

# Selvstyret versus konventionel oral antikoagulansbehandling: et randomiseret studie – sekundærpublikation

1. reservelæge Thomas Decker Christensen,  
sygeplejerske Marianne Maegaard,  
professor Henrik Toft Sørensen,  
professor Vibeke Elisabeth Hjortdal, &  
professor John Michael Hasenkam

Århus Universitetshospital, Skejby Sygehus,  
Hjerte-lunge-karkirurgisk Afdeling T og Klinisk Institut, og  
Århus Universitetshospital, Århus Sygehus,  
Klinisk Epidemiologisk Afdeling og Klinisk Institut

## Resume

Selvstyret oral antikoagulansbehandling (AK-behandling) har været belyst i få randomiserede studier, som har givet inkonsistente resultater. Formålet med dette studie var at sammenligne kvaliteten af selvstyret AK-behandling med konventionel AK-behandling. Et hundrede patienter blev randomiseret til enten selvstyret AK-behandling eller konventionel behandling. Vi fandt, at kvaliteten af selvstyret AK-behandling var mindst lige så god som konventionel AK-behandling. Selvstyret AK-behandling er derfor et godt alternativ til konventionel AK-behandling hos udvalgte patienter.

Oral antikoagulansbehandling (AK-behandling) med K-vitamin-antagonister (VKA) (f.eks. warfarin) gives som forebyggelse og behandling af patienter med risiko for tromboembolier [1].

AK-behandling foregår sædvanligvis ved, at patienten får taget en venøs blodprøve. *International normalized ratio* (INR) bestemmes på et laboratorium, og lægen bestemmer så VKA-dosissen ud fra INR-værdien.

Trods tæt monitorering forekommer der tromboembolier og blødninger, og ikke optimal styring af AK-behandlingen er en væsentlig årsag til morbiditet og mortalitet hos disse patienter [2, 3].

En mulig forbedring af behandlingen kunne være selvstyret AK-behandling, hvor patienten analyserer en dråbe blod i et transportabelt koagulometer for derefter selv at bestemme VKA-dosissen. De hidtil publicerede randomiserede, kontrollerede studier omhandlende selvstyret AK-behandling har haft en række begrænsninger, f.eks. mht. antallet af patienter, problemer med standardisering af målemetoden og dårligt definerede kontrolgrupper. Det er derfor vanskeligt at drage sikre konklusioner [4].

Formålet med dette studie var at sammenligne kvaliteten af

selvstyret AK-behandling med konventionel AK-behandling i et randomiseret, kontrolleret studie.

## Materialer og metoder

Inklusionskriterierne: Patienterne skulle være henvist til AK-centret – Center for Selvstyret AK-behandling, Skejby Sygehus, have været i AK-behandling i minimum otte måneder, være over 18 år og være villige til at deltage. Eksklusionskriterier: Tidligere brug af selvstyret AK-behandling og bopæl/rejse i udlandet. Egnede og villige patienter blev evalueret mht. fysisk og mental egnethed, interesse i AK-behandling og behandlingskomplians.

Patienter, som blev vurderet egnede til selvstyret AK-behandling blev randomiseret til enten selvstyret eller konventionel AK-behandling. Træning i selvstyret AK-behandling foregik ved, at patienten initialt øvede sig i at foretage blodprøveanalyse og derefter gradvist overtog styringen af AK-behandlingen. Ved bestået eksamen efter 27 uger blev patienten klassificeret som selvstyrende.

I den konventionelt styrede gruppe fortsatte den praktiserende læge eller hospitalsafdeling med at styre patientens AK-behandling i de første seks måneder efter inklusion i studiet. Herefter blev oplæring i selvstyret AK-behandling indledt, og studiet var først gennemført, når patienten havde bestået eksamen.

Der indgik to tidsperioder i studiet:

1. Primær observationsperiode (seks måneder af enten selvstyret AK-behandling eller konventionel AK-behandling).
2. Træning i selvstyret AK-behandling (27 uger).

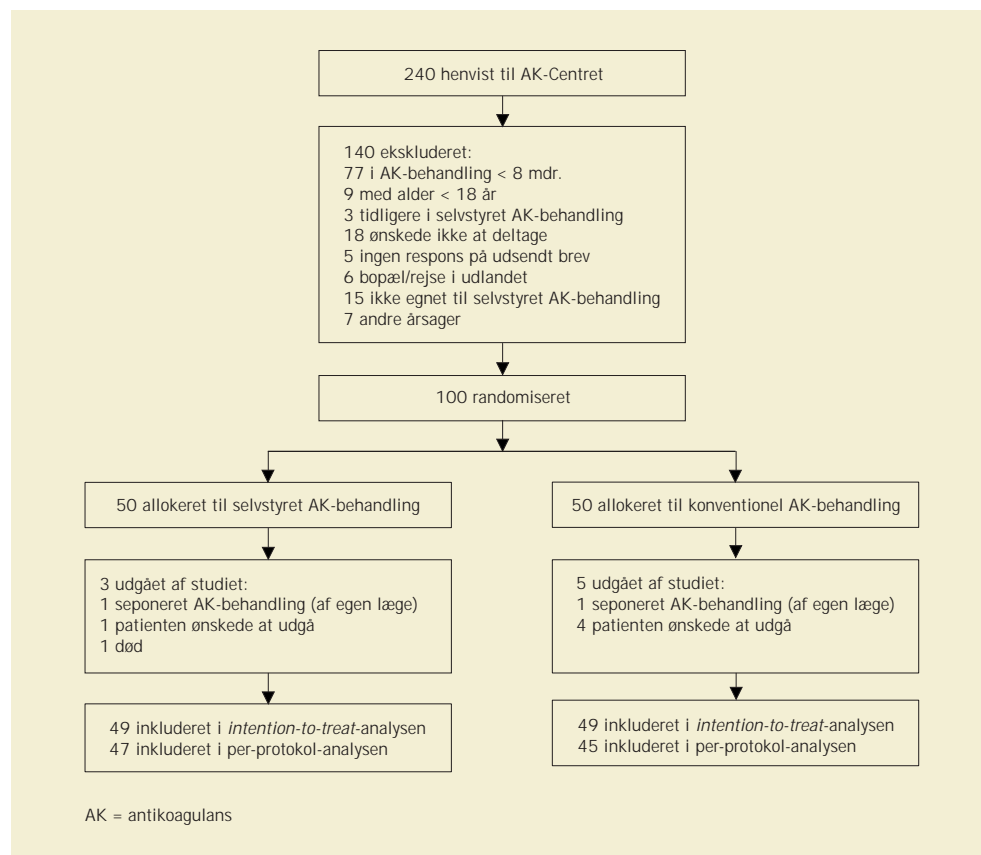
Der var således en seks måneders primær observationsperiode, som for den selvstyrede gruppes vedkommende begyndte umiddelbart efter, at patienten havde bestået eksamen i selvstyret AK-behandling, og for den konventionelt styrede gruppes vedkommende begyndte umiddelbart efter randomisering.

Patienterne i selvstyret AK-behandling anvendte CoaguChek S koagulometer (Roche Diagnostics, Schweiz). *International normalized ratio* (INR) blev målt på koagulometeret en gang om ugen, og dette blev anvendt af patienten til styring af VKA-dosissen.

Patienterne i konventionel AK-behandling fortsatte som før randomisering med mindst en månedlig blodprøve enten taget på hospitalslaboratoriet tættest på patientens hjem eller

## VIDENSKAB OG PRAKSIS | SEKUNDÆRPUBLIKATION

Figur 1. Patientflow.



ved et koagulometer på lægens kontor. Disse resultater blev af lægen anvendt til at justere VKA-dosissen med.

I begge grupper blev en kontrolblodprøve taget en gang om måneden, og den blev samme dag sendt til analyse på Klinisk Biokemisk Afdeling, Skejby Sygehus. Resultatet af disse INR-analyser var blindet for deltagerne.

Større komplikationer var defineret som tromboembolier og blødninger, som krævede behandling. Det primære endepunkt var et kombineret endepunkt bestående af variabiliteten (standarddeviationen<sup>2</sup>) af INR-værdien fra kontrolblodprøven plus »minus point« for død, større komplikationer eller frafald fra studiet, som var fastsat i protokollen til at være henholdsvis 1.000, 100 og 10. Dette var gældende gennem træningsfasen (27 uger) og den seks måneders primære observationsperiode. Hvis en patient, der blev randomiseret til konventionel AK-behandling, udgik under træning i selvstyret AK-behandling (efter den primære observationsperiode), blev variabilitet lagt til den selvstyrende gruppe. Et frafald ville derfor have en negativ påvirkning på resultatet af den selvstyrende gruppe.

Sekundære endepunkter var variabiliteten af INR-værdien i kontrolblodprøven i en per-protokol analyse, og tid i terapeutisk INR interval blev beregnet med anvendelse af koagulometer målingerne i den selvstyrende gruppe og laboratoriemålinger i den konventionelt styrede gruppe.

Mann-Whitneys U-test blev anvendt til at sammenligne grupper med, og Wilcoxon's W-test blev anvendt til at sammenligne parrede data med. En p-værdi < 0,05 (tosidet) var sat til at være statistisk signifikant.

Studiet var godkendt af Den Videnskabetiske Komité for Århus Amt og Datatilsynet, og det blev gennemført og monitoreret i henhold til *good clinical practice* (GCP)-standarder.

### Resultater

I alt 240 patienter blev henvist til AK-Centret i perioden fra den 1. maj 2002 til den 6. august 2003; 140 patienter blev ekskluderet, og 100 patienter blev randomiseret (Figur 1).

I den selvstyrende gruppe udgik tre patienter: en under træningsperioden (AK-behandlingen seponeret af behandlende læge), en under oplæring i selvstyret AK-behandling, og en døde i den primære observationsperiode. I den konventionelt styrede gruppe fik en patient seponeret AK-behandlingen af den behandlende læge i den primære observationsperiode, og fire patienter udgik under træning i selvstyret AK-behandling. De to patienter, som fik seponeret AK-behandlingen, blev ekskluderet fra analysen. I alt 98 patienter blev inkluderet i den primære endepunktsanalyse, og 92 patienter i den sekundære endepunktsanalyse. Der var ingen større komplikationer. Alle 92 patienter bestod eksamen efter 27 uger.

I den primære analyse var medianværdierne af det kombi-

## VIDENSKAB OG PRAKSIS | SEKUNDÆRPUBLIKATION

Tabel 1. Studiets resultater.

Parameter	Konventionel AK-behandling	Selvstyret AK-behandling	p-værdi
Observationstid, dage, gennemsnit (SD)	184 (12,5)	180 (5,2)	
Antal kontrolblodprøver per patient, gennemsnit (SD)	6,51 (1,06)	6,11 (1,15)	
Primært endepunkt, <sup>a</sup> median (95% sikkerhedsgrænser)	0,24 (0,15-0,41)	0,16 (-17,9-57,8)	0,09
Sekundært endepunkt, <sup>b</sup> median (95% sikkerhedsgrænser)	0,24 (0,15-0,41)	0,16 (0,10-0,20)	0,003
Antal af koagulometer- og laboratoriemålinger pr. patient, gennemsnit (SD)	8,70 (5,02)	26,26 (6,26)	
Tid i terapeutisk INR-interval, <sup>c</sup> median (95% sikkerhedsgrænser)	68,9% (59,3-78,2%)	78,7% (69,2-81,0%)	0,14

- a) Det primære endepunkt var et kombineret endepunkt bestående af variabiliteten af *international rationalized ratio* (INR)-værdien fra kontrolblodprøve plus »minus points« for død, større komplikationer eller frafald fra studiet, som var henholdsvis 1.000, 100 og 10.
- b) Det sekundære endepunkt var variabiliteten af INR-værdien i kontrolblodprøven i en per-protokol-analyse.
- c) Tid i terapeutisk INR-interval blev beregnet med anvendelse af koagulometermålingerne i den selvstyrede gruppe og laboratoriemålinger i den konventionelt styrede gruppe.
- SD = standarddeviation. AK = antikoagulans.

nerede endepunkt i den selvstyrede gruppe og den konventionelt styrede gruppe henholdsvis 0,16 og 0,24 ( $p = 0,09$ ). I den sekundære analyse var medianværdierne i den selvstyrede gruppe ( $n = 47$ ) og den konventionelt styrede gruppe ( $n = 45$ ) var de henholdsvis 0,16 og 0,24 ( $p = 0,003$ ). Tid i terapeutisk INR-interval i den selvstyrede gruppe og den konventionelt styrede gruppe var henholdsvis 78,7% og 68,9% ( $p = 0,14$ ) (Tabel 1).

### Diskussion

Patienterne inkluderet i studiet er en selekteret gruppe med forskellige indikationer for AK-behandling. Ved kun at inkludere patienter kvalificeret til selvstyret AK-behandling blev det undgået at blande effekten af f.eks. patientkvalifikationer med vores intervention.

Det ideelle effektmål er større komplikationer og mortalitet, men det kræver et stort antal patienter. I dette studie anvendte vi et kombineret endepunkt, som bestod af både surrogat endepunkter og kliniske endepunkter.

Laboratoriets INR-værdi er ofte blevet sammenlignet med værdier fundet på koagulometeret [5-7]. Sammenligning af INR, hvor der er anvendt to forskellige metoder til måling, er problematisk, eftersom INR-resultatet af de to metoder afviger, og den estimerede afvigelse er derfor ikke informativ [4]. Vi anvendte derfor den samme analysemetode med samme prøvfrekvens til beregning af variabiliteten af INR, og resultaterne af prøverne var ydermere blindet indtil afslutning af studiet. En øget variabilitet af INR er vist at øge risikoen for komplikationer [2, 8].

To tidligere studier er baseret på et stort antal patienter [6, 7]. *Körtke et al* [6] fandt en signifikant reduktion af komplikationer ved selvstyring. Dette studie har dog begrænsninger, f.eks. flere mangler i forhold til CONSORT-guidelines [9]. *Menéndez-Jándula et al* [7] påviste også en signifikant reduktion af komplikationer ved selvstyring, men studiet havde et frafald af patienter på 21%, som der ikke var gjort sufficient rede for i den statistiske analyse. Samtidig var der, sammenlignet med international standard, en noget høj forekomst af kom-

plicationer i den konventionelt styrede gruppe. I vores studie udgjorde de udgåede patienter ca. 5%, og de indgik i analysen.

Der er højst sandsynligt flere årsager til, at selvstyrede patienter klarer sig mindst lige så godt som patienter i konventionel behandling. De får en mere detaljeret information om AK-behandling og om, hvilken betydning diæt, infektiose sygdomme, alkohol etc. har på deres AK-behandling, end det er praktisk muligt for den gennemsnitlige behandler at vide.

I Danmark var der i 1999 ca. 40.000 patienter i AK-behandling, og antallet forventes at stige med ca. 10% pr. år [10]. Hvor mange af disse patienter, der er egnede til og motiverede for selvstyring er svært at estimere, men det drejer sig nok om maksimalt 50% [4]. For disse egnede patienter, viser vores studie, at selvstyret AK-behandling udgør et attraktivt alternativ til konventionel AK-behandling.

På dette tidspunkt er et stort internationalt veldesignet, randomiseret, kontrolleret studie, som anvender klart definerede kliniske endepunkter, ønskværdig for derved yderligere at undersøge selvstyret AK-behandling.

### Konklusion

Kvaliteten af selvstyret AK-behandling er mindst lige så god som kvaliteten af konventionel AK-behandling hos udvalgte patienter.

Korrespondance: *Thomas Decker Christensen*, Hjerte-lunge-kirurgisk Afdeling T og Klinisk Institut, Skejby Sygehus, Århus Universitetshospital, DK-8200 Århus N. E-mail: tdc@ki.au.dk

Antaget: 27. juni 2006

Interessekonflikter: *John Michael Hasenkam* har været anvendt som konsulent for Medical CV, Roche Diagnostics og St. Jude Medical.

This article is based on a study first reported in *Eur J Intern Med* 2006;17:260-6.

Taksigelser: Dette studie har været finansieret via økonomisk støtte fra Hjerteforeningen (støttenr. 02-2-3-35-22017), Snedkermester Sophus Jacobsens og hustru Astrid Jacobsens Fond, Fonden til Lægevidenskabens Fremme (A.P. Møller og hustru Chastine McKinney Møllers Fond til almene formål), Skejby Sygehus' Forskningspulje, Elin Holms Forskningspulje, Carl og Ellen Hert's Legat til Dansk Læge- og Naturvidenskab og Direktør Jacob Madsen & Hustru Olga Madsens Fond. Sekretær *Linda Nielsen* fra Hjerte-lunge-kirurgisk Afdeling T, Skejby Sygehus, takkes for den store hjælp vedr. gennemførelsen af studiet.

## VIDENSKAB OG PRAKSIS | SEKUNDÆRPUBLIKATION

## Litteratur

1. Hirsh J, Dalen J, Anderson DR et al. Oral anticoagulants: mechanism of action, clinical effectiveness, and optimal therapeutic range. *Chest* 2001;119:8S-21S.
2. Butchart EG, Payne N, Li HH et al. Better anticoagulation control improves survival after valve replacement. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2002;123:715-23.
3. Holm T, Lassen JF, Husted SE et al. A randomized controlled trial of shared care versus routine care for patients receiving oral anticoagulant therapy. *J Intern Med* 2002;252:322-31.
4. Christensen TD. Self-management of oral anticoagulant therapy: a review. *J Thromb Thrombolysis* 2004;18:127-43.
5. Sunderji R, Gin K, Shalansky K et al. A randomized trial of patient self-managed versus physician-managed oral anticoagulation. *Can J Cardiol* 2004;20:1117-23.
6. 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.
7. Menendez-Jandula B, Souto JC, Oliver A et al. Comparing self-management of oral anticoagulant therapy with clinic management: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2005;142:1-10.
8. Fihn SD, McDonnell M, Martin D et al. Risk factors for complications of chronic anticoagulation. A multicenter study. Warfarin Optimized Outpatient Follow-up Study Group. *Ann Intern Med* 1993;118:511-20.
9. Moher D, Schulz KF, Altman DG. The CONSORT statement: revised recommendations for improving the quality of reports of parallel-group randomized trials. *Ann Intern Med* 2001;134:657-62.
10. Holm T, Lassen JF. Hvor mange personer er i peroral antikoagulationsbehandling i Danmark. *Ugeskr Læger* 2003;165:1871-5.

# Kognitive funktioner hos ældre patienter i højriskogruppe efter koronararteriebypassoperation uden anvendelse af hjerte-lunge-maskine versus konventionel bypassoperation – et randomiseret studie – sekundærpublikation

Videnskabelig medarbejder Birte Østergaard Jensen, videnskabelig medarbejder Pia Hughest, overlæge Lars S. Rasmussen, forsker Preben U. Pedersen & professor Daniel A. Steinbrüchel

H:S Rigshospitalet, Hjertecentret og HovedOrtoCentret, og Copenhagen Trial Unit

**Resume**

Det antages, at risikoen for cerebral dysfunktion er mindre udtalt ved koronararteriebypassoperation uden anvendelse af en hjerte-lunge-maskine (OPCAB) end ved konventionel koronararterie-bypassoperation (CCAB). Undersøgelsen er en del af Best Bypass Surgery Trial. I alt 120 ældre patienter blev før og tre måneder efter operationen testet med anvendelse af neuropsykologisk testbatteri. Hos 7,4% af patienterne i OPCAB-gruppen og 9,8% i CCAB-gruppen forekom der kognitiv dysfunktion. Vi fandt ingen signifikant forskel efter OPCAB sammenlignet med efter CCAB.

Postoperativ kognitiv dysfunktion karakteriseres som en tilstand præget af hukommelses- og koncentrationsbesvær opstået i forbindelse med et operativt indgreb [1]. Forekomsten af kognitiv dysfunktion efter konventionel koronararterie-bypassoperation (CCAB) varierer fra 3% til 90%, afhængig af hvordan dysfunktionen defineres, de anvendte test, tidspunktet for udførelsen, patientpopulationens sammensætning og studiets design [2]. Alder anses for at være den stærkeste prædikator for kognitiv dysfunktion efter hjertekirurgi. Andre

kendte risikofaktorer er manipulation af en aterosklerotisk aorta og anvendelse af hjerte-lunge-maskine. De hidtidige studier er hovedsageligt gennemført med yngre patienter i lav operativ risikogruppe, mens der kun findes sparsomme oplysninger om patienter i høj risikogruppe; specielt er der behov for randomiserede studier, hvori man inkluderer ældre patienter ( $\geq 70$  år) med alvorlige følgesygdomme, idet det antages, at denne population vil have mest gavn af at undgå hjerte-lunge-maskine (OPCAB) [3]. Formålet med dette studie var at evaluere effekten af OPCAB versus CCAB på kognitive funktioner tre måneder efter operationen sammenlignet med kognitive funktioner præoperativt hos ældre patienter i højriskogruppe *European system for cardiac operative risk evaluation* (EuroSCORE)  $\geq 5$  [4].

**Materiale og metoder****Patienter**

Undersøgelsen er en del af det randomiserede *best bypass surgery* (BBS)-studie, som har til formål at sammenligne OPCAB med CCAB med hensyn til postoperativ mortalitet og morbiditet blandt ældre patienter med moderat til høj præoperativ risiko. Elektive patienter  $\geq 55$  år med kendt trekarssygdom og en EuroSCORE  $\geq 5$  blev inkluderet i studiet. Se *Jensen et al* [5] for yderligere specifikation af inklusions- og eksklusionskriterier. Patienterne blev randomiseret til en af to grupper ved eksternt telefon *voice response*-system. Allokeringen var skjult for personalet, der foretog analyserne.