

C. Caliezi^a, M. Waber^a, D. Pfiffner^b,
H. Saner^b, B. Lämmle^a, W. A. Wuillemin^c

^a Hämatologisches Zentrallabor;

^b Kardiologie Rehabilitation und Prävention;
Inselspital, Universitätsspital Bern

^c Abteilung Hämatologie,
Kantonsspital Luzern

Patienten-Selbstkontrolle der oralen Antikoagulation mit CoaguChek®¹

Summary

Patient self-control of oral anticoagulation with CoaguChek®

We investigated the feasibility, quality and safety of patient self-control of oral anticoagulation. The patients were selected by their physicians on the basis of criteria such as compliance, skills and motivation. After theoretical and practical training they self-monitored and self-adjusted their anticoagulant dosage for 6 months by weekly self-measurement of their INR values using a capillary whole blood prothrombin time monitor (CoaguChek®). Venous INR measurements once a month served as quality control. There were 51 study participants, who performed a median 5 INR measurements per month. 75.8% of all registered INR values were within the recommended individual INR target ranges. The coefficient of correlation between

capillary (y) and venous (x) INR values was $r = 0.87$ (regression analysis $y = 1.0 \times -0.2$). The concordance of capillary and venous INR values was 80% with respect to the individual INR target ranges. There were 5 minor bleeding episodes and no overt thromboembolic recurrences during the study period. In conclusion, the study demonstrated that patient self-control of oral anticoagulation is feasible and achieves a high percentage of INR values within the recommended target ranges. Therefore, self-control of oral anticoagulation can be offered to skilled and motivated patients as an alternative to physician-guided anticoagulation. However, specific training of these selected patients is necessary. **Keywords:** *patient self-control; oral anticoagulation; quality; safety; capillary and venous INR measurements*

Zusammenfassung

Wir untersuchten die Durchführbarkeit und die Sicherheit der Patienten-Selbstkontrolle der oralen Antikoagulation sowie die Übereinstimmung der kapillären mit den venösen INR-Werten. Die von ihren Hausärzten nach deren Kriterien (Motivation, manuelle Fähigkeit, Zuverlässigkeit usw.) ausgewählten Patienten führten nach einer theoretischen und praktischen Schulung während 6 Monaten kapilläre INR-Messungen mit dem CoaguChek®-Gerät durch und dosierten ihre Antikoagulanzen selbstständig. Monatliche INR-

Messungen aus venös gewonnenem Zitratplasma dienten als Qualitätskontrollen. Es nahmen 51 Patienten an der Studie teil. Sie führten durchschnittlich 5 INR-Messungen pro Monat durch. 75,8% aller bestimmten INR-Werte waren innerhalb der für jeden Patienten im voraus definierten, individuellen INR-Zielbereiche. Die Korrelation der kapillären (y) mit den venösen (x) INR-Werten war $r = 0,87$ (Regressionsgleichung $y = 1,0 \times -0,2$). Die Konkordanz der kapillären mit den venösen INR-Werten bezüglich der indivi-

Korrespondenz:

PD Dr. med. et Dr. phil. W. A. Wuillemin
Hämatologische Abteilung
Medizinische Klinik
Kantonsspital
CH-6000 Luzern 16

¹ Die Studie wurde durch die Firma Roche Diagnostics (Schweiz) AG unterstützt.

duellen Zielbereiche betrug 80%. Während der Beobachtungszeit traten 5 kleinere Blutungen und keine manifesten thromboembolischen Komplikationen auf. Die Studie zeigte, dass die Patienten-Selbstkontrolle der oralen Antikoagulation durchführbar ist und eine gute Einstellung der oralen Antikoagulation ermöglicht. Die Patienten-Selbstkontrolle der oralen Antikoagulation kann für geeignete und moti-

vierte Patienten als Alternative zur konventionellen, vom Hausarzt gesteuerten, oralen Antikoagulation erwogen werden. Eine gezielte Schulung dieser ausgewählten Patienten ist unerlässlich.

Keywords: Patienten-Selbstkontrolle; orale Antikoagulation; Qualität; Sicherheit; kapilläre und venöse INR-Messungen

Einleitung

Die Patienten-Selbstkontrolle der oralen Antikoagulation wurde erstmals 1986 in Deutschland durchgeführt. Sie war mit den damals zur Verfügung stehenden Gerinnungsmonitoren noch relativ aufwendig. Frühe klinische Studien an kleinen Patientengruppen in den USA und Kanada wiesen darauf hin, dass mit der Patienten-Selbstkontrolle der oralen Antikoagulation eine gute Einstellung der oralen Antikoagulation erreicht werden kann [1, 2]. Gemessen am Prozentsatz der INR-Werte im individuellen Zielbereich war die Einstellung der oralen Antikoagulation bei Patienten mit Selbstkontrolle sogar besser als bei konventionell antikoagulierten [1, 3–5]. Die Komplikationsrate bei Selbstkontrolle war nicht höher als unter konventioneller Therapie [1–3, 6]. Seit 1991 steht der portable Gerinnungsmonitor CoaguChek® (Roche Diagnostics AG, Rotkreuz, CH) zur Verfügung. Er ermöglicht eine einfache und rasche Bestimmung der Thromboplastinzeit im nicht antikoagulierten Kapillarblut. Mehrere Studien haben gezeigt, dass die kapillären INR-Werte des CoaguChek® gut mit venösen INR-Werten übereinstimmen [7]. Die Korrelation der kapillären (CoaguChek®) mit den venösen INR-Werten war gleich gut

wie die Korrelation zwischen venösen INR-Werten aus verschiedenen Labors [8]. Eigene Untersuchungen bestätigten die gute Korrelation der kapillären INR-Werte des CoaguChek® mit venösen INR-Messungen [9].

Die Patienten-Selbstkontrolle der oralen Antikoagulation kann auf die Messung der INR-Werte beschränkt bleiben, wobei die Dosierung der oralen Antikoagulanzen durch den betreuenden Arzt erfolgt. Die Selbstkontrolle kann aber auch die Dosierung der Antikoagulanzen miteinbeziehen, was eine gute Schulung der entsprechenden Patienten voraussetzt [10]. In Deutschland sind bis heute über 30 000 Patienten in spezialisierten Schulungszentren entsprechend klar formulierten Leitlinien der Arbeitsgemeinschaft Selbstkontrolle der oralen Antikoagulation (ASA) geschult worden und führen ihre orale Antikoagulation seither mit Erfolg selbstständig durch.

Wir untersuchten in einer offenen prospektiven, nicht randomisierten Studie an ausgewählten Patienten die Durchführbarkeit, Qualität und Sicherheit der Patienten-Selbstkontrolle der oralen Antikoagulation in der Schweiz.

Patienten und Methode

Patienten

Niedergelassene Internisten, Allgemeinmediziner, Kardiologen, Hämatologen und Angiologen aus den Kantonen Bern und Solothurn wurden brieflich und anlässlich einer Informationsveranstaltung über die Studie informiert und meldeten in Frage kommende Patienten an. Für die Studie qualifizierten Patienten mit oraler Langzeitantikoagulation (z.B. nach rezidivierenden tiefen Venenthrombosen oder Lungenembolien, nach Aortenklappenersatz und/oder Mitralklappenersatz mittels mechanischer Klappenprothese oder bei chronischem Vorhofflimmern), die ≥ 18 Jahre alt waren. Patienten < 18 Jahre wurden aus administrativ-juristischen Gründen ausgeschlossen (Frage der Verantwortlichkeit, Notwendigkeit der Mitschulung mindestens eines Elternteils). Ausschlusskriterien waren eine schwerwiegende Begleiterkrankung, eine bekannte hämorrhagische Diathese, eine Erkrankung, welche mit erhöhtem Blutungs-

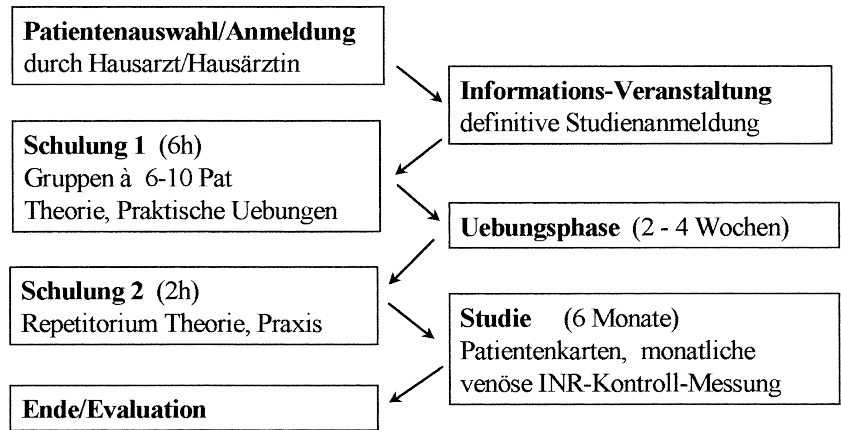
risiko verbunden ist (z.B. Ulkus-Krankheit) und die gleichzeitige Medikation mit Thrombozytenaggregationshemmern.

Studienablauf

Angemeldete Patienten hatten die Möglichkeit, sich im Anschluss an eine Informationsveranstaltung zur Studienteilnahme zu entscheiden. Jeder Teilnehmer gab schriftlich sein Einverständnis zur Studie. Definitive Studienteilnehmer wurden zur Schulung angeboten. Nach einer ersten, eintägigen Schulung folgte eine Übungsperiode von 2 bis 4 Wochen, in der die Patienten zweimal wöchentlich selbstständig auf dem an sie abgegebenen Gerät kapilläre Doppelmessungen durchführten. Nach einer zweiten Schulung begann die eigentliche Studienperiode (Abb. 1). Während 6 Monaten bestimmten die Patienten selbstständig kapilläre INR-Werte und do-

Abbildung 1

Studienablauf.



sierten ihre Antikoagulanzen selbst. Es wurde empfohlen, einmal wöchentlich eine INR-Messung vorzunehmen, sofern keine Gründe für häufigere Kontrollen vorlagen. Die Studienteilnehmer waren verpflichtet, ihre INR-Messungen und die Dosierung der Antikoagulanzen in Patientenkarten zu protokollieren und diese monatlich der Studienleitung zuzusenden. Auf den Patientenkarten mussten zudem alle medizinisch bedeutsamen Ereignisse wie Nebenwirkungen der oralen Antikoagulation (speziell Blutungen und Thromboembolien), Hospitalisationen, Erkrankungen/Unfälle, Probleme mit der Messung oder mit dem Gerät sowie Fehleinnahme der oralen Antikoagulanzen aufgeführt werden.

Einmal monatlich liess jeder Teilnehmer eine venöse INR-Kontroll-Messung in einem Referenzlabor innerhalb einer Stunde zur eigenen, kapillären Messung durchführen. Referenzlabors waren: Hämatologisches Zentrallabor, Inselspital Bern; Labor Dr. Vögeli, Olten und Labor Westbahnhof, Solothurn. Am Studienende hatte jeder Teilnehmer zu entscheiden, ob er die Patienten-Selbstkontrolle der oralen Antikoagulation weiterführen und das Gerät CoaguChek® erwerben wollte.

Schulung

Die Schulung wurde in Gruppen à 6 bis maximal 10 Patienten am Inselspital Bern durchgeführt. Die Dauer der Schulung betrug insgesamt 8 Stunden, aufgeteilt in eine erste Schulung à 6 Stunden und eine zweite à 2 Stunden. Die erste Schulung beinhaltete 4 Stunden theoretische Ausbildung zu den Themen Blutgerinnung, orale Antikoagulation, Antikoagulanzen, Intensität der oralen Antikoagulation (INR/Quick-Prozentwert), Nebenwirkungen/Probleme der oralen Antikoagulation, Verhalten in speziellen Situationen (Krankheit, Operationen, Ferien usw.) und Verhalten bei Problemen (Blutentnahme, Gerät, aberrierende Werte usw.). Jedem Patienten wurde zu diesen Themen ein eigens für die Studie zusammengestellter Leitfaden abgegeben. Im 2stündigen praktischen Teil wurden die Gerätehandhabung geübt und mehrmalige kapilläre INR-Messungen durchgeführt. In der zweiten Schulung wurden Theorie und Praxis repetiert und erste Erfahrungen ausgetauscht. Am Ende der zweiten Schulung wurde für jeden Patienten auf Grund seiner Diagnose und den Angaben des betreuenden Arztes ein individueller INR-Zielbereich verbindlich festgelegt.

Gerinnungsmessungen

Zur Angabe der Intensität der oralen Antikoagulation wurde der von der WHO empfohlene INR (International Normalized Ratio) verwendet. Die kapillären Gerinnungsmessungen erfolgten mit dem

CoaguChek® (Roche Diagnostics AG, Rotkreuz, CH). Das Gerät CoaguChek® wiegt etwa 600 g und hat eine Grösse von $6 \times 14 \times 22$ cm. Die Messung wird mit nicht antikoaguliertem Kapillarblut aus der Fingerbeere durchgeführt. Nach Einführen eines Testträgers ins Gerät wird ein Tropfen Kapillarblut aus der Fingerspitze (etwa 25 µl, mit den neueren Mini-Strips nur noch 10 µl) auf den Träger aufgetragen. Der Testträger enthält das Thromboplastin (Kaninchenhirnthromboplastin, ISI 0.93 gemäss Hersteller) und Eisenoxypartikel. Die Eisenoxypartikel bewegen sich zu Beginn der Messung in einem oszillierenden magnetischen Feld, ihre Bewegungen werden reflexionsphotometrisch erfasst. Die aufgetragene Blutprobe vermischt sich mit dem Thromboplastin und den Eisenoxypartikeln. Gleichzeitig beginnt die Zeitmessung. Mit einsetzender Blutgerinnung (Fibrinpolymerisation) wird die Bewegung der Eisenoxypartikel zunehmend eingeschränkt. Bei Abbruch der Bewegungen endet die Zeitmessung. Jeder Packung Testträger ist ein Code-Chip beigelegt, der die für die Auswertung notwendigen Kalibrationsinformationen enthält. Die Angabe der Messung erfolgt in INR, Quick-% oder Sekunden.

Für die Vergleichsmessungen wurde Zitratplasma aus venös entnommenem Zitratblut (9 Volumen venöses Blut, 1 Volumen 0,106 M Trinatriumcitrat in Monovetten®, Sarstedt, Nümbrecht, D) durch Zentrifugation ($1500 \times g$, 10 min, Zimmertemperatur) gewonnen. Die INR-Messungen wurden auf einem BCS (Dade-Behring, Marburg, D) (Inselspital Bern) und einem KC-1A (Labor Olten und Solothurn) mit Thromborel® S (humanes Plazenta-Thromboplastin, Behring, ISI 1.13) durchgeführt.

Studienziele

Studienziele waren, die Durchführbarkeit der Patienten-Selbstkontrolle der oralen Antikoagulation in der Schweiz zu prüfen, die Qualität der Einstellung der oralen Antikoagulation anhand des Prozentsatzes der INR-Werte im INR-Zielbereich zu analysieren, die Resultate der kapillären mit den venösen INR-Messungen anhand von Korrelation, Regression und Konkordanz zu vergleichen und Komplikationen zu erfassen. Die Studie wurde von der Ethischen Kommission der Universität Bern gutgeheissen und bei der Interkantonalen Kontrollstelle (IKS) notifiziert.

Statistik

Soweit nicht anders vermerkt, wurden Resultate als Medianwert und Range ausgedrückt. Für Korrelationsbestimmungen wurde der Spearman-Korrelationskoeffizient verwendet. Die Regressionsgleichung wurde als Passing-Bablok-Regression (Korrelation zweier

Variablen) gerechnet. Als konkordant wurden kapilläre und venöse INR-Wertepaare bezeichnet, welche beide je innerhalb, oberhalb oder unterhalb des für jeden Patienten zum voraus festgelegten

INR-Zielbereichs lagen. Zur Berechnung der Standardkonkordanz wurden zusätzlich zu den konkordanten Werten jene miteinbezogen, welche $\leq 0,4$ INR-Einheiten auseinanderlagen.

Resultate

Von April bis Oktober 1998 wurden 65 Patienten durch 54 Hausärzte und Hausärztinnen für die Studie angemeldet. 51 Patienten, 32 Männer und 19 Frauen, nahmen an der Studie teil. Gründe für die Nichtteilnahme waren Ablehnung der Studie, weil diese zu umständlich erschien (8), Erkrankung oder Tod vor Studienbeginn (3), Alter < 18 Jahre (1) und Unerreichbarkeit (1). Von einer Teilnehmerin konnten keine Studienresultate erhoben werden, weil sie, nach absolvierter Schulung, ihren Studienverpflichtungen nicht nachkam. Das mediane Alter betrug 51 Jahre (22–82 Jahre) (Tab. 1). Die Indikationen zur Langzeit-orale-Antikoagulation waren bei 21 Patienten ein künstlicher Herzklappenersatz (davon 19mal Aortenklappenersatz und 2mal Mitralklappenersatz + Aortenklappenersatz), bei 17 Patienten rezidivierende tiefe Venenthrombosen oder Lungenembolien, bei 6 Patienten ein chronisches Vorhofflimmern (davon 2 mit Status nach zerebrovaskulärem Insult), bei 3 Patienten eine Thrombose von Pfortader-, Mesenterial- oder Lebervenen bei Polycythaemia vera, bei 3 Patienten ein zerebrovaskulärer Insult und bei einem Patienten eine peripher arterielle Verschlusskrankheit. Die orale Antikoagulation wurde bei 46 Patienten mit Marcoumar®, bei 5 Patienten mit Sintrom® durchgeführt. Die Patienten waren median bereits seit 5,0 Jahren (0,3–25 Jahre) oral antikoaguliert. Die aufgrund von Krankheitsdiagnose und Hausarztangaben festgelegten INR-Zielbereiche waren INR 2,0–3,0 bei 23 Patienten, INR 2,5–3,5 bei 20 Patienten und INR 3,0–4,5 bei 6 Patienten; bei einem älteren Patienten mit chronischem Vorhofflimmern und rezidivierender Epistaxis INR 1,5–2,5 und bei einem jungen Patienten mit Aortenklappenersatz, der leistungsmässigen Handballsport betrieb, INR 2,0–3,5.

Qualität der oralen Antikoagulation

Die Beobachtungszeit betrug median 5,5 Monate (3–6 Monate) pro Patient. Es wurden total 1480 kapilläre INR-Messungen mit dem CoaguChek® durchgeführt. Median wurden 5 Messungen (2–11 Messungen) pro Monat gemacht. Die gesamte Antikoagulationsdauer während der Studie betrug 285 Patienten-Monate oder 23,75 Patienten-Jahre.

Es lagen 75,8% ($n = 1122$) aller gemessenen INR-Werte im jeweils für jeden Patienten zum voraus definierten INR-Zielbereich. 15,6% der INR-Werte ($n = 231$) lagen unterhalb, 8,6% ($n = 127$) oberhalb des INR-Zielbereichs. Pro Patient betrachtet waren median 76% der kapillären INR-Werte im INR-Zielbereich, im «schlechtesten» Fall waren es 52%, im «besten» 100%. Im ersten Studienmonat jedes Patienten lagen 74% aller INR-Werte im INR-Zielbereich, im 6. Studienmonat waren es 78%.

Innerhalb des allgemeinen therapeutischen INR-Bereichs von INR 2,0–4,5 lagen 91% ($n = 1348$) aller durchgeführten INR-Messungen, 7,6% ($n = 112$) waren unterhalb INR 2,0 und 1,4% ($n = 20$) oberhalb INR 4,5. Die höchsten gemessenen kapillären Werte waren INR 7,5 bei einem Patienten mit Aortenklappenersatz und Mitralklappenersatz, der eine Endokarditis-therapie mit Rimactazid® kurz zuvor abgesetzt hatte, bzw. INR 5,6 bei einer Patientin, die unter Beibehaltung der üblichen Antikoagulanziendosis eine Diät zur Gewichtsreduktion durchführte. Bei keinem der beiden Patienten kam es zu einer Blutung.

Vergleich der kapillären und venösen Messungen

Während der Studienperiode erfolgten 224 kapilläre und venöse INR-Parallel-Messungen. Die Korrelation der kapillären (y) mit den venösen (x) INR-Werten betrug $r = 0,87$ (Abb. 2). Die Gleichung für die Regression wies eine Steigung von 1,0 und ein y -Intercept von $-0,2$ auf ($y = 1,0 \times -0,2$). Die mediane Differenz der kapillären zu den venösen INR-Werten betrug $+0,2$ ($-1,3$ bis $+1,6$). Die mediane prozentuale Differenz betrug 9,1% (0–62%; venöse Werte

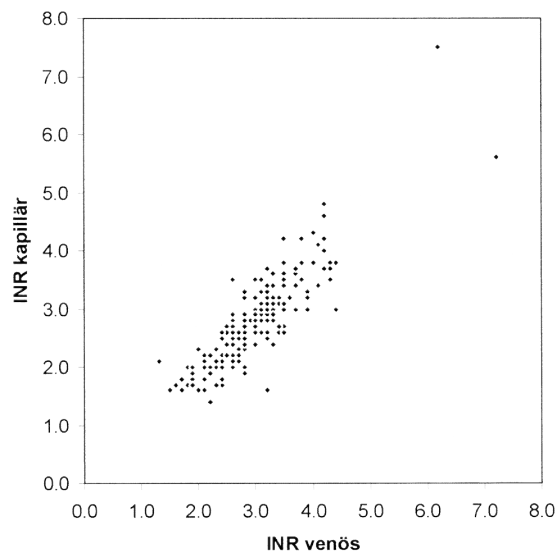
Tabelle 1

Charakteristika
der Studienteilnehmer.

Anzahl	51
Alter	51 (22–82) Jahre*
Männer/Frauen	32/19
Dauer der oralen Antikoagulation	5,0 (0,3–25) Jahre*
Marcoumar®/Sintrom®	46/5
* Median und Range	

Abbildung 2

Übereinstimmung der innerhalb einer Stunde parallel bestimmten kapillären und venösen INR-Werte (n = 224): Spearman-Korrelationskoeffizient $r = 0,87$. Regressionsgleichung: $y = 1,0 \times -0,2$. (INR kapillär = kapillärer INR-Wert mit dem CoaguChek®, durch den Patienten bestimmt; INR venös = venöser INR-Wert, bestimmt in einem Referenzlabor.)



= 100%). In 90% der Parallelmessungen war die prozentuale INR-Differenz $\leq 20\%$. Die Konkordanz der kapillären mit den venösen INR-Werten bezüglich des individuellen INR-Zielbereichs betrug 80% (Tab. 2). Die Standardkonkordanz betrug 89%. Bei den diskordanten Werten handelte es sich in 16% (bei der Standardkonkordanz in 10%) um zu tiefe und in 4% (Standardkonkordanz 1%) um zu hohe kapilläre INR-Werte gegenüber den venösen Werten.

Komplikationen

Während der Studienzeit traten 5 kleine Blutungskomplikationen auf. Es waren ein glutäles Hämatom nach Sturz bei einem INR von 3,1 (INR-Zielbereich 2,5–3,5), Nasenbluten bei einem INR von 2,8 (INR-Zielbereich 2,0–3,0), ein Zehenhämatom nach Trauma bei einem INR von 4,0 (INR-Zielbereich 3,0–4,5) und eine Konjunktivalblutung bei einem INR von 2,3 (INR-Zielbereich 2,0–3,0). Eine

Patientin erlitt Zahnfleischbluten bei einem leicht zu hohen INR von 3,2 (INR-Zielbereich 2,0–3,0). Es traten keine grösseren Blutungen auf, die eine Hospitalisation oder eine Transfusionstherapie nötig gemacht hätten. Kein Patient berichtete über eine thromboembolische Komplikation. 2 Patienten verstarben während der Studie: Eine 52jährige Patientin mit Aortenklappenersatz verstarb unerwartet im 5. Studienmonat. Die Autopsie ergab keine eindeutige Todesursache, eine Blutung oder eine Thromboembolie konnten nicht nachgewiesen werden. Ihr letzter INR-Wert am Tag vor dem Tod betrug 2,6 (INR-Zielbereich 2,5–3,5). Ein 56jähriger Patient mit Status nach rezidivierenden Lungenembolien und bekannter Depression beging im 3. Studienmonat Suizid. Sein letzter INR-Wert betrug 2,4 (INR-Zielbereich 2,0–3,0).

Während der gesamten Studienzeit war lediglich ein Gerätedefekt zu verzeichnen (defekte Resultatanzeige). Verschiedene Patienten nahmen ihr Gerät auf Ferienreisen mit. Es traten keine Geräteprobleme nach Flugreisen und keine Schwierigkeiten beim Zollübergang auf.

Studienende

Bei 49 Patienten konnte eine abschliessende Befragung durchgeführt werden. 39 Patienten (80%) entschieden sich für die Weiterführung der Patienten-Selbstkontrolle der oralen Antikoagulation und erwarben den CoaguChek®. Gründe für die Ablehnung der Weiterführung der Selbstkontrolle waren: keine Kostenübernahme für Gerät und Verbrauchsmaterial durch die Krankenkasse (3), Unsicherheit mit dem Gerät/zu wenig Vertrauen in die eigenen kapillären Messungen (4) sowie einfachere und bequemere Kontrollmessungen beim nahegelegenen Hausarzt (3).

Tabelle 2

Konkordanz der kapillären (CoaguChek®) und venösen (Referenzlabor) INR-Werte (n = 224) bezogen auf den für jeden Patienten zu Beginn der Studie festgelegten individuellen INR-Zielbereich. Konkordanz = 80% (5% + 68% + 7%).

INR kapillär	INR venös		
	<INR-Zielbereich	INR-Zielbereich	>INR-Zielbereich
>INR-Zielbereich	0%	2%	7%
INR-Zielbereich	2%	68%	9%
<INR-Zielbereich	5%	7%	0%

Diskussion

Die Patienten-Selbstkontrolle der oralen Antikoagulation wird bereits in verschiedenen Ländern praktiziert. Wir haben die Durchführbarkeit, die Qualität und die Sicherheit der Patienten-Selbstkontrolle der oralen Anti-

koagulation in einer prospektiven Studie an 51 ausgewählten Patienten in der Schweiz untersucht. 75,8% aller gemessenen, kapillären INR-Werte lagen innerhalb des für jeden Patienten im voraus definierten individuellen

INR-Zielbereichs. Es fand sich eine gute Übereinstimmung der durch die Patienten gemessenen kapillären mit den im Labor bestimmten venösen INR-Werten ($r = 0,87$; $y = 1,0 \times -0,2$). Es traten lediglich 5 kleinere Blutungskomplikationen und keine Thromboembolien auf. 39 von 49 Patienten (80%) wünschten am Ende der Studie, die Selbstkontrolle der oralen Antikoagulation weiterzuführen.

Pro Patient waren median 76% der gemessenen INR-Werte im INR-Zielbereich, im «schlechtesten» Fall waren es 52%, im «besten» 100%. Dieses Ergebnis ist vergleichbar mit Resultaten aus anderen Studien. Bei einer kanadischen Studie mit Patienten-Selbstkontrolle der oralen Antikoagulation bei 40 Patienten während 6–24 Monaten lagen 74% aller INR-Resultate im angestrebten INR-Bereich [2]. In einer dänischen Studie mit Patienten-Selbstkontrolle der oralen Antikoagulation bei 20 Patienten während 6 Monaten waren 77% der INR-Werte im INR-Zielbereich, verglichen mit 59% bei der konventionell antikoagulierten Kontrollgruppe [6]. Eine amerikanische Studie schliesslich erreichte 88% INR-Werte im INR-Zielbereich bei Selbstkontrolle versus 68% bei konventioneller oraler Antikoagulation bei allerdings etwas weiteren INR-Zielbereichen [3]. Bei all diesen Studien, inklusive der unseren, handelte es sich bei den Studienteilnehmern um ausgewählte, motivierte und geschulte Patienten, die häufiger INR-Messungen durchführten (in unserer Studie 5 Messungen pro Monat) als dies bei konventionell antikoagulierten Patienten der Fall war.

Die Übereinstimmung der kapillären (y) mit den venösen (x) INR-Werten in unserer Studie (Korrelationskoeffizient $r = 0,87$; $y = 1,0 \times -0,2$) war vergleichbar mit dem Resultat einer dänischen Studie ($r = 0,83$) [6]. In Laborstudien fanden sich Korrelationen zwischen kapillären (CoaguChek®) und venösen INR-Werten von $r = 0,89$; $y = 1,23 \times -0,49$ (Hepato-Quick®), $r = 0,89$; $y = 1,09 \times -0,28$ (Thromborel® S) bzw. $r = 0,91$; $y = 0,85 \times +0,14$ (Thrombotest®) [7, 11]. Die Korrelation der kapillären INR-Werte des CoaguChek® mit venösen INR-Werten bewegte sich dabei im Mittelfeld der Korrelationen zwischen venösen INR-Werten aus verschiedenen Labors [8]. Bei Parallelmessungen mit verschiedenen CoaguChek®-Geräten ($r = 0,98$) oder verschiedenen Teststreifen-Lots ($r = 0,98$) fand sich ebenfalls eine gute Übereinstimmung der kapillären INR-Werte [11]. Die Reproduzierbarkeit der kapillären INR-Werte des CoaguChek® wurde bei 13 Patienten, die während

6 Monaten insgesamt 152 Doppelbestimmungen durchführten, untersucht und ergab eine zuverlässige Übereinstimmung der Doppelwerte (Variationskoeffizient 5,4%, 95%-C.I.: 4,9–6,1%) [12].

Hinsichtlich der Qualität der kapillären Messungen spielt die Präanalytik (Vorwärmen der Finger, Technik der kapillären Blutentnahme, Auftragen des Kapillarbluttropfens auf den Teststreifen) eine entscheidende Rolle. Fehler wie langes und intensives Kneten des Fingers vor der Blutentnahme, wiederholtes, tröpfchenweises Auftragen des Blutes auf den Teststreifen oder Blutentnahme aus einer kurz zuvor bereits einmal «gebrauchten» Punktionsstelle führen zu einer verkürzten Thromboplastinzeit und zu einem falsch tiefen INR-Wert. Angesichts dieser möglichen präanalytischen Fehlerquellen darf die in unserer Studie erreichte Übereinstimmung der kapillären mit den venösen INR-Werten sicherlich als zufriedenstellend bezeichnet werden.

Die Konkordanz der kapillären und der venösen INR-Werte bezüglich der individuellen INR-Zielbereiche betrug 80%. Das bedeutet, dass in 80% der Messungen aufgrund des kapillären INR-Wertes derselbe Therapieentscheid gefällt worden ist (Dosis der Antikoagulanzen erhöhen/senken oder belassen), wie er aufgrund des venösen Wertes gefällt worden wäre. In einer deutschen Studie betrug die Konkordanz 79% [10]. In derselben deutschen sowie in einer amerikanischen Studie wurden Standardkonkordanzen von 84 bzw. 83% erreicht [2, 10], ebenfalls vergleichbar mit 89% in unserer Studie.

Während der Studie traten lediglich 5 kleinere Blutungskomplikationen auf. In verschiedenen Studien wurde berichtet, dass Blutungs- und thromboembolische Komplikationen unter Selbstkontrolle der oralen Antikoagulation nicht häufiger zu verzeichnen waren als in konventionell betreuten Kontrollgruppen [1–3, 6]. Da diese Studien aber nur kleine Patientenzahlen umfassten, kann zurzeit sicherlich nicht schlüssig beurteilt werden, wie sicher die Patienten-Selbstkontrolle der oralen Antikoagulation verglichen mit der konventionellen oralen Antikoagulation ist. Die Resultate geplanter, multizentrischer Studien zu dieser Frage müssen abgewartet werden.

Alle Studienteilnehmer wurden während insgesamt 8 Stunden theoretisch und praktisch geschult. Die Schulung wurde gemäss den Richtlinien der Deutschen Arbeitsgemeinschaft zur Selbstkontrolle der oralen Antikoagulation (ASA) durchgeführt, die u.a. eine Mindestdauer der Schulung und eine Auftei-

lung der Schulung auf zwei Termine empfiehlt. Wie andere Autoren [10] sind auch wir der Meinung, dass Patienten für die Patienten-Selbstkontrolle der oralen Antikoagulation geschult werden müssen, was gleichzeitig eine Qualitätsanforderung an die Schulung beinhaltet (Tab. 3). Es existieren zurzeit keine Richtlinien für diese Patientenschulung in der Schweiz.

Primäre Kosten der konventionellen oralen Antikoagulation stellen die Hausarztkonsultationen und Laborbestimmungen dar. Auf der anderen Seite stehen die Kosten des Messgeräts und der Teststreifen bei der Selbstbestimmung. Eine erweiterte Kostenanalyse bei beiden Antikoagulationsformen müsste zusätzlich die Kosten z.B. des Arbeitsausfalls und der Wegkosten des Patienten während der Arztbesuche, die Zusatzkonsultationen bei Problemen und die sekundär entstehenden Kosten durch Komplikationen (Blutungen, Rezidivthrombosen, Hospitalisationen u.a.) berücksichtigen. Zu dieser erweiterten Kostenanalyse existieren bis anhin keine kontrollierten Studien. In verschiedenen Studien wurde argumentiert, dass eine gute Einstellung der oralen Antikoagulation (gemessen am Prozentsatz der INR-Werte im INR-Zielbereich), wie sie bei Selbstkontrolle erreicht wurde, mit weniger Komplikationen verbunden ist und sich damit kostengünstig auswirkt [3, 13]. Diese plausible Hypothese müsste allerdings durch kontrollierte Langzeitstudien erst noch bewiesen werden.

Zur externen Qualitätskontrolle der INR-Bestimmung werden in der Schweiz nationale Ringversuche durch zwei Zentren durchgeführt (CSCQ Genf/MQ Zürich). Konsequenterweise müsste jeder Patient, der INR-Messungen mit einem eigenen Gerinnungsmessgerät durchführt, an diesen Ringversuchen teilnehmen. Beim heute als einziges Gerät für die Patienten-Selbstkontrolle der oralen Antikoagulation verfügbaren CoaguChek® wird mit jeder neuen Packung Teststreifen ein Code-Chip und eine Kontrollösung mitgeliefert, die, bei etwa halbjährlichem Bedarf

einer neuen Packung Teststreifen, zweimal jährlich eine Kontrolle der Funktionseinheit Messgerät, Teststreifen und Code-Chip ermöglicht. Die grössten Abweichungen bei den kapillären INR-Messungen in unserer Studie entstanden wahrscheinlich durch Fehler in der Präanalytik. Die Qualität der präanalytischen Phase wird jedoch durch Ringversuche mit genormten Lösungen nicht erfasst. Es scheint uns deshalb sinnvoller, dass Patienten mit Patienten-Selbstkontrolle der oralen Antikoagulation ein- bis zweimal jährlich eine Kontrollmessung bei ihrem Hausarzt in Form eines Direktvergleichs zwischen der eigenen kapillären INR-Messung und der qualitätsgeprüften Hausarztmethode vornehmen. Mit dieser Form der Qualitätskontrolle kann der betreuende Hausarzt einerseits die Präanalytik mit beurteilen und andererseits, wenn nötig, Korrekturmassnahmen (praktische Tips, theoretische Ergänzungen) vornehmen. Gleichzeitig bleibt damit auch der unvermindert wichtige, regelmässige Kontakt zum Hausarzt erhalten.

Zusammenfassend ist die Patienten-Selbstkontrolle der oralen Antikoagulation durchführbar und ergibt bei ausgewählten Patienten eine gute Einstellung der oralen Antikoagulation. Die durch die Patienten bestimmten kapillären INR-Werte stimmen gut mit venösen INR-Werten überein. Die Patienten-Selbstkontrolle der oralen Antikoagulation kann für motivierte und zuverlässige Patienten, die über eine genügende, manuelle Geschicklichkeit verfügen, als Alternative zur konventionellen oralen Antikoagulation erwogen werden. Eine besonders gute Indikation für die Patienten-Selbstkontrolle der oralen Antikoagulation stellen unseres Erachtens Patienten dar, die einer Langzeit-orale-Antikoagulation bedürfen und sich wiederholt oder längerdauernd im Ausland in medizinisch schlecht versorgten Gebieten aufhalten.

Danksagung: Wir danken Dr. med. S. Burri für seine Mithilfe bei der praktischen Schulung der Studien-Patienten.

Tabelle 3

Anforderungen an die Schulung von Patienten mit Selbstkontrolle der oralen Antikoagulation.

theoretische und praktische Schulung von mindestens 8 Stunden Dauer

Schulung an mindestens 2 verschiedenen Terminen

Schulung in Gruppen bis maximal 10 Personen

ärztliche Leitung der Schulung

Auskunftsstelle für Fragen oder Probleme

Möglichkeit zur Vergleichs-INR-Messung

Literatur

- 1 White RH, McCurdy SA, von Marensdorff H, Woodruff DE, Leftgoff L. Home prothrombin time monitoring after the initiation of warfarin therapy. *Ann Intern Med* 1989;111: 730–7.
- 2 Anderson D, Harrison L, Hirsh J. Evaluation of a portable prothrombin time monitor for home use by patients who require long-term oral anticoagulant therapy. *Arch Intern Med* 1993;153:1441–7.
- 3 Ansell JE, Patel N, Ostrovsky D, Nozzolillo E, Peterson AM, Fish L. Long-term patient self management of oral anticoagulation. *Arch Intern Med* 1995;155:2185–9.
- 4 Bernardo A, Schüpphaus S, Taborski U, Wittstamm FJ. Die Selbstkontrolle der oralen Antikoagulation. *Deutsch Ärzteblatt* 1995;92:442–4.
- 5 Zerback R, Horstkotte D. Patienten-Selbstkontrolle in der Überwachung der Antikoagulation-Dauertherapie. *Z Kardiologie* 1998;87:68–74.
- 6 Hasenkamm JM, Knudsen L, Kimose HH, Gronnesby H, Attermann J, Trolle Andersen N, et al. Practicability of patient self-testing of oral anticoagulant therapy by the international normalized ratio (INR) using a portable whole blood monitor. *Thromb Res* 1997;85:77–82.
- 7 Van den Besselaar AMP, Breddin K, Lutze G, Parker-Williams J, Taborski U, Vogel G, et al. Multicenter evaluation of a new capillary blood prothrombin time monitoring system. *Blood Coagul Fibrinolysis* 1995;6:726–32.
- 8 Kaatz SS, White RH, Hill J, Mascha E, Humphries JE, Becker DM. Accuracy of laboratory and portable monitor international normalized ratio determinations. *Arch Intern Med* 1995;155:1861–7.
- 9 Willemin WA, Burri S, Lämmle B. Quick-Messungen aus Kapillar-Blut mittels CoaguChek oder CoaguChek Plus. *Labolife* 1997;3:1–4.
- 10 Bernardo A, Bernardo A, Leinberger R, Taborski U, Zerback R. Thromboplastinzeit-Selbstbestimmung mit dem CoaguChek System. *Herz/Kreisl* 1995;27:71–5.
- 11 Kapiotis S, Quehenberger P, Speiser W. Evaluation of the new method CoaguChek for the determination of prothrombin time from capillary blood: comparison with Thrombotest on KC-1. *Thromb Res* 1995;77:563–7.
- 12 Atterman J, Kynde K, Hasenkamm JM. Precision of patients' measurements of the international normalized ratio (INR) using a patient operated whole blood home coagulometer. *Thromb Res* 1998;92:287–91.
- 13 Bernardo A. Optimierung der Langzeit-Antikoagulation durch Patienten-Selbstmanagement? *Z Kardiologie* 1998;87: 5– 81.