

UNIVERZA V LJUBLJANI
FAKULTETA ZA FARMACIJO

IVANA MARJANOVIĆ

MAGISTRSKA NALOGA

ENOVITI MAGISTRSKI ŠTUDIJSKI
PROGRAM FARMACIJA

Ljubljana, 2016

Univerza v Ljubljani

Fakulteta *za farmacijo*



IVANA MARJANOVIĆ

**SISTEMATIČNI PREGLED IN METAANALIZA
SAMOVODENJA IN SAMOKONTROLE
ANTIKOAGULACIJSKEGA ZDRAVLJENJA Z
ANTAGONISTI VITAMINA K**

**SYSTEMATIC REVIEW AND META-ANALYSIS OF
SELF-MANAGEMENT AND SELF-MONITORING OF
ORAL ANTICOAGULANTS**

ENOVITI MAGISTRSKI ŠTUDIJSKI PROGRAM FARMACIJA

Ljubljana, 2016

Magistrsko nalogo sem opravljala na Fakulteti za farmacijo pod mentorstvom doc. dr. Igorja Locatellija, mag. farm.

ZAHVALA

Iskreno se zahvaljujem doc. dr. Igorju Locatelliju, mag. farm. ter asist. Andreju Janžiču, mag. farm. za usmerjanje, strokovne nasvete ter potrpežljivost pri izdelavi magistrske naloge.

Posebna zahvala tudi mojim staršem, bratu in Avgoustinosu za podporo in spodbudo tekom celotnega študija.

IZJAVA

Izjavljam, da sem magistrsko nalogo samostojno izdelala pod vodstvom mentorja doc.dr. Igorja Locatellija, mag. farm.

Ljubljana, 2016

Ivana Marjanović

Predsednik komisije: prof. dr. Aleš Mrhar, mag. farm.

Član komisije: asist. dr. Stane Pajk, mag. farm.

KAZALO VSEBINE

POVZETEK	V
ABSTRACT	VII
ABECEDNI SEZNAM OKRAJŠAV	IX
1. UVOD	1
1.1 ANTIKOAGULACIJSKO ZDRAVLJENJE.....	1
1.1.1 UVAJANJE V ANTIKOAGULACIJSKO ZDRAVLJENJE IN IZOBRAŽEVANJE PACIENTOV	2
1.1.2 DOLOČANJE PROTROMBINSKEGA ČASA.....	2
1.1.3 INDIKACIJE	3
1.1.4 ZAPLETI AKZ	4
1.1.4.1 KRVAVITVE.....	4
1.1.4.2 TROMBOEMBOLIČNI DOGODKI	4
1.1.5 VARFARIN	5
1.1.5.1 MEHANIZEM DELOVANJA VARFARINA	5
1.1.5.2 FARMAKOKINETIKA VARFARINA	5
1.2 NAČINI ANTIKOAGULACIJSKEGA ZDRAVLJENJA	6
1.2.1 VODENJE V ANTIKOAGULACIJSKIH AMBULANTAH	6
1.2.2 SAMOVODENJE IN SAMOKONTROLA	7
2. METAANALIZA	9
2.1 METAANALIZE ZA VREDNOTENJE UČINKOVITOSTI SAMOVODENJA IN SAMOKONTROLE	10
3. NAMEN DELA	11
4. METODE	12
4.1 SISTEMATIČNI PREGLED OBJAVLJENIH RAZISKAV.....	12
4.2 PODATKI IZ RAZISKAV	13
4.3 METAANALIZA	13
4.3.1 UČINKOVITOST SAMOVODENJA IN SAMOKONTROLE	14
4.3.2 SUBANALIZE	16
4.3.3 PRISTRANSKOST RAZISKAV	16
4.3.4 IZVEDBA METAANALIZE	18
5. REZULTATI	19
5.1 REZULTATI SISTEMATIČNEGA PREGLEDA	19
5.2 PODATKI VKLJUČENIH RAZISKAV	21
5.3 PRISTRANSKOST RAZISKAV	24

5.4	REZULTATI METAANALIZE	27
5.4.1	TROMBOEMBOLIČNI DOGODKI	27
5.4.1.1	<i>Pojavnost tromboemboličnih dogodkov pri samovodenju.....</i>	27
5.4.1.2	<i>Pojavnost tromboemboličnih dogodkov pri samokontroli.....</i>	28
5.4.2	VELIKE KRVAVITVE	29
5.4.2.1	<i>Pojavnost velikih krvavitev pri samovodenju</i>	29
5.4.2.2	<i>Pojavnost velikih krvavitev pri samokontroli</i>	30
5.4.3	UMRLJIVOST.....	31
5.4.3.1	<i>Pojavnost umrljivosti pri samovodenju</i>	31
5.4.3.2	<i>Pojavnost umrljivosti pri samokontroli</i>	32
5.4.4	ČAS V TERAPEVTSKEM OBMOČJU	33
5.4.4.1	<i>Čas v terapevtskem območju pri samovodenju</i>	33
5.4.4.2	<i>Čas v terapevtskem območju pri samokontroli.....</i>	34
5.4.5	ŠTEVILO INR MERITEV V TERAPEVTSKEM OBMOČJU	34
5.4.5.1	<i>Število INR meritev v terapevtskem območju pri samovodenju.....</i>	34
5.4.5.2	<i>Število INR meritev v terapevtskem območju pri samokontroli.....</i>	35
5.4.6	ŠTEVILO LJUDI V TERAPEVTSKEM OBMOČJU	36
5.4.6.1	<i>Število ljudi v terapevtskem območju pri samovodenju.....</i>	36
5.4.6.2	<i>Število ljudi v terapevtskem območju pri samokontroli.....</i>	36
5.4.7	POVZETEK VSEH REZULTATOV	37
5.5	SUBANALIZE.....	38
5.5.1	TRAJANJE RAZISKAV	38
5.5.1.1	<i>Subanaliza pojavnosti tromboemboličnih dogodkov glede na trajanje raziskav pri samovodenju.....</i>	38
5.5.2	VRSTA ANTAGONISTOV VITAMINA K	39
5.5.2.1	<i>Subanaliza pojavnosti tromboemboličnih dogodkov glede na vrsto AVK pri samovodenju.....</i>	39
5.5.2.2	<i>Subanaliza pojavnosti velikih krvavitev glede na vrsto AVK pri samokontroli</i>	40
5.5.2.3	<i>Subanaliza časa v terapevtskem območju glede na vrsto AVK pri samokontroli.....</i>	41
5.5.3	NAVZKRIŽNE RAZISKAVE.....	42
5.5.3.1	<i>Subanaliza pojavnosti tromboemboličnih dogodkov glede na vrsto raziskav pri samovodenju.....</i>	42
5.5.4	POVZETEK SUBANALIZ.....	43
6.	RAZPRAVA.....	46
6.1	SISTEMATIČNI PREGLED RAZISKAV	46
6.2	METAANALIZA	47
6.3	OMEJITVE RAZISKAV	49
7.	SKLEPI.....	51
8.	LITERATURA.....	52

Kazalo slik

SLIKA 1: APARAT COAGUCHEK® XS (22)	8
SLIKA 2: SHEMA ISKANJA OBJAVLJENIH PRISPEVKOV PO PODATKOVNIH BAZAH IN PRISPEVKOV IZ COCHRANE METAANALIZE	20
SLIKA 3: VREDNOTENJE TVEGANJA ZA RAZLIČNE PRISTRANSKOSTI ZA 26 VKLJUČENIH RAZISKAV.....	25
SLIKA 4: REZULTATI VREDNOTENJA PRISTRANSKOSTI VSEH IZBRANIH RAZISKAV RAZISKAV (N = 26)	26
SLIKA 5: DREVESNI DIAGRAM ZA POJAVNOST TROMBOEMBOLIČNIH DOGODKOV PRI SAMOVODENJU V PRIMERJAVI S STANDARDNIM ZDRAVLJENJEM	28
SLIKA 6: DREVESNI DIAGRAM ZA POJAVNOST TROMBOEMBOLIČNIH DOGODKOV PRI SAMOKONTROLI V PRIMERJAVI S STANDARDNIM ZDRAVLJENJEM	29
SLIKA 7: DREVESNI DIAGRAM ZA POJAVNOST VELIKIH KRVAVITEV PRI SAMOVODENJU V PRIMERJAVI S STANDARDNIM ZDRAVLJENJEM	30
SLIKA 8: DREVESNI DIAGRAM ZA POJAVNOST VELIKIH KRVAVITEV PRI SAMOKONTROLI V PRIMERJAVI S STANDARDNIM ZDRAVLJENJEM	31
SLIKA 9: DREVESNI DIAGRAM ZA POJAVNOST UMRLJIVOSTI PRI SAMOVODENJU V PRIMERJAVI S STANDARDNIM ZDRAVLJENJEM ...	32
SLIKA 10: DREVESNI DIAGRAM ZA POJAVNOST UMRLJIVOSTI PRI SAMOKONTROLI V PRIMERJAVI S STANDARDNIM ZDRAVLJENJEM	33
SLIKA 11: DREVESNI DIAGRAM ČASA V TERAPEVTSKEM OBMOČJU PRI SAMOVODENJU V PRIMERJAVI S STANDARDNIM ZDRAVLJENJEM	33
SLIKA 12: DREVESNI DIAGRAM ČASA V TERAPEVTSKEM OBMOČJU PRI SAMOKONTROLI V PRIMERJAVI S STANDARDNIM ZDRAVLJENJEM	34
SLIKA 13: DREVESNI DIAGRAM ŠTEVILA INR MERITEV V TERAPEVTSKEM OBMOČJU PRI SAMOVODENJU V PRIMERJAVI S STANDARDNIM ZDRAVLJENJEM.....	35
SLIKA 14: DREVESNI DIAGRAM ŠTEVILA INR MERITEV V TERAPEVTSKEM OBMOČJU PRI SAMOKONTROLI V PRIMERJAVI S STANDARDNIM ZDRAVLJENJEM.....	35
SLIKA 15: DREVESNI DIAGRAM ŠTEVILA LJUDI V TERAPEVTSKEM OBMOČJU PRI SAMOVODENJU V PRIMERJAVI S STANDARDNIM ZDRAVLJENJEM	36
SLIKA 16: DREVESNI DIAGRAM ŠTEVILA LJUDI V TERAPEVTSKEM OBMOČJU PRI SAMOKONTROLI V PRIMERJAVI S STANDARDNIM ZDRAVLJENJEM	37
SLIKA 17: DREVESNI DIAGRAM SUBANALIZE GLEDE NA TRAJANJE RAZISKAV ZA POJAVNOST TROMBOEMBOLIČNIH DOGODKOV PRI SAMOVODENJU V PRIMERJAVI S STANDARDNIM ZDRAVLJENJEM	39
SLIKA 18: DREVESNI DIAGRAM SUBANALIZE GLEDE NA VRSTO AVK ZA POJAVNOST TROMBOEMBOLIČNIH DOGODKOV PRI SAMOVODENJU V PRIMERJAVI S STANDARDNIM ZDRAVLJENJEM	40
SLIKA 19: DREVESNI DIAGRAM SUBANALIZE GLEDE NA VRSTO AVK ZA POJAVNOST KRVAVITEV PRI SAMOKONTROLI V PRIMERJAVI S STANDARDNIM ZDRAVLJENJEM.....	41
SLIKA 20: DREVESNI DIAGRAM SUBANALIZE GLEDE NA VRSTO AVK ZA ČAS V TERAPEVTSKEM OBMOČJU PRI SAMOKONTROLI V PRIMERJAVI S STANDARDNIM ZDRAVLJENJEM	42

SLIKA 21: DREVESNI DIAGRAM SUBANALIZE GLEDE NA VRSTO RAZISKAV ZA POJAVNOST TROMBOEMBOLIČNIH DOGODKOV PRI SAMOVODENJU V PRIMERJAVI S STANDARDNIM ZDRAVLJENJEM	43
--	----

Kazalo preglednic

PREGLEDNICA I: PODATKI VSEH VKLJUČENIH RAZISKAV.	21
PREGLEDNICA II: PODATKI VSEH VKLJUČENIH RAZISKAV.	22
PREGLEDNICA III: PODATKI VSEH VKLJUČENIH RAZISKAV.	23
PREGLEDNICA IV: REZULTATI METAANALIZE GLEDE NA IZID PRI SAMOVODENJU V PRIMERJAVI S STANDARDNIM ZDRAVLJENJEM... ..	37
PREGLEDNICA V: REZULTATI METAANALIZE GLEDE NA IZID PRI SAMOKONTROLI V PRIMERJAVI S STANDARDNIM ZDRAVLJENJEM... ..	38
PREGLEDNICA VI: REZULTATI SUBANALIZE PRI SAMOVODENJU.	44
PREGLEDNICA VIII: REZULTATI SUBANALIZE PRI SAMOKONTROLI.	45

Povzetek

Ozadje: Antikoagulacijsko zdravljenje z antagonisti vitamina K preprečuje nastajanje strdkov v žilah in srcu. Uporabljamo jih tako za zdravljenje kot za preprečevanje različnih tromboemboličnih bolezni. V Sloveniji trenutno poteka vodenje pacientov v antikoagulacijskih ambulantah in predpisujeta se dve zdravili, to sta Marevan® (varfarin), ki se uporablja najdlje in najpogosteje ter Sintrom® (acenokumarol).

Obstajajo še druge oblike takega zdravljenja, to sta samovodenje in samokontrola. Pri samovodenju si pacienti sami izmerijo INR in si z ustreznimi algoritmi prilagodijo shemo, pri samokontroli pa si tudi sami izmerijo INR, nato pa kontaktirajo izbranega zdravnika, ki jim prilagodi odmerke.

Primerne raziskave o učinkovitosti samovodenja oziroma samokontrole, ki bi nam lahko podale primerjavo s standardnim zdravljenjem v antikoagulacijskih ambulantah so metaanalize, s katerimi lahko združimo več različnih raziskav, ki nam nato podajo učinek oziroma oceno o učinkovitosti takšnega zdravljenja.

Namen: Namen naloge je, sistematično pregledati novejša raziskave in z metaanalizo primerjati učinkovitost samovodenja in samokontrole antikoagulacijskega zdravljenja v primerjavi s standardno antikoagulacijsko terapijo.

Metode: Literaturo smo iskali v podatkovnih bazah PubMed, EMBASE ter OVID MEDLINE, kjer smo iskali randomizirane kontrolirane klinične raziskave, ki so primerjale učinkovitost samovodenja ali samokontrole s standardno antikoagulacijsko terapijo. Metaanalizo smo izvedli s pomočjo programske opreme Review Manager 5.3.

Rezultati: V metaanalizo smo vključili 26 prispevkov, ki so ustrezali vključitvenim in izključitvenim kriterijem. Ugotovili smo, da je samovodenje najbolj učinkovito, zaradi manjše pojavnosti tromboemboličnih dogodkov, razmerje relativnega tveganja je 0,44 (95 % CI, 0,32 - 0,61, $p < 0,00001$) ter umrljivosti 0,64 (95 % CI, 0,45 – 0,93, $p = 0,02$), v primerjavi s standardno antikoagulacijsko terapijo. Nikakršnih razlik ni bilo dokazanih pri večjih krvavitvah. Samovodenje ter samokontrola sta pokazali podaljšan delež časa v terapevtskem območju. Pri samovodenju je učinek večji kot pri kontrolni skupini, povprečna razlika je 5,62 (95 % CI, 0,50 – 10,74, $p = 0,03$), enako je tudi pri samokontroli kjer znaša povprečna razlika 3,88 (95 % CI, 2,81 – 4,95, $p < 0,00001$). Opazili smo tudi, da

se je povečalo število INR meritev v terapevtskem območju pri samovodenju kjer razmerje relativnega tveganja znaša 1,18 (95 % CI, 1,17 – 1,19, $p < 0,00001$) in samokontroli kjer je razmerje relativnega tveganja 1,49 (95 % CI, 1,44 – 1,55, $p < 0,00001$). Pri obeh intervencijah se je tudi povečalo število ljudi v terapevtskem območju, pri samovodenju je razmerje relativnega tveganja 1,17 (95 % CI, 1,12 – 1,22, $p < 0,00001$), pri samokontroli pa je razmerje relativnega tveganja 1,34 (95 % CI, 1,05 – 1,71, $p = 0,02$).

Sklepi: Samovodenje in samokontrola sta učinkoviti metodi s katerima si pacienti lahko izboljšajo kakovost antikoagulacijskega zdravljenja.

Ključne besede: samovodenje, samokontrola, antagonisti vitamina K

Abstract

Background: Anticoagulation treatment with vitamin K antagonists prevents blood clotting in veins and heart. They are used for treatment and prevention of different conditions and illnesses. Currently in Slovenia the treatment occurs in anticoagulation clinics and there are two drugs which are mostly prescribed, Marevan® (warfarin) and Sintrom® (acenocumarol).

In addition to the standard anticoagulation treatment which occurs more often, there is also the self-management and self-monitoring as an alternative option. Patients can measure and adjust their medication alone (self-management) or they can measure alone INR and call a clinic to be told the appropriate adjustment of the scheme (self-monitoring).

Meta-analysis can give us a comparison between the effectiveness of self-management and/or self-monitoring in comparison to the standard anticoagulation therapy.

Aim: The aim of the thesis is to make a systematic review of newer literature and to compare effectiveness of self-management and self-monitoring in comparison to standard anticoagulation therapy. We will be able to show the differences in effectiveness, and prove that self-management and self-monitoring are safe and effective treatments.

Methods: A systematic literature search was performed to find clinical trials in PubMed, EMBASE and OVID MEDLINE. Randomised researches which compared self-management or self-monitoring to standard anticoagulation treatment were identified. Meta-analysis was conducted by using Review Manager 5.3. software.

Results: The twenty-six trials, which were included in the meta-analysis, have met the inclusion criteria. We found that self-management is the most effective in lowering the occurrence of thromboembolic events, relative risk is 0.44 (95% CI, 0.32 – 0.61, $p < 0.00001$) and for lowering the occurrence of mortality, relative risk is 0.64 (95% CI, 0.45 – 0.93, $p = 0.02$). No proven differences on the occurrence of major haemorrhages in comparison to standard therapy are proved. Additionally the percentage of time in range was improved. In the self-management group the efficacy was higher in comparison to standard anticoagulation treatment, mean difference is 5.62 (95% CI, 0.50 – 10.74, $p = 0.03$) as well as in the self-monitoring group, where mean difference is 3.88 (95% CI, 2.81 – 4.95, $p < 0.00001$). It was found that the number of INR measurements in range were

higher for self-management and self-monitoring, for self-management the relative risk is 1.18 (95% CI, 1.17 – 1.19, $p < 0.00001$) and for self-monitoring 1.49 (95% CI, 1.44 – 1.55, $p < 0.00001$). In both interventions, the number of people in therapeutic range was improved, in self-management group the relative risk is 1.17 (95% CI, 1.12 – 1.22, $p < 0.00001$), and for self-monitoring 1.34 (95% CI, 1.05 – 1.71, $p = 0.02$).

Conclusions: Self-management and self-monitoring are effective methods of treatment that can improve the quality of anticoagulation treatment.

Key words: self-management, self-monitoring, vitamin K antagonists

ABECEDNI SEZNAM OKRAJŠAV

AF - atrijska fibrilacija

AKZ - antikoagulacijsko zdravljenje

AT - arterijski tromboembolizmi

AVK - antagonisti vitamina K

CI - interval zaupanja (ang. confidence interval)

GVT - globoka venska tromboza

INR - standardizirano razmerje protrombinskega časa (ang. international normalised ratio)

IQR – interkvartilni razpon (ang. interquartile range)

ITT - analiza glede na namero zdravljenja (ang. intention to treat analysis)

MD - povprečna razlika (ang. mean difference)

NMH - nizko molekularni heparin

PČ - protrombinski čas

PE - pljučna embolija

RCT - randomizirane kontrolirane klinične raziskave (ang. randomised controlled trials)

RR - razmerje relativnega tveganja (ang. relative risk ratio)

SD - standardna deviacija (ang. standard deviation)

SEM - standardna napaka (ang. standard error of mean)

SMA - samovodenje (ang. self-management)

SMO - samokontrola (ang. self-monitoring)

USZ - umetna srčna zaklopka

VKOR - vitamin K epoksid reduktaza

VTE - venski tromboembolizmi

ZU - zdravilna učinkovina

1. UVOD

Antikoagulacijsko zdravljenje (AKZ) z antagonisti vitamina K (AVK) oziroma kumarini, preprečuje nastajanje strdkov v žilah in srcu. Uporabljamo jih tako za zdravljenje kot za preprečevanje različnih tromboemboličnih bolezni. Zaradi staranja prebivalstva je vse večje tveganje za tromboembolične dogodke in zato tudi narašča število pacientov, ki potrebujejo AKZ. Zdravljenje lahko traja od 3 do 12 mesecev ali več let, lahko pa je doživetjsko, odvisno od indikacije. Zelo pomembno je, da pacienti sodelujejo pri zdravljenju in predvsem redno jemljejo zdravila (1).

V Sloveniji je trenutno več kot 35000 pacientov, ki se zdravi z AVK in vsako leto jih na novo uvedejo okoli 7000-8000, vodenje poteka v antikoagulacijskih ambulantah, ki jih je trenutno 54 in so med seboj povezane s programom Trombo (2). V Evropski uniji je bilo leta 2010 okoli 8,8 milijonov ljudi z atrijsko fibrilacijo, ki prejemajo AKZ, do leta 2060 pa naj bi se ta številka podvojila (3).

Za učinkovito ter varno zdravljenje je potrebno redno spremljanje časa strjevanja krvi, ki se izrazi z vrednostjo INR (ang. international normalised ratio). Ciljne vrednosti INR so odvisne od indikacije, pogostost kontrol protrombinskega časa pa je odvisna od urejenosti posameznega pacienta (1).

1.1 ANTIKOAGULACIJSKO ZDRAVLJENJE

Za preprečevanje in zdravljenje tromboemboličnih dogodkov uporabljamo kumarine in/ali standardne (nefrakcionirane) in nizkomolekularne heparine (NMH). Heparini imajo takojšen učinek, zato se uporabljajo za akutno zdravljenje, ko obstaja veliko tveganje za nastanek novih strdkov ali pa obstaja velika verjetnost, da se tromboza ponovi. Zdravljenje s heparini traja toliko časa, dokler ni dosežen učinek s kumarini, kar je običajno par dni. NMH so v obliki injekcij, ki se jih aplicira subkutano, ponavadi v kožno gubo v trebuhu, odmerjajo se glede na telesno maso. Izjemoma se uporabljajo dalj časa le pri nosečnicah, ki imajo indikacijo za AKZ in pri rakavih pacientih, po preboleli venski trombozi. Za dolgotrajno zdravljenje pa se uporabljajo kumarini (4).

Trenutno se v Sloveniji predpisujeta dve zdravili, to sta Marevan® (varfarin), ki se uporablja najdlje in najpogosteje ter Sintrom® (acenokumarol). Zdravili se jemljeta peroralno, pozno popoldan ali zvečer, po shemi, ki je za vsakega pacienta individualna. AVK so zdravila z ozkim terapevtskim oknom, to pomeni, da obstaja visoko tveganje za krvavitve in nastajanje strdkov, zato je pomembno redno in pogosto spremljanje zdravljenja (1).

1.1.1 Uvajanje v antikoagulacijsko zdravljenje in izobraževanje pacientov

Varfarin se uvaja 2 dni po 2 tableti, 3. ali 4. dan pa se določi protrombinski čas, torej INR. Prvi teden uvajanja je pogostost kontrol vsaj 2-krat tedensko, dokler se ne doseže tarčno INR območje. Vrednost INR se nato kontrolira na vsake 2 do 8 tednov, odvisno od urejenosti posameznika. Tarčne vrednosti INR so odvisne od indikacije, za večino indikacij je ciljno območje od 2,0 do 3,0. Pri indikacijah, kjer je tveganje za tromboembolične dogodke zelo visoko, pa je ciljno območje višje, običajno od 2,5 do 3,5 (5).

Izobraževanje pacientov je zelo pomembno, ker bodo le tako lahko sodelovali pri zdravljenju in bo le to za njih uspešnejše. Zato pri vsaki uvedbi, antikoagulacijske ambulate izobrazijo pacienta o načinu delovanja zdravila, jemanju, možnih interakcijah, kako reagirati na resne neželene učinke ter o primerni prehrani. Vsak pacient dobi tudi knjižico kjer je na kratko opisano vse kar je pomembno pri zdravljenju in tako si lahko vedno znova osveži spomin s pomembnimi informacijami (6).

1.1.2 Določanje protrombinskega časa

Protrombinski čas (PČ) nam pokaže motnje v ekstrinzični poti koagulacije, to je laboratorijski test, s katerim se spremlja učinkovitost zdravljenja. Protrombin (faktor II) se sintetizira v jetrih in je odvisen od vitamina K. PČ se podaljša pri zdravljenju s kumarini, lahko se izrazi v časovnih enotah (sekunde), za oceno učinka zdravljenja pa se uporablja standardizirano razmerje PČ, zaradi primerljivosti med različnimi laboratoriji. To razmerje se imenuje INR. Za enakovredne rezultate so pripravili referenčni tromboplastin in mu

določili ISI (International Sensitivity Index), uporabljeni tromboplastini imajo ugotovljen indeks občutljivosti v primerjavi z referenčnim, določijo ga že proizvajalci. INR lahko izračunamo s pomočjo spodnje enačbe (7, 8).

$$INR = (P\check{C} \text{ pacienta} / P\check{C} \text{ zdravih ljudi})^{ISI}$$

1.1.3 Indikacije

Obstajajo različne indikacije za AKZ, najpogosteje pa je to atrijska fibrilacija (AF). To je najpogostejša motnja srčnega ritma, prisotna je pri kar 1-2 % populacije. Zelo resni zapleti pri AF so možganska kap in sistemski embolizmi. Pri mnogih pacientih je pogosto asimptomatska in je možganska kap prvi znak, da ima pacient AF (9).

Druga najpogostejša indikacija za AK zdravljenje je vstavljena umetna srčna zaklopka. Na umetni zaklopki brez AK zdravljenja letno utrpi tromboembolični dogodek 10-30 % pacientov, zdravljenje z AVK pa to tveganje zmanjša na 1-4 % (4).

Pogosti indikaciji sta tudi globoka venska tromboza (GVT) in pljučna embolija (PE). Pri obeh boleznih gre za odraz istih motenj in se skupno imenujejo venski tromboembolizmi (VTE). PE je v več kot 10 % primerih smrtna, AK zdravljenje pa zmanjša ponovitev VTE za 80 %. GVT v Sloveniji utrpi približno 3000 oseb letno, nezdravljena pa je smrtno nevarna, saj v približno 50 % privede do PE (4, 10).

Bolj redka indikacija je antifosfolipidni sindrom. To je avtoimunska motnja, za katero so značilne tromboze in komplikacije pri nosečnosti, pri kateri pride do pogostih splavov. Dokažemo ga z laboratorijskimi testi. Ocenjeno je, da ga ima okoli 5 % populacije, prevalenca pa se veča s starostjo. Tromboembolični dogodki se pojavijo pri približno 30 % pacientov z AFS (11).

Ostale indikacije so še: bolezni mitralne zaklopke, paradokсне embolije, srčni infarkt in periferna arterijska žilna bolezen (12).

1.1.4 Zapleti AKZ

Najpogostejši zapleti so krvavitve in tromboembolični dogodki, število zapletov pa je odvisno od kakovosti vodenja antikoagulacijskega zdravljenja. Pomembno je vzdrževanje INR v ciljnem območju.

1.1.4.1 Krvavitve

Krvavitve so najpogostejši zapleti AKZ, razdelimo jih na majhne, velike in take s smrtnim izidom. Če vrednost INR preseže 3,0 pri pacientih s ciljnim območjem 2,0-3,0, oziroma 4,5, pri ciljnem območju 3,5-4,5, je možnost, da pride do krvavitev večja. Tveganje pa ni enako pri vseh pacientih, starejši od 75 let, imajo 5,1 % tveganje za veliko krvavitev, medtem ko imajo mlajši le 1 %. Povečano tveganje imajo tudi tisti, ki imajo še pridružene bolezni, kot so rak, ulkusna bolezen prebavil, arterijska hipertenzija, ishemična možganska kap, srčno popuščanje ter bolezni jeter in ledvic. Nekatera zdravila lahko tudi povišajo verjetnost krvavitev, predvsem aspirin in neselektivni nesteroidni antirevmatiki (4).

Za določanje tveganja za krvavitve se pogosto uporablja model HAS-BLED (Hypertension, Abnormal renal or liver function, Stroke, Bleeding, Labile INR, Elderly, Drugs). HAS-BLED lahko predvidi možne krvavitve in tako omogoča zdravniku, ki vodi pacienta, lažje odločitve glede zdravljenja. Raziskave kažejo, da je uporaba modela vodila k boljšemu vodenju AKZ za 18 % (13).

1.1.4.2 Tromboembolični dogodki

Razlog za tromboembolične dogodke pri zdravljenju s kumarini je lahko padec vrednosti INR pod območje, ki je določeno glede na indikacijo, lahko pa se zgodijo tudi ob urejenem AK zdravljenju. Ob urejenem AKZ lahko pride do ponovitve venske tromboze pri 1-3 % pacientov (4).

Tveganje za tromboembolične dogodke se lahko oceni s CHADS2 točkovnikom oziroma CHA₂DS₂-VASC (14).

1.1.5 Varfarin

Varfarin in ostali AVK se uporabljajo že več kot 50 let. Varfarin se najpogosteje predpisuje, obstajajo pa še druge zdravilne učinkovine, kot so dikumarol, fenoprokumon, acenokumarol in anisindion. Zanje je značilno ozko terapevtsko okno, veliko potencialnih interakcij z zdravili, hrano in velika intraindividualna variabilnost zaradi genetskih polimorfizmov (15).

1.1.5.1 Mehanizem delovanja varfarina

Vitamin K je esencialni kofaktor, potreben za karboksilacijo kofaktorjev oziroma aktivacijo faktorjev strjevanja krvi. Profaktorji II, VII, IX, X in proteina C ter S ne morejo vstopiti v proces koagulacije, dokler ne pride do karboksilacije, za katero je potreben vitamin K. AVK so zaviralci encimov – vitamin K kinon reduktaze in vitamin K 2,3-epoksid reduktaze. Vitamin K epoksid reduktaza (VKOR) katalizira redukcijo vitamin K 2,3-epoksida do vitamina K. Kompetitivna inhibicija VKOR, ob enaki količini vnosa vitamina K v telo, poveča delež nekarboksiliranih faktorjev strjevanja krvi, zato se zmanjša sposobnost strjevanja krvi (15, 16, 17).

1.1.5.2 Farmakokinetika varfarina

Kot ZU se varfarin uporablja v obliki racemata, čeprav si enantiomera po jakosti nista enaka, (S)-varfarin je štirikrat močnejši kot (R)-varfarin.

Absorpcija je hitra in popolna, volumen distribucije pa je sorazmerno majhen od 0.1 do 0.2 l / kg. V 3 urah doseže maksimalno plazemsko koncentracijo, učinek pa ne nastopi takoj, saj je le ta odvisen od razpolovnega časa faktorjev strjevanja krvi. Učinek bo nastopil, ko bo dosežena dovolj visoka koncentracija faktorjev strjevanja krvi, ki niso karboksilirani.

Eliminacija varfarina poteka s presnovo do neaktivnih presnovkov. Razpolovni čas je kar dolg, od 0,62 do 2,5 dneva. Izoencim *CYP2C9* je odgovoren za metabolizem (S)-varfarina v neaktivne metabolite, to sta 6- in 7-hidroksivarfarin. Izoencimi *CYP3A4*, *CYP1A2* in

CYP2C19 pa pretvorijo (R)-varfarin v 4-, 6- in 8-hidroksivarfarin. Taki metaboliti imajo minimalno antikoagulacijsko učinkovitost, vsi se izločajo primarno z urinom.

Polimorfizem *CYP2C9* lahko povzroča velike razlike med posamezniki pri presnavljanju (S)-varfarina, kar pomeni, da lahko pri istem odmerku med posamezniki pride do precejšnjih razlik v plazemskih koncentracijah (15).

Odmerki varfarina so odvisni od genetskih različic v genih za encime *CYP2C9* in *VKORC1*. Glede na genotip posameznika je lahko potrebna prilagoditev odmerka. Če je pacients slab *CYP2C9* presnavljalec, običajno potrebuje manjše odmerke (18).

1.2 NAČINI ANTIKOAGULACIJSKEGA ZDRAVLJENJA

1.2.1 Vodenje v antikoagulacijskih ambulantah

Trenutno je v Sloveniji najbolj pogosta oblika AKZ vodenje pacientov v AK ambulantah. Uspešnost vodenja pacientov je bila ocenjena v letu 2006 v 40 AK ambulantah po Sloveniji in kaže na to, da je 63,7 % pacientov imelo INR v terapevtskem območju, 26,9 % pod terapevtskim območjem in 10,0 % nad terapevtskim območjem (19). V primerjavi z ostalimi državami, je najvišji delež časa v tarčnem INR območju zaznati na Nizozemskem s kar 78,5 %, sledi ji Švedska (76,2 %), Avstrija (66 %), Velika Britanija (63,1 %) ter Nemčija (56 %) (20).

Primer vodenja pacienta v AK ambulanti (klinični oddelek za žilne bolezni, UKC Ljubljana) je tak, da ima pacient določen dan v tednu, od ponedeljka do petka, ki je njegov dan za naročanja ali predčasne obiske zaradi zapletov, vsak pacient ima glede na svoj dan v tednu določenega tudi svojega zdravnika. Pacienti se lahko predčasno oglasijo v ambulanti, zaradi manjših zapletov (manjše krvavitve), če gre za hujše zaplete mora pacient poiskati takojšnjo pomoč. Vsak, ki pride v AK ambulanto mora prinesiti svojo knjižico in izvid, nato se mu odvzame vzorec krvi iz prsta in se določi INR. Po odvzemu pacient počaka na rezultate ter shemo. Obiski AK ambulant so odvisni od urejenosti pacienta, lahko so različni, bolj pogosti na začetku, kasneje pa manj, približno na vsake 2-8 tednov.

1.2.2 Samovodenje in samokontrola

Aparati ki jih lahko pacienti sami uporabljajo za merjenje vrednosti INR so bili predstavljeni že v 90. letih. Omogočajo enostavno merjenje s kapljico krvi. Takih naprav je kar nekaj, najbolj znana je CoaguChek® XS (slika 1). Druge naprave prisotne na tržišču so ProTime®, Microcoagulation System, INRatio®, Hemochron Junior Signature in TAS near-patient test system.

Pri samovodenju si pacienti sami izmerijo INR in si z ustreznimi algoritmi prilagodijo shemo, pri samokontroli si pacienti tudi sami izmerijo INR, nato pa kontaktirajo izbranega zdravnika, ki jim glede na izmerjeno vrednost prilagodi odmerek. Pri taki obliki zdravljenja pacientom ni potrebno obiskovati AK ambulante, temveč zdravljenje poteka doma.

Tako obliko zdravljenja si lahko pacient izbere tudi v Sloveniji, če se za to odloči, a si mora sam plačati aparat, diagnostične trakove ter lancete, ker trenutno zavarovalnica ne krije teh stroškov. V nekaterih državah, npr. v Nemčiji, pa sta tako samovodenje kot samokontrola že ustaljeni terapevtski metodi (21).



Slika 1: Aparat CoaguChek® XS (22)

2. METAANALIZA

Metaanaliza je statistična analiza, ki kombinira ali združuje rezultate več samostojnih kliničnih raziskav, ki smo jih predhodno sistematično zbrali. Omogoča primerjanje raziskav, četudi imajo nasprotujoče si rezultate ter kritični pregled starejših kliničnih raziskav. Določenim kliničnim raziskavam omogoča, da so bolj sistematične, objektivne in temeljite (23).

Rezultati metaanalize so največkrat predstavljeni grafično, kot drevesni diagram. Vsaka izmed izbranih raziskav v metaanalizi ima podano svojo utež (ang. weight), večja kot je utež, večji vpliv ima določena raziskava na končni rezultat. Velikost uteži je odvisna od velikosti vzorca oziroma števila ljudi ter od standardnega odklona velikosti učinka kliničnega izida. Večje število enot v vzorcu in manjši standardni odklon, se kaže kot ožji interval zaupanja (ang. confidence interval, s kratico CI), kar posledično pomeni večjo velikost uteži. CI nam pokaže tudi natančnost ocene rezultatov, bolj kot je črta široka, manj natančna je ocena rezultatov raziskave. Če so p vrednosti manjše od 0,05 so statistično značilne in tiste, ki so večje ali enake 0,05, so statistično neznačilne.

Rezultati se merijo z velikostjo učinka, to je pogostost nekega izida v kontrolni skupini oziroma v eksperimentalni, ki ga lahko izračunamo na več načinov. Za dihotomne spremenljivke se lahko uporabi: razmerje relativnega tveganja (ang. relative risk s kratico RR), razmerje obetov (ang. odds ratio s kratico OR), razlika tveganj (ang. risk difference s kratico RD) in število ljudi, ki jih moramo zdraviti, da dobimo en pozitiven dogodek (ang. number needed to treat s kratico NNT). Za kontinuirane spremenljivke pa se za velikost učinka lahko uporabita povprečna razlika (ang. mean difference s kratico MD) in standardizirana povprečna razlika (ang. standardized mean difference s kratico SMD).

Homogenost relevantnih proučevanih raziskav se meri s parametrom I^2 , kjer je interval med 0 in 100 %, I^2 je enak 0, ko je Q manjši od df. Q je utežena vsota kvadratov odklonov rezultatov posamezne raziskave od skupnega rezultata oziroma velikosti učinka, df (ang. degrees of freedom) pa je enak N-1, kjer je N enak številu vseh raziskav. Parameter I^2 nam pove, kako primerljive so raziskave uporabljene v metaanalizi med seboj. Interval, kjer je homogenost še sprejemljiva je od 0 % do 25 %. Če je I^2 manjši od 25 %, se lahko uporabi model stalnih učinkov (ang. fixed effect model), če pa je I^2 večji od 75 %, je heterogenost

zelo velika, zato je bolje uporabiti model naključnih učinkov (ang. random effects model). Določena mera heterogenosti je stalno prisotna, četudi je včasih ne zaznamo (24, 25).

Pri metaanalizi lahko torej uporabimo dva modela, model stalnih ali pa model naključnih učinkov. Model stalnih učinkov predvideva, da vse izbrane raziskave ocenjujejo enak učinek, medtem ko model naključnih učinkov predpostavlja, da ocenjujejo različen učinek zaradi razlik v načinu zdravljenja posameznih raziskav ter zaradi razlik v vzorčenju (26).

2.1 METAANALIZE ZA VREDNOTENJE UČINKOVITOSTI SAMOVODENJA IN SAMOKONTROLE

Leta 2010 sta bila sistematični pregled in metaanaliza že izvedena, kar je opisano v metaanalizi Garcia-Alamino (21), želeli so oceniti učinek samovodenja in samokontrole v primerjavi s standardnim vodenjem s tem, da so ugotavljali učinke posamezne vrste zdravljenja na tromboembolične dogodke, velike krvavitve ter umrljivost. Ena od raziskav, Siebenhofer, 2014 (27), je metaanaliza vseh objavljenih metaanaliz, kjer so primerjali standardno vodenje z že prej omenjenimi alternativnimi oblikami. Združili so rezultate metaanaliz v celoto, da bi preverili učinkovitost samovodenja in samokontrole. Tudi tu so učinkovitost predstavili kot učinek zdravljenja glede na tromboembolične dogodke, velike krvavitve ter umrljivost. Podobna metaanaliza metaanaliz je Cumberworth, 2012 (28), kjer so tudi upoštevali vse metaanalize, namen pa je bil ugotoviti, če sta samovodenje ali samokontrola bolj varni kot standardno vodenje. Pri ostalih metaanalizah pa je bil pri vseh enak namen in sicer oceniti učinkovitost ter varnost zdravljenja (Bloomfield, 2011 (29), Christensen, 2006 (30), Heneghan, 2012 (31), Wells, 2007 (32), Xu, 2011 (33)). Namen metaanalize, Ontario, 2009 (34), pa je bil poleg učinkovitosti zdravljenja ovrednotiti tudi stroškovno učinkovitost.

3. NAMEN DELA

Namen naloge je sistematično pregledati novejša raziskava, kritično presoditi rezultate, ovrednotiti pristranskost ter z metaanalizo primerjati učinkovitost samovodenja oziroma samokontrole v primerjavi s standardno antikoagulacijsko terapijo in tako nadgraditi rezultate Cochranove metaanalize iz leta 2010 (21), ki je zajemala raziskave objavljene do leta 2007. Rezultate bomo nadgradili tudi s primerjavo samovodenja in samokontrole s standardnim vodenjem glede deleža časa v terapevtskem območju, števila INR meritev v terapevtskem območju ter števila ljudi v terapevtskem območju.

4. METODE

Najprej bomo začeli s sistematičnim pregledom obstoječe literature, z definiranjem raziskovalnega problema, in sicer učinkovitost samovodenja in samokontrole v primerjavi s standardnim AK vodenjem. Iz vseh najdenih zadetkov bomo uporabili raziskave, ki bodo ustrezale vključitvenim kriterijem. Nato bomo iz prispevkov pridobili potrebne podatke, ki jih bomo statistično obdelali in izvedli metaanalizo.

4.1 SISTEMATIČNI PREGLED OBJAVLJENIH RAZISKAV

S sistematičnim pregledom skušamo zbrati vso literaturo, ki bi nam dala odgovor na določeno znanstveno vprašanje, ki si ga vnaprej določimo. Pomembno je, da je metodologija ponovljiva.

Literaturo smo najprej začeli iskati v podatkovni bazi PubMed s spodnjim iskalnim profilom ter omejitvami od leta 2007 dalje ter v angleškem jeziku, pregledali smo vse zadetke objavljene do konca meseca aprila, 2015:

(self-management OR self monitoring) AND (warfarin OR anticoagulants)

Postavili smo še drugi iskalni profil z enakimi omejitvami (od leta 2007 dalje, angleški jezik), ki bi lahko prinesel nove zadetke:

(self-management OR self monitoring) AND (warfarin OR anticoagulants OR oral anticoag)*

Nato smo pregledali še podatkovni bazi EMBASE, skupaj z OVID MEDLINE.

Najprej smo vse zadetke pregledali po naslovu in povzetku, ter izbrali za nadaljnji bolj natančen pregled raziskave, ki so ustrezale spodnjim vključitvenim kriterijem:

- randomizirane klinične raziskave,
- so imele vsaj eden od izbranih izidov (tromboembolični dogodki, velike krvavitve, umrljivost, delež časa v terapevtskem območju, delež INR meritev v terapevtskem območju),
- raziskave, ki so med seboj primerjale samovodenje s standardno AK terapijo ali samokontrolo s standardno AK terapijo.

Izključitveni kriteriji:

- ostale metaanalize in sistematični pregledi,
- raziskave, ki so med seboj primerjale samovodenje in samokontrolo,
- raziskave, kjer so primerjale le učinkovitost naprav za merjenje INR.

Sponsoriranih raziskav, navzkrižnih raziskav in raziskav glede na dolžino trajanja ter vrsto AVK nismo naknadno izključevali.

4.2 PODATKI IZ RAZISKAV

Iz izbranih raziskav smo pridobili podatke kot so: število ljudi, povprečno starost, indikacije, zdravilno učinkovino, tarčni INR, trajanje raziskave.

Za klinične izide pri katerih smo primerjali učinkovitost smo uporabili naslednje podatke: število tromboemboličnih dogodkov, število velikih krvavitev, število smrti, delež časa v terapevtskem območju, delež INR meritev v terapevtskem območju.

4.3 METAANALIZA

Pri zvezni spremenljivki smo za velikost učinka uporabili povprečno razliko (MD), ki poda absolutno razliko povprečne vrednosti med dvema skupinama. Za spremenljivke, ki so

dihotomne smo pa uporabili razmerje relativnega tveganja (RR). RR je razmerje dveh tveganj in se izračuna z enačbo:

$$RR = \frac{\frac{\text{število dogodkov v eksperimentalni skupini}}{\text{število vseh ljudi v eksperimentalni skupini}}}{\frac{\text{število dogodkov v kontrolni skupini}}{\text{število vseh ljudi v kontrolni skupini}}}$$

Za določanje heterogenosti smo uporabili test heterogenosti Q:

$$I^2 = \left(\frac{Q - df}{Q} \right) \times 100\%$$

Interval, kjer je homogenost (I^2) še sprejemljiva je od 0 % do 25 %, od 25 % do 75 % je zmerna, zelo velika pa je nad 75 % (24, 25).

4.3.1 Učinkovitost samovodenja in samokontrole

Posebej bomo ovrednotili samovodenje s standardnim antikoagulacijskim vodenjem ter samokontrolo s standardnim antikoagulacijskim vodenjem glede vseh možnih zdravstvenih izidov. S pridobljenimi rezultati bomo primerjali tudi samovodenje ter samokontrolo med seboj.

Za vrednotenje učinkovitosti samovodenja in samokontrole smo uporabili naslednje izide:

- DIHOTOMNI IZIDI: število tromboemboličnih dogodkov, število večjih krvavitev, število smrti, število INR meritev v terapevtskem območju in število ljudi v terapevtskem območju.
- ZVEZEN IZID: delež časa v terapevtskem območju.

Za izračun učinkovitosti smo uporabili analizo glede na namero zdravljenja (ang. intention to treat analysis s kratico ITT), ki zajema vse paciente, ki so bili randomizirani.

Programska oprema, ki smo jo uporabili pri izvedbi metaanalize, ne more izračunati (ang. not estimable) razmerje relativnega tveganja in povprečne razlike pri tistih izidih kjer ni bilo nikakršnih neželenih izidov v obeh skupinah, torej v kontrolni ter eksperimentalni. Če pa se je v eni od skupin zgodil nek dogodek, v drugi pa ne, je program narejen tako, da v skupini kjer ni bilo dogodka namesto 0 dogodkov vzame vrednost 1/3 in na ta način izračuna rezultat.

Nekatere podatke smo, ki smo jih potrebovali za določene izide (število INR meritev v terapevtskem območju ter število ljudi v terapevtskem območju) smo morali izračunati z naslednjimi enačbami:

$$\text{Število INR meritev znotraj razpona} = \frac{n (\text{št. vseh meritev}) \times (\text{INR v terapevtskem območju, \%})}{100}$$

$$\text{Število ljudi z INR znotraj razpona} = \frac{N (\text{št. oseb}) \times (\text{INR v terapevtskem območju, \%})}{100}$$

Pri kontinuirani spremenljivki (čas v terapevtskem območju), smo potrebovali podatek za standardno deviacijo (SD). Pri nekaterih raziskavah, ga je bilo potrebno izračunati. Tiste, ki so imele podatek za interkvartilni razpon smo SD izračunali po spodnji formuli. IQR je interkvartilni razpon, ki je odklon iz standardizirane normalne porazdelitve in ustreza odklonu 1 oziroma 3 kvartila.

$$SD = \frac{IQR}{1,35 \times 2} = \frac{\text{zgornja meja} - \text{spodnja meja}}{1,35 \times 2}$$

Pri tistih, ki pa so imele podatek za 95 % interval zaupanja, pa smo uporabili spodnjo enačbo, kjer smo najprej izračunali standardno napako (ang. standard error of mean s kratico SEM) nato pa standardno deviacijo.

$$SEM = \frac{\text{zgornja meja} - \text{spodnja meja}}{2 \times 1,96}$$

$$SD = SEM \times \sqrt{N}$$

Če ni bilo podano število testov INR smo jih izračunali z enačbo:

$$\text{Število testov} = \text{povprečno število meritev na enega pacientov} \times \text{št. pacientov}$$

Ponekod ni bilo podanega časa v terapevtskem območju, ampak čas izven, zato smo v takem primeru čas v terapevtskem območju izračunali na način predstavljen spodaj:

$$\text{čas v terapevtskem območju (\%)} = 100 - \text{čas izven terapevtskega območja (\%)}$$

4.3.2 Subanalize

Predpostavili smo, da pride do razlik pri rezultatih zaradi dolžine raziskave, uporabe drugačnega antikoagulant ali pa vrste raziskav, zato smo jih razdelili na podskupine pri vseh spremenljivkah ki smo jih spremljali:

- Trajanje raziskav (več kot 6 mesecev oziroma manj ali enako 6 mesecev)
- Vrsta AVK (varfarin ali ostali AVK)
- Vrsta raziskave (navzkrižna ali ostale)

4.3.3 Pristranskost raziskav

Spremljali smo pristranskost raziskav in sicer generiranje naključne sekvence, prikritje razporeditve, nepopolno podane rezultate, analizo glede na namero, selektivno poročanje, sponzoriranje s strani industrije in ostale pristranskosti. Za vsako raziskavo smo posebej ovrednotili posamezne dele pristranskosti in ocenili za kakšno vrsto tveganja gre. Tveganje je lahko nizko, neopredeljeno ali pa visoko.

Pristranskost je sistematična napaka pri rezultatih ali sklepanju, lahko se zgodi, da zaradi različnih razlogov nek učinek precenimo oziroma podcenimo in nas le ta vodi do neveljavnosti rezultatov. Pristranskost je lahko majhna in ni tako pomembna, lahko pa je zelo velika, celo toliko, da je lahko končen rezultat v celoti posledica le te. Ponavadi je zelo težko predvideti v kolikšni meri je vplivala na določen rezultat v kliničnih raziskavah.

Priistranskosti pa se ne sme zamenjati za nenatančnost, ki privede do naključnih napak in s tem manj natančno oceno učinka (35, 36).

Priistranskost smo določili tako, da smo odgovorili na spodnja vprašanja:

- Ali je bila izbira pacientov v eksperimentalno oziroma kontrolno skupino naključna? (generiranje naključne sekvence, ang. random sequence generation)
- Na kakšen način so izbrali paciente v eksperimentalno oziroma kontrolno skupino? (prikritje razporeditve, ang. allocation concealment)
- Ali so vsi podatki poročani in ali so izgube podatkov poročane? (nepopolno podani rezultati, ang. incomplete outcome data)
- Ali je podan protokol raziskave ter ali so predhodno podani izidi, ki jih bodo poročali? (selektivno poročanje, ang. selective reporting)
- Kakšno število pacientov je zaključilo raziskavo ter koliko jih ni? (analiza glede na namero, ang. intention to treat analysis)
- Ali so bile raziskave sponzorirane s strani industrije? (sponzoriranje s strani industrije, ang. funded by industry)
- Ali obstaja kak drug razlog za priistranskost? (ostale vrste priistranskosti, ang. other bias)

Za določanje ostalih vrst priistranskosti so drugi razlogi za priistranskost lahko: predčasen zaključek raziskave, odstopanje od protokola, pre – randomizacija, nepravilna izvedba intervencije, rekrutiranje dodatnih pacientov med raziskavo, ne zaslepljene raziskave ter vrsta raziskave. Našteti je le nekaj razlogov, obstaja pa jih še več (35).

Velikokrat je pri priistranskosti tudi pomembno vprašanje, če je raziskava slepa, kar pomeni, da tako raziskovalci kot izvajalci ne vedo v katero skupino so pacienti razvrščeni in da pacienti ne bi vedeli ali prejemajo placebo ali ne. Mi pa smo se odločili, da zaradi narave naše raziskave tega nismo določali, saj ne bi imelo velikega pomena. Pacienti, ki so bili določeni v eksperimentalno skupino so vsi vedeli za kakšno obliko zdravljenja gre oziroma v katero skupino so vključeni, enako je bilo s tistimi v kontrolni skupini in z osebjem ki je sodelovalo v raziskavi, saj tega ni bilo mogoče zakriti.

4.3.4 Izvedba metaanalize

Metaanalizo smo izvedli s programsko opremo Review Manager (RevMan) [Computer program]. Version 5.3. Copenhagen: The Nordic Cochrane Centre, The Cochrane Collaboration, 2014.

5. REZULTATI

5.1 REZULTATI SISTEMATIČNEGA PREGLEDA

S prvim iskalnim profilom smo dobili 340 zadetkov, vsi so bili v grobem pregledani, po naslovu in povzetku. Od 340 zadetkov pa je bilo 50 pregledanih v celoti in v metaanalizo je bilo vključenih 10.

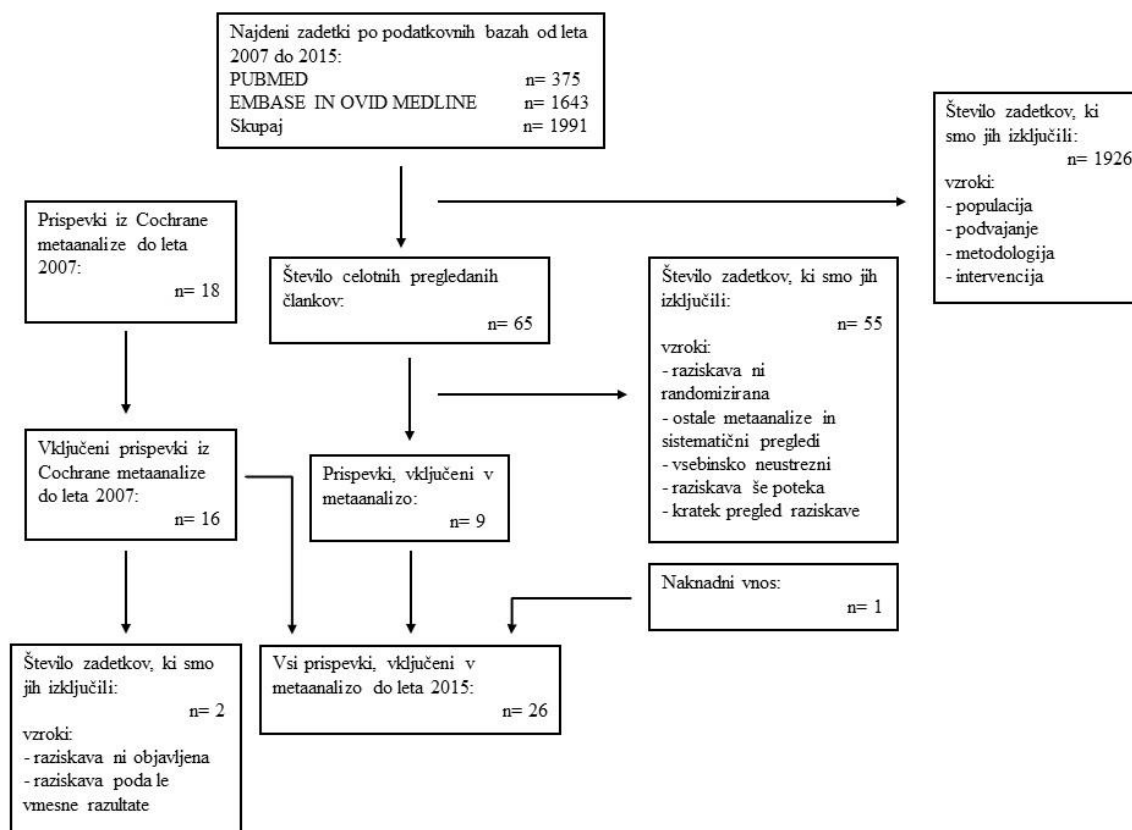
Z drugim iskalnim profilom smo dobili 357 zadetkov, torej 17 novih. Po pregledu le teh pa ni bilo nobenega ustreznega.

Po pregledu podatkovne baze EMBASE, skupaj s podatkovno bazo OVID MEDLINE smo dobili 1634 zadetkov, po odstranitvi duplikatov, jih je bilo še 1311 in po omejitvi od leta 2007 dalje pa jih je ostalo 784. Od teh 784 jih je bilo 455 iz podatkovne baze EMBASE, 329 pa iz podatkovne baze OVID MEDLINE, za katere smo predpostavili, da ustrezajo tistim 340 zadetkom iz podatkovne baze PubMed, ki smo jo že pregledali. Od 455 zadetkov iz podatkovne baze EMBASE so bili vsi v grobem pregledani po naslovu in povzetku, 15 pa je bilo pregledanih v celoti, a nobena raziskava ni ustrezala vključitvenim kriterijem za metaanalizo.

Vsem raziskavam, ki smo jih našli, smo dodali še ostale, ki so bile zajete v metaanalizi Garcia-Alamino, 2010 z naslovom: *Self-monitoring and self-management of oral anticoagulation* (21). Raziskave, ki so jih vključili, so bile izbrane glede na kriterije, ki smo jih tudi mi postavili. Avtorji so vključili raziskave objavljene do leta 2007. Vključili so 18 raziskav, ena od vključenih pa ni bila objavljena, zato je mi nismo upoštevali (Kaatz, unpublished). Dve raziskavi, Christensen, 2006 (37) ter Siebenhofer, 2007 (38), ki sta vključeni v Cochranovo metaanalizo, smo našli tudi mi s svojim iskalnim profilom, četudi smo ga omejili na iskanje od leta 2007 dalje. Ugotovili smo, da gre za enaki raziskavi, kot smo jih mi našli, Siebenhofer, 2008 (39) in Christensen, 2007 (40). Siebenhofer, 2007 (38) opisuje rezultate po enem letu, Siebenhofer, 2008 (39) pa za celotno raziskavo, ki je trajala 3 leta. Christensen, 2006 (37) in Christensen, 2007 (38) pa se razlikujeta le v rezultatih, saj Christensen, 2006 (37) poda rezultate glede na število ljudi, ki so začeli raziskavo (analiza glede na namero), Christensen, 2007 (38) pa glede na število ljudi, ki so jo dokončali. Odločili smo se, da bomo upoštevali raziskavi Siebenhofer, 2008 (39) in Christensen, 2006 (37). Tako smo od 18 raziskav vključenih v Cochranovo metaanalizo, mi upoštevali 16.

Pri raziskavi Dauphin, 2008 (41), ki je bila najdena z iskalnim profilom, smo po pregledu ugotovili, da gre tu le za rezultate, ki so jih naredili pred začetkom raziskave. Poiskali smo raziskavo, ki bi nam podala rezultate celotne klinične raziskave in tako smo našli Azarnoush, 2011 (42), le to pa smo tudi naknadno vključili.

Končno število vseh raziskav, ki smo jih uporabili v metaanalizi je bilo 26. Od 26 vključenih, jih 17 primerja samovodenje s standardnim vodenjem v AK ambulantah (37, 39, 43-47, 49-58), 8 raziskav primerja samokontrolo s standardnim vodenjem (42, 59-65), le ena raziskava pa primerja tako samovodenje kot samokontrolo s standardnim vodenjem (48). Na spodnji shemi je razviden potek iskanja novih objavljenih raziskav (od leta 2007 dalje) ter selekcija prispevkov iz Cochranove metaanalize.



Slika 2: Shema iskanja objavljenih prispevkov po podatkovnih bazah in prispevkov iz Cochranove metaanalize

5.2 PODATKI VKLJUČENIH RAZISKAV

V spodnjih preglednicah smo predstavili podatke vključenih raziskav. Predstavljene so vse raziskave, ki smo jih upoštevali v metaanalizi. Raziskave so razvrščene po abecednem redu, začne pa se z raziskavami samovodenja, nato pa samokontrole, razdelili smo jih s črto. V preglednici I smo predstavili vrsto raziskav, število ljudi, ki so sodelovali v raziskavah v kontrolni in eksperimentalni skupini ter povprečno starost sodelujočih.

Preglednica I: Podatki vseh vključenih raziskav.

RAZISKAVE	VRSTA RAZISKAV	ŠTEVILO LJUDI (ITT)	POVPREČNA STAROST
Christensen, 2006	RCT	50(SMA) 50(KON)	49
Cromheecke, 2000	navzkrižne RCT	50 (SMA) 50(KON)	41
Dignan, 2013	RCT	153(SMA) 157(KON)	59
Eitz, 2008	RCT	470(SMA) 295(KON)	59
Fitzmaurice, 2002	RCT	30(SMA) 26(KON)	66
Fitzmaurice, 2005	RCT	337(SMA) 280(KON)	65
Gadisseur SMA, 2003	RCT	47(SMA) 161(KON)	57
Grunau, 2011	navzkrižne RCT	6(SMA) 5(KON)	72
Koertke, 2001	RCT	579(SMA) 576(KON)	63
Menendez-Jandula, 2005	RCT	368(SMA) 369(KON)	65
Ryan, 2009	navzkrižne RCT	162(SMA) 162(KON)	59
Sawicki, 1999	RCT	90(SMA) 89(KON)	55
Sidhu, 2001	RCT	51(SMA) 49(KON)	61
Siebenhofer, 2008	RCT	99(SMA) 96(KON)	69
Soliman-Hamad, 2008	RCT	29(SMA) 29(KON)	56
Sunderji, 2004	RCT	69(SMA) 70(KON)	60
Verret, 2012	RCT	58(SMA) 56(KON)	58
Voller, 2004	RCT	101(SMA) 101(KON)	64
Azarnoush, 2011	RCT	103(SMO) 103(KON)	56
Beyth, 2000	RCT	163(SMO) 162(KON)	76
Gadisseur SMO, 2003	RCT	52(SMO) 161(KON)	57
Gardiner, 2005	RCT	44(SMO) 40(KON)	58
Horstkotte, 1998	RCT	75(SMO) 75(KON)	×
Khan, 2004	RCT	44(SMO) 41(KON)	78
Matchar, 2010	RCT	1465(SMO) 1457(KON)	67
Thompson, 2013	RCT	100(SMO) 100(KON)	54
White, 1989	RCT	26(SMO) 24(KON)	50

RCT - randomizirane kontrolirane klinične raziskave, SMA - samovodenje, SMO - samokontrola, KON – kontrola, x- ni podatkov

Pri preglednici II smo predstavili indikacije za antikoagulacijsko zdravljenje in katere izide so posamezne raziskave podale v rezultatih. Iz preglednice je tudi razvidno, če so raziskave podale delež časa v tarčnem območju kot eden izmed izidov ter ali je bil rezultat podan kot delež povprečja ali delež mediane.

Preglednica II: Podatki vseh vključenih raziskav.

RAZISKAVE	INDIKACIJE	IZIDI			ČAS V TARČNEM INR OBMOČJU
		TR. DOG.	KRV.	UMR.	
Christensen, 2006	AF, USZ, VT, AT	×	×	×	mediana
Cromheecke, 2000	USZ, AT, VT	✓	✓	×	×
Dignan, 2013	AF, USZ	✓	✓	✓	×
Eitz, 2008	AF, USZ	✓	×	✓	×
Fitzmaurice, 2002	AF in ostalo	✓	✓	✓	povprečje
Fitzmaurice, 2005	AF, USZ, PE, GVT in ostalo	✓	✓	✓	povprečje
Gadisseur SMA, 2003	USZ, AF, GVT, PE, VT in ostalo	✓	✓	×	povprečje
Grunau, 2011	AF, USZ, VT	✓	✓	✓	×
Koertke, 2001	USZ	✓	✓	✓	×
Menendez-Jandula, 2005	AF, USZ in ostalo	✓	✓	✓	povprečje
Ryan, 2009	AF, USZ, GVT, PE in ostalo	✓	✓	✓	mediana
Sawicki, 1999	AF, USZ	✓	✓	✓	×
Sidhu, 2001	USZ	✓	✓	✓	×
Siebenhofer, 2008	AF, VT, USZ, PE	✓	✓	✓	mediana
Soliman-Hamad, 2008	USZ	✓	✓	✓	×
Sunderji, 2004	UZS, AF, VT in ostalo	✓	✓	✓	povprečje
Verret, 2012	AF, USZ	✓	✓	✓	povprečje
Voller, 2004	AF	✓	✓	✓	×
Azarnoush, 2011	USZ	✓	✓	✓	povprečje
Beyth, 2000	VT, AF, USZ in ostalo	✓	✓	✓	×
Gadisseur SMO, 2003	USZ, AF, GVT, PE, VT in ostalo	✓	✓	×	povprečje
Gardiner, 2005	AF, USZ, VT in ostalo	✓	✓	✓	povprečje
Horstkotte, 1998	USZ	✓	✓	✓	×
Khan, 2004	AF	✓	✓	✓	povprečje
Matchar, 2010	AF, USZ in ostalo	✓	✓	✓	povprečje
Thompson, 2013	USZ	✓	✓	✓	povprečje
White, 1989	GVT, AT, USZ	✓	✓	✓	×

TR. DOG. – tromboembolični dogodki, KRV. – krvavitve, UMR. - umrljivost, AF - atrijska fibrilacija, GVT - globoka venska tromboza, PE - pljučna embolija, USZ - umetna srčna zaklopka, VT - venski tromboembolizmi, x – raziskava ni podala izida, SMA – samovodenje, SMO - samokontrola

Pri preglednici III smo podali podatke glede na vrsto uporabljene zdravilne učinkovine, tarčnega INR, ki se razlikuje glede na indikacijo zdravljenja ter podatke o dolžini raziskav. Kjer ni tarčnega INR to pomeni, da v raziskavi tega niso podali.

Preglednica III: Podatki vseh vključenih raziskav.

RAZISKAVE	ZDRAVILNA UČINKOVINA	TARČNI INR	TRAJANJE (mesec)
Christensen, 2006	varfarin fenoprokumon	1,5-2,5/2,0-3,0/2,5-3,5/ 2,5-4,0/3,0-3,5	6
Cromheecke, 2000	acenokumarol fenoprokumon	2,0-3,0/2,5-3,5/3,0-4,0/3,5-4,5	3
Dignan, 2013	varfarin	<2,5/2,5-2,9/≥3	12
Eitz, 2008	varfarin	2,5-4,5	24
Fitzmaurice, 2002	varfarin	×	6
Fitzmaurice, 2005	varfarin	2,5/3,5	12
Gadisseur SMA, 2003	acenokumarol fenoprokumon	2,5-3,5/3,0-4,0	6
Grunau, 2011	varfarin	2,0-3,0/2,5-3,5	4
Koertke, 2001	fenoprokumon	2,5-4,5	38
Menendez-Jandula, 2005	acenokumarol	2,0-3,0/2,5-3,5/3,0-4,5	12
Ryan, 2009	varfarin	2,0-3,0/2,5-3,5/3,0-4,0	6
Sawicki, 1999	fenoprokumon	2,5-3,5/3,0-4,0/3,0-4,5	6
Sidhu, 2001	varfarin	2,0-3,0/2,0-2,5/2,5-3,0	24
Siebenhofer, 2008	acenokumarol fenoprokumon	2,0-3,0/2,5-3,5	36
Soliman-Hamad, 2008	AVK	2,5-4,5	12
Sunderji, 2004	varfarin	2,0-3,0/2,5-3,5	8
Verret, 2012	varfarin	2,0-3,0/2,5-3,5	4
Voller, 2004	AVK	×	5
Azarnoush, 2011	fluindion acenokumarol	2,0-3,0/2,5-3,5	11
Beyth, 2000	varfarin	2,0-3,0/2,5-3,5	6
Gadisseur SMO, 2003	acenokumarol fenoprokumon	2,5-3,5/3,0-4,0	6
Gardiner, 2005	varfarin	2,0-3,0/3,0-4,0/1,5-2,0/1,5-2,5 /2,0-2,5 /2,5-3,5/3,0-3,5	6
Horstkotte, 1998	AVK	3,0-4,5/3,5-4,5	18
Khan, 2004	varfarin	2,0-3,0	6
Matchar, 2010	varfarin	×	36
Thompson, 2013	varfarin	2,5-3,5	3
White, 1989	varfarin	×	2

x - ni podatkov, SMA – samovodenje, SMO – samokontrola, AVK – antagonisti vitamin K

5.3 PRISTRANSKOST RAZISKAV

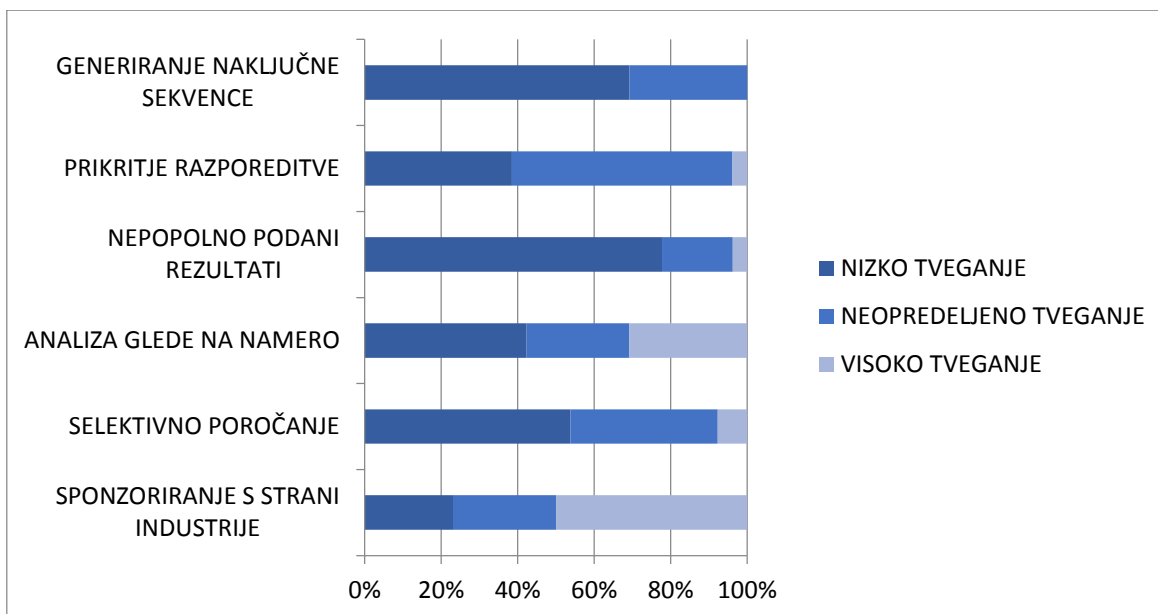
Ocenili smo pristranskost posameznih raziskav. Le ena raziskava, Eitz, 2013 (45) ima visoko tveganje za pristranskost zaradi nepopolno podanih rezultatov. Ne poroča koliko ljudi je začelo raziskavo, le na koncu članka v dodatku omeni število ljudi okoli 1000, kaj bolj podrobnega pa ne poda. Ne poda niti razlogov zakaj vsi ne dokončajo raziskave. Pri tej raziskavi je tudi visoko tveganje pri selektivnem poročanju, ker ni bil predstavljen protokol in niso bili podani izidi, ki bi jih potem poročali na koncu raziskave. Opaziti je, da ima ta raziskava kar velik vpliv na rezultate metaanalize, saj je v nekaterih primerih imela visok delež uteži, toda kljub temu zaradi tega rezultati niso bili spremenjeni, saj so tudi vse ostale raziskave favorizirale eksperimentalno oziroma kontrolno skupino, torej so bile vse na enaki strani in raziskava Eitz, 2013 (45) ne predstavlja ekstrema.

Pri raziskavi Grunau, 2011 (49) je visoko tveganje pri poročanju (ang. selective reporting), ker gre tu za navzkrižno raziskavo (ang. cross-over) in ni bilo rezultatov za vsak cikel posebej.

Kar 13 raziskav (44, 46, 48, 51-54, 39, 56-58, 43, 60) ima visoko tveganje zaradi sponzoriranja s strani industrije. Ostale je financirala dobrodelna organizacija ali vlada, pri nekaterih pa ta del sploh niso poročali. Kljub visokem tveganju tega nismo problematizirali in smo vse raziskave vključili v metaanalizo.

ITT analizo je opravilo 11 raziskav (37, 39, 44, 47, 49, 51, 54, 56, 57, 59, 63).

Na sliki 3 je predstavljeno vrednotenje tveganja pristranskosti za 26 vključenih raziskav pri samovodenju in samokontroli. Pri vsaki vrsti tveganja (generiranje naključne sekvence, prikritje razporeditve, nepopolno podani rezultati, analiza glede na namero, selektivno poročanje in sponzoriranje s strani industrije) je predstavljen delež nizkega, neopredeljenega ter visokega tveganja.



Slika 3: Vrednotenje tveganja za različne pristranskosti za 26 vključenih raziskav

Na sliki 4 je predstavljena pristranskost vključenih raziskav in sicer generiranje naključne sekvence (ang. random sequence generation), prikritje razporeditve (ang. allocation concealment), nepopolno podani podatki (ang. incomplete outcome data), selektivno poročanje (ang. selective reporting), ostale pristranskosti (ang. other bias) ter sponzoriranje s strani industrije (ang. funded by industry). Vključene so raziskave za samovodenje ter samokontrolo. Prikazano je za vsako vrsto tveganja posebej katere raziskave imajo visoko, neopredeljeno ali nizko tveganje.

	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Incomplete outcome data (attrition bias)	Selective reporting (reporting bias)	Other bias	Funded by industry
SMA Christensen 2006	+	?	+	+	+	+
SMA Cromheecke 2000	+	+	+	+	?	?
SMA Dignan 2013	+	+	?	+	?	-
SMA Eitz 2008	?	?	-	-	?	?
SMA Fitzmaurice 2002	+	?	+	?	?	-
SMA Fitzmaurice 2005	+	+	+	+	+	+
SMA Gadisseur 2003 s-manag	+	+	+	+	+	-
SMA Grunau 2011	+	?	+	-	?	?
SMA Hamad 2008	?	?	+	?	?	?
SMA Koertke 2001	+	?	+	?	?	?
SMA Menendez-Jandula 2005	+	+	+	?	?	-
SMA Ryan 2009	+	+	+	+	?	-
SMA Sawicki 1999	+	+	+	+	?	-
SMA Sidhu 2001	+	?	?	?	?	-
SMA Siebenhofer 2008	+	+	+	+	?	-
SMA Sunderji 2004	+	+	+	+	?	-
SMA Verret 2012	+	?	+	+	?	-
SMA Voller 2005	?	?	?	?	?	-
SMD Azarnoush 2011	?	?	+	+	?	-
SMD Beyth 2000	?	?	+	+	+	+
SMD Gadisseur 2003 s-monit	+	+	+	+	+	-
SMD Gardiner 2005	?	?	+	?	?	-
SMD Horstkotte 1998	?	?	?	?	?	+
SMD Khan 2004	+	?	+	?	+	+
SMD Matchar 2010	+	+	+	+	+	+
SMD Thompson 2013	?	?	+	?	?	?
SMD White 1989	+	?	+	+	?	?

● nizko tveganje, ● neopredeljeno tveganje, ● visoko tveganje, SMA – samovodenje, SMO - samokontrola

Slika 4: Rezultati vrednotenja pristranskosti vseh izbranih raziskav (n = 26)

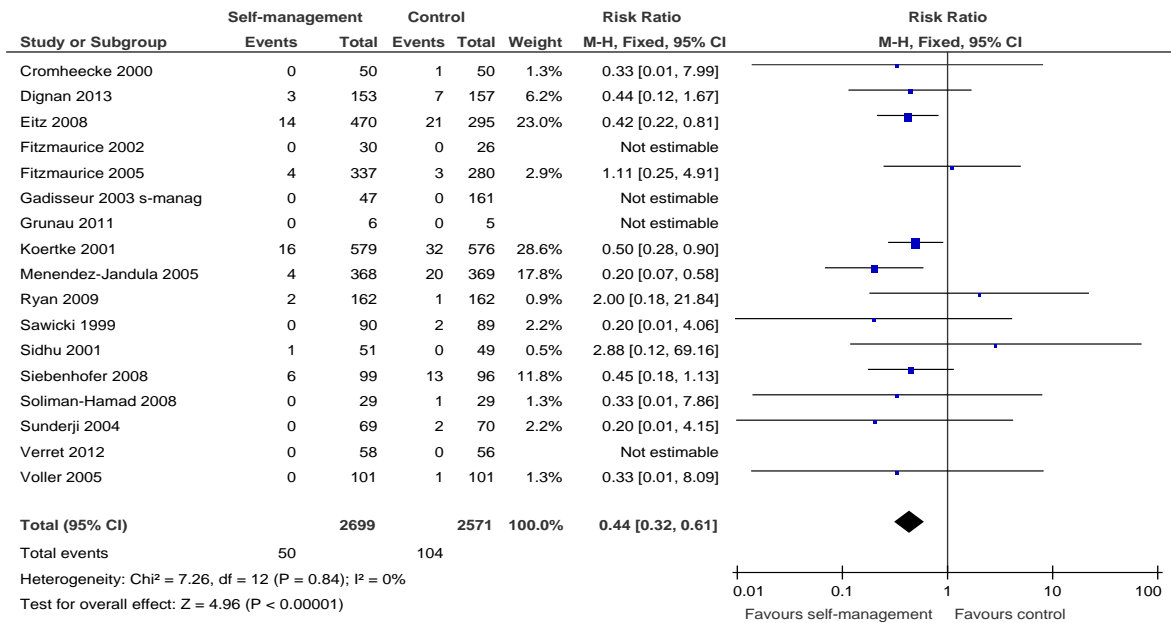
5.4 REZULTATI METAANALIZE

Rezultate smo obdelali posebej za samovodenje kot samokontrolo. Za vsako od teh smo določili 6 kliničnih izidov, ki smo jim določili velikost učinka, ti klinični izidi so: tromboembolični dogodki, velike krvavitve, umrljivost, čas v terapevtskem območju, število INR meritev v terapevtskem območju ter število ljudi v terapevtskem območju. Rezultate smo obdelali s programsko opremo Review Manager 5.3.

5.4.1 Tromboembolični dogodki

5.4.1.1 Pojavnost tromboemboličnih dogodkov pri samovodenju

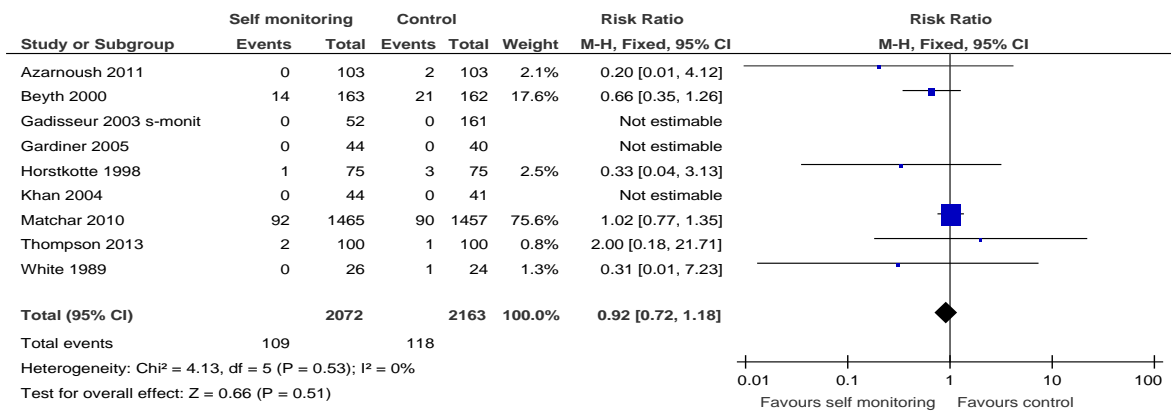
Med 17 vključenimi raziskavami se pri 3 ni dalo izračunati (ang. not estimable) razmerja relativnega tveganja (RR), to pa zato, ker ni bilo tromboemboličnih dogodkov v obeh skupinah, eksperimentalni ter kontrolni (slika 5). Pri 3 raziskavah (Eitz, 2008 (45), Koertke, 2001 (50), Menendez-Jandula, 2005 (51)) lahko opazimo velikost uteži nad 20 %, kar pomeni, da močno vplivajo na končni rezultat, vse tudi favorizirajo samovodenje. Pri eksperimentalni skupini smo zajeli 2699 pri kontrolni pa 2571 pacientov. Razmerje relativnega tveganja je 0,44 (95 % CI, 0,32 – 0,61, $p < 0,00001$), kar pomeni, da se je zmanjšala pojavnost tromboemboličnih dogodkov pri samovodenju za 56 %. Vrednost je statistično značilna, kar pomeni, da je samovodenje bolj učinkovito kot standardno vodenje. Heterogenost med raziskavami je zanemarljiva ($I^2 = 0\%$), s statističnim testom je nismo uspeli dokazati ($p = 0,84$).



Slika 5: Drevesni diagram za pojavnost tromboemboličnih dogodkov pri samovodenju v primerjavi s standardnim zdravljenjem

5.4.1.2 Pojavnost tromboemboličnih dogodkov pri samokontroli

Od 9 vključenih raziskav, pri 3 ni bilo možno izračunati razmerja relativnega tveganja (slika 6). Ena od raziskav (Matchar, 2010 (63)) pa ima velikost uteži nad 70 %, je na novo vključena in ni bila upoštevana v Cochranovi metaanalizi. Zaradi visokega deleža uteži ima velik vpliv na rezultate, čeprav večina ostalih raziskav favorizira samovodenje je vpliv le te toliko večji. Pri eksperimentalni skupini smo zajeli 2072 pacientov pri kontrolni skupini pa 2163 pacientov. Razmerje relativnega tveganja je 0,92 (95 % CI, 0,72 – 1,18, p = 0,51), kar pomeni, da se je pojavnost tromboemboličnih dogodkov pri samokontroli zmanjšala za 8 %. Vrednost pa ni statistično značilna. I² = 0 %, kar pomeni, da je heterogenost med raziskavami zanemarljiva in je s statističnim testom nismo uspeli dokazati (p = 0,53).

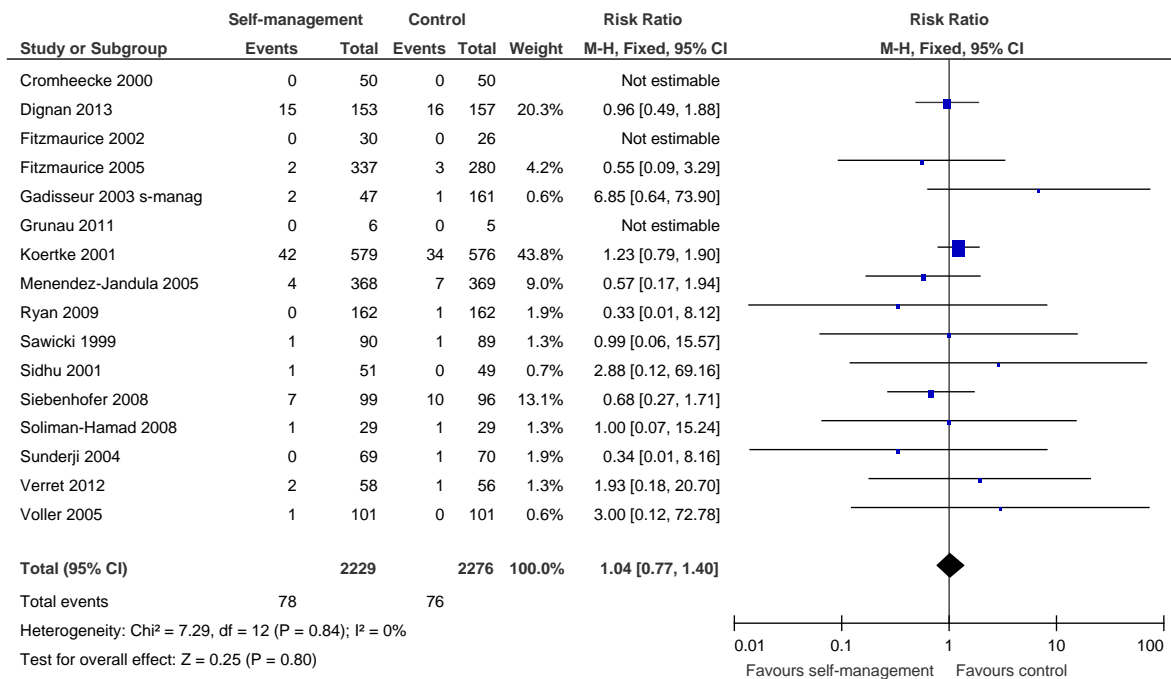


Slika 6: Drevesni diagram za pojavnost tromboemboličnih dogodkov pri samokontroli v primerjavi s standardnim zdravljenjem

5.4.2 Velike krvavitve

5.4.2.1 Pojavnost velikih krvavitev pri samovodenju

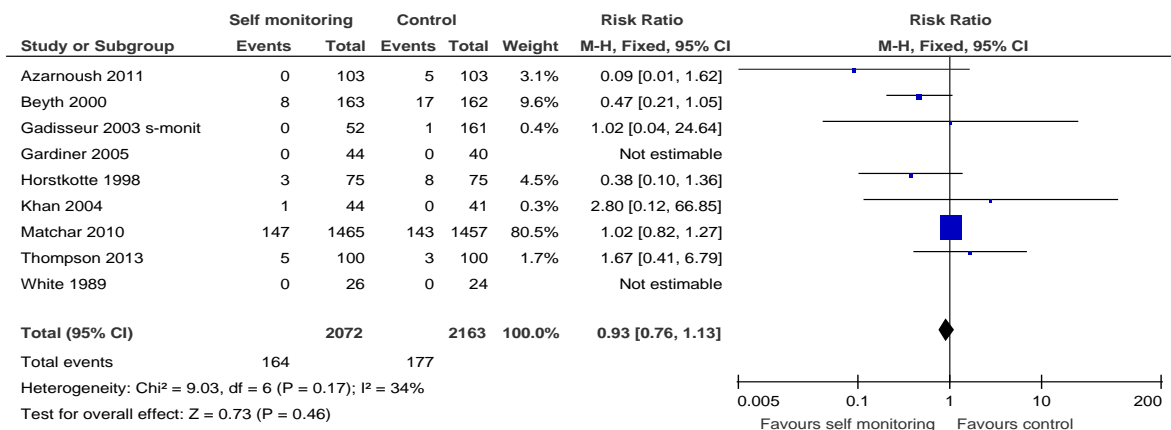
Od 16 vključenih raziskav, pri 3 ni bilo možno izračunati razmerja relativnega tveganja (slika 7). Utež raziskave Koertke, 2001 (50) znaša malo nad 40 %, pri raziskavi Dignan, 2013 (44) pa 20 %, zato imata močan vpliv na končni rezultat, obe pa se približata vrednosti 1. Pri eksperimentalni skupini smo zajeli 2229 pacientov pri kontrolni pa skupini 2276 pacientov. Razmerje relativnega tveganja je 1,04 (95 % CI, 0,77 – 1,40, $p = 0,80$), kar je precej blizu 1, to pomeni, da je tveganje za pojavnost velikih krvavitev v obeh skupinah enako. Vrednost ni statistično značilna. Heterogenost med raziskavami je zanemarljiva ($I^2 = 0\%$), s statističnim testom pa je nismo uspeli dokazati ($p = 0,84$).



Slika 7: Drevesni diagram za pojavnost velikih krvavitev pri samovodenju v primerjavi s standardnim zdravljenjem

5.4.2.2 Pojavnost velikih krvavitev pri samokontroli

Od 9 vključenih raziskav, pri 2 ni bilo mogoče oceniti razmerja relativnega tveganja, saj v obeh skupinah tako eksperimentalni kot kontrolni ni prišlo do neželenega izida in sicer velikih krvavitev (slika 8). Pri eni od raziskav (Matchar, 2010 (63)) pa utež znaša 80,5 % kar zelo vpliva na končni rezultat. Dve raziskavi pa sta vključeni tu, nista pa bili vključeni v Cochranovi metaanalizi (Matchar, 2010 (63) in Thompson, 2013 (64)). Skupno smo v eksperimentalni skupini zajeli 2072 pacientov in v kontrolni 2163 pacientov. Razmerje relativnega tveganja je 0,93 (95 % CI, 0,76 – 1,13, p = 0,46), kar pomeni, da je v kontrolni skupini 7 % manjša pojavnost velikih krvavitev, rezultat pa ni statistično značilen. Zaznali smo tudi prisotnost heterogenosti med raziskavami (I² = 34 %), ki pa je s statističnim testom nismo uspeli dokazati (p = 0,17)

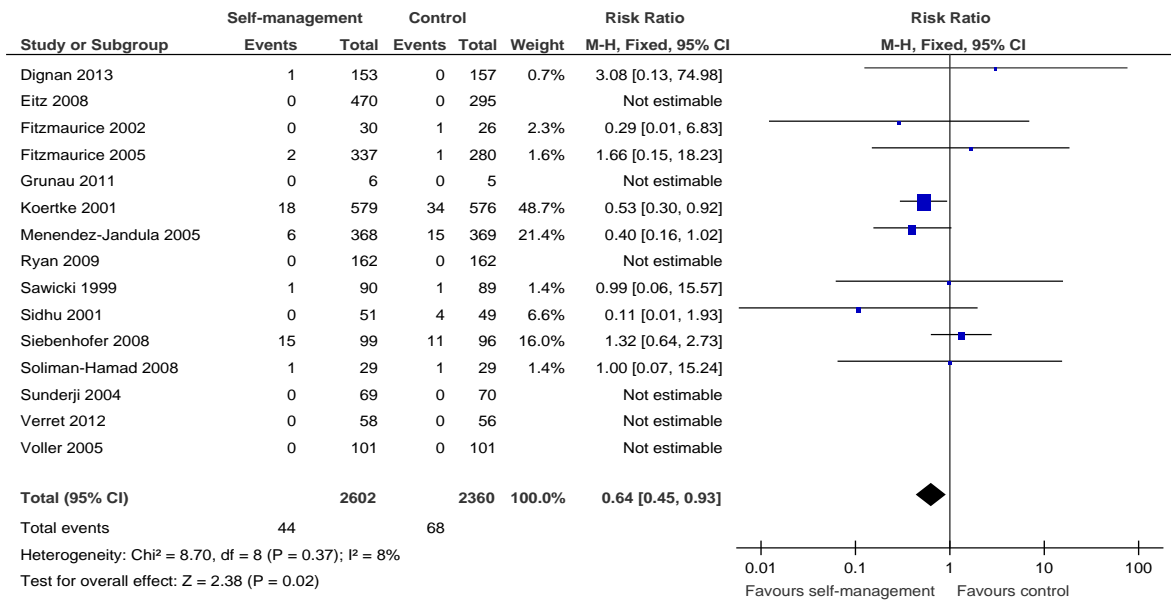


Slika 8: Drevesni diagram za pojavnost velikih krvavitev pri samokontroli v primerjavi s standardnim zdravljenjem

5.4.3 Umrljivost

5.4.3.1 Pojavnost umrljivosti pri samovodenju

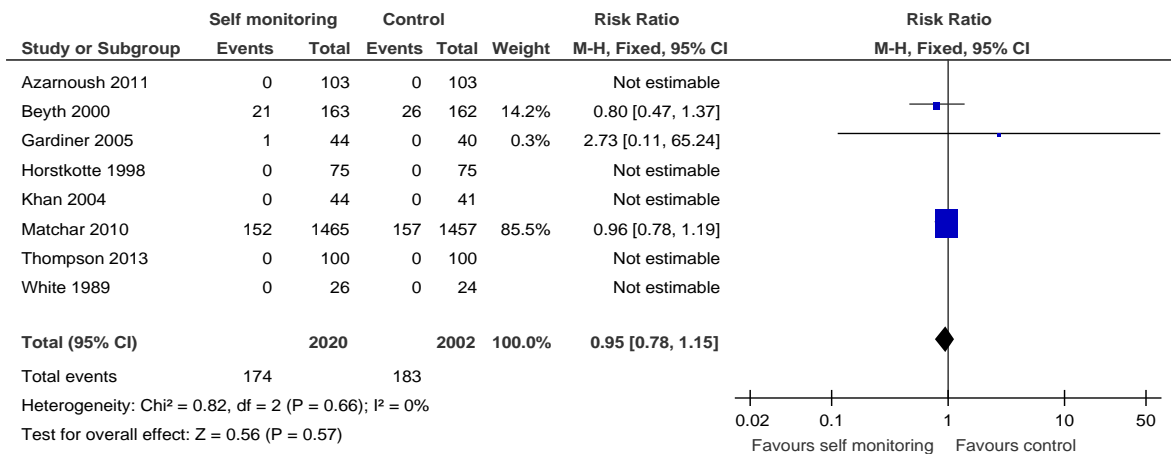
Od 15 vključenih raziskav, pri 6 ni bilo mogoče oceniti razmerja relativnega tveganja (slika 9). Pri dveh raziskavah (Koertke, 2001 (50) in Menendez-Jandula, 2005 (51)) pa utež presega 60 % in obe favorizirata samovodenje. Skupno smo pri raziskavah pri eksperimentalni skupini zajeli 2602 pacientov ter 2360 pacientov v kontrolni skupini. Razmerje relativnega tveganja je 0,64 (95 % CI, 0,45 – 0,93, p = 0,02), kar pomeni, da je pojavnost umrljivosti pri samovodenju manjša za 36 %. Vrednost je statistično značilna, torej smo dokazali, da samovodenje zmanjša pojavnost umrljivosti. Heterogenost med raziskavami je zanemarljiva (I² = 8 %), nismo pa je uspeli statistično dokazati (p = 0,37).



Slika 9: Drevesni diagram za pojavnost umrljivosti pri samovodenju v primerjavi s standardnim zdravljenjem

5.4.3.2 Pojavnost umrljivosti pri samokontroli

Od 8 vključenih raziskav je bilo možno oceniti razmerje relativnega tveganja le pri treh, ker pri ostalih ni v nobeni od skupin prišlo do smrtne izida (slika 10). Vključene so tudi novejšje raziskave od leta 2007 dalje, raziskava Matchar, 2010 (63) pa presega 80 % uteži. Pri eksperimentalni skupini smo skupno zajeli 2020 pacientov pri kontrolni pa 2002 pacienta. Razmerje relativnega tveganja je 0,95 (95 % CI, 0,78 – 1,15, p = 0,57), kar pomeni, da je pri samokontroli 5 % manjša pojavnost umrljivosti, toda rezultat ni statistično značilen, to pomeni da tega nismo uspeli dokazati. Heterogenost med raziskavami je zanemarljiva (I² = 0 %), nismo pa je uspeli dokazati s statističnim testom (p = 0,66).

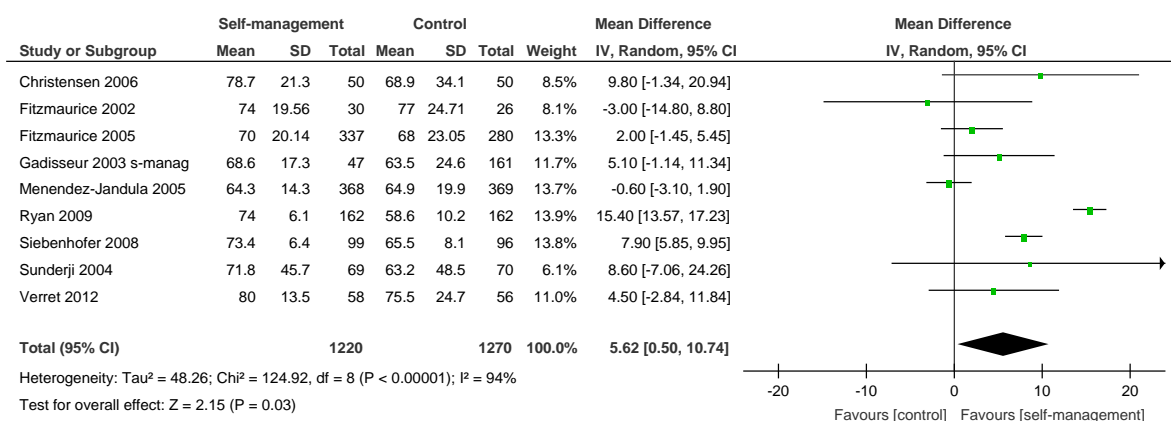


Slika 10: Drevesni diagram za pojavnost umrljivosti pri samokontroli v primerjavi s standardnim zdravljenjem

5.4.4 Čas v terapevtskem območju

5.4.4.1 Čas v terapevtskem območju pri samovodenju

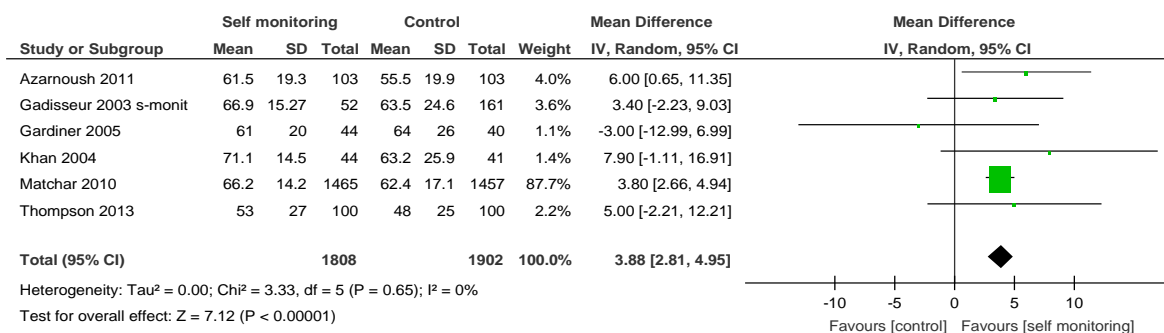
Vključili smo 9 raziskav, pri nobeni ni vrednost uteži izstopala (slika 11). Skupno smo v raziskavah zajeli 1220 pacientov v eksperimentalni skupini ter 1270 pacientov v kontrolni skupini. Povprečna razlika je 5,62 (95 % CI, 0,50 – 10,74, $p = 0,03$), kar pomeni, da je delež časa v terapevtskem območju pri samovodenju večji kot pri standardnem vodenju, vrednost je statistično značilna. Zaznali smo veliko heterogenost med raziskavami ($I^2 = 94\%$).



Slika 11: Drevesni diagram časa v terapevtskem območju pri samovodenju v primerjavi s standardnim zdravljenjem

5.4.4.2 Čas v terapevtskem območju pri samokontroli

Od 6 vključenih raziskav, ena izstopa po deležu uteži in sicer Matchar, 2010 (63), katere vrednost presega 80 % (slika 12). Raziskava favorizira samokontrolo kot tudi vse ostale vključene raziskave. Skupno smo zajeli 1808 pacientov v eksperimentalni skupini ter 1902 pacienta v kontrolni skupini. Povprečna razlika je 3,88 (95 % CI, 2,81 – 4,95, $p < 0,00001$), kar pomeni da je delež časa v terapevtskem območju pri samokontroli večji kot pri skupini standardnega vodenja, kar smo dokazali tudi s statistično značilno vrednostjo. Homogenost je zanemarljiva ($I^2 = 0\%$), nismo pa je uspeli dokazati s statističnim testom ($p = 0,65$)

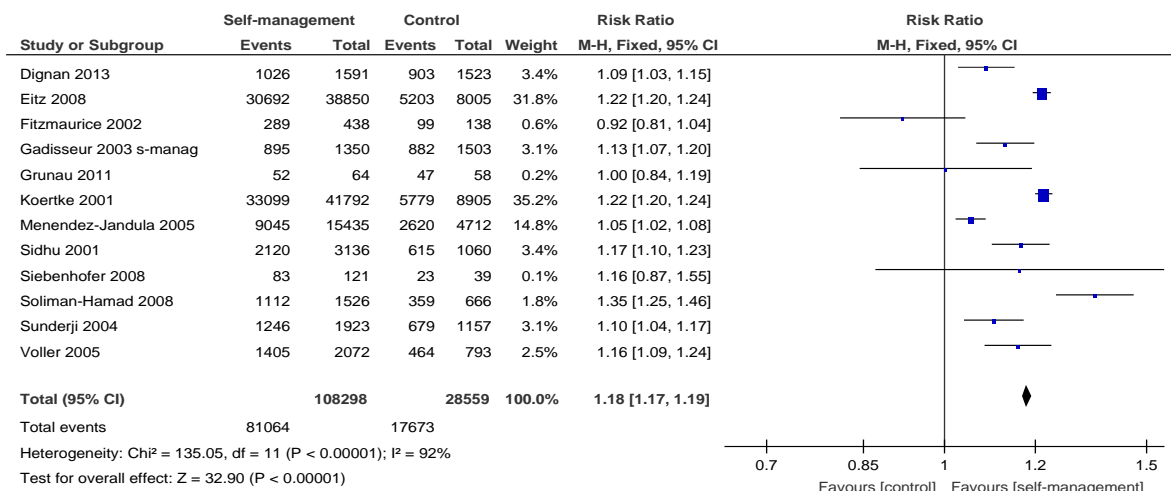


Slika 12: Drevesni diagram časa v terapevtskem območju pri samokontroli v primerjavi s standardnim zdravljenjem

5.4.5 Število INR meritev v terapevtskem območju

5.4.5.1 Število INR meritev v terapevtskem območju pri samovodenju

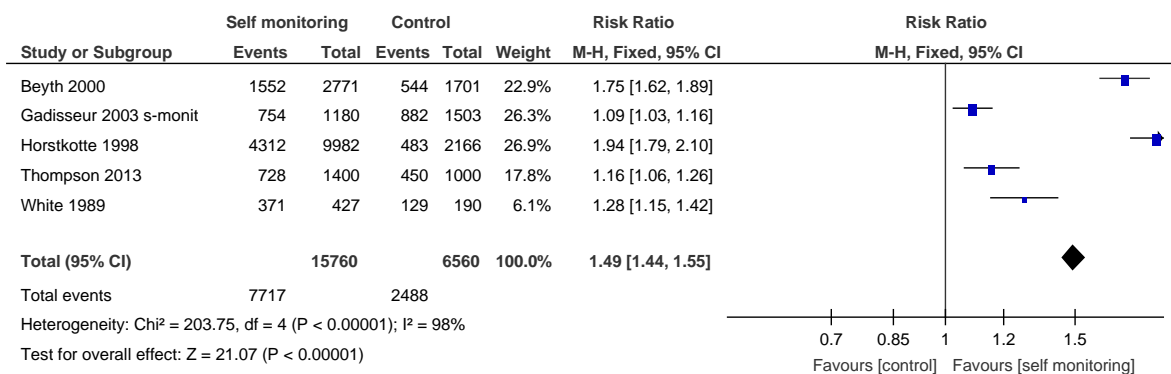
Od 12 vključenih raziskav, sta 2 presegli 60 % deleža uteži, (Eitz, 2008 (45) in Koertke, 2001 (50)), obe tudi favorizirata samovodenje, kot tudi večina drugih (slika 13). Le ena med raziskavami pa favorizira kontrolo in sicer Fitzmaurice, 2002 (46). Skupno smo zajeli 108298 meritev v eksperimentalni skupini ter 28559 meritev v kontrolni skupini. Razmerje relativnega tveganja je 1,18 (95 % CI, 1,17 – 1,19, $p < 0,00001$), kar pomeni, da je pri samovodenju 1,18 krat večje tveganje za ugoden izid v primerjavi s standardnim vodenjem, kar smo tudi dokazali s statistično značilno vrednostjo. I^2 je velik (92 %), tudi prisotnost heterogenosti je statistično značilna ($p < 0,00001$).



Slika 13: Drevesni diagram števila INR meritev v terapevtskem območju pri samovodenju v primerjavi s standardnim zdravljenjem

5.4.5.2 Število INR meritev v terapevtskem območju pri samokontroli

Od 5 vključenih raziskav, je bila le ena taka, katere delež uteži je bil pod 10 % (slika 14). Vse raziskave pa favorizirajo samokontrolo. Vključena je tudi novejša raziskava Thompson, 2013 (64) ki ni bila vključena v Cochranovi metaanalizi. Skupno smo zajeli 15760 meritev v eksperimentalni skupini ter 6560 meritev v kontrolni skupini. Razmerje relativnega tveganja je 1,49 (95 % CI, 1,44 – 1,55, p < 0,00001), kar pomeni, da je tveganje za ugodni izid pri samokontroli 1,49 krat večje kot pri standardnem vodenju. Heterogenost je visoka (I² = 98 %), kar smo tudi dokazali s statističnim testom (p < 0,00001).

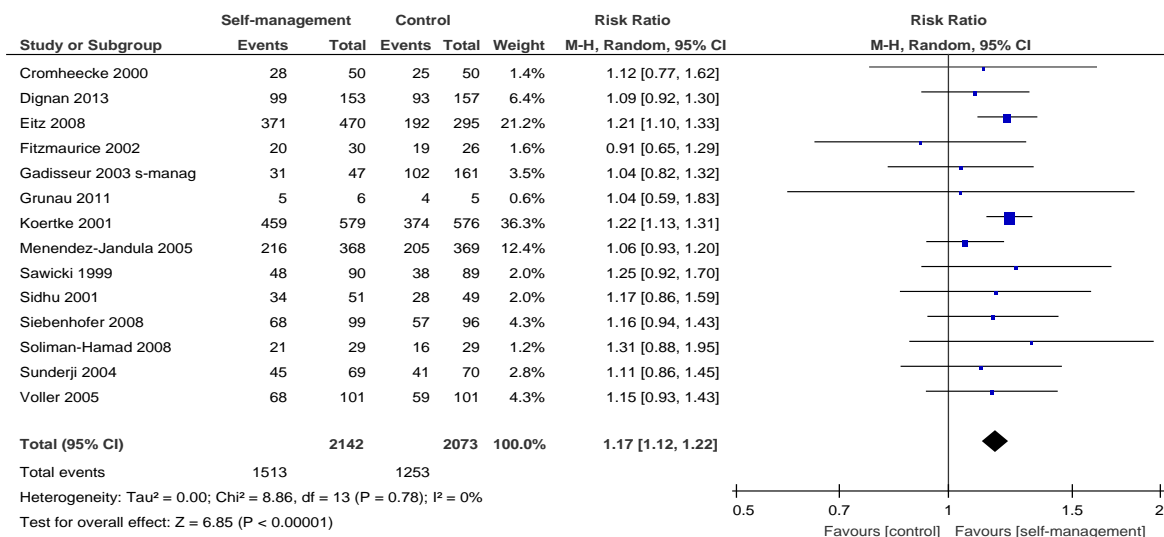


Slika 14: Drevesni diagram števila INR meritev v terapevtskem območju pri samokontroli v primerjavi s standardnim zdravljenjem

5.4.6 Število ljudi v terapevtskem območju

5.4.6.1 Število ljudi v terapevtskem območju pri samovodenju

Od 14 vključenih raziskav, skoraj vse favorizirajo samovodenje, razen raziskave Fitzmaurice, 2002 (46) (slika 15). Raziskavi Eitz, 2008 (45) in Koertke, 2001 (50) pa skupno presegata 50 % deleža uteži. Zajeli smo 2142 pacientov v eksperimentalni skupini in 2073 pacientov v kontrolni skupini. Razmerje relativnega tveganja je 1,17 (95 % CI, 1,12 – 1,22, $p < 0,00001$), kar pomeni, da je v skupini samovodenja 1,17 krat večje tveganje za ugodni izid kot pri standardnem vodenju, kar smo tudi dokazali s statistično značilno vrednostjo. Heterogenost je zanemarljiva ($I^2 = 0\%$), kar pa nismo dokazali s statističnim testom.

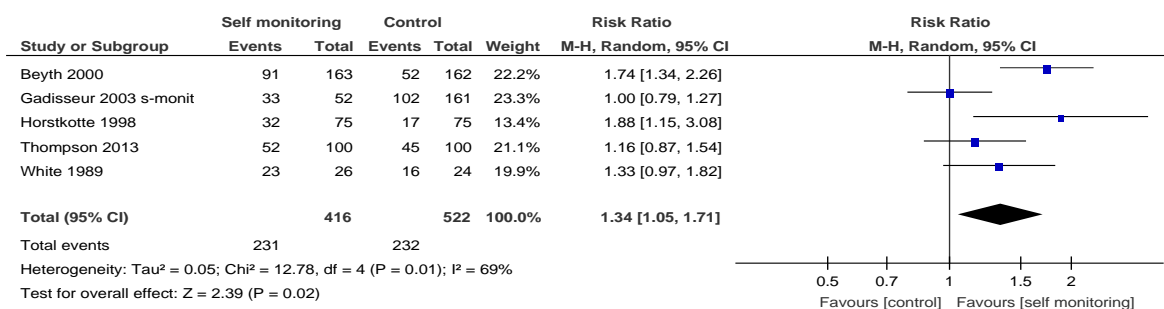


Slika 15: Drevesni diagram števila ljudi v terapevtskem območju pri samovodenju v primerjavi s standardnim zdravljenjem

5.4.6.2 Število ljudi v terapevtskem območju pri samokontroli

Med 5 vključenimi raziskavami so vse favorizirale samokontrolo, razen raziskave Gadisseur, 2003 (48), ki se je močno približala vrednosti 1 in kaže, da ni razlike med skupinama (slika 16). Delež uteži je enakomerno porazdeljen med raziskavami. Skupno smo zajeli 416 pacientov v eksperimentalni skupini in 522 pacientov v kontrolni skupini. Razmerje relativnega tveganja je 1,34 (95 % CI, 1,05 – 1,71, $p = 0,02$), kar pomeni, da je

1,34 krat večja verjetnost za ugodni izid pri samokontroli kot pri standardnem vodenju, kar smo tudi dokazali s statistično značilno vrednostjo. Zaznali smo zmerno heterogenost ($I^2 = 69\%$), ki smo jo tudi potrdili s statističnim testom ($p = 0,01$).



Slika 16: Drevesni diagram števila ljudi v terapevtskem območju pri samokontroli v primerjavi s standardnim zdravljenjem

5.4.7 Povzetek vseh rezultatov

V preglednicah IV in V je predstavljen za vsak izid število vključenih raziskav ter število sodelujočih, vrsto statistične metode uporabljene v metaanalizi ter rezultat. Vsi rezultati so podani kot razmerje relativnega tveganja, razen pri izidu čas v terapevtskem območju, kjer je kot rezultat podana povprečna razlika oziroma delež časa v terapevtskem območju.

Preglednica IV: Rezultati metaanalize glede na izid pri samovodenju v primerjavi s standardnim zdravljenjem.

IZIDI	ŠTEVILO RAZISKAV	ŠTEVILO LJUDI oz. MERITEV	STATISTIČNA METODA	REZULTAT
Tromboembolični dogodki	17	5270	RR (model stalnih učinkov, 95% CI)	0.44 (0.32 - 0.61)
Velike krvavitve	16	4505	RR (model stalnih učinkov, 95% CI)	1.04 (0.77 - 1.40)
Umrljivost	15	4962	RR (model stalnih učinkov, 95% CI)	0.64 (0.45 - 0.93)
Čas v terapevtskem območju	9	2490	MD (model naključnih učinkov, 95% CI)	5,62 (%) (0,50 - 10,74)
Število INR meritev v terapevtskem območju	12	136857	RR (model stalnih učinkov, 95% CI)	1.18 (1.17 - 1.19)
Število ljudi v terapevtskem območju	14	4215	RR (model naključnih učinkov, 95% CI)	1.17 (1.12 - 1.22)

RR - razmerje relativnega tveganja, MD – povprečna razlika

Preglednica V: Rezultati metaanalize glede na izid pri samokontroli v primerjavi s standardnim zdravljenjem.

IZIDI	ŠTEVILO RAZISKAV	ŠTEVILO LJUDI oz. MERITEV	STATISTIČNA METODA	REZULTAT
Tromboembolični dogodki	9	4235	RR (model stalnih učinkov, 95% CI)	0.92 (0.72 - 1.18)
Velike krvavitve	9	4235	RR (model stalnih učinkov, 95% CI)	0.93 (0.76 - 1.13)
Umrljivost	8	4022	RR (model stalnih učinkov, 95% CI)	0.95 (0.78 - 1.15)
Čas v terapevtskem območju	6	3710	MD (model naključnih učinkov, 95% CI)	3.88 (%) (2.81 - 4.95)
Število INR meritev v terapevtskem območju	5	22320	RR (model stalnih učinkov, 95% CI)	1.49 (1.44 - 1.55)
Število ljudi v terapevtskem območju	5	938	RR (model naključnih učinkov, 95% CI)	1.34 (1.05 - 1.71)

RR - razmerje relativnega tveganja, MD – povprečna razlika

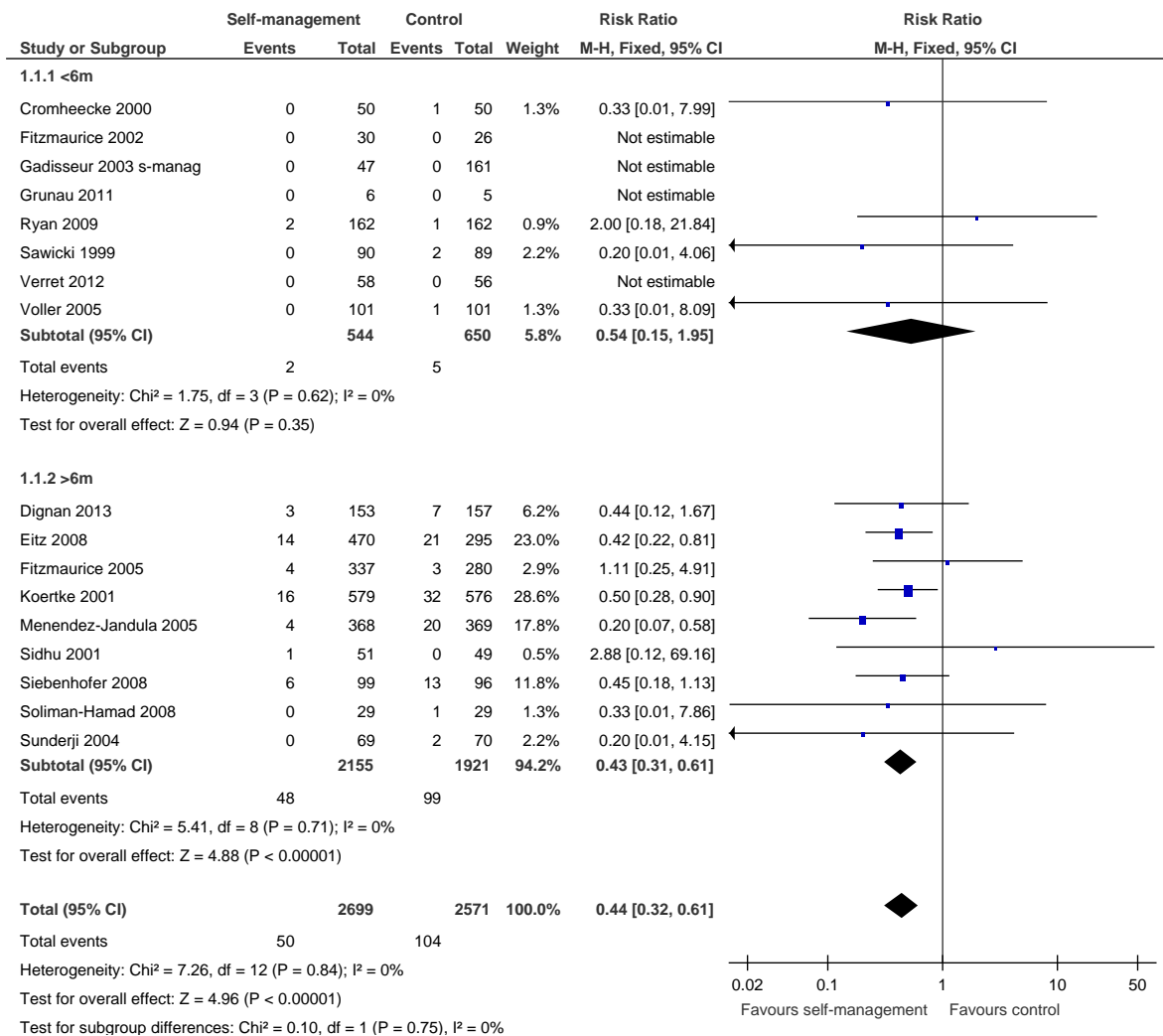
5.5 SUBANALIZE

Predstavili bomo drevesne grafe le pri tistih subanalizah, kjer je prišlo do različnih rezultatov, ki so statistično značilni in pri katerih je v subanalizi več kot 1 vključena raziskava. Vse rezultate glede na dolžino, vrsto raziskav in vrsto antagonistov vitamina K pa bomo predstavili v obliki razpredelnic. Raziskave smo razdelili na tiste, ki so daljše od 6 mesecev in tiste ki so enake ali krajše od 6 mesecev. Glede na vrsto AVK pa tiste, ki so uporabljale varfarin in na ostale AVK. Pri razvrstitvi glede na vrsto raziskave pa smo jih razdelili na randomizirane klinične raziskave in randomizirane klinične navzkrižne raziskave.

5.5.1 Trajanje raziskav

5.5.1.1 Subanaliza pojavnosti tromboemboličnih dogodkov glede na trajanje raziskav pri samovodenju

Ugotovili smo, da pri raziskavah daljših od 6 mesecev se je zmanjšala pojavnost tromboemboličnih dogodkov za 57 % v primerjavi s standardnim vodenjem (slika 17). Razmerje relativnega tveganja je 0,43 (95 % CI, 0,31 – 0,61, $p < 0,00001$).

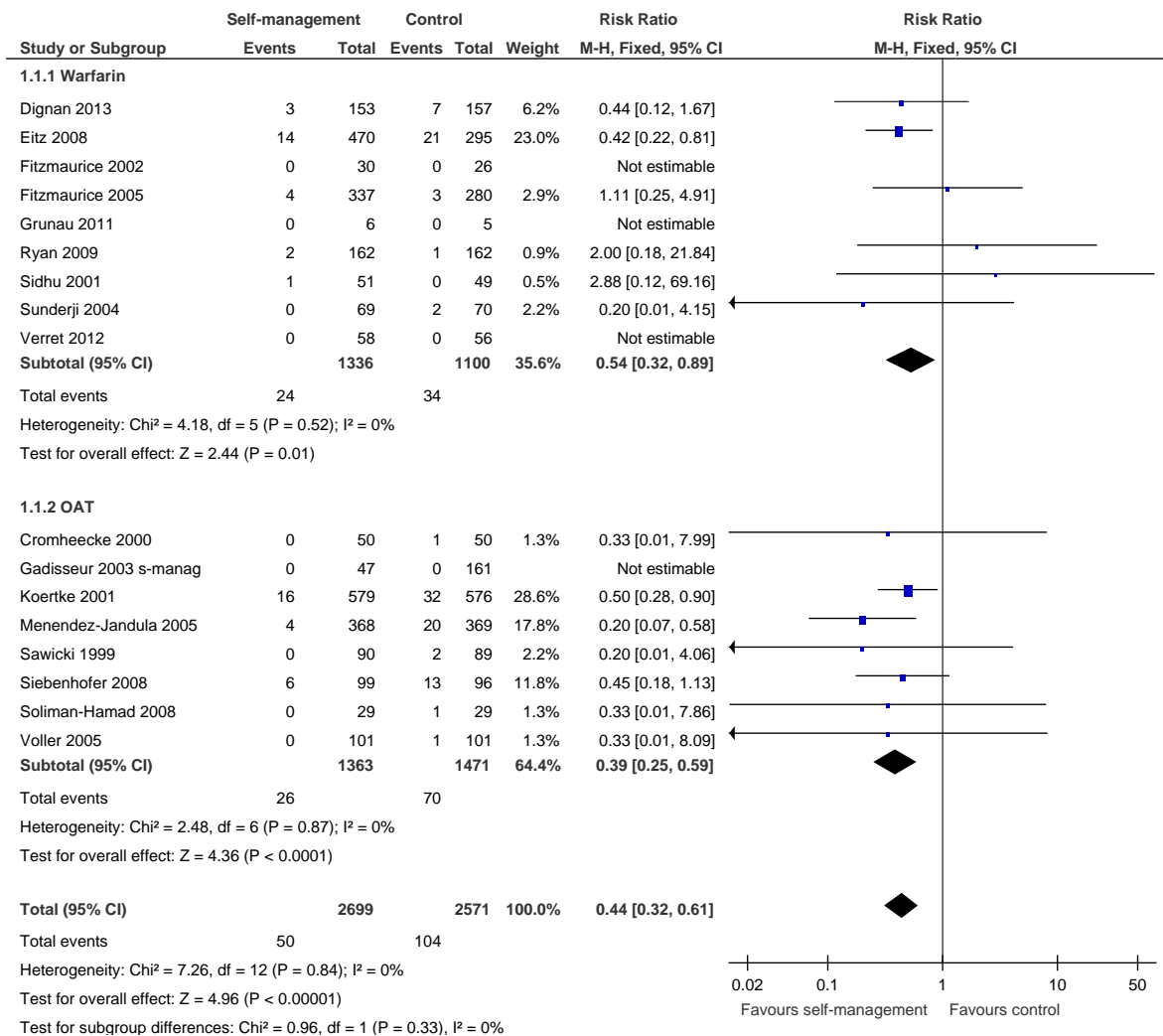


Slika 17: Drevesni diagram subanalize glede na trajanje raziskav za pojavnost tromboemboličnih dogodkov pri samovodenju v primerjavi s standardnim zdravljenjem

5.5.2 Vrsta antagonistov vitamina K

5.5.2.1 Subanaliza pojavnosti tromboemboličnih dogodkov glede na vrsto AVK pri samovodenju

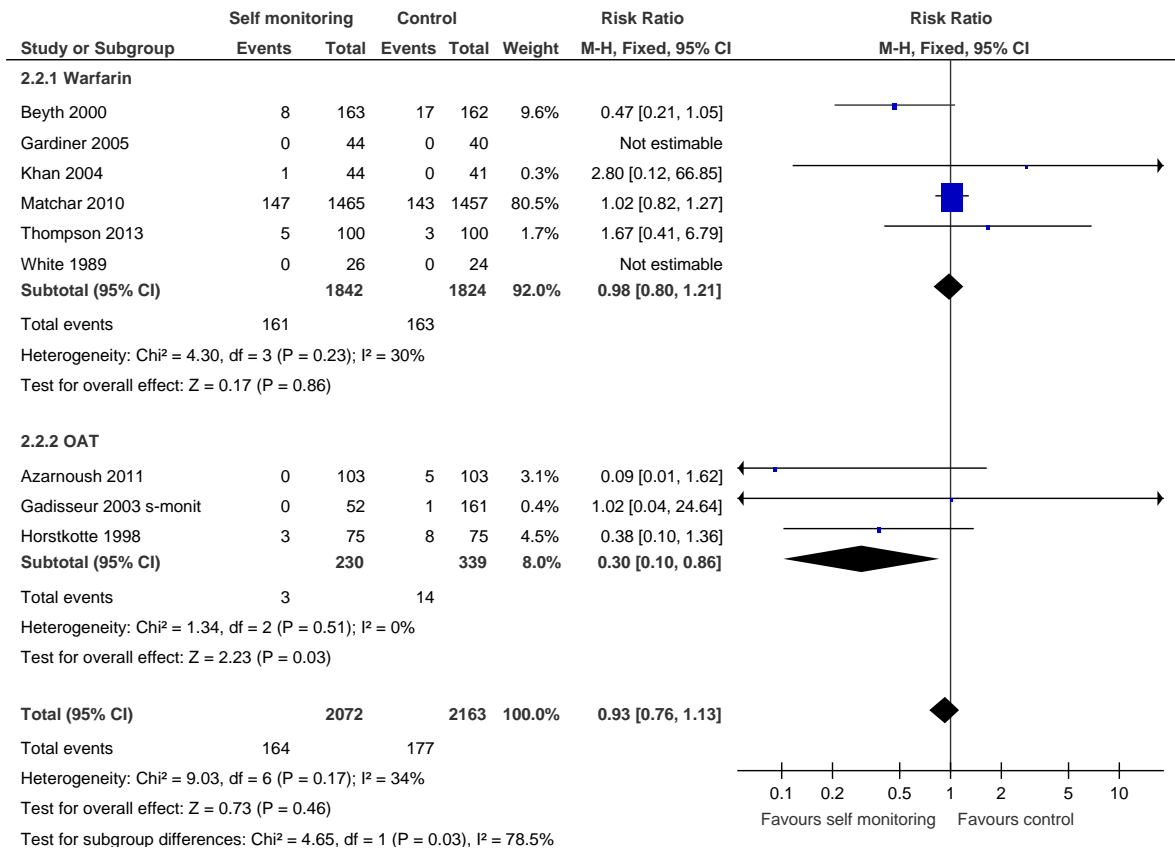
Pri samovodenju smo pri analizi glede na vrsto AVK opazili, da se je pri ostalih AVK, zmanjšala pojavnost tromboemboličnih dogodkov za 61 % v primerjavi s standardnim vodenjem (slika 18). Razmerje relativnega tveganja je 0,39 (95 % CI, 0,25 – 0,59, p = 0,0001). Pri varfarinu pa se je tudi zmanjšala pojavnost tromboemboličnih dogodkov, za 46 % (95 % CI, 0,32 – 0,89, p = 0,01). Če primerjamo vrste AVK, so ostali AVK malo bolj učinkoviti (15 %) pri zmanjšanju pojavnosti tromboemboličnih dogodkov.



Slika 18: Drevesni diagram subanalize glede na vrsto AVK za pojavnost tromboemboličnih dogodkov pri samovodenju v primerjavi s standardnim zdravljenjem

5.5.2.2 Subanaliza pojavnosti velikih krvavitev glede na vrsto AVK pri samokontroli

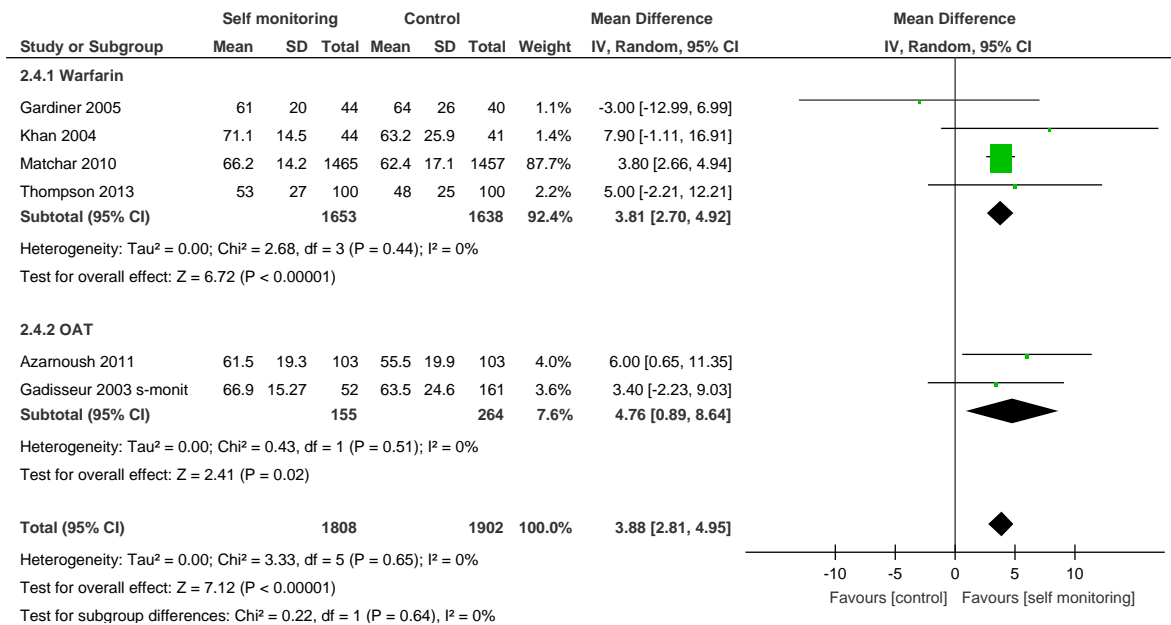
Pri ostalih AVK je opaziti, da se je za 70 % zmanjšala pojavnost velikih krvavitev pri samokontroli v primerjavi s standardnim vodenjem (slika 19). Razmerje relativnega tveganja je 0,30 (95 % CI, 0,10 – 0,86, p = 0,03).



Slika 19: Drevesni diagram subanalize glede na vrsto AVK za pojavnost krvavitev pri samokontroli v primerjavi s standardnim zdravljenjem

5.5.2.3 Subanaliza časa v terapevtskem območju glede na vrsto AVK pri samokontroli

Pri ostalih AVK je v primerjavi s standardnim vodenjem opaziti, da se je v skupini samokontrole delež časa v terapevtskem območju povečal (slika 20). Povprečna razlika je 4,76 (95 % CI, 0,89 – 8,64, p = 0,02). Povečal se je tudi delež časa v terapevtskem območju pri varfarinu, kjer je povprečna razlika 3,81 (95 % CI, 2,70 – 4,92, p < 0,00001).

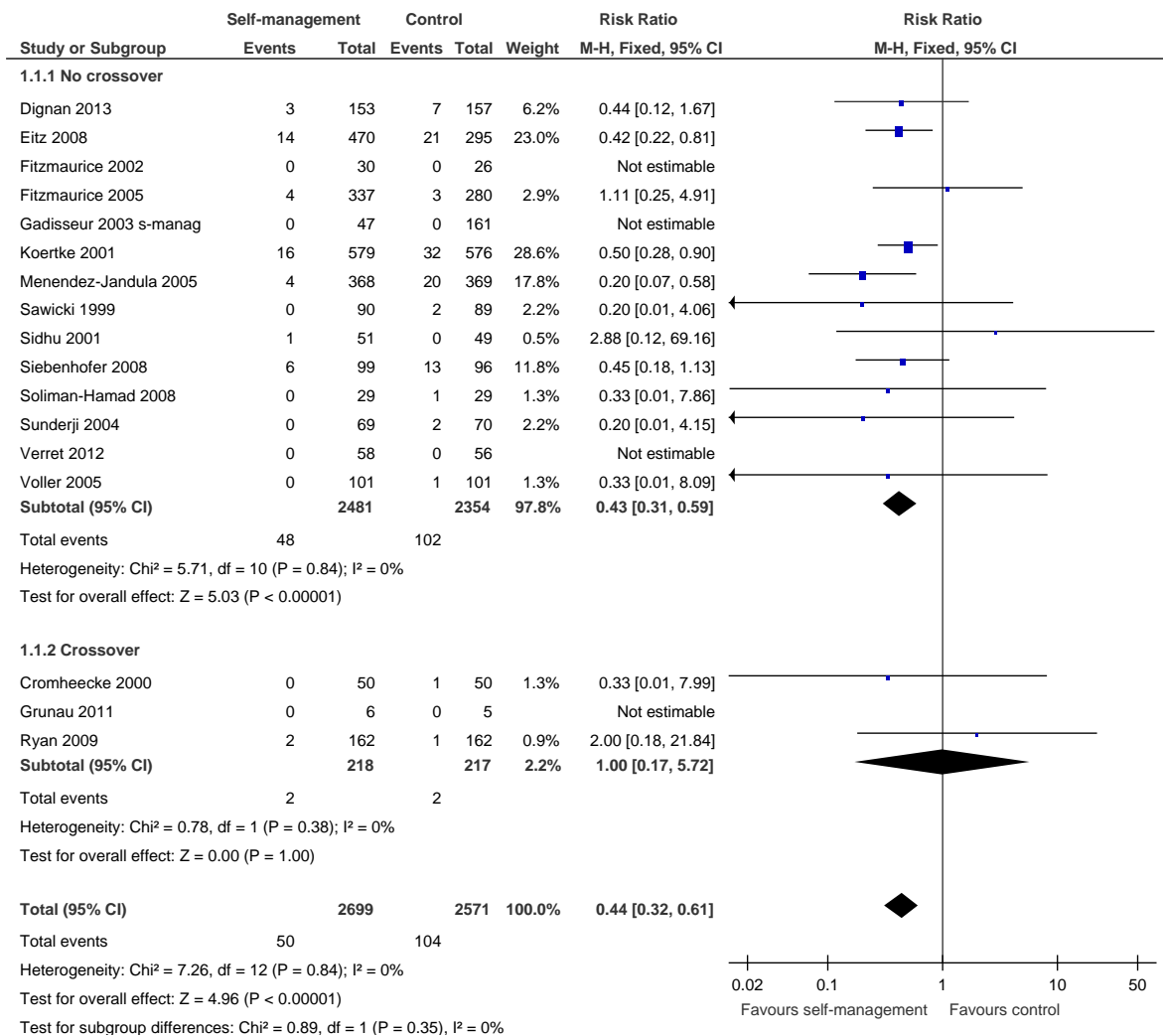


Slika 20: Drevesni diagram subanalize glede na vrsto AVK za čas v terapevtskem območju pri samokontroli v primerjavi s standardnim zdravljenjem

5.5.3 Navzkrižne raziskave

5.5.3.1 Subanaliza pojavnosti tromboemboličnih dogodkov glede na vrsto raziskav pri samovodenju

Pri raziskavah, ki niso navzkrižne se je zmanjšala pojavnost tromboemboličnih dogodkov za 57 % (slika 21). Razmerje relativnega tveganja je 0,43 (95 % CI, 0,31 – 0,59, $p < 0,00001$). Navzkrižne raziskave pa kažejo, da ni razlike med samovodenjem in standardnim vodenjem pri pojavnosti tromboemboličnih dogodkov, razmerje relativnega tveganja je 1,00 (95 % CI, 0,17 – 5,72, $p = 1,00$), rezultat ni statistično značilen.



Slika 21: Drevesni diagram subanalize glede na vrsto raziskav za pojavnost tromboemboličnih dogodkov pri samovodenju v primerjavi s standardnim zdravljenjem

5.5.4 Povzetek subanaliz

V spodnjih preglednicah so predstavljeni vsi rezultati subanaliz glede na trajanje raziskav, vrsto uporabljenih antagonistov vitamina K ter na vrsto raziskav. Preglednica VI ima prikazane rezultate za samovodenje, preglednica VII pa za samokontrolo. Poudarjeni deli so tisti, pri katerih so rezultati statistično značilni.

Preglednica VI: Rezultati subanalize pri samovodenju.

IZIDI	SUBANALIZA METAANALIZE						
	TRAJANJE RAZISKAV (meseči)		VRSTA AVK		VRSTA RAZISKAV		
	≤ 6	> 6	Varfarin	Ostali AVK	Navzkrižne	Ostale	
1	RR	0,54	0,43	0,54	0,39	1	0,43
	95 % CI	0,15 – 1,95	0,31 – 0,61	0,32 – 0,89	0,25 – 0,59	0,17 – 5,72	0,31 – 0,59
	p	0,35	< 0,00001	0,01	0,0001	1,00	< 0,00001
	N	8	9	9	8	3	14
2	RR	1,8	0,99	0,91	1,1	0,33	1,05
	95 % CI	0,61 – 5,30	0,73 – 1,36	0,52 – 1,60	0,77 – 1,56	0,01 – 8,12	0,78 – 1,42
	p	0,29	0,96	0,74	0,61	0,50	0,74
	N	8	8	8	8	2	13
3	RR	0,56	0,65	0,55	0,65	x	0,64
	95 % CI	0,08 – 4,08	0,45 – 0,94	0,17 – 1,77	0,45 – 0,96	x	0,45 – 0,93
	p	0,57	0,02	0,32	0,03	x	0,02
	N	6	9	9	6	2	13
4	MD (%)	7,15	3,62	5,88	4,91	15,4	3,88
	95 % CI	-0,04 – 14,34	-1,67 – 8,91	-2,64 – 14,40	-0,85 – 10,7	13,57 – 17,23	0,21 – 7,55
	p	0,05	0,18	0,18	0,09	< 0,00001	0,04
	N	5	4	5	4	1	8
5	RR	1,12	1,18	1,19	1,17	1	1,18
	95 % CI	1,08 – 1,16	1,17 – 1,20	1,17 – 1,21	1,16 – 1,19	0,84 – 1,19	1,17 – 1,19
	p	0,00001	0,00001	0,00001	0,00001	0,98	< 0,00001
	N	4	8	6	6	1	11
6	RR	1,1	1,18	1,16	1,17	1,1	1,17
	95 % CI	0,97 – 1,24	1,12 – 1,23	1,08 – 1,25	1,11 – 1,24	0,80 – 1,49	1,12 – 1,22
	p	0,13	< 0,00001	0,0001	< 0,00001	0,56	0,00001
	N	6	8	6	8	2	12

1 – Tromboembolični dogodki, 2 – Velike krvavitve, 3 – Umrljivost, 4 – Čas v terapevtskem območju, 5 – Število INR meritev v terapevtskem območju, 6 – Število ljudi v terapevtskem območju, RR - razmerje relativnega tveganja, MD - povprečna razlika, N - število vseh vključenih raziskav, x - ni mogoče oceniti

Pri samokontroli ni bilo nobene navzkrižne raziskave, zato tudi ni narejena subanaliza glede na vrsto raziskav. V preglednici VIII lahko vidimo le subanalizo glede na trajanje raziskav in glede na vrsto AVK.

Preglednica VII: Rezultati subanalize pri samokontroli.

IZIDI		SUBANALIZA METAANALIZE			
		TRAJANJE RAZISKAV (meseci)		VRSTA AVK	
		≤ 6	> 6	Varfarin	Ostali AVK
1	RR	0,7	0,97	0,95	0,27
	95 % CI	0,38 – 1,27	0,74 – 1,28	0,74 – 1,22	0,05 – 1,64
	p	0,24	0,85	0,69	0,16
	N	6	3	6	3
2	RR	0,71	0,96	0,98	0,3
	95 % CI	0,38 – 1,35	0,77 – 1,18	0,80 – 1,21	0,10 – 0,86
	p	0,3	0,68	0,86	0,03
	N	6	3	6	3
3	RR	0,84	0,96	0,95	x
	95 % CI	0,50 – 1,42	0,78 – 1,19	0,78 – 1,15	x
	p	0,51	0,73	0,57	x
	N	5	3	6	2
4	MD (%)	3,7	3,9	3,81	4,76
	95 % CI	0,00 - 7,40	2,78 - 5,01	2,70 - 4,92	0,89 - 8,64
	p	0,05	< 0,00001	< 0,00001	0,02
	N	4	2	4	2
5	RR	1,33	1,94	1,46	1,52
	95 % CI	1,28 – 1,38	1,79 – 2,10	1,39 – 1,54	1,44 – 1,60
	p	< 0,00001	< 0,00001	0,00001	< 0,00001
	N	4	1	3	2
6	RR	1,27	1,88	1,4	1,33
	95 % CI	0,99 – 1,64	1,15 – 3,08	1,09 – 1,79	0,69 – 2,54
	p	0,06	0,01	0,009	0,39
	N	4	1	3	2

1 – Tromboembolični dogodki, 2 – Velike krvavitve, 3 – Umrljivost, 4 – Čas v terapevtskem območju, 5 – Število INR meritev v terapevtskem območju, 6 – Število ljudi v terapevtskem območju, RR - razmerje relativnega tveganja, MD - povprečna razlika, N - število vseh vključenih raziskav, x - ni mogoče oceniti

6. RAZPRAVA

Našli smo 8 metaanaliz (21, 29–34, 66) opravljenih na tem področju, vse so bile zajete znotraj postavljenih iskalnih profilov. Med temi raziskavami je tudi zajeta Cochranova metaanaliza s katero smo združili rezultate.

6.1 SISTEMATIČNI PREGLED RAZISKAV

Pri sistematičnem pregledu je pomembno, da zajamemo vse bistvene raziskave, le tako lahko izvedemo kvalitetno metaanalizo. Pri primerjavi vključenih raziskav z ostalimi metaanalizami, ni bilo večjih razlik, zato menimo, da je bil pregled literature uspešen. Le 2 raziskavi (67, 68), ki pa sta bili objavljeni pred letom 2007 sta omenjeni v 2 metaanalizah (32, 34), mi pa jih nismo zajeli s svojim iskalnim profilom in jih tudi nismo upoštevali. Razlog za to je, da raziskava Shiach, 2002 (67) primerja učinkovitost aparata za merjenje INR z laboratorijskim merjenjem v ambulantah, kar pa mi nismo raziskovali. Pri raziskavi Claes, 2005 (68) pa so raziskovali kvaliteto aparata CoaguChek® XS ter program za prilagajanje sheme Dawn AC®, kar pa tudi ni del naših vključitvenih kriterijev. Ena od raziskav pa ni bila objavljena (Kaatz, unpublished) in je nismo upoštevali.

Vse raziskave primerjajo samovodenje ali samokontrolo s standardnim vodenjem v antikoagulacijskih ambulantah. Nekatere raziskave niso bile jasno ovrednotene kot samovodenje ali samokontrola (49, 52, 63), zato smo jih ovrednotili po temeljitom pregledu. Pri raziskavi Grunau, 2011 (49) smo se odločili, da gre tu za samovodenje, ker so si pacienti sami prilagodili shemo, INR pa je bil izmerjen v laboratoriju. Kljub temu, da si pacienti niso sami izmerili INR, smo se odločili, da je ta način bolj podoben samovodenju. Drugačna oblika samovodenja pa je bila zaznana pri raziskavi Ryan, 2009 (52), kjer so imeli internetni sistem za vodenje antikoagulacijskega zdravljenja. Pri raziskavi Matchar, 2010 (63) je bilo zdravljenje tako, da so si pacienti izmerili INR, ter vnesli rezultate v internetni sistem. Če so bili znotraj tarčnega INR območja so bila navodila taka, da nadaljujejo s shemo, če pa so bili izven območja, so morali kontaktirati osebje v ambulanti za nadaljnja navodila. Zato smo se odločili, da gre tu za samokontrolo, saj si pacienti niso sami prilagajali sheme. Na enak način so jih tudi razdelili v metaanalizi Bloomfield, 2011 (29).

Odločili smo se, da bomo razdelili vse izbrane raziskave glede na to ali gre za samovodenje ali za samokontrolo, da bi lahko ovrednotili učinek obeh načinov zdravljenja. Pri ostalih metaanalizah pa so avtorji raziskave različno razdelili, pri raziskavi Bloomfield, 2011 (29), so bile razdeljene le glede na trajanje (dolgotrajne ali kratkotrajne), pri Christensen, 2007 (30) pa so jih razdelili glede na kakovost, tiste ki so zelo kakovostne in tiste ki so bile manj. Kot zelo kakovostni raziskavi so določili dve in sicer Fitzmaurice, 2005 (47) ter Menendez-Jandula, 2005 (51). Presodili so, da so raziskave Cromheecke, 2000 (43), Fitzmaurice, 2002 (46), Gadisseur, 2003 (48), Koertke, 2001 (50), Sawicki, 1999 (53), Sidhu, 2001 (54), Sunderji, 2004 (56) ter Voller, 2005 (58) manj kakovostne. Za presojo kakovosti so uporabili dva kriterija, prikritje razporeditve in uporaba ITT analize.

6.2 METAANALIZA

Iz rezultatov smo razbrali, da je za manjšo pojavnost tromboemboličnih dogodkov ter umrljivosti bolj učinkovito samovodenje v primerjavi s standardno antikoagulacijsko terapijo. Pri pojavnosti velikih krvavitev pa ni razlike med samovodenjem oziroma samokontrolo ter standardnim vodenjem. Za čas v INR tarčnem območju je razvidno, da sta samovodenje in samokontrola bolj učinkoviti, saj je bilo več pacientov večji delež časa v tarčnem območju pri obeh intervencijah. Podobno je tudi pri meritvah v INR območju ter številu ljudi v tarčnem INR območju, kjer sta se tako samovodenje kot samokontrola izkazali za učinkoviti.

Pri subanalizah je opaziti, da so pri krajših raziskavah (manj ali enako 6 mesecev) rezultati bolj v prid samokontroli pri nekaterih izidih (tromboembolični dogodki, velike krvavitve in umrljivost) po 6 mesecih, pa temu ni več tako, vendar pa te vrednosti niso statistično značilne. Razlog za boljše rezultate v krajših raziskavah bi lahko bil, da pacienti niso več tako zavzeti za zdravljenje kot so bili na začetku.

Zmanjšano pojavnost tromboemboličnih dogodkov ter umrljivosti navajajo avtorji vseh metaanaliz. Pri vseh so poročali, da ni bilo razlik pri pojavnosti velikih krvavitev v primerjavi samovodenja oziroma samokontrole s standardno terapijo.

Pri metaanalizi Wells, 2007 (32), so poročali o zmanjšanem tveganju za tromboembolične dogodke ter manjšem številu smrti, glede pojavnosti velikih krvavitev pa ni bilo razlik. Tu

so upoštevali tudi 2 raziskavi (67, 68), ki jih mi nismo, ker niso ustrezale vključitvenim kriterijem, ki smo jih postavili.

V primerjavi z metaanalizo Heneghan, 2012 (31), smo dobili podobne rezultate, zmanjšano pojavnost tromboemboličnih dogodkov, ne pa tudi velikih krvavitev. Dokazali so, da se je pri pacientih mlajših od 55 let drastično zmanjšalo tveganje za tromboembolične dogodke ter pri pacientih z umetno srčno zaklopko. Pri pacientih starejših od 85 let pa ni bilo večjih razlik pri vseh izidih.

Čas v INR območju kot izid ni podan pri večini metaanaliz, le pri eni je omenjen ta izid in sicer Christensen, 2007 (30). Tu navajajo da se je povečal delež časa v terapevtskem območju v kontrolni skupini, kar smo tudi mi dokazali. Različne raziskave podajajo ta izid na različne načine, zato je tu bilo potrebno rezultate poenotiti ter določene izide preračunati, to je lahko tudi razlog da je prišlo do heterogenosti in da je ta izid omenjen le v eni od metaanaliz.

Da sta samovodenje kot samokontrola učinkoviti izbiri za pacienta smo dokazali z rezultati, ki kažejo, da se zmanjša pojavnost tromboemboličnih dogodkov ter umrljivosti. Glede velikih krvavitev lahko sklepamo, da ni prišlo do večjih razlik, ker je krvavitve veliko lažje opaziti samim pacientom in zato lahko hitreje ukrepajo. Pri metaanalizi Connock, 2007 (66) navajajo, da je tako zdravljenje enako varno in kakovostno kot zdravljenje v specializiranih antikoagulacijskih ambulantah.

Moramo pa se zavedati, da taka oblika zdravljenja ni primerna za vse paciente, torej obstajajo omejitve glede tega. Vsi pacienti morajo biti dovolj samozavestni in zavzeti za zdravljenje, imeti dober vid, motorične sposobnosti in ustrezno izobrazbo glede zdravljenja z antikoagulanti. V metaanalizi Garcia-Alamino, 2010 (21) omenjajo, da so bili glavni razlogi za izpad pacientov težave z uporabo aparata, fizična nezmožnost uporabe aparata, ne udeležitev izobraževanj in neuspešen zaključek izobraževanja.

Pomemben vidik takega zdravljenja je tudi pacientova kakovost življenja, ki se lahko zelo spremeni. V nekaterih primerih je lahko zdravljenje dolgotrajno ali pa doživljenjsko in zbolijo lahko tudi mlajši ljudje, zato bi samovodenje ali samokontrola lahko bistveno vplivala na življenje teh ljudi v smislu lažjega potovanja v tujino, manj izostankov iz šole ali dela zaradi rednih pregledov, lažje zdravljenje za ljudi, ki se težje gibajo oziroma jim predstavlja obisk AK ambulant težavo zaradi oddaljenosti (66). Zaradi ozkega

terapevtskega okna AVK ter zapletov AKZ bi bolj pogosto merjenje INR dalo pacientom občutek varnosti ter manj stresno zdravljenje. V metaanalizi Xu Z, 2012 (33), so avtorji prišli do zaključka, da bolj pogosto merjenje prinese tudi boljšo urejenost zdravljenja, pogostost merjenja pa bi z aparatom bila bolj preprosta kot obiskovanje AK ambulant. Pacientom je naročeno, da se že pri manjših krvavitvah predčasno oglasijo v AK ambulanti, tu pa bi si lahko nemudoma izmerili INR ter takoj ustrezno ukrepali, če bi bilo potrebno. Nekatere raziskave omenjajo tudi kakovost življenja, ki so jo raziskovali z ustreznimi vprašalniki, pri metaanalizi Health Quality Ontario, 2009 (34) pa so poročali, da so bili rezultati glede tega v prid samovodenju oziroma samokontroli.

6.3 OMEJITVE RAZISKAV

Največja omejitev je ta, da je standardno antikoagulacijsko vodenje različno definirano v vsaki državi in zato tudi različno v posameznih vključenih raziskavah. V metaanalizi Garcia-Alamino, 2010 (21) so standardno vodenje definirali kot vodenje zdravljenja v splošni ambulanti z osebnim zdravnikom, vodenje v specializiranih ambulantah ter v antikoagulacijskih klinikah kjer so vodenje pacienta opravljale za to ustrezno izobražene medicinske sestre ali pa farmacevti. V ostalih metaanalizah je bil pojem standardno antikoagulacijsko vodenje tudi širok, vanj so zajeli vse že naštete oblike vodenja. Med temi različnimi oblikami standardnega vodenja lahko pride do razlik, pacienti so lahko naročeni na ponovni pregled prej oziroma so bolj pogosto obravnavani kot pri kakšni drugi obliki standardnega vodenja, kar pa lahko zelo vpliva na urejenost posameznika. Nismo posebej vrednotili za posamezno raziskavo za kakšno vrsto standardnega vodenja gre ampak smo vse združili, zavedati pa se moramo, da ne gre za enako vrsto povsod. Najpogosteje so v raziskavah standardno vodenje opravljali splošni zdravniki ter specialistične antikoagulacijske ambulante.

Neenotni napotki glede zdravljenja znajo tudi biti pomanjkljivost. Pri samovodenju pacienti dobijo navodila kako si morajo prilagoditi shemo, tu so lahko razlike med načini odmerjanja doze oziroma prilagajanje sheme. Lahko gre za različne algoritme ali internetne sisteme, ki ne dajo enotnih napotkov.

Pomanjkljivost metaanalize je, da nismo vključili raziskave, ki ni bila objavljena, možno je tudi, da smo izpustili kakšno, a v primerjavi z ostalimi metaanalizami tega nismo zasledili.

Sistematični pregled bi lahko izboljšali z vključitvijo dodatnih raziskovalcev, da bi zmanjšali verjetnost nenamernih in napačnih odločitev. Vključili smo tudi navzkrižne raziskave, ki lahko vplivajo na končni rezultat, zato smo naredili tudi subanalizo, ki pa ni pokazala bistvenih razlik v rezultatih, le pri rezultatih glede tromboemboličnih dogodkov je opaziti razlike med navzkrižnimi in ostalimi raziskavami.

Čas v terapevtskem območju smo računali na več načinov ter tudi SD, zato je možno da je to vplivalo na končni rezultat. Rezultate je treba poenotiti, vsi pa niso podajali enakih rezultatov, zato je najbrž prišlo tudi do heterogenosti pri tem izidu.

Zasledili smo da je ena od raziskav bila predčasno prekinjena, zaradi premajhnega števila primerov (58), ena pa je imela le 11 pacientov vključenih, kar je malo glede na ostale raziskave (49).

Pri določitvi pristranskosti veliko raziskav ni imelo natančnih podatkov, zato je bilo dosti neopredeljenih tveganj. Pri nekaterih metaanalizah so raziskovalci kontaktirali avtorje posameznih raziskav, da bi pridobili te informacije, toda mi tega nismo naredili. Ugotovili smo, da je pomanjkljivost ta, da je bilo več raziskav sponzoriranih, kar lahko vpliva na končni rezultat raziskave oziroma so lahko predstavljeni le rezultati ki pričajo v prid sponzorjem, ki proizvajajo aparate za merjenje INR.

7. SKLEPI

Namen raziskovalne naloge je bil sistematično pregledati literaturo, ki primerja samovodenje ali samokontrolo s standardnim vodenjem ter podati rezultate učinkovitosti zdravljenja z metaanalizo. Naše ugotovitve so naslednje:

- Samovodenje zmanjša pojavnost tromboemboličnih dogodkov.
- Samovodenje in samokontrola nista zmanjšali pojavnosti velikih krvavitev.
- Samovodenje zmanjša pojavnost umrljivosti.
- Samovodenje in samokontrola povečata delež časa v terapevtskem območju.
- Samovodenje in samokontrola povečata število INR meritev v terapevtskem območju.
- Samovodenje in samokontrola povečata število ljudi v terapevtskem območju.

Glede na rezultate, ki smo jih dobili, se nam zdi smiselno zdravljenje v obliki samokontrole ali samovodenja.

8. LITERATURA

1. Kaj je AK zdravljenje. Najdeno 24. avgusta 2015 na spletnem naslovu http://www.trombo.net/index.php?option=com_content&task=blogcategory&id=22&Itemid=73.
2. Jošt M, Oblak E, Nanut A. Osnove antikoagulantnega zdravljenja. Antikoagulantna terapija: klinična farmacija. Zbornik prispevkov Golniški simpozij 2011; 2011 sep 20; Golnik: Bolnišnica Golnik, Klinični oddelek za pljučne bolezni in alergijo, 2011: 8-22.
3. Barra S, Fynn S. Untreated atrial fibrillation in the United Kingdom: Understanding the barriers and treatment options. *J Saudi Heart Assoc.* 2015 Jan; 27 (1): 31–43.
4. Štalc M. Antikoagulacijsko zdravljenje. Fras Z, Poredoš P, eds. Zbornik prispevkov 49. Tavčarjevi dnevi. Nov 9-10; Portorož. Ljubljana: Medicinska fakulteta, Katedra za interno medicino; 2007: 103-111.
5. Toplišek J, Mavri A, Vene N. Piročnik za obravnavo bolnika v antikoagulacijski ambulanti / Janez Toplišek, Alenka Mavri, Nina Vene ; [izdajatelj] Interni oddelek SB Novo mesto v sodelovanju s Sekcijo za antikoagulacijsko zdravljenje in preprečevanje tromboemboličnih bolezni pri Združenju za žilne bolezni, Slovensko zdravniško društvo Ljubljana : Pfizer, podružnica za svetovanje s področja farmacevtske dejavnosti, 2007.
6. Mavri A. Edukacija bolnikov pred uvedbo zdravila Marevan (tudi Sintrom). Najdeno 24. avgusta 2015 na spletnem naslovu http://www.trombo.net/docs/EDUKACIJA_Marevan.pdf.
7. Estridge HB, Reynolds PA, Walters NJ. *Basic Medical Laboratory Techniques*, 4 th Edition. Walters, Albany, New York, 2000: 252.
8. Ridley J. *Essentials of Clinical Laboratory Science*. Delmar, New York, 2011:361.
9. Vene N. Antikoagulacijsko zdravljenje pri bolnikih z atrijsko fibrilacijo. Zbornik prispevkov Koagulacija za vsak dan. Jan 27; Maribor, Hotel Habakuk: UKC Maribor, Klinika za interno medicino, Oddelek za kardiologijo in angiologijo, Center za transfuzijo; 2012: 35-44.
10. Granda S, Krajnc I. Zdravljenje globoke venske tromboze in pljučne embolije. Zbornik prispevkov Koagulacija za vsak dan. Jan 27; Maribor, Hotel Habakuk: UKC Maribor, Klinika za interno medicino, Oddelek za kardiologijo in angiologijo, Center za transfuzijo; 2012: 59-74.
11. Nimmo MC, Carter JC. The antiphospholipid antibody syndrome. A riddle wrapped in a mystery inside an enigma. *Clin. Applied Immunol. Rev.* 2003; 4: 125-140.
12. Katerim bolnikom predpišemo antikoagulacijsko zdravljenje. Najdeno 27. avgusta 2015 na spletnem naslovu http://www.trombo.net/index.php?option=com_content&task=blogcategory&id=23&Itemid=74.
13. Berger AS, Dunn AS, Kelley AS. A Standardized Bleeding Risk Score Aligns Anticoagulation Choices with Current Evidence. *Crit Pathw Cardiol.* 2014; 13: 109-113.
14. Zhu WG, Xiong QM, Hong K. Meta-analysis of CHADS2 versus CHA2DS2-VASc for predicting stroke and thromboembolism in atrial fibrillation patients independent of anticoagulation. *Tex Heart Inst J* 2015; 42 (1): 6-15.
15. Lu CM. Antithrombotics, Thrombolytics, Antiplatelets, and Coagulants. Foye's

- Principles of Medicinal Chemistry, seventh edition, Lemke LT, Williams AD, Roche FV, Zito SW. Lippincott Williams & Wilkins, a Wolters Kluwer business, Philadelphia, 2013: 841-876.
16. Locatelli I. Načrtovanje režimov odmerjanja varfarina, risperidona in haloperidola z metodami klinične farmakokinetike = Clinical pharmacokinetics of warfarin, risperidone, and haloperidole : implications for dosing regimen design : doktorska disertacija / Igor Locatelli. Ljubljana, 2008.
 17. Šuput D. Tromboza in hemoragična diateza. Temelji patološke fiziologije, 2. izdaja. UL MF Inštitut za patološko fiziologijo, Ljubljana, 2011: 147-161.
 18. Povzetek glavnih značilnosti zdravila, Marevan. Najdeno 27. avgusta 2015 na spletnem naslovu [http://www.cbz.si/cbz/bazazdr2.nsf/o/0732BEF04DB404E1C12579C2003F6886/\\$File/s-012427.pdf](http://www.cbz.si/cbz/bazazdr2.nsf/o/0732BEF04DB404E1C12579C2003F6886/$File/s-012427.pdf).
 19. Mavri A, Tratar G. Kakovost vodenja antikoagulacijskega zdravljenja v Sloveniji. *ISIS*, 2007, 16; (10): 56-59.
 20. Verhoef TI, Redekop WK, van Schie RM, Bayat S, Daly AK, Geitona M, Haschke-Becher E, Hughes DA, Kamali F, Levin LÅ, Manolopoulos VG, Pirmohamed M, Siebert U, Stingl JC, Wadelius M, de Boer A, Maitland-van der Zee AH; EU-PACT group. Cost-effectiveness of pharmacogenetics in anticoagulation: international differences in healthcare systems and costs. *Pharmacogenomics*. 2012 Sep; 13 (12): 1405-17.
 21. Garcia-Alamino JM, Ward AM, Alonso-Coello P, Perera R, Bankhead C, Fitzmaurice D, Heneghan CJ. Self-monitoring and self-management of oral anticoagulation. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010 Apr 14; (4).
 22. Aparat Coaguček. Najdeno 18. novembra 2015 na spletnem naslovu <https://usdiagnostics.roche.com/en/instrument/coaguček-xs-system.html>.
 23. Ščuka L. Pomeni metaanalize v medicini. *Zdrav vestn*. 2005; 74: 39-48.
 24. Deeks JJ, Higgins JPT, Altman DG (editors). Chapter 9: Analysing data and undertaking meta-analyses. In: Higgins JPT, Green S (editors). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*. Version 5.0.1 [updated September 2008]. The Cochrane Collaboration, 2008. Available from www.cochrane-handbook.org.
 25. Ried K. Interpreting and understanding meta-analysis graphs. *Aust Fam Physician*, 2006; 35 (8): 635-638.
 26. Riley R. D., Higgins J. P. T., Deeks J. J., Interpretation of random effects meta-analyses, *The bmj*, 2011; 342.
 27. Siebenhofer A, Jeitler K, Horvath K, Habacher W, Schmidt L, Semlitsch T. Self-management of oral anticoagulation. *Dtsch Arztebl Int*. 2014 Feb 7; 111 (6): 83-91.
 28. Cumberworth A, Mabvuure NT, Hallam MJ, Hindocha S. Is home monitoring of international normalised ratio safer than clinic-based monitoring? *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2013 Feb; 16 (2): 198-201.
 29. Bloomfield HE, Krause A, Greer N, Taylor BC, MacDonald R, Rutks I, Reddy P, Wilt TJ. Meta-analysis: effect of patient self-testing and self-management of long-term anticoagulation on major clinical outcomes. *Ann Intern Med*. 2011 Apr 5; 154 (7): 472-82.
 30. Christensen TD, Johnsen SP, Hjortdal VE, Hasenkam JM. Self-management of oral anticoagulant therapy: a systematic review and meta-analysis. *Int J Cardiol*. 2007 May 16; 118 (1): 54-61.
 31. Heneghan C., Ward A., Perera R.; Self-Monitoring Trialist Collaboration, Bankhead C, Fuller A, Stevens R, Bradford K, Tyndel S, Alonso-Coello P, Ansell J, Beyth

- R, Bernardo A, Christensen TD, Cromheecke ME, Edson RG, Fitzmaurice D, Gadisseur AP, Garcia-Alamino JM, Gardiner C, Hasenkam JM, Jacobson A, Kaatz S, Kamali F, Khan TI, Knight E, Körtke H, Levi M, Matchar D, Menéndez-Jándula B, Rakovac I, Schaefer C, Siebenhofer A, Souto JC, Sunderji R, Gin K, Shalansky K, Völler H, Wagner O, Zittermann A. Self-monitoring of oral anticoagulation: systematic review and meta-analysis of individual patient data. *Lancet*. 2012 Jan 28; 379 (9813): 322-34.
32. Wells PS, Brown A, Jaffey J, McGahan L, Poon MC, Cimon K. Safety and effectiveness of point-of-care monitoring devices in patients on oral anticoagulant therapy: a meta-analysis. *Open Med*. 2007; 1 (3): e131-46.
 33. Xu Z, Wang Z, Ou J, Xu Y, Yang S, Zhang X. Two monitoring methods of oral anticoagulant therapy in patients with mechanical heart valve prosthesis: a meta-analysis. *J Thromb Thrombolysis*. 2012 Jan; 33 (1): 38-47.
 34. 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 (12): 1-114.
 35. Higgins JPT, Altman DG, Sterne JAC (editors). Chapter 8: Assessing risk of bias in included studies. In: Higgins JPT, Green S (editors). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.1.0 (updated March 2011)*. The Cochrane Collaboration, 2011. Available from www.cochrane-handbook.org.
 36. Higgins JP, Altman DG, Gøtzsche PC, Jüni P, Moher D, Oxman AD, Savovic J, Schulz KF, Weeks L, Sterne JA; The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias in randomised trials. *Cochrane Bias Methods Group; Cochrane Statistical Methods Group. BMJ*. 2011 Oct 18; 343.
 37. Christensen TD, Maegaard M, Sørensen HT, Hjortdal VE, Hasenkam JM. Self-management versus conventional management of oral anticoagulant therapy: A randomized, controlled trial. *Eur J Intern Med*. 2006 Jul; 17 (4): 260-6.
 38. Siebenhofer A, Rakovac I, Kleespies C, Piso B, Didjurgeit U. Self-management of oral anticoagulation in the elderly: rationale, design, baselines and oral anticoagulation control after one year of follow-up. A randomized controlled trial. *Thromb Haemost*. 2007 Mar; 97 (3): 408-16.
 39. Siebenhofer A, Rakovac I, Kleespies C, Piso B, Didjurgeit U; SPOG 60+ Study Group. Self-management of oral anticoagulation reduces major outcomes in the elderly. A randomized controlled trial. *Thromb Haemost*. 2008; 100 (6): 1089-98.
 40. Christensen TD, Maegaard M, Sørensen HT, Hjortdal VE, Hasenkam JM. Self- versus conventional management of oral anticoagulant therapy: effects on INR variability and coumarin dose in a randomized controlled trial. *Am J Cardiovasc Drugs*. 2007; 7 (3): 191-7.
 41. Dauphin C, Legault B, Jaffeux P, Motreff P, Azarnoush K, Joly H, Geoffroy E, Aublet-Cuvelier B, Camilleri L, Lusson JR, Cassagnes J, de Riberolles C. Comparison of INR stability between self-monitoring and standard laboratory method: preliminary results of a prospective study in 67 mechanical heart valve patients. *Arch Cardiovasc Dis*. 2008 Nov-Dec; 101 (11-12): 753-61.
 42. Azarnoush K, Camilleri L, Aublet-Cuvelier B, Geoffroy E, Dauphin C, Dubray C, De Riberolles C. Results of the first randomized French study evaluating self-testing of the International Normalized Ratio. *J Heart Valve Dis*. 2011 Sep; 20 (5): 518-25.
 43. Cromheecke ME, Levi M, Colly LP, de Mol BJ, Prins MH, Hutten BA, Mak R, Keyzers KC, Büller HR. Oral anticoagulation self-management and management by a

- specialist anticoagulation clinic: a randomised cross-over comparison. *Lancet*. 2000 Jul 8; 356 (9224): 97-102.
44. Dignan R, Keech AC, GebSKI VJ, Mann KP, Hughes CF; Warfarin SMART Investigators. Is home warfarin self-management effective? Results of the randomised Self-Management of Anticoagulation Research Trial. *Int J Cardiol*. 2013 Oct 15; 168 (6): 5378-84.
 45. Eitz T, Schenk S, Fritzsche D, Bairaktaris A, Wagner O, Koertke H, Koerfer R. International normalized ratio self-management lowers the risk of thromboembolic events after prosthetic heart valve replacement. *Ann Thorac Surg*. 2008 Mar; 85 (3): 949-54.
 46. Fitzmaurice DA, Murray ET, Gee KM, Allan TF, Hobbs FD. A randomised controlled trial of patient self management of oral anticoagulation treatment compared with primary care management. *J Clin Pathol*. 2002 Nov; 55 (11): 845-9.
 47. Fitzmaurice DA, Murray ET, McCahon D, Holder R, Raftery JP, Hussain S, Sandhar H, Hobbs FD. Self management of oral anticoagulation: randomised trial. *BMJ*. 2005 Nov 5; 331 (7524): 1057.
 48. Gadisseur AP, Breukink-Engbers WG, van der Meer FJ, van den Besselaar AM, Sturk A, Rosendaal FR. Comparison of the quality of oral anticoagulant therapy through patient self-management and management by specialized anticoagulation clinics in the Netherlands: a randomized clinical trial. *Arch Intern Med*. 2003 Nov 24; 163 (21): 2639-46.
 49. Grunau BE, Wiens MO, Harder KK. Patient self-management of warfarin therapy: pragmatic feasibility study in Canadian primary care. *Can Fam Physician*. 2011 Aug; 57 (8): e292-8.
 50. Körtke H, Minami K, Breymann T, Seifert D, Baraktaris A, Wagner O, Kleikamp G, el-Banayosy A, Mirow N, Körfer R. [INR self-management after mechanical heart valve replacement: ESCAT (Early Self-Controlled Anticoagulation Trial)]. *Z Kardiol*. 2001; 90 Suppl 6: 118-24.
 51. Menéndez-Jándula B, Souto JC, Oliver A, Montserrat I, Quintana M, Gich I, Bonfill X, Fontcuberta J. Comparing self-management of oral anticoagulant therapy with clinic management: a randomized trial. *Ann Intern Med*. 2005 Jan 4; 142 (1): 1-10.
 52. Ryan F, Byrne S, O'Shea S. Randomized controlled trial of supervised patient self-testing of warfarin therapy using an internet-based expert system. *J Thromb Haemost*. 2009; 7 (8): 1284-90.
 53. Sawicki PT. A structured teaching and self-management program for patients receiving oral anticoagulation: a randomized controlled trial. Working Group for the Study of Patient Self-Management of Oral Anticoagulation. *JAMA*. 1999 Jan 13; 281 (2): 145-50.
 54. Sidhu P, O'Kane HO. Self-managed anticoagulation: results from a two-year prospective randomized trial with heart valve patients. *Ann Thorac Surg*. 2001 Nov; 72 (5): 1523-7.
 55. Soliman Hamad MA, van Eekelen E, van Agt T, van Straten AH. Self-management program improves anticoagulation control and quality of life: a prospective randomized study. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2009 Feb; 35 (2): 265-9.
 56. Sunderji R, Gin K, Shalansky K, Carter C, Chambers K, Davies C, Schwartz L, Fung A. A randomized trial of patient self-managed versus physician-managed oral anticoagulation. *Can J Cardiol*. 2004 Sep; 20 (11): 1117-23.
 57. Verret L, Couturier J, Rozon A, Saudrais-Janecek S, St-Onge A, Nguyen A, Basmadjian A, Tremblay S, Brouillette D, de Denus S. Impact of a pharmacist-

- led warfarin self-management program on quality of life and anticoagulation control: a randomized trial. *Pharmacotherapy*. 2012 Oct; 32 (10): 871-9.
58. Völler H, Glatz J, Taborski U, Bernardo A, Dovifat C, Heidinger K. Self-management of oral anticoagulation in nonvalvular atrial fibrillation (SMAAF study). *Z Kardiol*. 2005 Mar; 94 (3): 182-6.
 59. Beyth RJ, Quinn L, Landefeld CS. A multicomponent intervention to prevent major bleeding complications in older patients receiving warfarin. A randomized, controlled trial. *Ann Intern Med*. 2000 Nov 7; 133 (9): 687-95.
 60. Gardiner C, Williams K, Mackie IJ, Machin SJ, Cohen H. Patient self-testing is a reliable and acceptable alternative to laboratory INR monitoring. *Br J Haematol*. 2005 Jan; 128 (2): 242-7.
 61. 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 Jan; 5 Suppl 1 (3): 19-24.
 62. Khan TI, Kamali F, Kesteven P, Avery P, Wynne H. The value of education and self-monitoring in the management of warfarin therapy in older patients with unstable control of anticoagulation. *Br J Haematol*. 2004 Aug; 126 (4): 557-64.
 63. Matchar DB, Jacobson A, Dolor R, Edson R, Uyeda L, Phibbs CS, Vertrees JE, Shih MC, Holodniy M, Lavori P; THINRS Executive Committee and Site Investigators. Effect of home testing of international normalized ratio on clinical events. *N Engl J Med*. 2010 Oct 21; 363 (17): 1608-20.
 64. Thompson JL, Burkhart HM, Daly RC, Dearani JA, Joyce LD, Suri RM, Schaff HV. Anticoagulation early after mechanical valve replacement: improved management with patient self-testing. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2013 Sep; 146 (3): 599-604.
 65. White RH, McCurdy SA, von Marensdorff H, Woodruff DE Jr, Leftgoff L. Home prothrombin time monitoring after the initiation of warfarin therapy. A randomized, prospective study. *Ann Intern Med*. 1989 Nov 1; 111 (9): 730-7.
 66. Connock M, Stevens C, Fry-Smith A, Jowett S, Fitzmaurice D, Moore D, Song F. Clinical effectiveness and cost-effectiveness of different models of managing long-term oral anticoagulation therapy: a systematic review and economic modelling. *Health Technol Assess*. 2007 Oct; 11 (38): iii-iv, ix-66.
 67. Shiach CR, Campbell B, Poller L, Keown M, Chauhan N. Reliability of point-of-care prothrombin time testing in a community clinic: a randomized crossover comparison with hospital laboratory testing. *Br J Haematol*. 2002 Nov; 119 (2): 370-5.
 68. Claes N, Buntinx F, Vijgen J, Arnout J, Vermeylen J, Fieuws S, Van Loon H. The Belgian Improvement Study on Oral Anticoagulation Therapy: a randomized clinical trial. *Eur Heart J*. 2005 Oct; 26 (20): 2159-65.