_detail.htm?csnumber=35173 [28.11.2014].
- CLSI. POCT07-A. Quality management: approaches to reducing errors at the point of care; approved guideline. http://shop.clsi.org/c.1253739/site/Sample_pdf/POCT07A_sample.pdf [28.11.2014].
- Stavelin A, Meijer P, Kitchen D et al. External quality assessment of point-of-care International Normalized Ratio (INR) testing in Europe. *Clin Chem Lab Med* 2012; 50: 81–8.
- Spannagl M, Dick A, Reinauer H. External quality assessment schemes in coagulation in Germany: between regulatory bodies and patient outcome. *Semin Thromb Hemost* 2007; 33: 259–64.
- Brodin E. Egenkontroll av antikoagulasjonsbehandling – erfaringer fra Universitetssykehuset Nord-Norge. *Indremedisineren* 2012; nr. 4: 22–3. www.indremedisineren.no/2013/03/egenkontroll-av-antikoagulasjonsbehandling-erfaringer-fra-universitetssykehuset-nord-norge/ [28.11.2014].
- Noklus. Egenkontroll antikoagulasjonsbehandling. www.noklus.no/Egenkontroll/Egenkontrollantikoagulasjonsbehandling.aspx [28.11.2014].
- Finansdepartementet. Statsbudsjettet 2013. www.statsbudsjettet.no/Statsbudsjettet-2013/ [28.11.2014].

Mottatt 7.6. 2014, første revisjon innsendt 3.12. 2014, godkjent 5.3. 2015. Redaktør: Tor Rosness.