

## Abholz H-H. INR-Kontrollen bei OAK. Z Allg Med 2015; 91: 10–12

**Leserbrief von  
Dr. Günther Egidi**

Harald Abholz berichtet über seine Pubmed-Suche nach einem optimalen Intervall für die Kontrolle unter Antikoagulation mit Warfarin (praktische alle Studien untersuchten diese Substanz und nicht das hierzulande gebräuchliche Phenprocoumon). Er schreibt, ideal zur Beurteilung der entsprechenden Suchfrage sei ein RCT, aber eine solche Studie gebe es nicht. Darum suchte (und fand) er nach Evidenz für Nutzen und Sicherheit einer INR-Selbstkontrolle im Vergleich zu in Arztpraxen durchgeführten Messungen und schloss aus der bei der Selbstkontrolle höheren Kontroll-Frequenz, dass allgemein ein Intervall von 2–3 Wochen nicht überschritten werden sollte.

Ich bin mit dieser Konsequenz überhaupt nicht einverstanden und der Ansicht, dass diese Aussage nicht mit Evidenz belegt werden kann.

Zunächst liegt mir eine randomisierte, kontrollierte, auf Nichtunterlegenheit ausgelegte Studie [1] vor, in der bei 250 antikoagulierten Patienten mit Vorhofflimmern – eine vorherige stabile INR-Situation vorausgesetzt – ein Kontroll-Intervall von 12 Wochen mit einem von 4 Wochen verglichen wur-

de. Die Zeit im therapeutischen Dosisbereich (*time in therapeutic range*, TTR) unterschied sich nicht zwischen beiden Gruppen. Man mag einwenden, dass hier ein nicht relevanter Surrogatparameter untersucht wurde – zudem fand die Untersuchung nur in einer einzelnen Klinik statt.

Ich ließ zusätzlich mit den von Harald Abholz genannten Suchbegriffen (oral anticoagulation AND monitoring AND inr) eine Pubmed-Suche laufen und gab als zusätzlichen Filter „randomized controlled trial“ ein und fand eine kleine italienische Arbeit [2] an 124 Patienten mit mechanischem Herzklappenersatz, in der ein INR-Intervall von 6 Wochen mit einem 4-wöchigen hinsichtlich der Frage verglichen wurde, wie häufig INR-Werte von 1,5 unter- bzw. solche von 5 überschritten wurden. Es wurde kein Unterschied zwischen beiden Gruppen gefunden.

Zugegeben: Auch in dieser Arbeit wurde nur in einer Klinik ein Laborwert untersucht, klinische Endpunkte wurden nicht erfasst.

Es zeigt sich m.E. deutlich, dass es keinen Evidenzbeleg für die Aussage gibt, dass INR-Kontrollen bei antikoagulierten Patienten mindestens alle 2–3 Wochen stattfinden sollten. Im Gegenteil spricht die beste verfügbare Evi-

denz für deutlich längere Kontroll-Intervalle – vorausgesetzt, dass es sich um zuvor stabil antikoagulierte Patienten handelt.

**Interessenkonflikte:** Ich bezahle als Hausarzt mit meiner bzw. der Arbeitszeit meiner Mitarbeiterinnen für häufiger durchgeführte INR-Kontrollen.

**Korrespondenzadresse**

Dr. med. Günther Egidi  
Arzt für Allgemeinmedizin  
Huchtinger Heerstraße 41  
28259 Bremen  
Tel.: 0421 5797675  
familie-egidi@nord-com.net

**Literatur**

- Schulman S, Papia S, Stewart C, Rudd-Scott L, Julian JA, Levine M. Warfarin dose assessment every 4 weeks versus every 12 weeks in patients with stable international normalized ratios. *A randomized trial.* *Ann Intern Med* 2011; 155: 653–659
- Pengo V, Barbero F, Biasiolo A, Pegoraro C, Cuchini U, Iliceto S. A comparison between six- and four-week intervals in surveillance of oral anticoagulant treatment. *Am J Clin Pathol* 2003; 120: 944–947

**Leserbrief von  
Dr. Armin Mainz**

Gegenüber den Aussagen, ein Selbstmanagement sei (generell) dem Vorgehen in der Praxis überlegen und INR-Kontrollabstände seien bis „maximal drei Wochen“ zu wählen, sind doch erhebliche Zweifel angebracht. Eine kurze Recherche in zwei an prominenter Stelle erwähneter Originalarbeiten ergibt:

- Die Arbeit von Samsa GP, Matchar DB, Goldstein LB et al. zeigt (nur), dass mit „*Anticoagulation services (ACS)*“

die Ergebnisse zu verbessern sind, d.h. dass eine komplexe Intervention und ein anderes Setting dazu beitragen können, die TTR (*time of therapeutic range*) zu erhöhen. Das ist etwas anderes als ein Selbstmanagement.

- In dem Cochrane-Review wird ausdrücklich betont, dass ungefähr die Hälfte aller INR-PatientInnen für ein Selbstmanagement nicht infrage kommt.

Am Gerinnungsmanagement kann sicher manches noch verbessert werden;

die Schlussfolgerungen in diesem Beitrag sind jedoch zu hinterfragen. Mit höherer Evidenz sind sie offensichtlich noch nicht ausgestattet.

**Korrespondenzadresse**

Dr. med. Armin Mainz  
Hausarzt  
Am Berndorfer Tor 5  
34497 Korbach  
dialog@praxis-korbach.de

### Antwort von Prof. Heinz-Harald Abholz

Der Leserbrief von *Günther Egidi* zeigt dreierlei, auf das hier eingegangen werden soll.

1. Bei leicht veränderten Suchbegriffen lässt sich noch etwas finden, was ich nicht fand, nämlich zwei randomisierte Studien.
2. Diese aber sind – leider – sehr klein und haben in Bezug auf das Kollektiv Limitationen. Zu denen, die Egidi schon nennt, kommen noch hinzu: In der Studie von Schulman wurde ein Kollektiv untersucht, dass mindestens 6 Monate vor der Studie so stabile INR-Werte haben musste, dass für diese Zeit keinerlei Dosis-Anpassungen notwendig waren. In der Studie von Pengo musste dies für mindestens 2 Monate so sein. Damit hat man eine nicht repräsentative, sehr stabile Patientengruppe untersucht.

In Egidis Ergebnisdarstellung von Pengo et al. fehlt, dass die Zahl der Patienten mit INR > 5 fast doppelt so hoch in der 6-Wochen- im Vergleich zur 4-Wochen-Gruppe war; statistische Signifikanz wurde gerade bei dem sehr kleinen Kollektiv gerade noch nicht erreicht. Umgekehrt, wenn auch weniger ausgeprägt, waren die Ergebnisse in Bezug auf INR < 1,5. Günther Egidi zitiert nur die zusammenfassende Darstellung beider Einzelergebnisse (> 5 plus < 1,5); da findet sich dann kein Unterschied mehr.

In der Ergebnisdarstellung der größeren Schulman-Studie ist Egidi etwas kurz. Nachzutragen ist: a) die Unterlegenheit der 12-Wochen-Kontrollen ist statistisch nur ganz knapp verfehlt worden (bei eben sehr kleinem Kollektiv); b) die Notwendigkeit der Dosis-Korrektur zur Haltung im gewünschten INR-Bereich beträgt 56 % in der 4-Wochen-Gruppe und nur 37 % in der 12-Wochen-Gruppe. Letzteres ist logisch ableitbar bei weniger Kontroll-

len. Nur muss man so davon ausgehen, dass damit in der 12-Wochen-Gruppe Patienten sich auch längere Zeiten außerhalb der gewünschten INR-Bereiche befanden. Aber gerade dies habe ich in dem von Egidi nicht bemerkten Teil meiner Darstellung als meinen *ersten Beleg* für den Nutzen engerer Kontroll-Intervalle dargestellt. In rund 30 Kohorten-Studien mit Tausenden von Patienten zeigte sich: Je weiter das Kontroll-Intervall war, desto häufiger lagen Patienten außerhalb des gewünschten INR-Bereiches. Und ich habe aus identischen und weiteren Beobachtungsstudien dann die sehr günstigen NNTs ergänzt, die sich aus engeren Intervallen in Bezug auf verhinderte Blutungen und Embolien ergeben. Gleiches – und nur dies erwähnt Günther Egidi – habe ich aus den Selbstmessungs-Studien wiedergegeben.

3. Günther Egidi hat einen anderen Begriff von „mit Evidenz belegt“ als ich. Ich habe – wie er – die RCTs als höchste Evidenz angesehen. Aber ich meine, dass dann, wenn es keine oder nur unzureichende RCTs zu einem Thema gibt, sowohl Beobachtungsstudien als auch allgemeine Logik (hier zur Frage, ob mehr Kontrollen auch mehr Abweichen von gewünschten INR-Bereichen mit unerwünschten Blutungen oder Embolien beinhalten) ebenfalls als wichtige Evidenz anzusehen sind. Das ist ein Unterschied in unserer Sichtweise, der sich immer wieder bei unterschiedlichen Themen zeigt – und der auch den unterschiedlichen Umgang vieler Mediziner mit EbM beschreibt.

Zu dem Leserbrief von *Armin Mainz* ist zusätzlich zu sagen, dass es mir in meiner Darstellung offensichtlich nicht gelungen ist (denn Günther Egidi hat dies auch nicht so wahrgenommen), die erste Beleg-Ebene für kürzere Kontroll-Intervalle ausreichend zu zeigen: die rund 30 Kohortenstudien, die sowohl INR-Abweichungen als auch „ernste Blutun-

gen“ in Abhängigkeit von der Länge der Abstände untersucht haben. Danach war festzuhalten: Kürzere Abstände bringen längere Zeiten im gewünschten INR-Bereich und weniger Blutungen/Thromboembolien.

Die Selbstmessungsstudien waren nur eine weitere Quelle für mich, weil hier ja im Vergleich zweier Gruppen (Selbstkontrolle vs. Arztkontrolle) das gleiche gefunden wurde: Bei Selbstmessung waren die Zeiten im gewünschten INR-Bereich und die statistisch gesicherte Verminderung von ernsten Blutungen oder Thromboembolien deutlich günstiger. Der (fassbare und erklärende) Unterschied war der deutlich kürzere Kontrollabstand in der Selbstmessung. Ob hierfür die Selbstkontrolle oder die komplexe Intervention eines Selbstmanagements – beide mit kurzen Kontrollabständen im Vergleich zu Arztkontrolle – Ursache ist, wurde durch die von mir zitierten Arbeiten 11, 15 und 16 beantwortet: Das Selbstmanagement steigert nochmals den Unterschied zur Arztkontrolle – wenn auch geringer als das Selbstmessen vs. Arztmessen.

**Fazit:** Mit meiner präsentierten Evidenz plus der von Günther Egidi eingebrachten, bleibe ich weiter dabei, dass engere Kontrollen – ich habe mich nach den Studien auf 2–3 Wochen festgelegt – besser als längere sind. Und von der Logik ist es eh so, dass man bei einer Behandlung mit schwankenden Werten durch mehr Kontrollen auch mehr Korrekturchancen hat. In der Tendenz wird dies sogar in den beiden RCTs (bei extrem stabil eingestellten Patienten) ebenfalls nahegelegt.

#### Korrespondenzadresse

Prof. Dr. med. Heinz-Harald Abholz  
Inst. für Allgemeinmedizin (Emeritus)  
Heinrich-Heine-Universität  
Moorenstraße 5  
40225 Düsseldorf  
abholz@med.uni-duesseldorf.de