

21. McQuay HJ, Tramer M, Nye BA, Carroll D, Wiffen PJ, Moore RA. A systematic review of antidepressants in neuropathic pain. *Pain* 1996; 68: 217–227
22. Bogetto F, Maina G, Ferro G, Carbone M, Gandolfo S. Psychiatric comorbidity in patients with burning mouth syndrome. *Psychosom Med* 1998; 60: 378–385
23. Femiano F, Scully C. Burning mouth syndrome (BMS): double blind controlled study of alpha-lipoic acid (thioctic acid) therapy. *J Oral Pathol Med* 2002; 31: 267–269
24. Peng JY, Wu YF, Han WN. Clinical efficacy of burning mouth syndrome treated by livial. *Hunan Yi Ke Da Xue Xue Bao* 2001; 26: 157–158
25. Pisanty S, Rafaely B, Polshuk WZ. The effects of steroid hormones on buccal mucosa of menopausal women. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 1975; 40: 346–353
26. Ferguson MM, Boyle P, Hart D McK, Lindsay R. Oral complaints related to climacteric symptoms in oophorectomized women. *J R Soc Med* 1981; 74: 492–497
27. Forabosco A, Crisculo M, Coukos G, et al. Efficacy of hormone replacement therapy in postmenopausal women with oral discomfort. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 1992; 73: 570–574
28. Harth W, et al. Psychosomatische Dermatologie (Psychodermatologie). Berlin. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) Nr. 013/024, last update 10/2006. Available from: <http://www.awmf.org/leitlinien.html>
29. Aggarwal VR, Lovell K, Peters S, Javidi H, Joughin A, Goldthorpe J. Psychosocial interventions for the management of chronic orofacial pain. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011 Nov 9; (11): CD008456. doi: 10.1002/14651858.CD008456.pub2. Review. PubMed PMID: 22071849
30. Buchanan J, Zakrzewska J. Burning mouth syndrome. *Clin Evid (Online)*. 2008; 2008: 1301



## INR-Kontrollen bei OAK

### *INR-Controlling of OAK*

#### Frage

Wie lang dürfen INR-Kontrollen bei stabil im gewünschten Therapiebereich eingestellten Patienten unter oraler Antikoagulationstherapie mit Coumarinen (OAK) zeitlich auseinanderliegen?

#### Antwort

Wenn eine gute Einstellbarkeit des Patienten mehrmalig belegt ist, sollte man dennoch dreiwöchige Kontrollintervalle nicht überschreiten.

#### Question

How long can be the intervals of INR-controlling in patients who are taking coumarines for oral anticoagulation therapy (OAK) and are stable in the wished therapeutic INR-range?

#### Answer

Even in case of a "good control" shown several times, a 3 weekly control should not be exceeded.

#### Hintergrund

Die orale Antikoagulation bei Thrombosen und bei permanentem Vorhofflimmern sowie bei mechanischem Herzklappenersatz ist eine sehr wirksame Therapie bzw. Prävention. Der dazu notwendige Dosierungsbereich ist durch vergleichende Studien – einschließlich RCTs – belegt und liegt bei den meisten Indikationen zwischen INR 2 bis 3.

Es ist seit Beginn dieser Therapie vor Jahrzehnten bekannt, dass

- a) die INR-Werte über die Einnahmezeit schwanken,
- b) dies nur z.T. durch Ernährungsveränderungen während der Therapie oder manchmal auch durch Gesundheitsstörungen (z.B. Durchfall, längere Bettruhe etc.) erklärbar ist [1].

Ferner weiß man heute, dass keine Form der Therapiekontrolle dazu führt, dass über 80 % aller INR-Werte bzw. über 80 % der Behandlungszeit im therapeutischen Bereich liegen. Selbst unter Studienbedingungen ist die Zeit im therapeuti-

schen Bereich nur zwischen knapp 30 bis 80 %, wie eine Analyse von Studiendaten aus 47 Studien (davon 15 RCTs) [2], aber auch Praxisanalysen [3–6] zeigen.

Zudem ist bekannt, dass es eine Subpopulation von Patienten gibt, die eine genetische Konstellation aufweisen, die diese Therapie wegen extremer Schwankungen nicht sicher durchführen lässt [1, 7].

Die unerwünschten Arzneimittelwirkungen (UAW) bei zu hohem INR sind u.a. teilweise lebensbedrohliche Blutungen. Zu niedrige INR-Werte hin-

gegen sind nicht ausreichend, um ein Optimum an Therapienutzen im Sinne der Reduktion einer Thromboseausbreitung oder eines Rezidivs zu erreichen bzw. Lungenembolien oder – bei anderer Indikation – auch kardiale Embolien zu verhindern. Zusammenfassend lässt sich sagen, dass es immer Schwankungen im INR gibt; auch unter gleichbleibender Therapie mit OAK. Diese Schwankungen können in Bereiche fallen, die den Patienten durch zu hohe, aber auch durch zu niedrige INR-Werte gefährden.

Wie häufig aber muss man die INR-Kontrollen durchführen, um eine sich eventuell entwickelnde „Über- oder Underdosierung“ zu verhindern?

### Suchfrage (PICO = Population, Intervention, Comparison, Outcome)

Wie lange sollte bei Patienten mit guter INR-Einstellung auf OAK (P) der Kontrollabstand in der Regel sein (I und C), um mehrheitlich (bzw. in der überwiegenden Therapiezeit) im gewünschten Therapiebereich zu liegen (O) und so die Zahlen unerwünschter Wirkungen (schwere Hämorrhagien) zu minimieren sowie erfolgreich behandelter Personen (Verhinderung von Thrombosen, Embolien etc.) zu erhöhen?

### Suchstrategie

PubMed-Suche unter a): „oral anticoagulation AND monitoring AND INR“ und b) „anticoagulation AND self control OR self management AND INR“.

Beides für die Jahre 2004 bis 4. Dez 2014 und unter „title/abstract“; ausgewählt nur Studien oder Reviews.

Gefunden wurden 96 bzw. 76 Arbeiten, die sich teilweise überlappen. Hilfreich zur Beantwortung der Frage waren 27 empirische Arbeiten, die hier nicht alle zitiert werden (insbes. nicht die Einzelstudien, die in den Metaanalysen enthalten sind).

### Ergebnisse

Die ideale Studie zur Beantwortung dieser Frage wäre ein RCT mit unterschiedlichen Kontrollabständen. Eine solche

Studie aber gibt es nicht. Hingegen gibt es zahlreiche Studien, aus denen sich eine Antwort mit hoher Plausibilität ableiten lässt. Diese sollen hier dargestellt werden.

- Im Durchschnitt werden bei Behandlungen ohne Selbstmanagement in den dazu angelegten wissenschaftlichen Studien – retrospektiv und prospektiv – zwischen knapp zwei bis vier wöchentliche Kontrollen durchgeführt; alle INR-Tests, auch die bei Abweichungen durchgeführten mitgerechnet [1].

- Umso mehr INR Tests pro Zeitabschnitt gemacht werden, umso höher ist der Prozentsatz derjenigen, die sich im gewünschten Therapiebereich befinden [8].

- Eine Auswertung von 47 meist retrospektiven Studien zur Therapiequalität – gemessen in „Zeit im Therapeutischen Zielbereich“ bzw. „Prozentsatz der Kontrollwerte im Zielbereich“ – lässt sich wie folgt zusammenfassen: 7 % mehr Personen im Zielbereich führt zu einem Fall weniger an „schwerer Hämorrhagie“ bezogen auf 100 Patientenjahre; also eine Person von 20 profitiert im Zeitraum von fünf Jahren in Bezug auf diese UAW. Und: 12 % mehr der Patienten im gewünschten Therapiebereich führt zu einer Thromboembolie weniger in 100 Patientenjahren; also profitiert damit ein Patient von 20 in fünf Jahren in Bezug auf das eigentliche Therapieziel [2]. Damit liegt die Zahl der NNT sehr günstig!

- Bei INR-Selbstkontrolle (Wertkontrolle durch den Patient und dann telefonische Rücksprache mit dem Arzt) oder INR-Selbstmanagement (geschulter Patient entscheidet über Dosierung selbst) wird in fast allen der rund 30 Studien ein klinisch relevanter höherer Anteil von Personen im therapeutischen Bereich bzw. eine im Durchschnitt längere Zeit im gewünschten Therapiebereich im Vergleich zu Klinik- oder Praxiskontrollen gefunden. Ein gutes Dutzend dieser Studien sind RCTs. Hierzu gibt es fünf große Reviews/Metaanalysen [9–13]. Nur eine Einzelstudie – nach den RCTs angefertigt – weist keinerlei Unterschied zwischen Selbstmanagement und einer qualitativ hochwertigen Klinikkontrolle auf [14].

- In den zitierten Metaanalysen der RCTs zur Frage des Vergleichs von Selbstkontrolle/Selbstmanagement vs. Klinik/Praxiskontrolle wurde zudem gefunden, dass thromboembolische Ereignisse und Tod in den Selbstmanagement-/Selbstkontrolle-Gruppen deutlich (35 bis 55 %) reduziert sind. Hämorrhagische Ereignisse sind hingegen nicht oder nicht signifikant bei Selbstkontrolle/Selbstmanagement erhöht.

- Die number needed to treat mittels Selbstkontrolle/Selbstmanagement – im Vergleich zur Kontrolle in Kliniken/Praxis – beträgt in Bezug auf fünf Jahre Behandlung 27 [13].

- Wesentlicher und wahrscheinlich erklärender Unterschied zwischen Klinik/Praxis-Kontrolle und Selbstmanagement/Selbstkontrolle in den 16 RCTs dazu sind die INR-Kontrollabstände bzw. die Zahl der Tests pro Zeitabschnitt: In der Selbstkontrolle liegt der Kontrollabstand immer zwischen einer und drei Wochen; bei den Kontrollen in Kliniken/Praxis betragen die Zeitabstände drei bis vier Wochen. Anders ausgedrückt: In Bezug auf z.B. ein Jahr liegt die Zahl der INR-Tests in den Selbstkontrollen zwischen zwei- bis fünfmal so hoch wie bei den Klinik/Praxiskontrollen, wobei alle Zusatztests bei dieser Rechnung mitgezählt sind, die bei unerwünschten Abweichungen im INR-Bereich veranlasst werden [13].

- Es gibt keine wesentlichen Unterschiede der genannten Ergebnisse in Bezug auf die Indikationen Thrombose und Vorhofflimmern einerseits und Herzklappenersatz andererseits, obwohl der therapeutische INR-Bereich bei Letzterem näher dem Bereich von > 4 liegt, in dem es eher ernsthafte Blutungen geben kann.

- Studien, die Selbstmessung (gekoppelt an ärztliche Entscheidung) vs. Selbstmanagement (Patient entscheidet selbst) untersucht haben, zeigen, dass die sich im Selbstmanagement behandelnden Personen besser abschneiden; sowohl in Bezug auf die Zeitdauer im gewünschten Therapiebereich, als auch in verschiedenen klinischen Outcome-Parametern [11, 15, 16].

- Auch bei Selbstmanagement von explizit älteren Patienten ergeben sich

keinerlei schlechtere Ergebnisse als bei arztgeleiteten Kontrollen der Therapie [17].

## Kommentar

Sowohl nach der Plausibilität in Ableitung aus dem Problem schwankender INR-Werte bei der OAK-Behandlung als auch nach Evidenz aus zahlreichen Studien sollte man eher engere INR-Kontrollabstände zur Optimierung der Behandlung und zur Minimierung der UAWs wählen.

Es gilt nach den Studien: Je mehr INR-Tests pro Zeitabschnitt, umso mehr Personen befinden sich im gewünschten INR-Bereich. Und dies wiederum ist mit einem relevant niedrigeren Thrombembolie-Risiko bei gleichbleibendem Hämorrhagie-Risiko assoziiert.

Es sollten als Richtwert zur Wahl der INR-Kontrollabstände zwei bis maximal drei Wochen gewählt werden, da der in vielen Studien nachgewiesene signifikant größere und klinisch bedeutsame Vorteil eines Selbstmanagements/einer Selbstmessung im Wesentlichen auf die

se engeren Kontrollabstände und weniger auf das Empowerment der Patienten zurückzuführen ist.

Bei Befunden außerhalb des therapeutischen INR-Bereichs und insbesondere bei Patienten mit kurzfristig schwankenden Werten sind selbstverständlich noch engere Kontrollen notwendig.

Dezember 2014

Heinz-Harald Abholz

für das EBM-Team

Südtiroler Akademie für

Allgemeinmedizin (SAKAM), Bozen

## Literatur

1. Ansell J, Hirsh J, Hylek E, Jacobson A, Crowther M, Palareti G. Pharmacology and management of the vitamin K antagonists: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th edition). *Chest* 2008; 133: Suppl 160S-198S
2. Wan Y, Heneghan C, Perera R, et al. Anticoagulation control and prediction of adverse events in patients with atrial fibrillation. A Systematic Review. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2008; 1: 84-91
3. Claes N, Buntinx F, Vijgen J, et al. Quality assessment of oral anticoagulation in Belgium, as practiced by a group of general practitioners. *Acta Cardiol* 2005; 60: 247-52
4. Walraven C v, Jennings A, Oake N, Fergusson D, Forster AJ. Effect of study setting on anticoagulation control. A Systematic Review and Metaregression. *CHEST* 2006; 129: 1155-1166
5. Ulrich L-R, Mergenthal K, Petersen JJ, et al. Anticoagulant treatment in German family practices – screening results from a cluster randomized controlled trial. *BMC Family Practice* 2014, 15: 170
6. Nieuwlaat R, Eikelboom JW, Schulman S, et al. Cluster randomized controlled trial of a simple warfarin maintenance dosing algorithm versus usual care among primary care practices. *J Thromb Thrombolysis*. 2014; 37: 435-42
7. Ansell J, Beyth R, Bernardo A, et al. CYP4F2 genetic variant alters required warfarin dose. *Blood*. 2008; 111: 4106-12
8. Samsa GP, Matchar DB, Goldstein LB, et al. Quality of anticoagulation management among patients with atrial fibrillation: results of a review of medical records from 2 communities. *Arch Intern Med* 2000; 160: 967-973
9. Wells PS, Brown A, Jaffey J, McGahan L, Poon M-C, Cimon K. Safety and effectiveness of point-of-care monitoring devices in patients on oral anticoagulant therapy: a meta-analysis. *Open Med* 2007; 1: e131-46
10. Christensen TD, Johnsen SP, Hjortdal VE, Hasenkam JM. Self-management of oral anticoagulant therapy: a systematic review and meta-analysis. *Int J Cardiol* 2007; 118: 54-61
11. Garcia-Alamino JM, Ward AM, Alonso-Coello P, et al. Self-monitoring and self-management of oral anticoagulation. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010: CD003839
12. Bloomfield HE, Krause A, Greer N, et al. Meta-analysis: effect of patient self-testing and self-management of longterm anticoagulation on major clinical outcomes. *Ann Intern Med* 2011; 154: 472-82
13. Heneghan C, Ward A, Perera R, et al. Self-monitoring of oral anticoagulation: systematic review and meta-analysis of individual patient data. *Lancet* 2012; 379: 322-34
14. Matchar DB, Jacobson A, Dolor R, et al. THINRS Executive Committee and Site Investigators. Effect of home testing of international normalized ratio on clinical events. *N Engl J Med* 2010; 363: 1608-20
15. Gardiner C, Williams K, Longair I, Mackie IJ, Machin SJ, Cohen H. A randomised control trial of patient self-management of oral anticoagulation compared with patient self-testing. *Br J Haematol* 2006; 132: 598-603
16. Anaya P, Moliterno DJ. Patient, Heal Thyself: The ongoing evolution of patient self-directed care and hand-held technology. *Ann Intern Med* 2011; 154: 500-501
17. 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; 97: 408-16