



Medizinische Universität Graz

Research Unit
„EBM Review Center“
Medizinische Universität Graz
Auenbruggerplatz 15
A-8036 Graz

Selbstmanagement der oralen Antikoagulation – Evidenz und Ist-Analyse in Österreich

Impressum

Research Unit „EBM Review Center“
Medizinische Universität Graz

Thema

Selbstmanagement der oralen Antikoagulation –
Evidenz und Ist-Analyse in Österreich

Auftraggeber

Hauptverband der österreichischen Sozialversicherungsträger

Datum des Auftrages:

4. Juni 2012

Kontakt

Univ. Prof. Dr. Andrea Siebenhofer-Kroitzsch
Mag. Thomas Semlitsch

Medizinische Universität Graz
Research Unit „EBM Review Center“
Auenbruggerplatz 15
A-8036 Graz

Tel.: +43/316/385-17708

Email: andrea.siebenhofer@medunigraz.at; thomas.semlitsch@medunigraz.at

www.medunigraz.at/ebm

Projektteam

Univ. Prof. Dr. Andrea Siebenhofer-Kroitzsch - EBM Review Center, Medizinische Universität Graz

PD Dr. Karl Horvath - EBM Review Center, Medizinische Universität Graz

Dr. Klaus Jeitler - EBM Review Center, Medizinische Universität Graz

Mag. Thomas Semlitsch - EBM Review Center, Medizinische Universität Graz; HEALTH – Institut für Biomedizin und Gesundheitswissenschaften, JOANNEUM RESEARCH Forschungsgesellschaft mbh, Graz

Dr. Wolfgang Habacher - HEALTH – Institut für Biomedizin und Gesundheitswissenschaften, JOANNEUM RESEARCH Forschungsgesellschaft mbh, Graz

Louise Schmidt, MSc - HEALTH – Institut für Biomedizin und Gesundheitswissenschaften, JOANNEUM RESEARCH Forschungsgesellschaft mbh, Graz

Im folgenden Text wurde bei der Angabe von Personenbezeichnungen jeweils die männliche Form angewandt. Dies erfolgte ausschließlich zur Verbesserung der Lesbarkeit.

Abkürzungsverzeichnis

AF	Vorhofflimmer-Arrhythmie
CRD	Centre for Reviews and Dissemination, York
HR	Hazard Ratio
HTA	Health Technology Assessment
ICER	Incremental Cost-Effectiveness Ratio
IG	Interventionsgruppe
INR	International Normalized Ratio
ISCOAT	Italian Study of Complications of Anticoagulant Therapy
ISMAAP	International Self-Monitoring Association of oral Anticoagulated Patients
ISPOR	International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research
KG	Kontrollgruppe
KI	Konfidenzintervall
LBI-HTA	Ludwig Boltzmann Institut für Health Technology Assessment
MHV	Mechanischer Herzklappenersatz
NHS EED	National Health Service Economic Evaluation Database
NNT	Number Needed to Treat
NPT	Near Patient Testing
OAK	Orale Antikoagulation
ÖASA	Österreichische Arbeitsgruppe für das Selbstmanagement der oralen Antikoagulation
OR	Odds Ratio
PICANT	Primary Care Management for Optimized Antithrombotic Treatment
POCD	Point-of-Care Device
PSM	Patientenselbstmanagement
PST	Patientenselbstmessung
QALY	Quality-Adjusted Life Year
QoL	Lebensqualität (Quality of Life)
RCT	Randomisierte kontrollierte Studie
RR	Risk Ratio
SEIQoL	Schedule for the Evaluation of Individual Quality of Life
SF-36	Short Form 36
SPOG 60+	Structured teaching and self-management program for patients receiving OAC, who are older than 60 years of age)
SR	Systematischer Review

Inhaltsverzeichnis

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	4
INHALTSVERZEICHNIS	5
ABBILDUNGSVERZEICHNIS	6
TABELLENVERZEICHNIS	6
HINTERGRUND	7
FRAGESTELLUNGEN	8
METHODEN	8
<i>Population</i>	9
<i>Intervention und Vergleichsbehandlung</i>	9
<i>Zielgrößen</i>	9
<i>Studientyp</i>	9
INFORMATIONSBESCHAFFUNG	10
IDENTIFIZIERUNG RELEVANTER STUDIEN	10
INFORMATIONSBEWERTUNG	11
ERGEBNISSE	12
ERGEBNISSE DER INFORMATIONSBESCHAFFUNG	12
<i>Systematische Übersichten</i>	12
<i>Ökonomische Analysen</i>	13
ERGEBNISSE DER SYSTEMATISCHEN ÜBERSICHTEN	15
<i>Charakteristika der systematischen Übersichten</i>	15
<i>Ein- / Ausschlusskriterien für die zugrunde gelegten Primärstudien</i>	15
<i>Recherche</i>	15
<i>Berichtete Endpunkte</i>	16
<i>Untersuchte Interventionen</i>	16
<i>Studiendauer und Patientencharakteristika</i>	16
<i>Studienspiegel</i>	21
<i>Ergebnisse zu den relevanten Endpunkten</i>	22
<i>Patientenrelevante Endpunkte</i>	22
<i>Gesamtmortalität</i>	22
<i>Thromboembolische Ereignisse</i>	23
<i>Schwere Blutungen</i>	24
<i>Lebensqualität</i>	26
<i>Surrogatparameter</i>	28
<i>Gerinnungseinstellung</i>	28
<i>Interventionsbezogenen Gründe für Studienabbrüche</i>	31
ERGEBNISSE DER ÖKONOMISCHEN ANALYSEN	32
<i>Charakteristika und Ergebnisse der nationalen ökonomischen Auswertung</i>	32
<i>Charakteristika und Ergebnisse internationaler ökonomischer Auswertungen</i>	32
ORGANISATORISCHE BEDINGUNGEN FÜR DAS SELBSTMANAGEMENT DER ORALEN ANTIKOAGULATION.....	41
<i>Schulungsinhalte</i>	41
<i>Struktur und Patienten in Österreich</i>	42
<i>Internationale Situation</i>	43
ZUSAMMENFASSUNG	45
LIMITATION	47
DISKUSSION	48
FAZIT	51
ANHANG A: SUCHSTRATEGIE	56
ANHANG B: INKLUDIERTER ÜBERSICHTEN	58
ANHANG C: AUSSCHLUSSGRÜNDE DER NICHT INKLUDIERTEN VOLLTEXTE	61
ANHANG D: IN DEN SYSTEMATISCHEN ÜBERSICHTEN INKLUDIERTER RCTS MIT PSM/PST ALS	

INTERVENTION.....	63
ANHANG E: ORIENTIERENDE ABSCHÄTZUNG ZUR KLINISCHEN RELEVANZ	66
ANHANG F: ANGABEN ZU POTENZIELLEN INTERESSENSKONFLIKTEN.....	68

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Systematische Übersichten: bibliografische Literaturrecherche und Studienselektionsprozess	12
Abbildung 2: Ökonomische Analysen: bibliografische Literaturrecherche und Studienselektionsprozess.....	14
Abbildung 3: Zusammenschau der Ergebnisse aller relevanten RCTs zur Gesamtmortalität	66
Abbildung 4: Zusammenschau der Ergebnisse aller relevanten RCTs zu thromboembolischen Ereignissen..	67

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Bewertung der allgemeinen methodischen Qualität inhaltlich relevanter Sekundärliteratur	13
Tabelle 2: Charakteristika der Übersichtsarbeiten	17
Tabelle 3: Studiendauer und Patientencharakteristika.....	20
Tabelle 4: RCTs in den jeweiligen Übersichtsarbeiten (Studienspiegel) und Art der Intervention	21
Tabelle 5: Berichtete relevante Endpunkte in den einzelnen Übersichten	22
Tabelle 6: Ergebnisse zur Gesamtmortalität in den systematischen Übersichten	22
Tabelle 7: Ergebnisse zu thromboembolischen Ereignissen in den systematischen Übersichten	23
Tabelle 8: Ergebnisse zu schweren Komplikationen in den systematischen Übersichten	24
Tabelle 9: Definition des Ereignisses „schwere Blutungskomplikation“ in den eingeschlossenen Übersichten.....	25
Tabelle 10: Ergebnisse zu schweren Blutungen in den systematischen Übersichten	25
Tabelle 11: Ergebnisse zur Lebensqualität in den systematischen Übersichten	27
Tabelle 12: Ergebnisse zur Gerinnungseinstellung in den systematischen Übersichten	29
Tabelle 13: Ergebnisse der österreichischen ökonomischen Evaluation.....	32
Tabelle 14: Charakteristika der ökonomischen Analysen	33
Tabelle 15: Ergebnisse und Schlussfolgerungen der ökonomischen Analysen.....	36
Tabelle 16: Anzahl der Schulungseinrichtungen pro Bundesland und 100.000 Einwohner	42
Tabelle 17: Rahmenbedingungen für Selbstmanagement in 7 europäischen Ländern	43

Hintergrund

Zahlreiche Erkrankungen gehen mit einem erhöhten Risiko für das Auftreten thromboembolischer Ereignisse einher. Dazu zählen z.B. Vorhofflimmer-Arrhythmie, künstliche Herzklappen, Kardiomyopathien, Gefäßprothesen, Zustände nach stattgehabten Thrombosen oder Embolien vor allem in Verbindung mit Thrombophilie. Sogenannte Antikoagulanzen reduzieren bei diesen Erkrankungen das Risiko für das Auftreten thromboembolischer Komplikationen wie z.B. Insulte oder Thromboserezidive [1,2]. Die Vorhofflimmer-Arrhythmie, deren Inzidenz mit zunehmendem Alter ansteigt und bei ≥ 80 Jährigen 10 % erreicht, ist der wichtigste Risikofaktor für das Auftreten eines Insultes [3,4]. Häufig ist in diesen Fällen eine Langzeit-Antikoagulation - solange die günstige antithrombotische Wirkung höher eingeschätzt wird als die Gefahren, vor allem für schwerwiegende Blutungen - notwendig.

Zu den aktuell am häufigsten zur Langzeitantikoagulation eingesetzten Substanzen zählen die Vitamin K Antagonisten (Coumarine). Die Wirkung dieser Substanzen beruht auf der Störung der γ -Karboxylierung der Vitamin-K abhängigen Gerinnungsfaktoren (II, VII, IX und X sowie Protocin C und S) mit einer verminderten Gerinnungsreaktion. Aus dieser Wirkung ergibt sich auch die wichtigste Nebenwirkung der antikoagulatorischen Therapie, das Auftreten von Blutungen. Diese sind größtenteils gering ausgeprägt, können jedoch auch zu lebensgefährlichen Blutungen führen. Aufgrund der geringen therapeutischen Breite der Coumarine sind häufige Kontrollen zur Bestimmung der INR (International Normalized Ratio) als Maß für die Verzögerung der Blutgerinnung mit entsprechenden Dosisanpassungen nötig. Je nach Indikation liegt der angestrebte INR-Bereich für die meisten Erkrankungen zwischen 2,0 bis 3,0 INR Einheiten bzw. für manche Indikationen wie für künstlichen Mitralklappen zwischen 2,5 bis 3,5 INR Einheiten. Das Blutungsrisiko steigt bei einem INR Wert über 4,5 exponentiell an, während bei einem INR Wert unter 2,0 das Thromboembolierisiko erhöht ist [5].

Das Standardmodell der Versorgung von Patienten mit oraler Antikoagulation (OAK) besteht in der regelmäßigen venösen Blutabnahme und INR Bestimmung mit anschließender, auf dem INR Wert beruhender Dosisanpassung durch Hausärzte, Fachärzte oder durch spezialisierte Stellen an Spitalsambulanzen oder Laboren.

Mit der Einführung von Point-of-Care Messgeräten (POCD) konnten neue Versorgungsmodelle wie das Patientenselbstmanagement (PSM) und die Patientenselbstmessung (PST) entwickelt werden. Diese kommen grundsätzlich für alle Patienten in Frage, die über die notwendigen geistigen und körperlichen Voraussetzungen wie etwa feinmotorische Fähigkeiten oder ein ausreichendes Sehvermögen verfügen. Beim PSM übernimmt der Patient sowohl die Messung als auch die Dosisadaptation entsprechend dem erhaltenen Messergebnis selbst. Dazu ist eine vorausgehende Schulung des Patienten und Unterweisung in der Handhabung des Messgeräts notwendig. Zur strukturierten standardisierten Schulung stehen mehrere evaluierte Schulungsprogramme zur Verfügung [6-8], wobei in Österreich vorwiegend die von der österreichischen Arbeitsgruppe für das Selbstmanagement der oralen Antikoagulation (ÖASA) aufbereiteten Schulungsunterlagen verwendet werden (<http://www.oeasa.at>). Im Unterschied dazu, messen bei der PST die Patienten nur ihren INR selbst, die

Dosisanpassung wird aber weiterhin durch den behandelnden Arzt durchgeführt.

Mögliche Vorteile einer Versorgung mit PSM oder PST umfassen eine bessere Compliance der Patienten [9], eine bessere Therapiezufriedenheit und Lebensqualität [10], sowie vermittelt durch häufigere Kontrollen und bessere Dosisanpassung weniger Thromboembolien bei fehlender Zunahme der schweren Blutungen [11]. In weiterer Folge könnte dies auch zu einer verbesserten Kosteneffektivität gegenüber der Standardversorgung führen. Für manche Patienten könnten sich aber auch Nachteile dahingehend ergeben, dass sie Angst und Überforderung durch die vermehrten Messungen und Dosiselbstanpassung verspüren.

Zwischenzeitlich wurden alternative Substanzen (direkte Thrombininhibitoren) zur oralen Antikoagulation bei Patienten mit Vorhofflimmer-Arrhythmie sowie Zustand nach rezidivierenden thromboembolischen Ereignissen und orthopädischen Operationen zugelassen. Diese zeigten weitgehend, dass diese eine vergleichbare Effektivität in der Verhinderung thromboembolischer Ereignisse aufweisen [12]. Aufgrund der hohen Kosten dieser neuen Substanzen und aufgrund der noch fehlenden Langzeit-Sicherheitsdaten ist zu erwarten, dass Coumarine auch in Zukunft eine wesentliche Rolle in der Prävention und Therapie von Thromboembolien spielen werden.

Fragestellungen

Das Ergebnis dieses Berichts soll dem Hauptverband der österreichischen Sozialversicherungsträger eine Abschätzung der Evidenz des Selbstmanagements von Patienten mit Langzeitindikation für eine orale Antikoagulation (Coumarine) und dessen verursachende Kosten im Vergleich zu einer Standardtherapie mit einem ärztlichen Gerinnungsmonitoring ermöglichen. Konkret wurden folgende Fragestellungen festgelegt.

Fragestellung 1: Profitieren erwachsene Patienten mit Langzeitindikation für eine orale Antikoagulation vom Patientenselbstmanagement hinsichtlich patientenorientierter Endpunkte und einer verbesserten Gerinnungseinstellung?

Fragestellung 2: Gibt es Untersuchungen zur Einschätzung der Kosteneffektivität für Österreich?

Fragestellung 3: Welche organisatorischen Bedingungen findet man in Österreich vor?

Methoden

Die Fragestellung zur Effektivität von Patientenselbstmanagement wurde vereinbarungsgemäß auf Basis von systematischen Übersichten bearbeitet. Als relevant galten dabei aktuelle Arbeiten, die auf systematische, transparente und reproduzierbare Weise die Ergebnisse von randomisierten Primärstudien zusammenfassend dargestellt und bewertet haben. Die für diese Ergebnisse berücksichtigten Primärstudien mussten die nachfolgenden Kriterien erfüllen. Diese sind entsprechend dem PICO-Schema (P: Population; I: Intervention; C: Kontrollintervention; O: Ergebnisse) angeführt.

Population

Die untersuchten Patienten sind Erwachsene, bei denen eine Langzeitindikation für eine orale Antikoagulation (Coumarine) vorliegt.

Intervention und Vergleichsbehandlung

Die Studienintervention stellt entweder das Patientenselbstmanagement oder die Patientenselbstmessung im Rahmen einer oralen Antikoagulation dar. Als Vergleichsintervention gilt die Standardbetreuung beim niedergelassenen Arzt oder in einer Krankenhausambulanz, wobei die Gerinnungskontrolle ausschließlich durch Labormessungen erfolgt und die anschließende Dosisanpassung vom medizinischen Personal vorgenommen wird.

Zielgrößen

Patientenrelevante Endpunkte

- Mortalität
- thromboembolische Komplikationen
- schwere Blutungskomplikationen
- Lebensqualität

Surrogatparameter

- Gerinnungseinstellung

Studientyp

Es wurden nur systematische Übersichten herangezogen, die ausschließlich auf randomisierte kontrollierten Studien (RCTs) basierende Ergebnisse präsentieren (auch in Form von separaten Analysen für RCTs). Ergebnisse von Studien oder separaten Analysen, die nicht auf RCTs beruhen, wurden nicht berücksichtigt. RCTs liefern für die Bewertung des Nutzens einer medizinischen Intervention die zuverlässigsten Ergebnisse, weil sie, sofern methodisch adäquat durchgeführt, mit der geringsten Ergebnisunsicherheit behaftet sind. Für die genannten Interventionen und Zielgrößen ist eine Evaluation im Rahmen von RCTs grundsätzlich durchführbar und daher auch als Bewertungsgrundlage festgelegt.

Als weitere Kriterien für den Einschluss einer Übersichtsarbeit in die Effektivitätsbewertung war festgelegt, dass - aus Gründen der Aktualität - deren Publikation in den letzten 5 Jahren erfolgte. Darüber hinaus musste eine relevante systematische Übersicht in methodischer Hinsicht eine hohe Qualität aufweisen. Dazu wurde der Qualitätsindex der Übersicht nach Oxman und Guyatt bewertet und dieser musste mindestens 5 von 7 möglichen Punkten erreichen [13-15].

Für die Fragestellung zur Kosteneffektivität von PST/PSM wurden systematische Übersichten zur ökonomischen Evaluierung, entweder als eigene Publikation oder als Teil eines HTA-Berichts, ohne geografische Einschränkung und einzelne ökonomische Evaluierungen im deutschsprachigen Raum herangezogen.

Informationsbeschaffung

Fragestellung 1: Ziel der Informationsbeschaffung war es, alle in den letzten 5 Jahren publizierten systematischen Übersichten zu identifizieren, die zu der beschriebenen Fragestellung zur Effektivität von Patientenselbstmanagement oder -selbsttestung bei oraler Antikoagulation wesentliche Informationen liefern. Hierzu wurde die bibliografische Datenbank MEDLINE® durchsucht, wobei unterschiedliche Suchbegriffe für orale Antikoagulation, Selbstmanagement und ein Filter für systematische Übersichten und Meta-Analysen miteinander verknüpft wurden. Nähere Angaben finden sich im Ergebnisteil.

Fragestellung 2: Für die Einschätzung der Kosteneffektivität wurde nach verfügbaren Übersichtsarbeiten zu ökonomischen Evaluierungen und nach Primärliteratur zu ökonomischen Analysen gesucht. Einerseits erfolgte analog zu Fragestellung 1 eine Recherche in MEDLINE® unter Verwendung eines entsprechenden Filters für ökonomische Evaluierungen. Zusätzlich wurden auch die HTA Datenbank und die NHS EED des CRD (Centre for Reviews and Dissemination) nach geeigneten Publikationen durchsucht. Angaben zu den jeweils verwendeten Suchbegriffen finden sich in Anhang A. Ergänzend erfolgte über den Zeitraum der letzten 5 Jahre eine Suche nach Kongressbeiträgen in der Datenbank der International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research (ISPOR; http://www.ispor.org/research_study_digest/research_index.asp).

Fragestellung 3: Für die Erhebung der organisatorischen Bedingungen für Patientenselbstmanagement oder Patientenselbstmessung im Rahmen einer oralen Antikoagulation in Österreich erfolgte keine eigene systematische Literaturrecherche, sondern eine Handsuche auf den Internetseiten der österreichischen Arbeitsgruppe für das Selbstmanagement der oralen Antikoagulation (ÖASA) und der INR Austria. Weiters wurden Anfragen bei der ÖASA durchgeführt und es erfolgte eine Sichtung der zu Fragestellung 2 gefundenen relevanten Literatur hinsichtlich berichtsrelevanter Angaben zu organisatorischen Bedingungen für PST/PSM.

Identifizierung relevanter Studien

Die aus den Recherchen vorliegenden Referenzen wurden jeweils anhand ihres Titels und ggf. Abstracts von zwei Reviewern unabhängig voneinander hinsichtlich ihrer Relevanz bewertet. Publikationen, die beide Reviewer als potenziell relevant erachteten, wurden als Volltext auf Relevanz geprüft. Referenzen, die nur ein Reviewer als potenziell relevant einstufte, wurden von beiden Reviewern nochmals gesichtet und anschließend, nach Diskussion entweder als irrelevant eingestuft oder ggf. anhand ihres Volltextes auf Relevanz geprüft. Die Überprüfung auf Relevanz anhand des Volltextes erfolgte wiederum von zwei Reviewern unabhängig voneinander. Als relevant wurden nach diesem Schritt folgende Übersichten bezeichnet:

- Volltexte, die von beiden Reviewern als relevant erachtet wurden
- Volltexte, die zunächst nur von einem der beiden Reviewer, aber nach anschließender Diskussion von beiden Reviewern als relevant erachtet wurden

Informationsbewertung

Die methodische Qualität der systematischen Übersichten wurde anhand des Qualitätsindex von Oxman und Guyatt bewertet [13-15]. Demgemäß wurden inhaltlich relevante Arbeiten dann eingeschlossen, wenn diese von 2 unabhängigen Gutachtern mit mindestens 5 von 7 möglichen Punkten bewertet wurden.

Zur Einschätzung der Qualität von systematischen Reviews zu ökonomischen Evaluierungen wurden die Qualitätsbeurteilungs-Checkliste des LBI-HTA-Manuals [16] verwendet. Für die Bewertung der Qualität von Primärstudien wurde die Critical Appraisal Checklist for Economic Evaluations der Universität Glasgow [17] verwendet.

Die Extraktion der relevanten Daten wurde zunächst von einem Reviewer durchgeführt. Ein zweiter Reviewer überprüfte die Extraktion. Etwaige Diskrepanzen in den Bewertungen oder bei der Datenextraktion wurden durch eine Diskussion zwischen den Reviewern aufgelöst.

Ergebnisse

Ergebnisse der Informationsbeschaffung

Systematische Übersichten

Die Recherche wurde unter Verwendung der Ovid-Suchmaske in MEDLINE® durchgeführt. Die dabei verwendeten Begriffe und damit erzielten Treffer sind im Detail im Anhang A aufgeführt.

Im nachfolgenden Flow-Chart sind die Ergebnisse der Suche, sowie des Abstract- als auch Volltext-Screenings dargestellt.

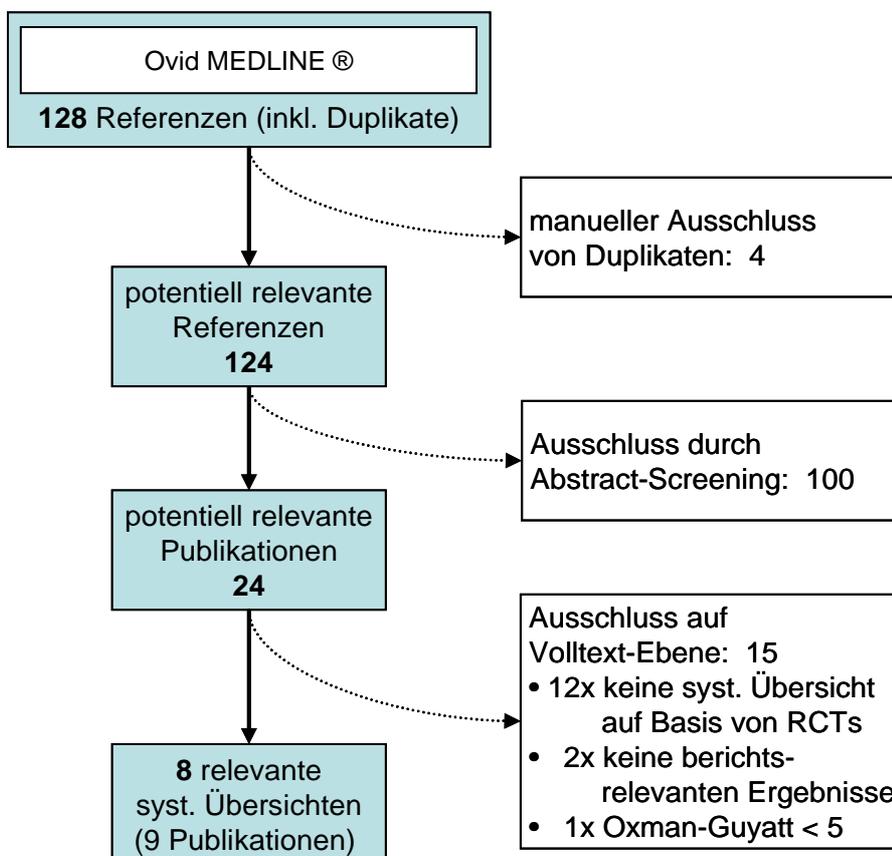


Abbildung 1: Systematische Übersichten: bibliografische Literaturrecherche und Studienselektionsprozess

Nach Entfernen der Duplikate auf Datenbankebene umfasste der Datensatz 124 Treffer, die für die Sichtung der Titel und Kurzzusammenfassungen (Abstracts) durch 2 Reviewer zur Verfügung standen. Von diesen wurden in der Folge 100 Referenzen als nicht relevant ausgeschlossen, sodass am Ende dieses Schritts 24 potenziell relevante Sekundärpublikationen übrig blieben.

Die Entscheidung über den Ein- oder Ausschluss dieser 24 Publikationen erfolgte auf Volltextebene und wurde wiederum von 2 Reviewern voneinander unabhängig und bei uneinheitlicher Bewertung nach Diskussion im Konsens getroffen. 15 Referenzen wurden nach Sichtung im Volltext als nicht relevant beurteilt – darunter eine Publikation aufgrund

eines Oxman-Guyatt-Index < 5 (Tabelle 1). Die Liste aller ausgeschlossenen Volltexte findet sich mit Angabe des jeweiligen Ausschlussgrundes in Anhang C.

Am Ende der Literaturrecherche verblieben somit 9 Publikationen zu 8 hochwertigen systematischen Übersichten, die im vorliegenden Bericht berücksichtigt wurden.

Eine Auflistung aller inkludierten systematischen Übersichten und den dazugehörigen Publikationen findet sich in Anhang B.

Tabelle 1: Bewertung der allgemeinen methodischen Qualität inhaltlich relevanter Sekundärliteratur

Systematische Übersicht	Oxman-Guyatt-Index	
	Reviewer A	Reviewer B
Eingeschlossen (Index ≥ 5)		
Bloomfield 2011	7	7
Christensen 2007	7	6
Connock 2007	7	7
Garcia-Alamino 2010	7	7
Heneghan 2012	5	5
Ontario HTA 2009	5	5
Wells 2007	7	6
Xu 2012	7	7
Ausgeschlossen (Index < 5)		
Braun 2009	2	2

Ökonomische Analysen

Die Recherche wurde parallel zur Suche nach systematischen Übersichten unter Verwendung der Ovid-Suchmaske in MEDLINE[®] durchgeführt. Zusätzlich wurden auch die HTA Datenbank und die NHS EED des CRD (Centre for Reviews and Dissemination) nach geeigneten Publikationen durchsucht. Die dabei jeweils verwendeten Begriffe und damit erzielten Treffer sind im Detail im Anhang A aufgeführt.

Es erfolgte weiters eine Handsuche nach zusätzlichen relevanten Publikationen (Kongressbeiträge) auf der Internetseite der ISPOR.

Die Suche nach relevanter Literatur erfolgte auf der Ebene der Suche nach Primärliteratur, die auf den deutschsprachigen Raum innerhalb der letzten fünf Jahre eingeschränkt war. Um weitere mögliche Publikationen jedenfalls zu erfassen, wurde die Suche nach systematischen Übersichtsarbeiten geografisch nicht eingeschränkt. Dies deswegen, um allfällige Primärstudien aus dem deutschsprachigen Raum auch dann zu inkludieren, wenn sie nur im Rahmen internationaler Übersichtsarbeiten auf Sekundärebene auffindbar gewesen wären. Auch in diesem Fall ging es letztlich also um die deutschsprachige Literatur, wiewohl die insgesamt gefundenen Ergebnisse aus Gründen der Vollständigkeit berichtet wurden.

Im nachfolgenden Flow-Chart sind die Ergebnisse der Suche, sowie des Abstract- als auch Volltext-Screenings dargestellt.

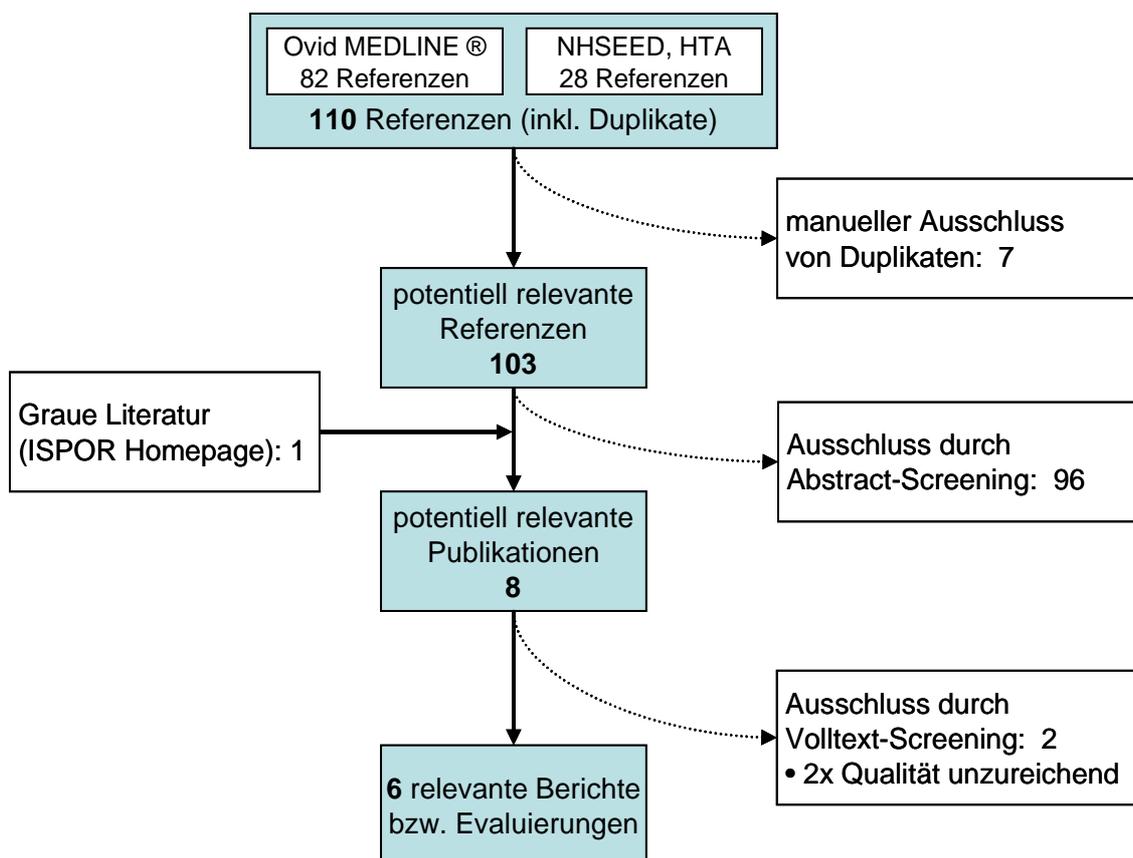


Abbildung 2: Ökonomische Analysen: bibliografische Literaturrecherche und Studienselektionsprozess

Nach Entfernen der Duplikate auf Datenbankebene umfasste der Datensatz 103 Treffer. Von diesen wurden in der Folge 96 Referenzen an Hand der Titel und Kurzzusammenfassungen als nicht relevant ausgeschlossen. Eingeschlossen waren systematische Übersichtsarbeiten zu ökonomischen Evaluierungen (entweder als allein stehende Publikationen oder als Teil eines HTAs) sowie Primärevaluierung aus dem deutschsprachigen Raum. Zusätzlich konnte eine weitere relevante Arbeit im Rahmen der Recherche in der ISPOR-Datenbank identifiziert werden, sodass am Ende dieses Schritts acht potenziell relevante Publikationen übrig blieben. Diese zusätzliche Arbeit liegt jedoch nur als Kongress-Poster vor.

Die Entscheidung über den Ein- oder Ausschluss dieser acht Publikationen erfolgte auf Volltextebene. Zwei der insgesamt sieben systematischen Reviews wurden nach Sichtung im Volltext auf Grund unzureichender Qualität nach der Qualitätsbeurteilung auf Basis des LBI-HTA-Manuals [16] ausgeschlossen. Das Kriterium, zumindest drei der Fragen dieser Checklist positiv beantworten zu können, wurde von diesen beiden Arbeiten nicht erfüllt, weil die jeweils angewandte Methodik unzureichend dargestellt und damit nicht nachvollziehbar und bewertbar war. Die Critical Appraisal Checklist for Economic Evaluations der Universität Glasgow [17] wurde zur Bewertung der Primärliteratur herangezogen und setzte eine positive Beantwortung von mindesten sechs Fragen voraus, um eine Arbeit einschließen zu können. Die damit eingeschlossene Arbeit [18] wies qualitative Mängel auf, die auf einer eingeschränkten Methodenbeschreibung beruhen, ist jedoch aufschlussreich genug, um die Ergebnisse dennoch berücksichtigen zu können. Die Liste der ausgeschlossenen Volltexte findet sich mit Angabe des jeweiligen Ausschlussgrundes in Anhang C.

Am Ende der Literaturrecherche verblieben somit 6 relevante Publikationen zu ökonomischen Evaluationen, davon lediglich eine für den deutschsprachigen Raum. Eine Auflistung aller inkludierten ökonomischen Analysen und der dazugehörigen Publikationen findet sich in Anhang B.

Ergebnisse der systematischen Übersichten

Charakteristika der systematischen Übersichten

Die identifizierten relevanten Übersichten wurden im Zeitraum 2007 bis 2012 veröffentlicht. In Tabelle 2 finden sich Angaben zu den wesentlichen Einschlusskriterien für Primärstudien, Angaben zur Suche, zur Zahl der inkludierten relevanten Studien und zu den in den Übersichten berichteten relevanten Endpunkten.

Nähere Angaben zur Studiendauer der in den systematischen Übersichten inkludierten RCTs, zur untersuchten Patientenzahl und zu den Patientencharakteristika finden sich in Tabelle 3.

Einen Überblick der in den jeweiligen Übersichten berücksichtigten relevanten RCTs gibt Tabelle 4 in Form eines Studienspiegels.

Ein- / Ausschlusskriterien für die zugrunde gelegten Primärstudien

Alle 8 systematischen Übersichten untersuchten Patienten mit oraler Antikoagulationstherapie, wobei es in 5 Arbeiten [19-23] Einschränkungen hinsichtlich der Mindestdauer der Vortherapie gab. Weiters wurden in der Übersicht von Xu 2012 [20] nur Studien an Patienten mit mechanischem Herzklappenersatz eingeschlossen, während es in allen anderen Arbeiten keine Einschränkung hinsichtlich der Indikation gab.

In 4 Übersichten [11,19-21] waren Studien, in denen PST oder PSM der oralen Antikoagulationstherapie die untersuchte Intervention war, eingeschlossen.

Ein Review schloss nur Studien mit PSM ein [23], während ein weiterer Review zusätzlich Studien mit entsprechenden Messungen durch eine Krankenschwester beim Hausarzt (NPT) mitberücksichtigte [24]. Die restlichen 2 Übersichten schlossen alle Studien mit Antikoagulationsmessungen mit einem Point-of-Care Messgerät (POCD) ein und erfassten daher neben PST und PSM auch Messungen durch medizinisches Personal [22,25].

Nur eine systematische Übersicht berücksichtigte neben RCTs auch andere Studientypen, wobei diese jedoch getrennt von den RCTs ausgewertet wurden [24]. Einschränkungen hinsichtlich Studiendauer und Studiengröße wurden ebenfalls nur in einem HTA-Bericht gemacht, welcher nur RCTs mit mindestens 50 Studienteilnehmern und einem Follow-up von mindestens 3 Monaten berücksichtigte [25].

Keine sprachlichen Einschränkungen machten 6 systematische Übersichten, während 2 lediglich Publikationen in englischer Sprache einschlossen [19,25].

Recherche

Der Zeitpunkt der letzten Suche in den 8 Übersichten lag zwischen Juli 2005 und Dezember 2010. Neben zahlreichen elektronischen Datenbanken, in einer Übersicht auch chinesische Datenbanken [20], wurden von allen Autorengruppen auch die Referenzlisten themenrelevanter Arbeiten zur Identifizierung weiterer RCTs herangezogen. Details zu weiteren verwendeten Quellen wie Studienregister, Zulassungsbehörden oder Herstelleranfragen finden sich in Tabelle 2.

Berichtete Endpunkte

In allen Übersichten wurden Gesamtmortalität, thromboembolische Ereignisse und schwere Blutungsereignisse als primäre Endpunkte berichtet. Ergebnisse zur Lebensqualität (QoL) finden sich in 5 Übersichtsarbeiten [19,21,22,24,25].

Als Surrogatparameter wurde die Gerinnungseinstellung in allen 8 systematischen Übersichten erhoben.

Tabelle 5 gibt einen Überblick über die in den eingeschlossenen systematischen Übersichten berichteten relevanten Endpunkte.

Untersuchte Interventionen

In einem Review [23] war PSM die alleinig untersuchte Intervention. Alle anderen 7 Übersichten berichteten Ergebnisse aus RCTs mit PSM und PST gemeinsam. Dazu gehören auch jene 3 Reviews, die zwar auf Grund ihrer Einschlusskriterien auch Studien mit Antikoagulationsmessungen durch klinisches Personal berücksichtigten, jedoch eigene gepoolte Ergebnisse für PSM/PST darstellten.

Getrennte Auswertungen der RCTs zu PSM bzw. der RCTs zu PST gab es in 5 Übersichten [11,20,21,24,25]. Als Kontrollintervention galt in allen Fällen die Standard-Antikoagulationstherapie in einer Klinik oder beim niedergelassenen Arzt.

Studiendauer und Patientencharakteristika

Die Studiendauer der in den einzelnen systematischen Übersichten inkludierten RCTs reichte in allen Fällen von einigen Monaten bis zu mehreren Jahren, wobei sie im Median mehrheitlich bei etwa 6 Monaten lag.

Die Anzahl der in den jeweiligen Übersichten inkludierten RCTs lag zwischen 5 und 22, die Zahl der in die Übersichten eingeschlossenen bzw. analysierten Patienten betrug zwischen 2219 und 8413. Diese Unterschiede in der Anzahl der Primärstudien und somit der Größe der Patientenpopulationen ergaben sich dabei aus den unterschiedlichen Einschlusskriterien der Übersichten sowie aus den jeweiligen Recherchezeiträumen.

Das durchschnittliche Alter der Patienten wurde nur in 2 Übersichten [11,19] berichtet und lag bei 65 Jahren, wobei das mittlere Alter in den einzelnen RCTs, entsprechend den Informationen aus 5 Übersichten, zwischen 42 und 70 oder mehr Jahren lag. Der Anteil der Frauen in den einzelnen RCTs war nur in 4 Reviews berichtet und war mehrheitlich geringer als jener der Männer.

Angaben zu der Indikation der Patienten in den einzelnen RCTs fanden sich in allen 8 Übersichten. Dabei wurden in den RCTs, mit Ausnahme jener Übersicht, die nur RCTs mit Patienten mit mechanischem Herzklappenersatz einschloss, großteils Patienten mit gemischten Indikationen für eine orale Antikoagulationstherapie untersucht. Einige wenige RCTs untersuchten hingegen entweder nur Patienten mit mechanischem Herzklappenersatz oder nur Patienten mit Vorhofflimmer-Arrhythmie als Indikationen für eine orale Antikoagulationstherapie. Genaue Zahlenangaben hierzu finden sich in Tabelle 3.

Tabelle 2: Charakteristika der Übersichtsarbeiten

SR	wesentliche Einschlusskriterien	Angaben zur Suche	Anzahl inkludierter relevanter RCTs	relevante Endpunkte n von n relevanten Studien
Bloomfield 2011	<u>inkludiert:</u> RCT; Englische Sprache; Erwachsene in ambulanter Betreuung; Orale Antikoagulationstherapie > 3 Monate; Intervention: PST oder PSM der oralen Antikoagulationstherapie; Kontrolle: Standard-Antikoagulationstherapie (Hausarzt oder Klinik)	MEDLINE (2005 bis 2010) CENTRAL (k.A.) Referenzlisten aus Connock M, et al.,2007 (1966 bis 2005)	22	Gesamtmortalität: 13 von 22 Studien Thromboembolische Ereignisse: 14 von 22 Studien Schwere Blutungen: 16 von 22 Studien Lebensqualität: 11 von 22 Studien Gerinnungseinstellung (% Zeit im Zielbereich: 11 von 22 Studien; % mittlerer INR im Zielbereich: 6 von 22 Studien)
Connock 2007	<u>inkludiert:</u> RCT und non RCT; Intervention: PST oder PSM der oralen Antikoagulationstherapie bzw. entsprechende Messungen beim Hausarzt (NPT); Kontrolle: Standard-Antikoagulationstherapie (Hausarzt oder Klinik)	MEDLINE (1966 bis Sept. 2005) EMBASE (1980 bis Woche 38, 2005) CINAHL (1982 bis Sept. 2005) CENTRAL (2005 Issue 3) Referenzlisten relevanter Publikationen Studienregister (National Research Register)	16	Gesamtmortalität: 15 von 16 Studien Thromboembolische Ereignisse: 15 von 16 Studien Schwere Blutungen: 15 von 16 Studien Lebensqualität: 6 von 16 Studien Gerinnungseinstellung (% Zeit im Zielbereich: 13 von 16 Studien; % mittlerer INR im Zielbereich: 11 von 16 Studien)
Christensen 2007	<u>inkludiert:</u> RCT; Erwachsene (> 18 Jahre); Orale Antikoagulationstherapie > 6 Monate; Intervention: PSM der oralen Antikoagulationstherapie; Kontrolle: Standard-Antikoagulationstherapie (Hausarzt oder Klinik) oder PST oder computerunterstützte Dosierung	Pubmed (1951 bis Dez. 2005) CENTRAL (2005 Issue 4) Referenzlisten relevanter Publikationen Persönliche Unterlagen	10	Gesamtmortalität: 10 von 10 Studien Schwere Therapiekomplicationen (schwere thromboembolische Ereignisse + schwere Blutungen): 10 von 10 Studien Gerinnungseinstellung (% Zeit im Zielbereich: 10 von 10 Studien)

SR	wesentliche Einschlusskriterien	Angaben zur Suche	Anzahl inkludierter relevanter RCTs	relevante Endpunkte n von n relevanten Studien
Garcia 2010	<u>inkludiert:</u> RCT; Erwachsene und Kinder; Orale Antikoagulationstherapie > 2 Monate; Intervention: PST und PSM der oralen Antikoagulationstherapie; Kontrolle: Standard-Antikoagulationstherapie (Hausarzt oder Klinik)	MEDLINE (1966 bis Nov. 2007) EMBASE (1980 bis Nov. 2007) CINAHL (1982 bis Nov. 2007) CENTRAL (2007, Issue 4) Referenzlisten aller relevanten Publikationen Herstelleranfrage bei Roche Diagnostics Studienregister (UK National Research Register, Trials Central, Current Controlled Trials)	18	Gesamtmortalität: 16 von 18 Studien Thromboembolische Ereignisse: 18 von 18 Studien Schwere Blutungen: 18 von 18 Studien Lebensqualität: 8 von 18 Studien Gerinnungseinstellung (% Zeit im Zielbereich: 11 von 18 Studien; % mittlerer INR im Zielbereich: 13 von 18 Studien)
Heneghan 2012	<u>inkludiert:</u> RCT; Erwachsene; Intervention: PST oder PSM der oralen Antikoagulationstherapie; Kontrolle: Standard-Antikoagulationstherapie (Hausarzt oder Klinik)	MEDLINE (1966 bis 2009) EMBASE (1980 bis 2009) CINAHL (1982 bis 2009) CENTRAL (2009, Issue 2) Referenzlisten aller relevanten Publikationen Studienregister (UK National Research Register, Trials Central)	11	Gesamtmortalität: 11 von 11 Studien Thromboembolische Ereignisse: 11 von 11 Studien Schwere Blutungen: 11 von 11 Studien Gerinnungseinstellung (% Zeit im Zielbereich: 7 von 11 Studien)
Ontario HTA 2009	<u>inkludiert:</u> RCTs mit mind. 50 Teilnehmern und mind. 3 Monaten Follow-up; Englische Sprache; Patienten mit oraler Antikoagulation; Intervention: Antikoagulationsmessung mit Point-of-Care INR Device (POCD) einschließlich PST, PSM; Kontrolle: Standardbetreuung mit venöser INR-Bestimmung (Hausarzt oder Klinik)	MEDLINE (1998 bis 2008) EMBASE (1998 bis 2008) CINAHL (bis 2009) Cochrane Datenbanken (bis 2008) INAHTA (bis 2008) Referenzlisten aller relevanten Publikationen	15	Gesamtmortalität: 9 von 15 Studien Thromboembolische Ereignisse: alle: 15 von 15 Studien schwere: 12 von 15 Studien Schwere Blutungen: 15 von 15 Studien Lebensqualität: 6 von 15 Studien Gerinnungseinstellung (% Zeit im Zielbereich: 15 von 15 Studien)

SR	wesentliche Einschlusskriterien	Angaben zur Suche	Anzahl inkludierter relevanter RCTs	relevante Endpunkte n von n relevanten Studien
Wells 2007	inkludiert: RCT; Orale Antikoagulationstherapie \geq 3 Monate; Intervention: Antikoagulationsmessung mit Point-of-Care device (POCD); Kontrolle: Usual Care	MEDLINE (bis Juli 2005) EMBASE (bis Juli 2005) DIALOG (bis Juli 2005) BIOSIS Previews (bis Juli 2005) PASCAL (bis Juli 2005) Alerts für MEDLINE, EMBASE und BIOSIS Previews bis März 2007 Pubmed (k.A.) Cochrane Library (k.A.) Webseiten von Zulassungsbehörden, HTA-Organisationen und „near-technology assessment“-Organisationen Latin American and Caribbean Center on Health Sciences Information (LILACS) NHS Centre for Reviews and Dissemination, York Webseiten von Fachgesellschaften	14	Gesamtmortalität: 6 von 14 Studien Thromboembolische Ereignisse: 11 von 14 Studien Schwere Blutungen: 10 von 14 Studien Lebensqualität: 4 von 14 Studien Gerinnungseinstellung (% Zeit im Zielbereich: k.A.)
Xu 2012	<u>inkludiert:</u> RCT; Patienten mit mechanischen Herzklappen; Orale Antikoagulationstherapie \geq 6 Monate; Intervention: PST oder PSM der oralen Antikoagulationstherapie Kontrolle: Standard-Antikoagulationstherapie (Hausarzt oder Klinik)	MEDLINE (1966 bis Dez. 2010) EMBASE (1980 bis Dez. 2010) CENTRAL, CDSR, DARE (bis Dez. 2010) CNKI (1966 bis Dez. 2010) Wanfangdata (1998 bis Dez. 2010) CQVIP (1989 bis Dez. 2010) Referenzlisten aller relevanten Publikationen Studienregister (ClinicalTrials.gov)	5	Gesamtmortalität: 4 von 5 Studien Thromboembolische Ereignisse: 5 von 5 Studien Schwere Blutungen: 5 von 5 Studien Gerinnungseinstellung (% Zeit im Zielbereich: 5 von 5 Studien)
k.A...keine Angaben; NPT... Near Patient Testing; POCD...Point-Of-Care Device; PST...Patientenselbstmessung; PSM...Patientenselbstmanagemant; RCT...Randomisierte kontrollierte Studie; SR...Systematischer Review.				

Tabelle 3: Studiendauer und Patientencharakteristika

SR	Dauer (Median)	Patientenzahl (Range)	Anteil Frauen (Range)	Mittleres Alter (Range)	Indikation(en): n Studien
Bloomfield 2011	3 bis 57 Monate (6 Monate)	8413 (50–2922)	25 % (2–57)	65 Jahre (42–75)	Mechanischer Herzklappenersatz: 6 Vorhofflimmer-Arrhythmie: 2 Mechanischer Herzklappenersatz oder Vorhofflimmer-Arrhythmie: 1 Gemischte Indikationen: 14
Connock 2007	2 bis > 24 Monate (6 Monate)	4283 ^a (50–1155)	k.A. (24–57)	k.A. (42–75)	Mechanischer Herzklappenersatz: 3 Vorhofflimmer-Arrhythmie: 2 Mechanischer Herzklappenersatz oder Vorhofflimmer-Arrhythmie: 1 Gemischte Indikationen: 10
Christensen 2007	4,6 bis 24 Monate (7,25 Monate)	2724 (49–649)	k.A.	k.A.	Mechanischer Herzklappenersatz: 2 Vorhofflimmer-Arrhythmie: 1 Gemischte Indikationen: 7
Garcia 2010	2 bis > 24 Monate (12 Monate) ^b	4723 (50–1155)	k.A.	k.A. (42–75)	Mechanischer Herzklappenersatz: 3 Vorhofflimmer-Arrhythmie: 2 Gemischte Indikationen: 13
Heneghan 2012	3 bis 36 Monate (12 Monate)	6417 (49–2922)	22 % (2–57)	65 Jahre (42,3–74,7)	Mechanischer Herzklappenersatz: 1 Vorhofflimmer-Arrhythmie: 1 Gemischte Indikationen: 9
Ontario HTA 2009	3 bis 38 Monate (6 Monate)	5221 ^a (50–1155)	k.A.(29–57)	k.A. (42–70)	Vorhofflimmer-Arrhythmie: 2 Mechanischer Herzklappenersatz: 3 Unterschiedliche Indikationen: 10
Wells 2007	3 bis ≥ 51 Monate (6 Monate)	4496 (79–834)	k.A.	k.A.	Mechanischer Herzklappenersatz: 3 Vorhofflimmer-Arrhythmie: 2 Gemischte Indikationen: 9
Xu 2012	12 bis 51 Monate (24 Monate)	2219 (48–1155)	k.A.	k.A.	Mechanischer Herzklappenersatz: 5
a. Errechnet b. Mittelwert k.A...keine Angaben; SR...Systematischer Review.					

Studienspiegel

In Tabelle 4 findet sich eine Auflistung der in den einzelnen relevanten Übersichten inkludierten randomisierten Studien und der jeweils untersuchten Intervention (Patientenselbstmessung oder Patientenselbstmanagement). Die entsprechenden Referenzen zu den einzelnen RCTs sind in Anhang D angeführt.

Tabelle 4: RCTs in den jeweiligen Übersichtsarbeiten (Studienspiegel) und Art der Intervention

SR									
RCT	Bloomfield 2011	Connock 2007	Christensen 2007	Garcia 2010	Heneghan 2012	Ontario HTA 2009	Wells 2007	Xu 2012	Art der Intervention
White 1989		x		x					PST
Horstkotte 1998	x	x		x		x	x	x	PST
Sawicki 1999	x	x	x	x		x	x		PSM
Beyth 2000	x	x		x	x	x	x		PST
Cromheecke 2000	x	x	x	x	x	x	x		PSM
Kaatz 2001				x	x				PST
Körtke 2001	x	x	x	x	x	x	x	x	PSM
Sidhu and O’Kane 2001	x	x	x	x		x	x	x	PSM
Fitzmaurice 2002	x	x	x	x					PSM
Gadisseur 2003	x	x	x	x		x	x		PST, PSM
Khan 2004	x	x		x		x	x		PST
Sunderji 2004	x	x	x	x	x	x	x		PSM
Claes 2005						x	x		PST
Fitzmaurice 2005	x	x	x	x	x	x	x		PSM
Gardiner 2005	x	x		x					PST
Menéndez-Jándula 2005	x	x	x	x	x	x	x		PSM
Völler 2005	x	x	x	x	x	x	x		PSM
Christensen 2006	x			x	x	x			PSM
Gardiner 2006 ^a	x	x							PSM
Dauphin 2008	x								PST
Eitz 2008	x							x	PSM
Siebenhofer 2008	x			x	x	x	x		PSM
Ryan 2009	x								PSM
Soliman Hamad 2009	x							x	PSM
Matchar 2010	x				x				PST

a. Diese Studie vergleicht PSM versus PST. Sie wurde in zwei systematischen Reviews zwar eingeschlossen, in den Meta-Analysen aber nicht berücksichtigt

PSM... Patientenselbstmanagement; PST... Patientenselbstmessung; RCT... Randomisierte kontrollierte Studie; SR... Systematischer Review.

Ergebnisse zu den relevanten Endpunkten

Einen Überblick über Angaben zu den vordefinierten Endpunkten in den einzelnen Übersichten gibt Tabelle 5. Detaillierte Informationen dazu finden sich in den nachfolgenden Unterkapiteln.

Tabelle 5: Berichtete relevante Endpunkte in den einzelnen Übersichten

	Bloomfield 2011	Christensen 2007	Connock 2007	Garcia 2010	Heneghan 2012	Ontario HTA 2009	Wells 2007	Xu 2012
Patientenrelevante Endpunkte								
Gesamtmortalität	x	x	x	x	x	x	x	x
thrombembolische Komplikationen	x	x ^a	x	x	x	x	x	x
schwere Blutungskomplikationen	x		x	x	x	x	x	x
Lebensqualität	x		x	x		x	x	
Surrogate								
Gerinnungseinstellung	x	x	x	x	x	x	x	x
a. Nur Ergebnisse zu allen schweren Komplikationen gemeinsam								

Patientenrelevante Endpunkte

Gesamtmortalität

Alle 8 systematischen Übersichten berichteten Ergebnisse zur Gesamtmortalität und führten auch eine meta-analytische Berechnung durch.

In 7 Übersichten ergab sich, unabhängig von der Anzahl der in der Berechnung berücksichtigten RCTs (4 bis 16), ein statistisch signifikanter Vorteil zu Gunsten der PST/PSM Gruppe im Vergleich zur Standardtherapie. In der Übersichtsarbeit von Heneghan 2012 zeigte sich lediglich ein numerischer Vorteil für die Interventionsgruppe, welcher jedoch statistisch nicht signifikant war (siehe auch Tabelle 6).

Im Hinblick auf die statistische Heterogenität zeigte sich diese bei jenen 2 Übersichten [11,19] mit den meisten ausgewerteten Patienten als erhöht ($I^2 = 51\%$ bzw. 37%).

Tabelle 6: Ergebnisse zur Gesamtmortalität in den systematischen Übersichten

SR (n Studien/Patientenzahl)	Effektmaß
Bloomfield 2011 (13 / 6370)	OR (95% KI): 0,74 (0,63 bis 0,87) $I^2 = 51\%$; $p < 0,001$
Connock 2007 (15 / 4091)	Risk difference (95% KI): -0,0170 (-0,0287 bis -0,0053) $I^2 = 13\%$; $p = \text{k.A.}$

Christensen 2007 (10 / 2724)	RR (95% KI): 0,48 (0,29 bis 0,79) $I^2 = 0 \%$; $p = 0,004$
Garcia 2010 (16 / 4305)	RR (95% KI): 0,64, (0,46 bis 0,89) $I^2 = 0 \%$; $p = 0,007$
Heneghan 2012 (11 / 6027)	HR (95% KI): 0,82 (0,62 bis 1,09) $I^2 = 37 \%$; $p = 0,18$
Ontario HTA 2009 (9 / 2493)	OR (95% KI): 0,63 (0,36 bis 1,12) $I^2 = \text{k.A.}$; $p = \text{k.A.}$
Wells 2007 (6 / 1968)	OR (95% KI): 0,48 (0,24 bis 0,94) $I^2 = 8,8 \%$; $p = 0,03$
Xu 2012 (4 / 1452)	OR (95% KI): 0,50 (0,29 bis 0,86) $I^2 = 0 \%$; $p = 0,0115$
HR...Hazard Ratio; k.A...keine Angaben; KI...Konfidenzintervall; OR...Odds Ratio; RR...Risk Ratio; SR...Systematischer Review.	

Subgruppenanalysen:

Im Rahmen von Subgruppenanalysen wurden in 6 Übersichten [11,20-22,24,25] getrennte Ergebnisse zu PSM im Vergleich zur Standardtherapie berichtet. Eine weitere Übersicht [23] befasste sich generell nur mit PSM als Intervention.

Insgesamt zeigte sich hierbei in Bezug auf die Gesamtmortalität in 5 der 7 Übersichten ein statistisch signifikanter Vorteil zu Gunsten des PSM. In 2 Reviews [11,25] war der berichtete Vorteil nicht signifikant.

Auf der anderen Seite ergab sich für PST alleine in 4 Übersichten [11,21,24,25] kein signifikanter positiver Effekt im Vergleich zur Standardtherapie. Lediglich in der Arbeit von Xu 2012 [20], welche nur Patienten mit mechanischem Herzklappenersatz einschloss, lag ein signifikanter Vorteil auch für PST vor.

Thromboembolische Ereignisse

Eine Auswertung der thromboembolischen Ereignisse fand sich in 7 systematischen Übersichten, während eine Übersicht [23] lediglich eine gemeinsame Meta-Analyse der schweren Komplikationen (Thromboembolien und Blutungen) präsentierte.

Hierbei zeigte sich sowohl in den 7 Meta-Analysen für die Thromboembolien (Tabelle 7) als auch in jener für die schweren Komplikationen (Tabelle 8) jeweils ein statistisch signifikanter positiver Effekt zu Gunsten der PST/PSM-Gruppe. Die statistische Heterogenität lag dabei zwischen $I^2 = 0 \%$ und 53% .

Tabelle 7: Ergebnisse zu thromboembolischen Ereignissen in den systematischen Übersichten

SR (n Studien/Patientenzahl)	Effektmaß
Bloomfield 2011 (14 / 7759)	OR (95% KI): 0,58 (0,45 bis 0,75) $I^2 = 27 \%$; $p < 0,001$

Connock 2007 (15 / 4091)	Risk difference (95% KI): -0,0224 (-0,0334 bis -0,0115) $I^2 = 26 \%$; $p = \text{k.A.}$
Garcia 2010 (18 / 4723)	RR (95% KI): 0,50 (0,36 bis 0,69) ^a $I^2 = 0 \%$; $p < 0,0001$
Heneghan 2012 (11 / 5992)	HR (95% KI): 0,51 (0,31 bis 0,85) $I^2 = 52,6 \%$; $p < 0,010$
Ontario HTA 2009 (15 / 4690)	OR (95% KI): 0,53 (0,37 bis 0,76) ^a $I^2 = \text{k.A.}$; $p = \text{k.A.}$
Wells 2007 (11 / 3183)	OR (95% KI): 0,49 (0,30 bis 0,79) $I^2 = 0 \%$; $p < 0,003$
Xu 2012 (5 / 2219)	OR (95% KI): 0,52 (0,35 bis 0,77) ^a $I^2 = 0 \%$; $p < 0,0012$
a. Alle thromboembolischen Ereignisse	
HR...Hazard Ratio; k.A...keine Angaben; KI...Konfidenzintervall; OR...Odds Ratio; RR...Risk Ratio; SR...Systematischer Review.	

Tabelle 8: Ergebnisse zu schweren Komplikationen in den systematischen Übersichten

SR (n Studien/Patientenzahl)	Effektmaß
Christensen 2007 (10 / 2724)	RR (95% KI): 0,58 (0,42 bis 0,81) $I^2 = 0 \%$; $p < 0,001$
KI...Konfidenzintervall; RR...Risk Ratio; SR...Systematischer Review.	

Subgruppenanalysen:

Bei den Subgruppenanalysen zu PSM im Vergleich zur Standardtherapie in 6 Übersichten [11,20-22,24,25] ergab sich für die thromboembolischen Ereignisse immer ein statistisch signifikanter Vorteil zu Gunsten der Interventionsgruppe.

Für PST alleine war dies lediglich in einer Übersicht [20] der Fall, während die anderen 4 Reviews [11,21,24,25] keinen statistisch signifikanten positiven Effekt zeigten.

Schwere Blutungen

Eine Definition von schweren Blutungen fand sich in 6 der 8 systematischen Übersichten. Detaillierte Angaben zu der jeweiligen Definition finden sich in Tabelle 9.

Ergebnisse zu schweren Blutungen wurden in 7 der 8 systematischen Übersichten berichtet. Dabei ergab sich in allen 7 Meta-Analysen weder ein statistisch signifikanter Vorteil noch Nachteil für die PST/PSM-Gruppe im Vergleich zur Standardtherapie, bei keiner bzw. einer sehr geringen statistischen Heterogenität (siehe Tabelle 10).

Tabelle 9: Definition des Ereignisses „schwere Blutungskomplikation“ in den eingeschlossenen Übersichten

SR	Definition
Bloomfield 2011	<ul style="list-style-type: none"> • nach Definition in den einzelnen RCTs • gemäß den ISCOAT (Italian Study of Complications of Anticoagulant Therapy) Kriterien für schwere Blutungskomplikation
Connock 2007	k.A.
Garcia 2010	<ul style="list-style-type: none"> • Notwendigkeit einer Bluttransfusion • Notwendigkeit einer Hospitalisierung
Heneghan 2012	<ul style="list-style-type: none"> • Tödliche Blutung • Blutung in einem kritischen Bereich oder Organ (intrakranial, intraspinal, intraokular, retroperitoneal, intra-artikular oder perikardial oder intramuskulär mit Kompartmentsyndrom) • Abfall der Hämoglobin-Konz. ≥ 20 g/l (1,24 mmol/l) • Notwendigkeit einer Bluttransfusion (2 Einheiten)
Ontario HTA 2009	k.A.
Wells 2007	<ul style="list-style-type: none"> • Tödliche Blutung • Blutung in einem kritischen Bereich oder Organ (intrakranial, intraspinal, intraokular, retroperitoneal, perikardial) • Abfall der Hämoglobin-Konz. $\geq 2,0$ g/dl (1,24 mmol/L) • Notwendigkeit einer Bluttransfusion (> 2 Einheiten) • Blutungsindex > 2,0
Xu 2012	<ul style="list-style-type: none"> • Tödliche Blutung • Intrakraniale Blutung • dokumentierte Herzbeutelamponade mit der Notwendigkeit einer Intervention • Notwendigkeit einer Bluttransfusion • Notwendigkeit einer Hospitalisierung
Christensen 2007	<ul style="list-style-type: none"> • Tödliche Blutung • Intrakraniale Blutung • Notwendigkeit einer Bluttransfusion • Notwendigkeit einer Hospitalisierung
k.A...keine Angaben; SR...Systematischer Review.	

Tabelle 10: Ergebnisse zu schweren Blutungen in den systematischen Übersichten

SR (n Studien/Patientenzahl)	Ergebnis
Bloomfield 2011 (16 / 7867)	OR (95%KI): 0,89 (0,75 bis 1,05) $I^2 = 2$ %; $p = 0,169$
Connock 2007 (15 / 4091)	Risk difference (95% KI): -0,0039 (-0,0154 bis 0,0077) $I^2 = 0$ %; $p = \text{k.A.}$

Garcia 2010 (18 / 4723)	RR (95%KI): 0,87 (0,66 bis 1,16) I ² = 0 %; p = 0,34
Heneghan 2012 (11 / 6317)	HR (95%KI): 0,88 (0,74 bis 1,06) I ² = 0 %; p = 0,18
Ontario HTA 2009 (15 / 4690)	OR (95%KI): 0,72 (0,51 bis 1,02)
Wells 2007 (10 / 3033)	OR (95%KI): 0,75 (0,47 bis 1,20) I ² = 0 %; p = 0,23
Xu 2012 (5 / 2219)	OR (95%KI): 1,07 (0,77 bis 1,50) I ² = 0 %; p = 0,68
HR...Hazard Ratio; k.A...keine Angaben; KI...Konfidenzintervall; OR...Odds Ratio; RR...Risk Ratio; SR...Systematischer Review.	

Subgruppenanalysen:

Im Rahmen von Subgruppenanalysen wurden in 6 Übersichten [11,20-22,24,25] getrennte Ergebnisse für PSM im Vergleich zur Standardtherapie berichtet. Dabei zeigte sich in allen Reviews für PSM kein statistisch signifikanter Vorteil im Vergleich zur Standardtherapie. Die Ergebnis für PST alleine gab es in 5 Reviews [11,20,21,24,25]. Diese waren uneinheitlich. So kam es in 2 Übersichten [21,24] zu einem statistisch signifikanten Vorteil gegenüber der Standardtherapie, während in den beiden anderen Übersichten kein signifikantes Ergebnis vorlag.

Lebensqualität

In 5 der 8 eingeschlossenen systematischen Übersichten finden sich Angaben zur Lebensqualität (QoL) oder Patientenzufriedenheit [19,21,22,24,25]. Aufgrund der unterschiedlichen Instrumente, die in den RCTs verwendet wurden, gibt es in keiner der Übersichten eine quantitative Zusammenfassung.

Alle 5 Übersichten beschreiben die Ergebnisse zur selbst wahrgenommenen Behandlungsqualität, die mit einem von Sawicki entwickelten Fragebogen [6] in 3 RCTs erhoben wurden. Das Instrument erfasst 5 Kategorien (general treatment satisfaction, self-efficacy, daily hassles, distress, strained social network). Im Vergleich zur Standardbetreuung zeigt sich ein signifikanter Unterschied zugunsten von PSM in 4 bzw. allen 5 Kategorien. Bei PST beschränkte sich der signifikante Unterschied auf die Kategorie "self-efficacy". Einige weitere Instrumente, die die Behandlungszufriedenheit erheben, weisen ebenfalls auf Vorteile für PST/PSM hin.

Die Erhebung der QoL im engeren Sinne erfolgte mit unterschiedlichen Instrumenten und wurde zum Teil nur unvollständig berichtet. Neben dem European Quality of Life Fragebogen (Euroqol/EQ-5D) und dem Short Form 36 (SF-36) Fragebogen kamen auch das SEIQoL (Schedule for the Evaluation of Individual Quality of Life) Instrument und ein speziell auf antikoagulierte Patienten ausgerichteter Fragebogen zum Einsatz. Soweit berichtet, ist der Unterschied meist nicht signifikant. Klare Rückschlüsse hinsichtlich des Effekts von Selbstmanagement/-testung auf die Lebensqualität sind bei den vorliegenden Daten jedoch nicht möglich. Details zu den Ergebnissen aus den einzelnen systematischen Übersichten sind in Tabelle 11 dargestellt.

Tabelle 11: Ergebnisse zur Lebensqualität in den systematischen Übersichten

SR (n Studien)	Ergebnis
Bloomfield 2011 (11)	<p>2 Studien verwendeten den SF-36:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Matchar 2010: Patientenzufriedenheit und QoL signifikant besser in PST-Gruppe als in Kontrollgruppe. - Soliman 2009: Signifikante Verbesserungen in allen SF-36 Domänen (außer physical functioning) in der PSM Gruppe verglichen mit der Kontrollgruppe. <p>3 Studien verwendeten einen Fragebogen von Sawicki (Domänen: self-efficacy, general treatment satisfaction, distress, social issues, daily hassle). Die PST- bzw. PSM-Gruppen hatten signifikant bessere Ergebnisse als die Gruppe mit Standardbetreuung in allen 5 oder zumindest 4 dieser Domänen.</p> <p>In 3 Studien ergaben Erhebungen mit unterschiedlichen Fragebögen, dass die Patienten PST/PSM bevorzugen oder fortführen wollen.</p> <p>Insgesamt berichten 8 von 11 RCTs, dass Patientenzufriedenheit, QoL oder beides in der PST/PSM Gruppe besser war als in der Kontrollgruppe. 3 RCTs fanden keinen signifikanten Unterschied in Patientenzufriedenheit oder QoL zwischen den Gruppen.</p>
Connock 2007 (6)	<p>Die QoL wurde mit verschiedenen Instrumenten gemessen:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Fragebogen zur QoL bei Patienten mit oraler Antikoagulation (2 RCTs; n.s.), - SEIQoL - Erhebung der individuellen Lebensqualität (1 RCT; n.s.) - EuroQol-Fragebogen - Messung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (2 RCTs; n.s.) - SF-36 (1 RCT; keine Angabe zum Gruppenunterschied) <p>Der Sawicki Fragenbogen (3 RCTs) zeigte im Wesentlichen</p> <ul style="list-style-type: none"> - eine erhöhte Patienten-Self-efficacy und Behandlungszufriedenheit bei PST Patienten. - eine erhöhte Patienten-Self-efficacy, Behandlungszufriedenheit und eine Verminderung im Empfinden von Alltagsstress bei PSM Patienten im Vergleich zu Usual Care.
Garcia 2010 (8)	<p>Als Instrumente zur Messung der Lebensqualität wurden der SF-36 (1 RCT), der EuroQol- (1 RCT) und der SEIQoL Fragebogen (1 RCT) verwendet. In der Übersicht fehlen jedoch Angaben zu den Ergebnissen.</p> <p>3 Studien verwendeten den Fragebogen von Sawicki und zeigten alle einen signifikanten Unterschied in der Behandlungszufriedenheit.</p> <p>Weiters sind in der Übersicht als QoL Ergebnisse bezeichnet: Einfachheit der Handhabung (1 RCT), Angst durch Testung (1 RCT), Vertrauen in Warfarin (1 RCT).</p>

Ontario HTA 2009 (6)	<p>Die QoL wurde erhoben mit dem:</p> <ul style="list-style-type: none"> - European Quality of Life questionnaire (EQ-5D) in 2 RCTs, wobei sich in beiden Studien kein signifikanter Unterschied in den QoL zeigte. - SF-36 (1 RCT), wobei 5 der 8 Dimensionen als nicht signifikant unterschiedlich beschrieben wurden und entsprechende Angaben zur den übrigen 3 Dimensionen fehlen. <p>3 Studien verwendeten einen Fragebogen zur selbst wahrgenommenen Behandlungsqualität (entwickelt von Sawicki, 5 Domänen). Dabei zeigte sich, dass Patienten mit PSM in 4 oder allen 5 Domänen signifikant bessere Ergebnisse hatten als solche mit Standardtherapie. Patienten mit PST zeigten dagegen nur in einer Domäne einen signifikanten Unterschied.</p> <p>In 1 Studie ergab eine Erhebung, dass die Patienten mit der Verwendung des Point-of-Care Geräts und der eigenen Dosisanpassung zufrieden waren.</p>
Wells 2007 (4)	<p>In einer Studie wurde die Lebensqualität mittels des EuroQoL Fragebogens erhoben und zeigte keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen.</p> <p>2 Studien verwendeten einen Fragebogen mit 5 Kategorien. Dabei zeigte ein RCT zugunsten von PSM signifikante Unterschiede in allen 5 Kategorien und der zweite RCT vergleichbare Ergebnisse.</p> <p>2 Studien zeigten anhand von selbst entwickelten Skalen, dass die Patienten mit den Point-of-Care Geräten zufrieden waren.</p>
<p>n.s...nicht signifikant; QoL...Quality of Life (Lebensqualität); PSM... Patientenselbstmanagement; PST...Patientenselbstmessung; RCT...Randomisierte kontrollierte Studie; SEIQoL...Schedule for the Evaluation of Individual Quality of Life; SF-36...Short Form 36; SR...Systematischer Review.</p>	

Surrogatparameter

Gerinnungseinstellung

Ergebnisse zur Gerinnungseinstellung werden in den Übersichten als % der INR-Messungen im Zielbereich oder als % der Zeit im Zielbereich dargestellt. Gepoolte Werte der Zeit im Zielbereich wurden in 4 Übersichten [19,22,24,25] berichtet und lagen dabei für die Kontrollgruppe bei 56-66%. Für die PSM/PST-Gruppe zeigten sich vergleichbar bessere Werte von 64-73%.

Angaben zur statistischen Signifikanz fehlen jedoch in den meisten Fällen.

Für den Anteil der INR-Werte im Zielbereich gab es gepoolte Ergebnisse nur aus einer Übersicht [19]. Hier lagen die Werte bei 59% für die Kontrollgruppe und bei 71% für die PST/PSM-Gruppe. Die gewichtete Differenz zwischen den beiden Gruppen war nicht signifikant.

In der Übersicht von Heneghan 2012 [11] wurde die Differenz der Zeit im Zielbereich zu verschiedenen Zeitpunkten berichtet. Dabei zeigte sich, dass in den ersten 7 Tagen Patienten in der PST/PSM-Gruppe statistisch signifikant mehr Zeit im Zielbereich verbringen als jene in der Kontrollgruppe. Dieser Unterschied wird aber im Laufe der Zeit geringer und ist nach 6 Monaten nicht mehr statistisch signifikant.

Angaben zur Häufigkeit der Messung finden sich in unterschiedlicher Form in 4 Übersichten [11,20,21,25], wobei die Anzahl der Messungen in allen Fällen in der PST/PSM-Gruppe größer war als in der jeweiligen Kontrollgruppe. Details hierzu finden sich in Tabelle 12.

Tabelle 12: Ergebnisse zur Gerinnungseinstellung in den systematischen Übersichten

SR	% der INR-Messungen im Zielbereich [Mittelwert (Range)]	% der Zeit im Zielbereich [Mittelwert (Range)]	Häufigkeit der Selbstmessung
Bloomfield 2011	IG: 71% (43 % – 87 %) KG: 59 % (22 % – 78 %) Δ : 5,9 % (95%KI: -0,18 % – 12,0 %) $I^2 = 83$ %; $p < 0,057$ (6 RCTs)	IG: 66,1 % (56 % – 76,5 %) KG: 61,9 % (32 % – 77 %) Δ : 1,50 % (95% KI: -0,63 % – 3,63 %) $I^2 = 45$ %; $p < 0,168$ (11 RCTs)	k.A.
Connock 2007	IG: k.A. (43,2 % – 87 %) KG: k.A. (22,3 % – 72 %) Δ : k.A. (12 RCTs)	IG: 67,4 % (55 % – 93 %) KG: 63,4 % (34,2 % – 77 %) Δ : k.A. (12 RCTs)	k.A.
Christensen 2007	k.A.	Δ : 4,36 % (95% KI: 2,87 % – 5,86 %) $I^2 = 84,9$ %.; $p < 0,00001$ (10 RCTs)	k.A.
Garcia 2010	IG: k.A. (43,2 % – 87 %) KG: k.A. (22,3 % – 68 %) Δ : k.A. (13 RCTs)	IG: k.A. (56 % – 78,7 %) KG: k.A. (32 % – 77 %) Δ : k.A. (11 RCTs)	Verhältnis IG/KG: 1,69 – 4,98 (10 RCTs)
Heneghan 2012	k.A.	MHV-Patienten <u>7 Tage</u> : Δ : 12,25 % (95% KI: 8,99 % – 15,51 %) $I^2 = 0$ %; $p < 0,001$ (7 RCTs) <u>30 Tage</u> : Δ : 6,13 % (95% KI: -0,09 % – 12,35 %) $I^2 = 72$ %; $p = 0,05$ (7 RCTs) <u>6 Monate</u> : Δ : 5,13 % (95% KI: -1,13 % – 11,40 %) $I^2 = 79$ %; $p = 0,11$ (7 RCTs) <u>12 Monate</u> : Δ : 2,71 % (95% KI: -6,40 % – 11,51 %) $I^2 = 94$ %; $p = 0,55$ (7 RCTs)	MHV-Patienten <u>7 Tage</u> : Δ : 0,25 (95% KI: 0,10 – 0,39) $I^2 = 77$ %; $p = 0,001$ (7 RCTs) <u>30 Tage</u> : Δ : 2,28 (95% KI: 1,59 – 2,97) $I^2 = 94$ %; $p < 0,001$ (7 RCTs) <u>6 Monate</u> : Δ : 12,71 (95% KI: 9,33 – 16,10) $I^2 = 96$ %; $p < 0,001$ (7 RCTs) <u>12 Monate</u> : Δ : 24,22 (95% KI: 18,40 – 30,04) $I^2 = 93$ %; $p < 0,001$ (7 RCTs)

	k.A.	AF-Patienten <u>7 Tage:</u> Δ : 10,38 % (95% KI: 8,56 % – 12,20 %) $I^2 = 0$ %; $p < 0,001$ (7 RCTs) <u>30 Tage:</u> Δ : 3,16 % (95% KI: -4,07 % – 10,39 %) $I^2 = 77$ %; $p = 0,39$ (7 RCTs) <u>6 Monate:</u> Δ : 4,40 % (95% KI: -0,86 % – 9,67 %) $I^2 = 79$ %; $p = 0,10$ (7 RCTs) <u>12 Monate:</u> Δ : 5,13 % (95% KI: 0,97 % – 9,28 %) $I^2 = 57$ %; $p = 0,02$ (7 RCTs)	AF-Patienten <u>7 Tage:</u> Δ : 0,01 (95% KI: -0,25 – 0,28) $I^2 = 92$ %; $p = 0,91$ (7 RCTs) <u>30 Tage:</u> Δ : 1,78 (95% KI: 0,97 – 2,60) $I^2 = 97$ %; $p < 0,001$ (7 RCTs) <u>6 Monate:</u> Δ : 12,03 (95% KI: 7,46 – 16,60) $I^2 = 99$ %; $p < 0,001$ (7 RCTs) <u>12 Monate:</u> Δ : 21,74 (95% KI: 13,11 – 30,37) $I^2 = 98$ %; $p < 0,001$ (7 RCTs)
Ontario HTA 2009	k.A.	PST (4 RCTs): IG: 63,8 % (59 % – 71 %) KG: 56,6 % (34 % – 64 %) Δ : 7,2 %; $p = \text{k.A.}$ PSM (12 RCTs): IG: 69,7 % (64 % – 79 %) KG: 65,5 % (63 % – 69 %) Δ : 4,2 %; $p = \text{k.A.}$	IG: alle 0,6 – 2,35 Wochen (median: 1,10) KG: alle 1,3 – 5,4 Wochen (median: 2,75) (10 RCTs)
Wells 2007	k.A.	IG: 73 % (95%KI: 68 % – 78 %) KG: 62 % (95%KI: 60 % – 65 %) Δ : k.A. $p = 0,016$ (k.A.)	k.A.
Xu 2012	Kein gepooltes Ergebnis; Einzelergebnisse aus 5 Studien; Stat. signifikante Unterschiede in allen 5 Studien zu Gunsten der IG	Kein gepooltes Ergebnis; Einzelergebnisse aus 2 Studien; Stat. signifikante Unterschiede in allen 2 Studien zu Gunsten der IG	Verhältnis IG/KG: 2,29 bis 4,99 (5 RCTs)
Δ ...Gruppenunterschied; AF...Vorhofflimmer-Arrhythmie; k.A...keine Angaben; KG...Kontrollgruppe; KI...Konfidenzintervall; IG...Interventionsgruppe; INR...International Normalized Ratio; MHV...Mechanischer Herzklappenersatz; PSM...Patientenselbstmanagement; PST...Patientenselbstmessung; RCT...Randomisierte kontrollierte Studie; SR...Systematischer Review.			

Interventionsbezogenen Gründe für Studienabbrüche

Angaben zu Studienabbrüchen, die in unmittelbarem Bezug zu PST/PSM stehen, finden sich in 4 der 8 Übersichten.

In der Arbeit von Bloomfield 2011 wurden Ergebnisse aus einzelnen Studien angegeben, wobei der Anteil der Patienten, die PSM/PST nicht weiter durchführen wollten oder konnten zwischen 2 % und 25 % lag [19].

Connock 2007 berichtete zusammenfassend über Dropout-Raten in den Studiengruppen mit PSM/PST von insgesamt 2 % bis 42 %. Als Gründe wurden unter anderen auch die Unfähigkeit zur Selbsttestung und mangelndes Vertrauen angeführt, wobei zahlenmäßige Angaben hierfür fehlten [24].

Im Cochrane Review [21] wurde dagegen der Anteil der Patienten beziffert, die die Studien vorzeitig beendeten, weil sie PST/PSM entweder ablehnten oder nicht durchführen konnten. Der Prozentsatz wurde mit 0% bis 57,3 % angegeben und lag im Mittel bei 24,9 %. Konkret wurden als Gründe Probleme mit der Handhabung des Messgerätes, körperliche Einschränkungen oder die Unfähigkeit, die Schulung erfolgreich abzuschließen, angeführt.

Im Ontario HTA 2009 wurde die Gesamtzahl der Studienabbrecher in den POCD-Gruppen für alle 17 eingeschlossenen Studien (darunter 2 mit POCD-Fremdtestung durch Krankenschwester oder Hausarzt) mit 2,0 % bis 41,5 % (im Mittel 18 %) angegeben. Häufigste Gründe waren dabei Schwierigkeiten mit der Blutabnahme oder der Verwendung des Messgeräts, geringes Vertrauen in die eigenen Fähigkeiten hinsichtlich PST/PSM oder persönliche Präferenzen der Studienteilnehmer [25].

Ergebnisse der ökonomischen Analysen

Charakteristika und Ergebnisse der nationalen ökonomischen Auswertung

Im Rahmen der Recherche konnte eine einzige ökonomische Analyse aus Österreich identifiziert werden, die von der Firma ROCHE Diagnostics finanziell unterstützt worden war. Deren Ergebnisse wurden bisher lediglich als Poster veröffentlicht [26]. Darin wurde mittels Markov-Modell eine Kosten-Nutzwert-Analyse mit anschließender Budget-Impact-Analyse einer Langzeit-Antikoagulationstherapie mit PST/PSM im Vergleich zu einer Standardtherapie mit einem ärztlichen Gerinnungsmonitoring in 2 österreichischen Bundesländern (Burgenland und Kärnten) durchgeführt. Als Basis dienten Effektivitätsdaten einer internationalen und rezenten Meta-Analyse [21], sowie österreich-spezifische epidemiologische Daten, Mortalitätsdaten sowie die folgenden Kostenparameter:

- Für monatliche Besuche und Gerinnungs-Testung (entweder im niedergelassenen Bereich durch den Allgemeinmediziner bzw. Facharzt oder in der Spitalsambulanz) bei Standard Care
- Für die Einschulung der Patienten auf die Methode (einmalig)
- für Geräte (einmalig), Materialien sowie regelmäßige Kontrollbesuche (viermal im Jahr) bei Selbstmanagement
- Kosten von thrombotischen sowie hämorrhagischen Komplikationen

Die Kosten wurden auf Basis von Expertenmeinung zu den Betreuungsmustern geschätzt und mit den entsprechenden Tarifen verknüpft.

In dieser Evaluation zeigte sich, dass PST/PSM mit einem Anstieg an Lebenserwartung und Lebensqualität assoziiert ist, was vor allem auf eine Reduktion der Komplikationen zurückzuführen war. Daneben ergaben sich für PST/PSM im Vergleich zur Standardtherapie mit ärztlichem Monitoring auch geringere Gesamtkosten pro Patient. In der Budget-Impact-Analyse zeigten sich zwar höhere initiale Kosten für PST/PSM, diese konnten aber bereits in den ersten 3 Jahren wettgemacht werden. Details hierzu finden sich nachfolgend in Tabelle 13.

Tabelle 13: Ergebnisse der österreichischen ökonomischen Evaluation

	PST/PSM	Standardtherapie
Lebensjahre/Patient	15,9	14,6
QALY/Patient	10,7	9,4
Gesamtkosten/Patient	€ 7.873	€ 8.170 – 8.877 ^a
Kosten/Patient: 1. Jahr (Folgejahre)	€ 908 – 916 (€ 228 – 235)	€ 274 – 391
a. Je nach Bundesland und Art des Leitungserbringers		
QALY...Quality Adjusted Life Year; PSM...Patientenselbstmanagement; PST...Patientenselbstmessung.		

Charakteristika und Ergebnisse internationaler ökonomischer Auswertungen

Die fünf identifizierten systematischen Übersichten und HTA-Berichte zur ökonomischen Fragestellung wurden im Zeitraum 2007 bis 2012 veröffentlicht.

Details zu den Einschlusskriterien der einzelnen Evaluationen bzw. zu den

Suchzeiträumen und verwendeten Literaturquellen finden sich in Tabelle 14. Angaben zur Anzahl der darin enthaltenen einzelnen Studien sowie zur Methodik und zu den Ergebnissen sind Tabelle 15 zu entnehmen. Es wurde eine Qualitätsbewertung durchgeführt, wie im Abschnitt Ergebnisse der Informationsbeschaffung beschrieben. Dabei erfüllten alle in den nachfolgenden Tabellen angeführten Übersichtsarbeiten die Mindestkriterien hinsichtlich einer systematischen Literaturrecherche. Bei 3 Übersichtsarbeiten konnten die Qualität insgesamt als gut eingestuft werden [18,27,28].

Tabelle 14: Charakteristika der ökonomischen Analysen

Publikation	wesentliche Einschlusskriterien	Angaben zur Suche
Connock 2007	<p><u>Inkludiert:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • ökonomische Evaluierungen: Kostenanalyse, Kosteneffektivität, Cost-utility and Cost-benefit Studien; auch systematische Reviews zur Kosteneffektivität. • Intervention: PST oder PSM der oralen Antikoagulationstherapie bzw. entsprechende Messungen beim Hausarzt (NPT);, • Coumarin oder andere Antikoagulationstherapie • Endpunkte: QoL, Kosten und ICERs. 	<p>Studien bez. Kosten, QoL, Kosteneffektivität und Modellierungen wurden aus den folgenden Datenbanken identifiziert (Suchstrategie vorhanden):</p> <ul style="list-style-type: none"> • MEDLINE (Ovid) 1966 bis Woche 1, 2005 • Cochrane Library (NHS EED, DARE and HTA database) (Wiley Internet version) 2005 Issue 3 • HEED September 2005.
Ontario HTA 2009	<p><u>Inkludiert:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Volle ökonomische Evaluierungen (cost-effectiveness analysis , cost-utility analysis , cost-benefit analysis) • Ökonomische Evaluierungen mit Angaben zu Incremental Cost-Effectiveness Ratios (ICER) • Patienten mit Langzeitindikation für orale Antikoagulation; • Intervention: Antikoagulationsmessung mit Point-of-Care device (POCD) einschließlich PST, PSM • Englische Sprache; 	<p>Folgende Datenbanken wurden für die Suche nach ökonomischen Studien verwendet (Suchstrategie vorhanden):</p> <ul style="list-style-type: none"> • OVID MEDLINE • MEDLINE In-Process and Other Non-Index Citations • OVID EMBASE • OVID Cochrane Library • INAHTA/CRD • EconLit
Brown 2007	<p><u>Inkludiert:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Volle ökonomische Evaluierungen oder teil-ökonomische Evaluierungen, z.B. Kostenvergleiche • Patienten mit Langzeitindikation für orale Antikoagulation; • Intervention: Antikoagulationsmessung mit POCD einschließlich PST, PSM • Vergleich: Standard-INR Laborbestimmung • Endpunkte: ICER, Kostendifferenz oder Differenz Kosten und Folgen 	<p>Folgende Datenbanken wurden durchsucht:</p> <ul style="list-style-type: none"> • MEDLINE® (1966 bis Gegenwart) • BIOSIS Previews® (1969 bis Gegenwart) • PASCAL • EMBASE® (1974 bis Gegenwart) • keine Jahres- und Sprachbeschränkung

Publikation	wesentliche Einschlusskriterien	Angaben zur Suche
Gailly 2009	<u>Inkludiert:</u> <ul style="list-style-type: none"> • Antikoagulationsmessung mit POCD, z.B. CoaguChek, ProTime microcoagulation oder INRatio • Volle ökonomische Evaluierungen • Publikationssprache: Englisch, Niederländisch, Französisch, Spanisch oder Deutsch 	Folgende Datenbanken wurden durchsucht (Suchstrategie vorhanden): <ul style="list-style-type: none"> • MEDLINE, Psychinfo, and Econlit via "Ovid" • Embase • Cochrane Library - folgende Datenbanken: Cochrane Database of Systematic Reviews, Cochrane Central Register of Controlled Trials, Database of Abstracts of Reviews of Effects (DARE), NHS Economic Evaluation Database (NHS EED) and Health Technology Assessment (HTA) database • Referenzlisten von ausgewählten Arbeiten
CADTH 2012	<u>Inkludiert:</u> <ul style="list-style-type: none"> • HTAs, systematische Reviews und Meta-Analysen • Publikationszeitraum: 1. Jänner 2007 bis 13. März 2012 • Patienten, die medizinische Tests benötigen (wie INR, Blutglukose) • Intervention: POCD • Vergleich: Laborbestimmung • Endpunkte: Kosteneffektivität, Testexaktheit 	Folgende Datenbanken wurden durchsucht: <ul style="list-style-type: none"> • PubMed (Publikationszeitraum 01.01.2007-13.03.2012) • The Cochrane Library (2012, issue 3) • Canadische und internationale HTA Organisationen (keine Angaben zum Suchzeitraum) • Internet Recherche (keine Angaben zum Suchzeitraum)
HTA...Health Technology Assessment; ICER...Incremental Cost-Effectiveness Ratio; INR...International Normalized Ratio; NPT... Near Patient Testing; QoL...Quality of Life (Lebensqualität); POCD...Point-Of-Care Device; PSM...Patientenselbstmanagement; PST...Patientenselbstmessung;		

Die Ergebnisse der systematischen Übersichtsarbeiten für Länder außerhalb des deutschsprachigen Raums sind kaum auf Österreich übertragbar. Da sie jedoch vorliegen, werden sie aus Gründen der Vollständigkeit kurz dargestellt. Die Anzahl der in den 5 ökonomischen Übersichten eingeschlossenen Arbeiten lag zwischen 4 und 7, wobei 3 Analysen [24,25,28] nur Primärstudien berücksichtigten, während die übrigen 2 [18,27] sowohl Primär- als auch Sekundärliteratur einbezogen.

Hinsichtlich der Kosteneffektivität zeigten sich Unterschiede in den Ergebnissen zwischen den einzelnen untersuchten Ländern, die so weit gingen, dass das Selbstmanagement in manchen Ländern auch als nicht kosteneffektiv eingeschätzt wurde. Deutschsprachige Länder scheinen für eine Übertragung der Ergebnisse auf österreichische Verhältnisse als am besten geeignet. Hier konnte in einer Studie aus dem Jahr 1999 [29] gezeigt werden, dass PSM in Deutschland eine höhere Kosteneffektivität aufweist als eine Standardversorgung im ärztlichen Setting, wobei die eingesparten Kosten bei rund € 350.- pro Patient und Jahr lagen. Eine zweite, auf Effektivitätsdaten einer einzelnen Studie aufbauende Berechnung aus Deutschland [30] berichtete von Kosten pro gewonnenem Lebensjahr (die Auswirkung auf die Lebensqualität wurde hier nicht berücksichtigt) in der Höhe von ca. € 53.700, betrachtet über einen Zeitraum von 10 Jahren. Leider waren Details zu den Annahmen bezüglich Betreuungsmuster (z.B. Frequenz der Testung) in dieser Studie nicht berichtet und methodische Schwächen sind jedenfalls erkennbar.

Außerhalb des deutschsprachigen Raums waren die ICERs pro gewonnenem QALY zwischen einzelnen Untersuchungen sehr unterschiedlich aber tendenziell relativ hoch (> € 30.000 pro QALY). Dies vor allem dann, wenn lediglich die direkten Kosten aus Sicht

des Gesundheitswesens betrachtet wurden, da gerade in diesem Bereich die indirekten Kosten nach massiven kardiovaskulären Ereignissen von großer Bedeutung sind. Die für die ökonomischen Berechnungen verwendeten Effektivitätsdaten stammen aus unterschiedlichen Quellen und begründen damit die deutlichen Unterschiede in den Ergebnissen.

Tabelle 15: Ergebnisse und Schlussfolgerungen der ökonomischen Analysen

Publikation	Eingeschlossene Studien, Bewertung, Datensynthese	Vergleich und Sichtweise (Kosten)	Ergebnisse	Schlussfolgerung der Autoren
Connock 2007	7 Studien als relevant eingestuft (keine Details zu Kriterien); Narrativer Review	<u>Deutschland</u> <ul style="list-style-type: none"> • PSM vs. Fremdmanagement (Allgemeinmediziner) aus Sicht der Zahler (<i>Taborski et al, 1999</i>) • PSM vs. Fremdmanagement (Allgemeinmediziner) aus Sicht der Zahler (<i>Muller et al, (2001)</i>) <u>USA</u> <ul style="list-style-type: none"> • Standard Versorgung (Fremdmonitoring durch Allgemeinmediziner), vs. Fremdmonitoring durch Ambulanz vs. PST; PST aus Sicht des Gesundheitswesens sowie aus Sicht des Patients (<i>Lafata et al, 2000</i>) • Fremdmanagement (Arzt oder Ambulanz) vs. PSM aus Sicht des Gesundheitswesens, (<i>Samsa 2002</i>) <u>Spanien</u> <ul style="list-style-type: none"> • PSM vs. PST vs. Fremdmanagement durch Allgemeinmediziner vs. Fremdmanagement in der Ambulanz vs. übliche Krankenhausversorgung 	<u>Deutschland</u> <ul style="list-style-type: none"> • PSM kostensparend (€ 367,8 pro Patient pro Jahr wird erspart) (<i>Taborski et al, 1999</i>) • Kosten pro gewonnene Lebensjahr mit PSM = € 53.708, (<i>Müller et al, 2001</i>) <u>USA</u> <ul style="list-style-type: none"> • Fremdmonitoring in der Ambulanz am kosteneffektivsten aus Sicht des Gesundheitswesens; PST am kosteneffektivsten wenn Patientenkosten mitberücksichtigt wurden (<i>Lafata et al, 2000</i>) • Höchster Nutzen: eine Behandlung mit Warfarin für nicht noch unversorgte Patienten; auch Nutzen in zuverlässiger Testung (time in therapeutic range) und besseres Management (Dosierung) (<i>Samsa 2002</i>) <u>Spanien</u> <ul style="list-style-type: none"> • Krankenhaus-basierte Testung am kosteneffizientesten. (<i>Sola-Morales et al, 2003</i>) 	5 von 7 Studien zeigten verbesserte Kosteneffektivität mit PSM (aufgrund der Annahme eines niedrigeren Risikos von schweren Komplikationen). Am versorgungs-relevantesten war die UK-Studie.

Publikation	Eingeschlossene Studien, Bewertung, Datensynthese	Vergleich und Sichtweise (Kosten)	Ergebnisse	Schlussfolgerung der Autoren
		<p>(venopuncture); aus Sicht der Zahler (<i>Sola-Morales et al, 2003</i>)</p> <p><u>UK</u></p> <ul style="list-style-type: none"> PSM vs. Fremdmanagement (Ambulanz); aus Sicht des Gesundheitswesens sowie eine gesellschaftliche Perspektive (<i>Jowett et al, 2006</i>) <p><u>Kanada</u></p> <ul style="list-style-type: none"> PSM vs. Fremdmanagement (nicht näher spezifiziert); Sichtweise des Gesundheitswesens (<i>Regier et al, 2006</i>) 	<p><u>UK</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Höhere Kosten mit PSM (aus beiden Perspektiven); Kosteneffektivitätswahrscheinlichkeit bei einem Grenzwert von £20.000 ist 30%, bzw. 46% bei £30.000. (<i>Jowett et al, 2006</i>) <p><u>Kanada</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ICER für PSM gegenüber Fremdmanagement (5 bzw. 10 Jahre) Can\$ 14.129 bzw. 2.995 daher kosteneffektiv (<i>Regier et al, 2006</i>) 	
Ontario HTA 2009	6 Studien als relevant eingestuft Kurzzusammenfassung der Studien ohne Bewertung seitens der Autoren	<p><u>USA</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <i>Lafata et al, 2000</i> (wie oben) <p><u>Deutschland</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <i>Müller et al, 2001</i> (wie oben) <p><u>UK</u></p> <ul style="list-style-type: none"> PSM vs. Standardversorgung (Fremdmanagement in der Ambulanz); Perspektive des Gesundheitswesens sowie teilweise des Sozialresorts 	<p>Neue Ergebnisse:</p> <p><u>UK</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Kosten pro gewonnenem QALY durch PSM über 5 Jahre £122.365 und über 10 Jahre £63.655, PSM wahrscheinlich nicht kosteneffizienter als Standardversorgung in UK. (<i>Connock et al, 2007</i>) <p><u>Kanada</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Kosten pro gewonnenem QALY Can€ 57.595, daher nicht kosteneffektiv (bei einer 	<p>k.A. der Autoren.</p> <p>Von den inkludierten Studien war PSM bzw. PST immer kosteneffektiv außer in der UK</p>

Publikation	Eingeschlossene Studien, Bewertung, Datensynthese	Vergleich und Sichtweise (Kosten)	Ergebnisse	Schlussfolgerung der Autoren
		<p>(<i>Connock et al, 2007</i>)</p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>Jowett et al, 2006</i> (wie oben) <p><u>Kanada</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>Regier et al, 2006</i> (wie oben) • PST vs. standard Labortestung; Perspektive des Gesundheitswesens (<i>Brown et al, 2007</i>). 	<p>angenommenen max. Zahlungsbereitschaft von Can\$50.000 pro QALY), bei Hinzunahme von gesellschaftlichen Aspekten wie Zeit- und Reisekosten der Patienten ist PST kosteneffektiv (<i>Brown et al, 2007</i>)</p>	
Brown 2007	<p>6 Studien (in 7 Artikel) wurden eingeschlossen</p> <p>Bewertung basierend auf Titel und Abstract, danach die Volltexte.</p> <p>Qualitätsbewertung voller ökonomischen Evaluierungen mittels einer Checkliste des British Medical Journal vorgenommen; Qualität der Kostenstudien wurde auch bewertet (verwendete Qualitätskriterien vorhanden)</p>	<p><u>USA</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Einige Evaluierungen beinhalteten keine Vergleich mit PSM/PST; die Ergebnisse werden daher hier nicht präsentiert (<i>Ansell et al, 1989; Cheung et al, 2003; Jacobson et al, 2000</i>) • <i>Lafata et al, 2000</i> (wie oben) <p><u>Spanien</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>Sola-Morales et al, 2003</i> (wie oben) <p><u>Deutschland</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>Taborski et al, 1999</i> (wie oben) 	<p><u>USA</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>Lafata et al, 2000</i> (wie oben) <p><u>Spanien</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>Sola-Morales et al, 2003</i> (wie oben) <p><u>Deutschland</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>Taborski et al, 1999</i> (wie oben) 	<p>Nur generelle Empfehlung, dass POCD gegenüber üblicher Labortestung zu bevorzugen ist</p>
Gailly 2009	<p>7 Studien (vier primäre ökonomische Evaluationen, 2 mit primärer</p>	<p>Reviews:</p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>Brown et al, 2007</i> (wie 	<p>Präsentierte einen Vergleich der ICERs in €:^{a,b}</p>	<p>Kosteneffektivität von PST/PSM gegenüber Standardversorgung</p>

Publikation	Eingeschlossene Studien, Bewertung, Datensynthese	Vergleich und Sichtweise (Kosten)	Ergebnisse	Schlussfolgerung der Autoren
	<p>ökonomischer Evaluation und einem Review, 1 Review) wurden eingeschlossen</p> <p>Strukturierte Datenextraktion und Qualitätsbewertung mit QualitätsbewertungCheckliste (vorhanden), Qualität der Studien narrativ diskutiert</p>	<p>oben)</p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>Connock et al, 2007</i> (wie oben) • <i>Haute Autorité de Santé, 2008</i> <p><u>Einzelne Evaluierungen</u> (PSM/PST vs. Labortestung/POCD beim Allgemeinmediziner oder in der Ambulanz) :</p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>Connock et al, 2007</i> (wie oben) • <i>Jowett et al, 2006</i> (wie oben) • <i>Regier et al, 2006</i> (wie oben) • <i>Lafata et al, 2000</i> (wie oben) • <i>Brown et al, 2007</i> (wie oben) • <i>Claes et al, 2005</i> (beinhaltet kein Vergleich mit PSM, PST) 	<p><u>UK ICERs:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • €85.452/QALY; Zeitraum von 10 Jahren (<i>Connock et al, 2007</i>) • €45.421/QALY; Zeitraum von 1 Jahr (missing data imputed) (<i>Jowett et al, 2006</i>) <p><u>Kanada ICERs:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • €10.569/QALY; Zeitraum von 5 Jahren (<i>Regier et al, 2006</i>) • €52.419/QALY; Zeitraum von 5 Jahren (<i>Brown et al, 2007</i>) <p><u>USA ICERs:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • €89.289/QALY; Zeitraum von 5 Jahren (<i>Lafata et al, 2000</i>) <p>Ergebnisse der neuen Reviews:</p> <p><u>Frankreich</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Haute Autorité de Santé: für Frankreich nicht ausreichend Evidenzen vorhanden, um PSM als kosteneffektive Strategie gegenüber Standardversorgung festzulegen 	<p>nicht sicher gegeben (Studienergebnisse abhängig von Effektivität der Standardversorgung, betrachtete Patientengruppen, Perspektive der Analyse, Anzahl der angenommenen Tests, Annahme der reduzierten Inzidenz von Komplikationen durch PSM/PST, Studienperiode)</p>
CADTH 2012	<p>3 Studien davon zwei HTAs mit ökonomischer Evaluation von PSM/PST bei OAK^c</p> <p>Qualität der systematischen Reviews und Metaanalysen mit AMSTAR-</p>	<p><u>Kanada</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Vergleich: Standardversorgung (Labortestung und 	<p><u>Kanada</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • POCD-Strategien kosteneffektiver als traditionelle INR-Labortestungen, PSM scheint 	<p>POCD-Testung kosteneffektiver im Vergleich zur Standardversorgung im kanadischen Gesundheitswesen</p>

Publikation	Eingeschlossene Studien, Bewertung, Datensynthese	Vergleich und Sichtweise (Kosten)	Ergebnisse	Schlussfolgerung der Autoren
	Tool bewertet, ökonomische Evaluationen in HTAs mit Drummond-Checkliste bewertet	Management in der Ambulanz oder im ng Bereich), POCD in der Ambulanz, PST, PSM aus Sicht des Gesundheitswesens mittels 5-Jahre Markovmodel (<i>Ontario, 2009</i>) <ul style="list-style-type: none"> • <i>Brown et al, 2007</i> (wie oben) 	die kosteneffektivste Variante zu sein. <ul style="list-style-type: none"> • Verwendung von POCD kosteneffektiver als Labortestung in Antikoagulationsklinik, PSM im Vergleich zu Labortestung scheint nicht kosteneffektiv zu sein (aus der Perspektive eines öffentlich finanzierten Gesundheitswesens) 	
<p>a. Von den 7 Studien waren 6 Studien ökonomische Evaluationen, davon untersuchte eine Studie verschiedene Behandlungsszenarien in der ärztlichen Praxis. Diese Ergebnisse werden hier nicht berichtet</p> <p>b. Hier werden nur die ICERs aus der Perspektive des Gesundheitswesens präsentiert</p> <p>c. Zusätzlich ein systematischer Review zur Testexaktheit bei POCD und ein systematischer Review/Meta-Analyse zur POCD bei Diabetes</p> <p>HTA...Health Technology Assessment; ICER...Incremental Cost-Effectiveness Ratio; INR...International Normalized Ratio; QALY...Quality Adjusted Life Year; OAK...Orale Antikoagulation; POCD...Point-Of-Care Device; PSM...Patientenselbstmanagement; PST...Patientenselbstmessung.</p>				

Organisatorische Bedingungen für das Selbstmanagement der oralen Antikoagulation

Patienten, die eine Indikation für eine lebenslange orale Antikoagulation haben, können diese unter bestimmten Voraussetzungen selbst managen. Die ÖASA definiert dafür folgende Punkte, um dieses Selbstmanagement qualitativvoll durchführen zu können:

- entsprechende manuelle Fähigkeiten (Feinmotorik für das Stechen und den Umgang mit dem Messgerät)
- entsprechende kognitive Fähigkeiten (Interpretation des Messergebnisses und korrekte Dosisanpassung)
- ein ausreichendes Sehvermögen (für das Ablesen der Angaben am Messgerät)

Zusätzliche Bedingungen für die Durchführung des Selbstmanagements der oralen Antikoagulation sind die Absolvierung einer Schulung durch Patienten sowie der Besitz eines Selbstmessgeräts [31].

Im Jahr 1986 wurde in Deutschland die Gerinnungs-Selbstkontrolle eingeführt. Zehn Jahre später, im Jahr 1996, wurden durch die ASA (Arbeitsgemeinschaft Selbstkontrolle der Antikoagulation e.V.) in einem Konsensuspapier die wesentlichen Bestandteile einer Schulung festgehalten [32].

Die Schulungen, die darauf abzielen, den Patientinnen und Patienten das Selbstmanagement zu ermöglichen, müssen über das Erlernen praktischer Fähigkeiten, wie den Umgang mit dem Messgerät und die Technik des Stechens, hinausgehen, da diese Personen in der Lage sein müssen, nicht nur INR-Werte zu kommunizieren sondern auch adäquat auf benötigte Dosisänderungen reagieren zu können [33].

In Österreich wurde die Patientenschulung vor allem von der 2001 gegründeten ÖASA (vormals Österreichische Arbeitsgemeinschaft zur Selbstkontrolle der Antikoagulation, seit 2008 Österreichische Arbeitsgemeinschaft für das Selbstmanagement der oralen Antikoagulation) aufgebaut. Durch die ÖASA wurden Qualitätsstandards für die Schulungen sowie das dafür benötigte Material erarbeitet bzw. aktualisiert [31].

Schulungsinhalte

Die Schulungen beinhalten neben allgemeinen Informationen zu den Themen Blutgerinnung, Thrombose, Embolie und Antikoagulation auch Aspekte zur Therapie mit oralen Antikoagulantien, wie Kontrolle der Therapie, INR (International Normalized Ratio), INR-Differenzen, therapeutische Zielbereiche, Komplikationen und Schutz davor sowie Nebenwirkungen dieser Therapie. Weiters werden Aspekte der Dosierung (z.B. Erkennen und Korrigieren von Über- und Unterdosierung), Testintervalle und die Notwendigkeit routinemäßiger ärztlicher Kontrollen sowie Wechselwirkungen mit anderen Medikamenten und der Einfluss von Ernährung, Alkohol und Erkrankungen auf den INR behandelt. Darüber hinaus werden auch noch besondere Lebenssituationen, wie beispielsweise Schwangerschaften, Sport, Urlaub und Zahnbehandlungen angesprochen. Neben den theoretischen Inputs werden zusätzlich praktische Übungen durchgeführt.

Die Inhalte sollen gemäß den ÖASA – Richtlinien in Kleingruppen (4-6 Personen) in einem Seminarraum, der zum Zeitpunkt der Schulung nur von dieser Gruppe verwendet wird, von einer Ärztin/einem Arzt und einer diplomierten Gesundheits- und Krankenpflegekraft bzw.

einem biomedizinischen Assistenten vermittelt werden. Die Dauer der gesamten Schulung wurde mit zweimal drei – vier Stunden an zwei getrennten Tagen und einem optionalen weiteren einstündigen Treffen angegeben. Als wichtige weitere Voraussetzungen werden seitens der ÖASA auch die Möglichkeit der telefonischen (bei technischen Problemen) bzw. der persönlichen (bei Therapieempfehlungen) Kontaktaufnahme mit niedergelassenen Ärzten bzw. dem Schulungszentrum genannt [34].

Struktur und Patienten in Österreich

In Österreich gibt es im Jahr 2012 insgesamt 28 Einrichtungen die schulen, wobei die meisten (sieben) in der Steiermark angesiedelt sind. Das Burgenland verfügt über keine das Selbstmanagement bei oraler Antikoagulation schulende Einrichtung (siehe Tabelle 16). Zum Großteil sind diese Einrichtungen Krankenhausambulanzen [35].

Tabelle 16: Anzahl der Schulungseinrichtungen pro Bundesland und 100.000 Einwohner

Bundesland	Ergebnis	pro 100.000 EW
Burgenland	0	0,00
Kärnten	1	0,18
Niederösterreich	6	0,37
Oberösterreich	4	0,28
Salzburg	3	0,56
Steiermark	7	0,58
Tirol	2	0,28
Vorarlberg	2	0,54
Wien	3	0,17
Österreich	28	0,33

In Österreich erhalten rund 60.000 Personen orale Antikoagulantien als Dauertherapie [36]. Diese Zahl könnte nach Schätzungen des Instituts für Pharmaökonomische Forschung noch höher sein, da rund 88.000 Personen aufgrund von Vorhofflimmer-Arrhythmie bei einer Behandlung gemäß den Empfehlungen diese Medikation erhalten sollten, allerdings nur knapp mehr als die Hälfte dieser Personen (54 %) orale Antikoagulantien als Dauertherapie in diesen Fällen auch tatsächlich erhalten [37].

Der Anteil der Patienten, die diese Dauertherapie in Österreich selbst managen könnten, wird sehr unterschiedlich eingeschätzt. Die ÖASA nennt als Ziel, dass 40 % der Patienten mit oraler Antikoagulation als Dauertherapie Selbstmanagement durchführen können sollten [38].

Österreichweit wurden im Jahr 2011 insgesamt 770 Personen für die Durchführung des Selbstmanagements in den schulenden Einrichtungen ausgebildet. Seit Beginn dieses Programms im Jahr 2001 wurden bisher insgesamt über 6.000 Personen darin instruiert, die orale Antikoagulation selbst zu managen [39], dies bedeutet, dass - unter Berücksichtigung des langen Zeitraums - derzeit mit Sicherheit weniger als 10 % der Patienten Selbstmanagement betreiben. Damit ist dieser Anteil beispielsweise im Vergleich zu Deutschland als gering einzuschätzen, wo lt. einer Pressemitteilung des Deutschen Herzzentrum Berlin rund 25 % der Personen, die orale Antikoagulantien zu

sich nehmen, Selbstmanagement durchführen.

Internationale Situation

Die extremen Unterschiede in den Anteilen der Patienten mit PST/PSM zwischen den einzelnen untersuchten Ländern ist direkte Folge der unterschiedlichen herrschenden Rahmenbedingungen in diesen Ländern. Ein Blick auf mögliche Gründe, die diesen Anteil fördern bzw. hemmen können, ist von Relevanz für eine fundierte Entscheidungsfindung. Daher wurden nachfolgend die Ergebnisse eines HTA-Berichts über die Verwendung von Point-of-Care Messgeräte für die orale Antikoagulation [27] dargestellt.

Es wurden darin unter anderem die Rahmenbedingungen für ein Selbstmanagement in sieben europäischen Ländern (Belgien, Deutschland, Frankreich, Großbritannien, Luxemburg, Niederlande und Schweiz) beschrieben. Dabei wurde berichtet, dass in den meisten Ländern die Kontrolle einer oralen Antikoagulationstherapie in den Aufgabenbereich von niedergelassenen Ärzten fällt. Eine Ausnahme stellen hier Großbritannien und die Niederlande dar, die hierzu spezielle Antikoagulationskliniken bieten.

Die Kosten für die Durchführung der notwendigen Maßnahmen bzw. für die benötigten Unterlagen für Patientenselbstmanagement werden in zwei Ländern (Luxemburg und Niederlande) zur Gänze übernommen, in Frankreich werden diese kostenfrei nur für Kinder angeboten, während es in Belgien überhaupt keine Übernahme der Kosten für Selbstmanagement der oralen Antikoagulationstherapie gibt. In allen anderen Ländern gibt es eine teilweise Kostenübernahme durch öffentliche Kostenträger bei Selbstmanagement.

Strukturierte Schulungen für Selbstmanagement werden in Deutschland, Luxemburg, den Niederlanden, der Schweiz und in Frankreich (nur für Kinder) angeboten. Eine Teilnahme an diesen Schulungen ist in allen Fällen für die Durchführung des Selbstmanagements auch verpflichtend. Nähere Details zu den Rahmenbedingungen in den einzelnen Ländern finden sich in Tabelle 17.

Tabelle 17: Rahmenbedingungen für Selbstmanagement in 7 europäischen Ländern

Land	Patienten mit OAK ^a	Standardtherapie	Kostenübernahme Selbstmanagement	Schulungen
Belgien	k.A.	Management beim niedergelassenen Arzt	keine	Keine Richtlinien für Schulungen
Deutschland	600.000	Management beim niedergelassenen Arzt	Teilweise (Geräte, Test-Streifen, Schulung) – je nach Versicherungsträger	Nationales Schulungsprogramm der ASA (verpflichtend)
Frankreich	k.A.	Management beim niedergelassenen Arzt	Erwachsene: keine Kinder: 100 %	Strukturiertes Schulungsprogramm (verpflichtend)
Großbritannien	100.000	Management in Antikoagulationsklinik	Teilweise (Test-Streifen)	Keine Richtlinien für Schulungen
Luxemburg	k.A.	Management beim niedergelassenen Arzt	100 %	Zertifiziertes Schulungsprogramm durch niedergelassenen Arzt (verpflichtend)

Niederlande	140.000	Management in Antikoagulationsklinik	100 %	Strukturiertes Schulungsprogramm von Thrombosedienste (verpflichtend)
Schweiz	50.000	Management beim niedergelassenen Arzt	Teilweise (Geräte, Test-Streifen, Schulung) – je nach Versicherungsträger	Strukturiertes Schulungsprogramm auf Basis der ASA (verpflichtend)
<p>a. Nach Angaben der ISMAAP</p> <p>ASA... Arbeitsgemeinschaft Selbstkontrolle der Antikoagulation ; k.A...keine Angaben; ISMAAP... International Self-Monitoring Association of oral Anticoagulated Patients; OAK...Orale Antikoagulation.</p>				

Zusammenfassung

Im vorliegenden Bericht wurden mittels einer Sekundärliteratursuche 8 qualitativ hochwertige systematische Übersichtsarbeiten innerhalb eines Suchzeitraums von 5 Jahren identifiziert, welche Patientenselbstmessung oder – selbstmanagement (PST/PSM) versus einer Standardbetreuung untersucht haben.

Übereinstimmend konnte in allen systematischen Übersichtsarbeiten eine Reduktion der thromboembolischen Ereignisse beobachtet werden, in der überwiegenden Mehrzahl der Übersichten war auch die Mortalität signifikant niedriger. Die Häufigkeit von schweren Blutungsereignissen blieb in allen 8 Übersichten unverändert, d.h. es gab keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen Interventions- und Kontrollgruppen.

Die Lebensqualität bzw. Patientenzufriedenheit wurden in 5 systematischen Reviews erhoben. Dabei zeigte sich mehrheitlich ein signifikanter Vorteil von PST/PSM im Hinblick auf die Behandlungszufriedenheit der Patienten. Bei der Erhebung der QoL im engeren Sinne war aus den systematischen Übersichten insgesamt hingegen kein signifikanter Unterschied erkennbar.

Die Gerinnungseinstellung als Surrogat für eine Reduktion von gerinnungsassoziierten Komplikationen wurde in allen 8 systematischen Übersichtsarbeiten in den PST/PSM Gruppen verbessert.

Betrachtet man die unterschiedlichen Strategien der Selbstkontrolle getrennt voneinander, so scheint PSM die überlegene Strategie zu sein. Insofern ist es auch wichtig, dass Verschreiber klar zwischen PST und PSM unterscheiden. Die Einschätzung der Überlegenheit beruht auf den Ergebnissen aus Subgruppenanalysen, die in den meisten systematischen Übersichten vorgenommen wurden, in denen sich insgesamt ein signifikant positiver Effekt für PSM im Hinblick auf die Endpunkte Gesamtmortalität und thromboembolische Ereignisse zeigte. Für PST alleine konnte dagegen kein entsprechender signifikanter Effekt im Vergleich zur Standardtherapie beobachtet werden. Hinsichtlich der schweren Blutungen zeigte sich - wie schon in der gemeinsamen Auswertung - in den getrennten Betrachtungen ebenfalls kein signifikanter Unterschied im Vergleich zu den Kontrollgruppen. Bezüglich der Lebensqualität bzw. der Patientenzufriedenheit lassen sich bei getrennter Betrachtung von PSM und PST aus den nur vereinzelt dargestellten Ergebnissen keine wesentlichen Unterschiede zwischen diesen beiden Strategien ableiten. Getrennte Analysen für die Gerinnungseinstellung liegen nicht vor.

In 4 Übersichten fanden sich Angaben zu Studienabbrüchen wegen PST/PSM als Intervention, wobei die Abbruchraten in den einzelnen Studien zwischen 0 % und 57 % lagen. Als häufigste interventionsbezogene Gründe wurden dabei angeführt, dass Patienten sich PSM/PST entweder nicht zutrauten, dass sie eine Selbsttestung - zum Teil aufgrund körperlicher Einschränkungen - nicht durchführen konnten oder dass sie die notwendige Schulung nicht erfolgreich abzuschließen konnten.

Zur Einschätzung der Kosteneffektivität von PST/PSM im Vergleich zur Standardbetreuung konnte für Österreich lediglich eine ökonomische Analyse in Form einer Poster-Publikation identifiziert werden. Dabei zeigte sich, dass PST/PSM geringere Gesamtkosten pro Patient und Jahr verursacht als ein ärztliches Gerinnungsmonitoring. Als Hauptgrund für die verbesserte Kosteneffektivität wurde ein verringertes Risiko von

schweren Komplikationen in den PST/PSM-Gruppen im Vergleich zur Standardtherapie gesehen.

Die erfolgreiche Teilnahme an einer Schulung zum Selbstmanagement stellt eine zwingende Voraussetzung für PSM in Österreich dar. Diese wird fast ausschließlich von der ÖASA durchgeführt, die auch die entsprechenden Rahmenbedingungen und Qualitätsstandards schafft. Schulungen werden mit Ausnahme des Burgenlandes in allen Bundesländern in insgesamt 28 Zentren angeboten. Von den etwa 60.000 Patienten mit oraler Antikoagulation in Österreich kommen laut ÖASA rund 40 % für ein Patientenselbstmanagement in Frage. Seit Einführung der Schulungen 2001 wurden insgesamt 6.000 Personen geschult, was einem Anteil von 10 % entspricht. Dies zeigt jedoch auch, dass ein Großteil der Patienten, die für ein Selbstmanagement geeignet wären, dieses derzeit (noch) nicht in Anspruch nimmt.

Limitation

Der vorliegende Bericht weist einige Limitierungen auf. So wurde die systematische Recherche zur Fragestellung des medizinischen Nutzens von PSM/PST lediglich in einer elektronischen Datenbank durchgeführt. Es wurde bei der Recherche jedoch ein hinsichtlich des Publikationstyps validierter Filter verwendet, sodass davon ausgegangen kann, dass jedenfalls die wichtigsten hochwertigen systematischen Übersichten zur Fragestellung identifiziert wurden. Darunter finden sich aktuelle Publikationen in Peer-Review Journals, ein Cochrane Review und HTA-Berichte, die alle größtenteils die selben RCTs als Evidenzbasis verwenden und im Wesentlichen zu gleichen Ergebnissen hinsichtlich der Effektivität von PSM/PST kommen. Daher ist nicht zu erwarten, dass der vorliegende Bericht durch eine weiter gefasste Recherche zu einer anderen Aussage kommen würde.

Eine weitere mögliche Limitation besteht darin, dass in den eingeschlossenen RCTs von den Patienten mit Langzeitindikation für eine orale Antikoagulation oft nur eine selektierte Gruppe randomisiert wurde. Die beobachteten Effekte sind daher möglicherweise überschätzt. Die Einschätzungen bezüglich des Anteils an geeigneten Patienten im Versorgungsalltag waren in den verschiedenen systematischen Übersichten nicht konsistent und wurde mit etwa 25 % bis deutlich über 50 % angegeben.

An ökonomischen Analysen (Fragestellung 2) wurde für Österreich nur eine einzige Arbeit gefunden. Diese Arbeit liegt jedoch nur als Poster eines Kongresses vor, wodurch die Aussagekraft der Ergebnisse eingeschränkt ist. Dennoch handelt es sich dabei um die derzeit beste öffentlich verfügbare Evidenz zu österreichischen Daten. Limitationen gibt es auch hinsichtlich der Übertragbarkeit der Ergebnisse aus internationalen ökonomischen Evaluationen, da in den Übersichten lediglich zwei Studien enthalten waren, die aus dem deutschsprachigen Raum stammten.

Diskussion

In allen systematischen Übersichtsarbeiten wurde eine Reduktion der thromboembolischen Ereignisse beobachtet und in der überwiegenden Mehrzahl der Übersichten war auch die Mortalität signifikant niedriger. Die Begründung der fehlenden Reduktion der tödlichen Ereignisse im Review von Heneghan 2012 [11] in der PST/PSM Gruppe liegt vermutlich darin, dass eine individualisierte Patientendatenauswertung erfolgte, jedoch von 10 Autorengruppen die Studiendaten entweder nicht geliefert wurden bzw. nicht verwendet werden konnten. Zur Abschätzung der klinischen Relevanz für PST bzw. PSM wurde vom EBM Review Center Graz ergänzend eine Numbers Needed to Treat (NNT) Kalkulation durchgeführt. Diese basierte hauptsächlich auf den Zahlen von Bloomfield 2011 [19]. Angaben zu RCTs, die in Bloomfield 2011 nicht enthalten waren, wurden aus Gracia 2010 [21] und dem Ontario HTA 2009 [25] ergänzt. Diese Abschätzung hat jedoch nur explorativen Charakter, da die Studiendaten aus drei verschiedenen systematischen Übersichten ohne Überprüfung der Original-Literatur übernommen wurden und daher die Voraussetzungen für eine gemeinsame Auswertung im Sinne einer Meta-Analyse (z.B. das Vorliegen der erforderlichen inhaltlichen Homogenität) nicht ausreichend gewährleistet sind. Es zeigte sich, dass bei einer medianen Studiendauer von 7 Monaten lediglich 60 Patienten PSM/PST durchführen müssen, um ein thromboembolisches Ereignis zu verhindern. Die entsprechende NNT für die Mortalität wurde mit 44 ermittelt (siehe Anhang E). Heneghan 2012 kalkulierte die NNTs auf Basis von individualisierten Patientendaten und beschrieb einen positiven Effekt von PST bzw. PSM auf thromboembolische Ereignisse, wobei sich eine NNT von 78 nach 1 Jahr bzw. eine NNT von 27 über 5 Jahre ergab [11]. Analog zur Gesamtgruppe bietet sich auch für die PST- bzw. PSM-Gruppe eine Subgruppenanalyse zur Abschätzung der klinischen Relevanz mittels NNT an. Für die PST-Gruppe war dies jedoch auf Grund der fehlenden Signifikanz der Ergebnisse nicht zulässig. Für PSM ergab die Berechnung hinsichtlich der Mortalität eine NNT von 23 bei einer medianen Studiendauer von 8 Monaten. Die entsprechende NNT für thromboembolische Ereignisse lag bei 40 (siehe Anhang E).

Aus einem kürzlich publizierten Cochrane Review aus der Gruppe um Heneghan [21] geht hervor, dass für ca. die Hälfte aller Patienten eine Langzeittherapie mit PST bzw. PSM möglich ist. Die Autoren vermuten jedoch selbst, dass der tatsächliche Anteil der Patienten, die Selbstmanagement durchführen können, unterschätzt wird und begründen dies mit den deutlich höheren Zahlen in der größten eingeschlossenen Studie. Die Angaben zum Anteil geeigneter Patienten in den verschiedenen Übersichten variieren stark. Valide Aussagen dazu sind vermutlich erst möglich, wenn Daten aus Versorgungsstudien vorliegen. Ein hoher Anteil konnte auch in einer Publikation zur SPOG 60+ Studie [40], welche von der Firma Roche Diagnostics unterstützt wurde, gerade für ältere Patienten bestätigt werden. Für letztere Studie, wo ausschließlich Patienten über 60 Jahre mit einem Durchschnittsalter von 69 Jahren eingeschlossen und im Mittel über ca. 3 Jahre beobachtet wurden, bedeutet dies eine beträchtlich hohe Zahl an Motivierten, wovon die meisten die Studie auch erfolgreich abschlossen [41]. Es ist selbsterklärend, dass z.B. ältere bettlägerige Patienten, demente Personen oder jene mit einer schweren Sehbehinderung ohne Betreuungsübernahmemöglichkeit vom Selbstmanagement ausgenommen sind. Darüber hinaus kommen PST bzw. PSM für Personen nicht in Frage,

die diese Therapieform generell ablehnen oder aus unterschiedlichen Gründen nicht imstande sind, eine Schulung erfolgreich abzuschließen. Auch die Unterstützung durch den behandelnden Arzt muss hier als eine wichtige Voraussetzung genannt werden. Alter per se ist jedoch kein Ausschlusskriterium, weder, wie soeben dargestellt, für Ältere, noch für Kinder, die ebenfalls erfolgreich auf das Selbstmanagement eingeschult werden können [42].

Eine Studie, die bei Patienten mit Langzeitindikation einen direkten Therapievergleich zwischen Coumarinen unter PST bzw. PSM und den neuen Antithrombotika (derzeit zugelassen Dabigatran/Rivaroxaban/Apixaban) untersucht, fehlt derzeit. Man kann daher nur indirekt eine Abschätzung vornehmen, indem man die Effekte beider Therapieoptionen jeweils im Vergleich zur Standardbehandlung (Coumarintherapie unter ärztlichem Monitoring) einander gegenüberstellt, und zusätzlich auch noch weitere Überlegungen zu deren Einsatz unter Realbedingungen einbezieht. Bislang gibt es für die neuen Antithrombotika lediglich Ergebnisse aus Phase III Studien und Langzeitergebnisse im Versorgungsalltag stehen noch aus.

Im Gerinnungsmanagement bedarf es generell einer Versorgungsoptimierung. Aus der Arbeit von Saal geht hervor, dass z.B. in Deutschland beachtliche Sicherheitslücken bei Ärzten gerade in der Dokumentation, der Patienteninformation, dem Wissen über Nebenrisiken und den Medikamenteninteraktionen bestehen [43]. Daran wird sich auch durch die Verschreibung der neuen Antithrombotika nichts ändern, die aufgrund ihrer Wirkungsweise selbstverständlich ein vergleichbares Nebenwirkungsprofil, nämlich die Gefahr der Blutung, aufweisen. Daher wurde in Deutschland kürzlich eine große Versorgungsforschungsstudie (PICANT) initiiert [44], die zum Ziel hat, durch ein Best-Practice-Modell die Versorgung von Patienten mit einer Langzeitindikation für gerinnungshemmende Medikation zu verbessern und gerinnungsassoziierte Komplikationen zu reduzieren.

Zur ökonomischen Fragestellung wurde nur eine einzige Evaluation aus Österreich identifiziert, welche derzeit nur als Poster-Publikation vorliegt. Da mögliche Aussagen auf dieser Datenbasis wenig belastbar sind, wurde versucht mittels ökonomischer Reviews belastbarere Aussagen aus internationalen Studien einzubeziehen.

Im Hinblick auf diese indirekten Schlussfolgerungen spielt die jeweilige Versorgungssituation eines Landes eine wesentliche Rolle. Daher sind Studien aus dem jeweiligen zu untersuchenden Land bzw. aus einem Land mit einem zum zu untersuchenden Land ähnlichem Gesundheitssystem am relevantesten. Für das österreichische Gesundheitssystem sind daher, neben der direkt in Österreich durchgeführten Evaluation, vor allem jene Ergebnisse aus den internationalen Analysen von besonderer Bedeutung, die für Deutschland vorliegen. Jedoch liefern jene Studien in den Übersichten, die sich auf deutsche Daten beziehen, kontroverielle Ergebnisse, die keinen validen Rückschluss auf eine Kosteneffektivität von Patientenselbstmanagement zulassen. Insgesamt sei darauf hingewiesen, dass die internationale Literatur zur Ökonomie von PSM/PST relativ uneinheitlich ist und darauf hindeutet, dass Kosteneffektivität vor allem vom jeweils angewandten Behandlungsmuster (Häufigkeit von Kontrollbesuchen und in welchen Einrichtungen) abhängig ist. Dieses wird in den Publikationen nicht immer detailliert berichtet. Ferner sei auch erwähnt, dass von den letztlich 5 berücksichtigten Analysen 2 Arbeiten lediglich die Mindestqualitätskriterien für

eine systematische Recherche erfüllten. Die 3 übrigen wurden als „gut“ beurteilt, wobei nur eine Arbeit klare Vergleiche zwischen den Studien, mittels ICERs, sowie klare Schlussfolgerungen darstellte [27].

Fazit

Erwachsene Patienten mit Langzeitindikation für eine orale Antikoagulation profitieren von einem Patientenselbstmanagement (PSM) im Vergleich zu einer Standardtherapie mit einem ärztlichen Gerinnungsmonitoring, da sich hinsichtlich der schweren thromboembolischen Ereignisse und der Todesfälle ein klinisch relevanter Zusatznutzen bei unveränderten Blutungsraten ergibt. Für Patientenselbstmessung (PST) alleine ist dies hingegen nicht zutreffend. Insofern ist es wichtig, dass Verschreiber klar zwischen PST und PSM unterscheiden.

Patientenselbstmanagement kann allen Patienten mit allen Langzeitindikationen für eine orale Antikoagulation unabhängig von ihrem Alter angeboten werden, die die notwendigen geistigen und körperlichen Voraussetzungen erfüllen und sich in der Lage sehen, Patientenselbstmanagement durchzuführen. Bei Personen die auf Grund von Sehbehinderungen, Demenz oder feinmotorischen Schwächen die Messung selbst nicht vornehmen können, kann bei entsprechender Unterstützung durch Angehörige Patientenselbstmanagement dennoch in Betracht gezogen werden. Für Patienten die eine Therapie mit neuen Antithrombotika erhalten ist Patientenselbstmanagement hingegen nicht geeignet.

Die für Österreich vorhandenen ökonomischen Daten zeigen einen Kosten-Vorteil für PSM, vor allem durch die Reduktion der Komplikationsraten. Allerdings stammen diese Daten aus einer einzigen Untersuchung, zu der nur eine Poster-Publikation vorliegt. Die Resultate werden daher als Hinweis auf eine Kosteneffektivität gewertet.

In Österreich werden derzeit strukturierte Schulungen zum Patientenselbstmanagement in insgesamt 28 Zentren angeboten. Diese werden fast ausschließlich von der Österreichischen Arbeitsgruppe für das Selbstmanagement der oralen Antikoagulation (ÖASA) organisiert, die auch die entsprechenden Rahmenbedingungen und Qualitätsstandards festgelegt hat.

Literaturverzeichnis

1. Guyatt GH, Akl EA, Crowther M, Gutterman DD, Schunemann HJ. Executive summary: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. Chest 2012; 141(2 Suppl): 7S-47S.
2. Hirsh J. Oral anticoagulant drugs. N Engl J Med 1991; 324(26): 1865-1875.
3. Furberg CD, Psaty BM, Manolio TA, Gardin JM, Smith VE, Rautaharju PM. Prevalence of atrial fibrillation in elderly subjects (the Cardiovascular Health Study). Am J Cardiol 1994; 74(3): 236-241.
4. Go AS, Hylek EM, Phillips KA, Chang Y, Henault LE, Selby JV et al. Prevalence of diagnosed atrial fibrillation in adults: national implications for rhythm management and stroke prevention: the AnTicoagulation and Risk Factors in Atrial Fibrillation (ATRIA) Study. JAMA 2001; 285(18): 2370-2375.
5. Hylek EM, Skates SJ, Sheehan MA, Singer DE. An analysis of the lowest effective intensity of prophylactic anticoagulation for patients with nonrheumatic atrial fibrillation. N Engl J Med 1996; 335(8): 540-546.
6. 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; 281(2): 145-150.
7. Voller H, Dovifat C, Glatz J, Kortke H, Taborski U, Wegscheider K. Self management of oral anticoagulation with the IN Ratio system: impact of a structured teaching program on patient's knowledge of medical background and procedures. Eur J Cardiovasc Prev Rehabil 2004; 11(5): 442-447.
8. Voller H, Taborski U, Dovifat C, Hartwig I, Kadar JG, Wegscheider K et al. ProTime self-management yielding improvement of fluency and quality of life. Thromb Haemost 2007; 98(4): 889-895.
9. Watzke H. Patienten-Compliance beim Gerinnungs-Selbstmanagement. Die Punkte - DFP Literatur 2011; Angiologie 2/2011: 8.
10. Siebenhofer A, Hemkens LG, Rakovac I, Spat S, Didjurgeit U. Self-management of oral anticoagulation in elderly patients - effects on treatment-related quality of life. Thromb Res 2012; 130(3): e60-66.
11. Heneghan C, Ward A, Perera R, Self-Monitoring Trialist C, Bankhead C, Fuller A et al. Self-monitoring of oral anticoagulation: systematic review and meta-analysis of individual patient data. [Review][Erratum appears in Lancet. 2012 Mar 24;379(9821):1102]. Lancet 2012; 379(9813): 322-334.
12. Arzneimittelkommission der deutschen Ärztschaft (AkdÄ). Orale Antikoagulation bei nicht valvulären Vorhofflimmern - Empfehlungen zum Einsatz der neuen Antikoagulantien Dabigatran (Pradaxa) und Riveroxaban (Xarelto) [online]. September 2012 [Zugriff: 08.11.2012]. URL: <http://www.akdae.de/Arzneimitteltherapie/TE/LF/PDF/OAKVHF.pdf>.

13. Jadad AR, Murray WE. Randomized controlled trials: questions, answers and musings. Malden: BMJ Books; 2007.
14. Oxman AD, Guyatt GH. Validation of an index of the quality of review articles. *J Clin Epidemiol* 1991; 44(11): 1271-1278.
15. Oxman AD, Guyatt GH, Singer J, Goldsmith CH, Hutchison BG, Milner RA et al. Agreement among reviewers of review articles. *J Clin Epidemiol* 1991; 44(1): 91-98.
16. Ludwig Boltzmann Institut für Health Technology Assessment (LBI-HTA). (Internes) Manual - Abläufe und Methoden, Teil 2. 2008. (Band HTA-Projektbericht Nr. 006).
17. Dept. of General Practice - University of Glasgow. Critical Appraisal Checklist for Economic Evaluations [online]. [Zugriff: 08.11.2012]. URL: http://www.gla.ac.uk/media/media_64048_en.pdf.
18. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH). Point-of-care testing: a review of systematic reviews on testing accuracy and cost-effectiveness. . 2012. URL: <http://www.crd.york.ac.uk/CRDWeb/ShowRecord.asp?ID=32012000673>.
19. Bloomfield HE, Krause A, Greer N, Taylor BC, MacDonald R, Rutks I et al. Meta-analysis: effect of patient self-testing and self-management of long-term anticoagulation on major clinical outcomes. *Annals of Internal Medicine* 2011; 154(7): 472-482.
20. 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. *Journal of Thrombosis & Thrombolysis* 2012; 33(1): 38-47.
21. Garcia-Alamino JM, Ward AM, Alonso-Coello P, Perera R, Bankhead C, Fitzmaurice D et al. Self-monitoring and self-management of oral anticoagulation. [Review] [83 refs]. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2010; (4): CD003839.
22. 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 Medicine : A Peer-reviewed, Independent, Open-access Journal* 2007; 1(3): e131-146.
23. Christensen TD, Johnsen SP, Hjortdal VE, Hasenkam JM. Self-management of oral anticoagulant therapy: a systematic review and meta-analysis. [Review] [25 refs]. *International Journal of Cardiology* 2007; 118(1): 54-61.
24. Connock M, Stevens C, Fry-Smith A, Jowett S, Fitzmaurice D, Moore D et al. Clinical effectiveness and cost-effectiveness of different models of managing long-term oral anticoagulation therapy: a systematic review and economic modelling. [Review] [95 refs]. *Health Technology Assessment (Winchester, England)* 2007; 11(38): iii-iv.
25. Health Quality O. Point-of-Care International Normalized Ratio (INR) Monitoring Devices for Patients on Long-term Oral Anticoagulation Therapy: An Evidence-Based Analysis. *Ontario Health Technology Assessment Series* 2009; 9(12): 1-114.
26. Schmidt LJ, Habacher W, Koenig C, Beck P. Cost-utility associated with different monitoring strategies among patients receiving long-term oral anticoagulation therapy in

Austria. Value in Health 2011; 14(7): A372.

27. Gailly J, Gerkens S, Van Den Bruel A, Devriese S, Obyn C, Cleemput I. Use of point-of-care devices in patients with oral anticoagulation : a health technology assessment. . Belgian Health Care Knowledge Centre (KCE); 2009. URL: http://kce.fgov.be/index_en.aspx?SGREF=9470&CREF=14123
<http://www.crd.york.ac.uk/CRDWeb/ShowRecord.asp?ID=32010001232>.
28. Brown A, Wells P, Jaffey J, McGahan L, Poon MC, Cimon K. Point-of-care monitoring devices for long-term oral anticoagulation therapy: clinical and cost effectiveness. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH); 2007. URL: http://www.cadth.ca/media/pdf/H0299_anticoagulation-therapy_tr_e.pdf
<http://www.crd.york.ac.uk/CRDWeb/ShowRecord.asp?ID=32007000061>.
29. Taborski U, Wittstamm FJ, Bernardo A. Cost-effectiveness of self-managed anticoagulant therapy in Germany. Semin Thromb Hemost 1999; 25(1): 103-107.
30. Müller E, Bergemann R. Economic analysis of bleeding and thromboembolic sequelae after heart valve replacement (GELIA 7). Eur Heart J Suppl 2001; 3: Q65-69.
31. Österreichische Arbeitsgruppe für das Selbstmanagement der oralen Antikoagulation. Allgemeines zum "Selbstmanagement der oralen Antikoagulation" [online]. [Zugriff: 05.11.2012]. URL: http://www.oeasa.at/cms/index.php?option=com_content&task=view&id=17&Itemid=26.
32. ASA (Arbeitsgemeinschaft Selbstkontrolle der Antikoagulation. Standards und Informationen. Bad Nauheim: Bernardo, A. Taborski, U. Wittstamm, F.J.; 1997.
33. Ansell J, Jacobson A, Levy J, Voller H, Hasenkam JM. Guidelines for implementation of patient self-testing and patient self-management of oral anticoagulation. International consensus guidelines prepared by International Self-Monitoring Association for Oral Anticoagulation. Int J Cardiol 2005; 99(1): 37-45.
34. Österreichische Arbeitsgruppe für das Selbstmanagement der oralen Antikoagulation. Richtlinien Patientenschulung [online]. [Zugriff: 05.11.2012]. URL: http://www.oeasa.at/cms/index.php?option=com_content&task=view&id=18&Itemid=27.
35. Österreichische Arbeitsgruppe für das Selbstmanagement der oralen Antikoagulation. Schulungszentren [online]. [Zugriff: 05.11.2012]. URL: http://www.oeasa.at/cms/index.php?option=com_content&task=view&id=44&Itemid=58.
36. INR-Austria. Die INR-Austria stellt sich vor [online]. [Zugriff: 5.11.2012]. URL: http://www.inr-austria.at/index.php?article_id=11.
37. Schöllbauer V, Walter E, Brenning C. Epidemiological structure, socioeconomic effects and burden of disease in patients with oral anticoagulation and atrial fibrillation in Austria. Madrid, Spanien: 2011. (ISPOR 14th Annual European Congress).
38. Österreichische Arbeitsgruppe für das Selbstmanagement der oralen Antikoagulation. Persönliche Korrespondenz im November 2010.

39. Dieplinger B. Email-Korrespondenz am 5.11.2012.
40. Siebenhofer A, Rakovac I, Kleespies C, Piso B, Didjurgeit U. Self-management of oral anticoagulation reduces major outcomes in the elderly. A randomized controlled trial. *Thromb Haemost* 2008; 100(6): 1089-1098.
41. Siebenhofer A, Jeitler K, Rakovac I. Effect of patient self-testing and self-management of long-term anticoagulation on major clinical outcomes (Letter to the editor). *Ann Intern Med* 2011; 155(5): 336; author reply 336-337.
42. Christensen TD, Larsen TB, Hjortdal VE. Self-testing and self-management of oral anticoagulation therapy in children. [Review]. *Thrombosis & Haemostasis* 2011; 106(3): 391-397.
43. Saal K, Hofmann B, Blauth E, Rohe J, Beyer M, Harder S et al. Identifying safety problems in the General Practice - analysis of the treatment process of oral anticoagulation therapy. *Zeitschrift für Allgemeinmedizin* 2009; 85(4): 148-155.
44. Siebenhofer A, Ulrich LR, Mergenthal K, Roehl I, Rauck S, Berghold A et al. Primary care management for optimized antithrombotic treatment [PICANT]: study protocol for a cluster-randomized controlled trial. *Implement Sci* 2012; 7(1): 79.

Anhang A: Suchstrategie

Datum: letzte Aktualisierung aller Recherchen am 6.11.2012

Suche in Ovid MEDLINE®:

Ovid MEDLINE(R), Ovid MEDLINE(R) In-Process & Other Non-Indexed Citations, Ovid MEDLINE(R) Daily and Ovid OLDMEDLINE(R) 1946 to Present

#▲	Searches	Results
1	exp Coumarins/	37472
2	Vitamin K/ai [Antagonists & Inhibitors]	1328
3	exp Anticoagulants/	176481
4	coumarin?s.ti,ab.	1879
5	(anticoagulant\$ or anticoagulat\$).ti,ab.	56635
6	or/1-5	210970
7	exp Self Care/	36673
8	Point-of-Care Systems/	6035
9	(patient\$ adj self\$).ti,ab.	6257
10	(self adj (car\$ or test\$)).ti,ab.	9695
11	((self or patient\$ or home) adj (monitor\$ or manag\$)).ti,ab.	28980
12	("point-of-care" or POCD?).ti,ab.	5579
13	or/7-12	78872
14	6 and 13	1475
15	meta analysis.mp,pt. or review.pt. or search*.tw. [Wong 2006: Medline (SR): minimizing difference between sensitivity and specificity]	1914465
16	14 and 15	319
17	exp Economics/	465723
18	(economic\$ or cost\$ or pric\$ or pharmaco-economic\$ or budget\$).ti,ab.	453575
19	(expenditure\$ not energy).ti,ab.	16486
20	(value adj1 money).ti,ab.	21
21	or/17-20	788562
22	14 and 21	199
26	limit 16 to yr="2007 -Current"	128
27	limit 22 to yr="2007 -Current"	82

Suche in NHSEED und HTA (Centre for Reviews and Dissemination, <http://www.york.ac.uk>)

Line	Search	Hits
1	MeSH DESCRIPTOR coumarins EXPLODE ALL TREES IN NHSEED,HTA	88
2	MeSH DESCRIPTOR anticoagulants EXPLODE ALL TREES IN NHSEED,HTA	277
3	(vitamin K) OR (coumarin) OR (anticoagula*) IN NHSEED,HTA FROM 2007 TO 2012	145
4	#1 OR #2 OR #3	335
5	MeSH DESCRIPTOR self care EXPLODE ALL TREES IN NHSEED,HTA	201
6	(patient* NEAR self) OR (self NEAR car*) OR (self NEAR test*) OR (self NEAR monitor*) OR (self NEAR manage*) IN NHSEED,HTA FROM 2007 TO 2012	177
7	(patient* NEAR monitor*) OR (patient* NEAR manage*) OR (home NEAR monitor*) OR (home NEAR manage*) IN NHSEED,HTA FROM 2007 TO 2012	346
8	("point-of-care") IN NHSEED,HTA FROM 2007 TO 2012	54
9	MeSH DESCRIPTOR Point-of-Care Systems EXPLODE ALL TREES IN NHSEED,HTA	82
10	MeSH DESCRIPTOR Economics EXPLODE ALL TREES IN NHSEED,HTA	12575
11	(economic*) OR (cost*) OR (pric*) OR (value NEAR money) OR (expenditure NOT energy) IN NHSEED,HTA FROM 2007 TO 2012	6581
12	(pharmacoeconomic*) OR (budget*) IN NHSEED,HTA FROM 2007 TO 2012	373
13	#5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9	698
14	#10 OR #11 OR #12	14112
15	#4 AND #13	33
16	#14 AND #15	28

Suche in ISPOR-Datenbank:

Datenbank der International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research (ISPOR; http://www.ispor.org/research_study_digest/research_index.asp).

Die Suche wurde am 07.11.2012 mittels folgender Strategie durchgeführt:

Keyword: ‚anticoagulation‘; Disease: All; Topic: Cost Studies (CS); Subtopic: All; Meeting: All.

Es erfolgte auch hier eine Einschränkung auf Posters/Abstracts, die innerhalb der letzten fünf Jahre publiziert worden sind.

Anhang B: Inkludierte Übersichten

Systematische Übersichten

Bloomfield 2011

Bloomfield HE, Krause A, Greer N, Taylor BC, MacDonald R, Rutks I et al. Meta-analysis: effect of patient self-testing and self-management of long-term anticoagulation on major clinical outcomes. *Annals of Internal Medicine* 2011; 154(7): 472-482.

Christensen 2007

Christensen TD, Johnsen SP, Hjortdal VE, Hasenkam JM. Self-management of oral anticoagulant therapy: a systematic review and meta-analysis. [Review] [25 refs]. *International Journal of Cardiology* 2007; 118(1): 54-61.

Connock 2007

Connock M, Stevens C, Fry-Smith A, Jowett S, Fitzmaurice D, Moore D et al. Clinical effectiveness and cost-effectiveness of different models of managing long-term oral anticoagulation therapy: a systematic review and economic modelling. [Review] [95 refs]. *Health Technology Assessment (Winchester, England)* 2007; 11(38): iii-iv.

Garcia 2010

Garcia-Alamino JM, Ward AM, Alonso-Coello P, Perera R, Bankhead C, Fitzmaurice D et al. Self-monitoring and self-management of oral anticoagulation. [Review] [83 refs]. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2010; (4): CD003839.

Heneghan 2012

Perera R, Heneghan C, Fitzmaurice D, Self Monitoring Trialists c. Individual patient meta-analysis of self-monitoring of an oral anticoagulation protocol. *Journal of Heart Valve Disease* 2008; 17(2): 233-238.

Heneghan C, Ward A, Perera R, Self-Monitoring Trialist C, Bankhead C, Fuller A et al. Self-monitoring of oral anticoagulation: systematic review and meta-analysis of individual patient data. [Review][Erratum appears in *Lancet*. 2012 Mar 24;379(9821):1102]. *Lancet* 2012; 379(9813): 322-334.

Ontario HTA 2009

Health Quality O. Point-of-Care International Normalized Ratio (INR) Monitoring Devices for Patients on Long-term Oral Anticoagulation Therapy: An Evidence-Based Analysis. *Ontario Health Technology Assessment Series* 2009; 9(12): 1-114.

Wells 2007

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 Medicine : A Peer-reviewed, Independent, Open-access Journal* 2007; 1(3): e131-146.

Xu 2012

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. *Journal of Thrombosis & Thrombolysis* 2012; 33(1): 38-47.

Ökonomische Auswertungen

Brown 2007

Brown A, Wells P, Jaffey J, McGahan L, Poon MC, Cimon K et al. Point-of-care monitoring devices for long-term oral anticoagulation therapy: clinical and cost effectiveness. Ottawa: Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH); 2007. URL: http://www.cadth.ca/media/pdf/H0299_anticoagulation-therapy_tr_e.pdf
<http://www.crd.york.ac.uk/CRDWeb/ShowRecord.asp?ID=32007000061>.

CADTH 2012

Cadth. Point-of-care testing: a review of systematic reviews on testing accuracy and cost-effectiveness. Ottawa: Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH); 2012. URL: <http://www.crd.york.ac.uk/CRDWeb/ShowRecord.asp?ID=32012000673>.

Connock 2007

Connock M, Stevens C, Fry-Smith A, Jowett S, Fitzmaurice D, Moore D et al. Clinical effectiveness and cost-effectiveness of different models of managing long-term oral anticoagulation therapy: a systematic review and economic modelling. [Review] [95 refs]. *Health Technology Assessment (Winchester, England)* 2007; 11(38): iii-iv.

Gailly 2009

Gailly J, Gerkens S, Van Den Bruel A, Devriese S, Obyn C, Cleemput I. Use of point-of-care devices in patients with oral anticoagulation : a health technology assessment. Brussels: Belgian Health Care Knowledge Centre (KCE); 2009. URL: http://kce.fgov.be/index_en.aspx?SGREF=9470&CREF=14123
<http://www.crd.york.ac.uk/CRDWeb/ShowRecord.asp?ID=32010001232>.

Ontarion HTA 2009

Health Quality O. Point-of-Care International Normalized Ratio (INR) Monitoring Devices for Patients on Long-term Oral Anticoagulation Therapy: An Evidence-Based Analysis. *Ontario Health Technology Assessment Series* 2009; 9(12): 1-114.

Schmidt 2012

Schmidt LJ, Habacher W, Koenig C, Beck P. Cost-utility associated with different monitoring strategies among patients receiving long-term oral anticoagulation therapy in Austria. *Value in Health* 2011; vol. 14 (no. 7): A372

Anhang C: Ausschlussgründe der nicht inkludierten Volltexte

Systematische Übersichten

Qualitätsbewertung nach Oxman/Guyatt < 5

1. Braun S, Voller H, Soppa C, Taborski U, Arbeitsgemeinschaft Selbstkontrolle der A. [Update of guidelines for patient self-management of oral anticoagulation]. [Review] [49 refs]. Deutsche Medizinische Wochenschrift 2009; 134(14): 695-700.

Keine systematische Übersicht auf Basis von RCTs

1. Barnes GD, Froehlich JB. Anticoagulation: where we are and where we need to go. [Review] [26 refs]. Journal of Thrombosis & Thrombolysis 2009; 28(2): 220-223.

2. Braun S, Spannagl M, Voller H. Patient self-testing and self-management of oral anticoagulation. [Review] [60 refs]. Analytical & Bioanalytical Chemistry 2009; 393(5): 1463-1471.

3. Cayley WE, Jr. Self-monitoring and self-management of anticoagulation therapy. [Review]. American Family Physician 2011; 84(3): 266-268.

4. Ferretti G, Giannarelli D, Carlini P, Felici A, Ciccarese M, Mandala M et al. Self-monitoring versus standard monitoring of oral anticoagulation. [Review] [12 refs]. Thrombosis Research 2007; 119(3): 389-390.

5. Gerkens S, Gailly J, Obyn C, Devriese S, Cleemput I. Economic evaluation of the use of point-of-care devices in patients with long term oral anticoagulation. Journal of Thrombosis & Thrombolysis 2012; 34(3): 300-309.

6. Hall J, Peat M, Birks Y, Golder S, Group P, Entwistle V et al. Effectiveness of interventions designed to promote patient involvement to enhance safety: a systematic review. [Review]. Quality & Safety in Health Care 2010; 19(5): e10.

7. Holbrook A, Schulman S, Witt DM, Vandvik PO, Fish J, Kovacs MJ et al. Evidence-based management of anticoagulant therapy: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. [Review]. Chest 2012; 141(2 Suppl): e152S-184S.

8. Koerfer R, Reiss N, Koertke H. International normalized ratio patient self-management for mechanical valves: is it safe enough?. [Review] [11 refs]. Current Opinion in Cardiology 2009; 24(2): 130-135.

9. Levi M. Self-management of anticoagulation. [Review] [55 refs]. Expert Review of Cardiovascular Therapy 2008; 6(7): 979-985.

10. Levi M, de Peuter OR, Kamphuisen PW. Management strategies for optimal control of anticoagulation in patients with atrial fibrillation. [Review] [70 refs]. *Seminars in Thrombosis & Hemostasis* 2009; 35(6): 560-567.
11. Perry DJ, Fitzmaurice DA, Kitchen S, Mackie IJ, Mallett S. Point-of-care testing in haemostasis. [Review]. *British Journal of Haematology* 2010; 150(5): 501-514.
12. Ward AM, Heneghan C, Perera R, Lasserson D, Nunan D, Mant D et al. What are the basic self-monitoring components for cardiovascular risk management? *BMC Medical Research Methodology* 2010; 10(105).

Keine berichtsrelevanten Ergebnisse

1. Heneghan C, Perera R, Ward AA, Fitzmaurice D, Meats E, Glasziou P. Assessing differential attrition in clinical trials: self-monitoring of oral anticoagulation and type II diabetes. *BMC Medical Research Methodology* 2007; 7(18).
2. Kalra L, Lip GY, Guideline Development Group for the Ncgftmoaf. Antithrombotic treatment in atrial fibrillation. [Review] [50 refs]. *Heart* 2007; 93(1): 39-44.

Ökonomische Auswertungen

1. Myles S. Is patient self-monitoring (including self-testing and selfmanagement) of oral anticoagulation therapy safe, efficacious and cost-effective? Glasgow: NHS Quality Improvement Scotland (NHS QIS); 2009. URL:
http://www.nhshealthquality.org/nhsqis/files/Blood_EN27_May09.pdf
<http://www.crd.york.ac.uk/CRDWeb/ShowRecord.asp?ID=32011000039>.
2. Swedish Council on Technology Assessment in Health Care. Self-testing and self-management of oral anticoagulation - early assessment briefs (Alert). Stockholm: Swedish Council on Technology Assessment in Health Care (SBU); 2007. URL:
<http://www.sbu.se/Published>
<http://www.crd.york.ac.uk/CRDWeb/ShowRecord.asp?ID=32008000082>.

Anhang D: In den systematischen Übersichten inkludierte RCTs mit PSM/PST als Intervention

1. Beyth RJ, Quinn L, Landefeld CS. A multicomponent intervention to prevent major bleeding complications in older patients receiving warfarin. A randomized, controlled trial. *Annals of internal medicine* 2000; 133(9): 687-695.
2. Christensen TD, Maegaard M, Sorensen HT, Hjortdal VE, Hasenkam JM. Self-management versus conventional management of oral anticoagulant therapy: A randomized, controlled trial. *European journal of internal medicine* 2006; 17(4): 260-266.
3. Claes N, Buntinx F, Vijgen J, Arnout J, Vermeylen J, Fieuws S et al. The Belgian Improvement Study on Oral Anticoagulation Therapy: a randomized clinical trial. *European heart journal* 2005; 26(20): 2159-2165.
4. Cromheecke ME, Levi M, Colly LP, de Mol BJ, Prins MH, Hutten BA et al. Oral anticoagulation self-management and management by a specialist anticoagulation clinic: a randomised cross-over comparison. *Lancet* 2000; 356(9224): 97-102.
5. Dauphin C, Legault B, Jaffeux P, Motreff P, Azarnoush K, Joly H et al. Comparison of INR stability between self-monitoring and standard laboratory method: preliminary results of a prospective study in 67 mechanical heart valve patients. *Archives of cardiovascular diseases* 2008; 101(11-12): 753-761.
6. Eitz T, Schenk S, Fritzsche D, Bairaktaris A, Wagner O, Koertke H et al. International normalized ratio self-management lowers the risk of thromboembolic events after prosthetic heart valve replacement. *The Annals of thoracic surgery* 2008; 85(3): 949-954; discussion 955.
7. 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. *Journal of clinical pathology* 2002; 55(11): 845-849.
8. Fitzmaurice DA, Murray ET, McCahon D, Holder R, Raftery JP, Hussain S et al. Self management of oral anticoagulation: randomised trial. *BMJ (Clinical research ed.)* 2005; 331(7524): 1057-1057.
9. 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. *Archives of internal medicine* 2003; 163(21): 2639-2646.
10. 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. *Archives of internal medicine* 2003; 163(21): 2639-2646.

11. 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. *British journal of haematology* 2006; 132(5): 598-603.
12. Gardiner C, Williams K, Mackie IJ, Machin SJ, Cohen H. Patient self-testing is a reliable and acceptable alternative to laboratory INR monitoring. *British journal of haematology* 2005; 128(2): 242-247.
13. Horstkotte D, Piper C, Wiemer M. Optimal Frequency of Patient Monitoring and Intensity of Oral Anticoagulation Therapy in Valvular Heart Disease. *Journal of thrombosis and thrombolysis* 1998; 5 Suppl 1(3): 19-24.
14. 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. *British journal of haematology* 2004; 126(4): 557-564.
15. Kortke H, Minami K, Breyman T, Seifert D, Baraktaris A, Wagner O et al. [INR self-management after mechanical heart valve replacement: ESCAT (Early Self-Controlled Anticoagulation Trial)]. *Zeitschrift fur Kardiologie* 2001; 90 Suppl 6: 118-124.
16. Matchar DB, Jacobson A, Dolor R, Edson R, Uyeda L, Phibbs CS et al. Effect of home testing of international normalized ratio on clinical events. *The New England journal of medicine* 2010; 363(17): 1608-1620.
17. Menendez-Jandula B, Souto JC, Oliver A, Montserrat I, Quintana M, Gich I et al. Comparing self-management of oral anticoagulant therapy with clinic management: a randomized trial. *Annals of internal medicine* 2005; 142(1): 1-10.
18. Ryan F, Byrne S, O'Shea S. Randomized controlled trial of supervised patient self-testing of warfarin therapy using an internet-based expert system. *Journal of thrombosis and haemostasis : JTH* 2009; 7(8): 1284-1290.
19. 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 : the journal of the American Medical Association* 1999; 281(2): 145-150.
20. Sidhu P, O'Kane HO. Self-managed anticoagulation: results from a two-year prospective randomized trial with heart valve patients. *The Annals of thoracic surgery* 2001; 72(5): 1523-1527.
21. 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. *Thrombosis and haemostasis* 2007; 97(3): 408-416.
22. 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. *European journal of cardio-thoracic surgery : official journal of the European Association for Cardio-thoracic Surgery* 2009; 35(2): 265-269.

23. Sunderji R, Gin K, Shalansky K, Carter C, Chambers K, Davies C et al. A randomized trial of patient self-managed versus physician-managed oral anticoagulation. *The Canadian journal of cardiology* 2004; 20(11): 1117-1123.
24. Voller H, Glatz J, Taborski U, Bernardo A, Dovifat C, Heidinger K. Self-management of oral anticoagulation in nonvalvular atrial fibrillation (SMAAF study). *Zeitschrift fur Kardiologie* 2005; 94(3): 182-186.
25. 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. *Annals of internal medicine* 1989; 111(9): 730-737.

Anhang E: Orientierende Abschätzung zur klinischen Relevanz

Diese nachfolgenden Abschätzungen basieren ausschließlich auf Angaben zu den einzelnen relevanten RCTs, die aus insgesamt 3 verschiedenen systematischen Übersichten (Bloomfield 2011, Garcia 2010, Ontario HTA 2009) übernommen wurden. Die Summationsergebnisse in den Forest-Plots können nur als orientierende Analysen gelten, da ohne Sichtung der Original-Literatur nicht abschätzbar ist, ob bzw. inwieweit die einzelnen Studien ausreichend homogen sind (inhaltlich), um sie in einer Meta-Analyse gemeinsam auszuwerten.

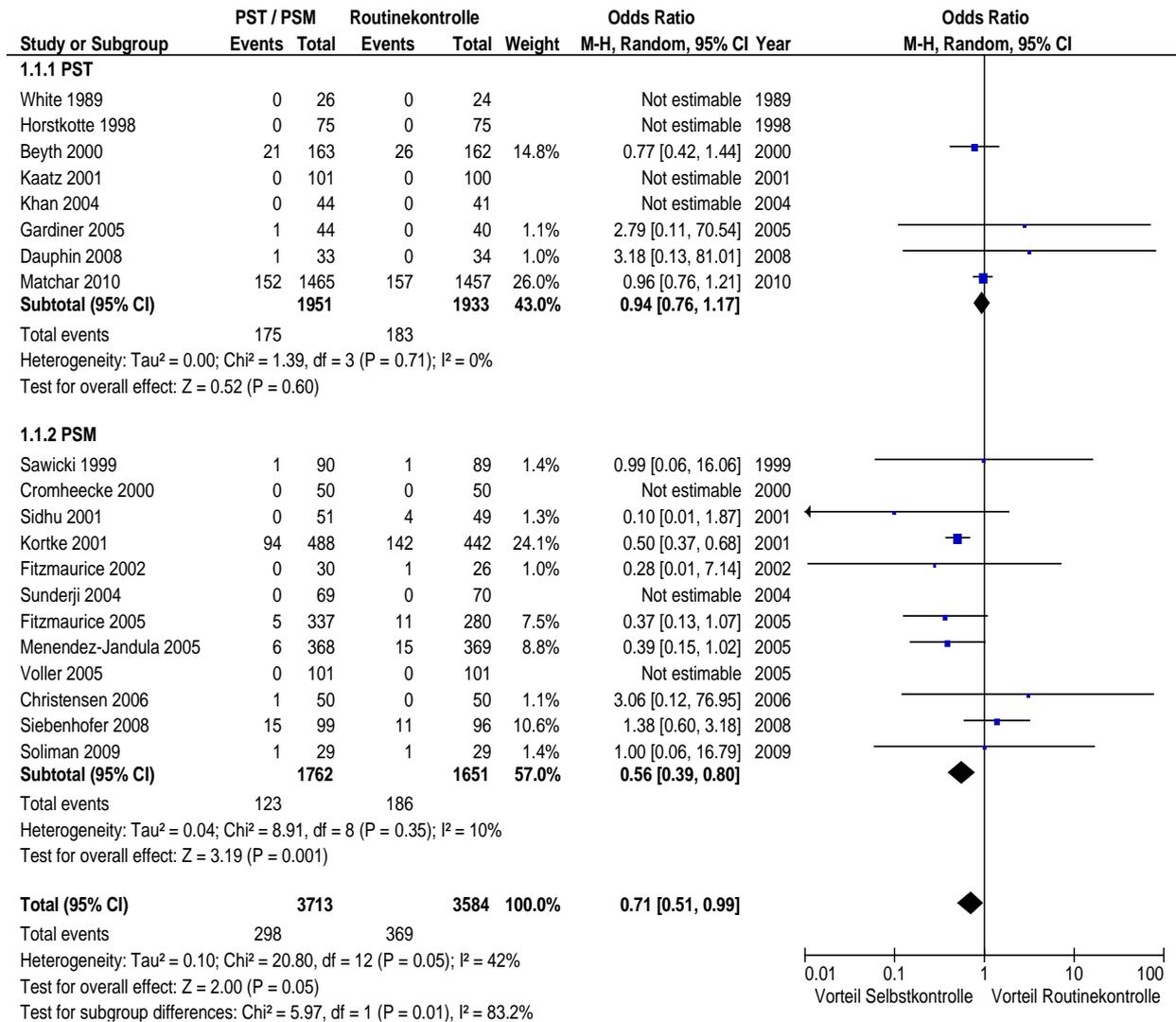


Abbildung 3: Zusammenschau der Ergebnisse aller relevanten RCTs zur Gesamtmortalität

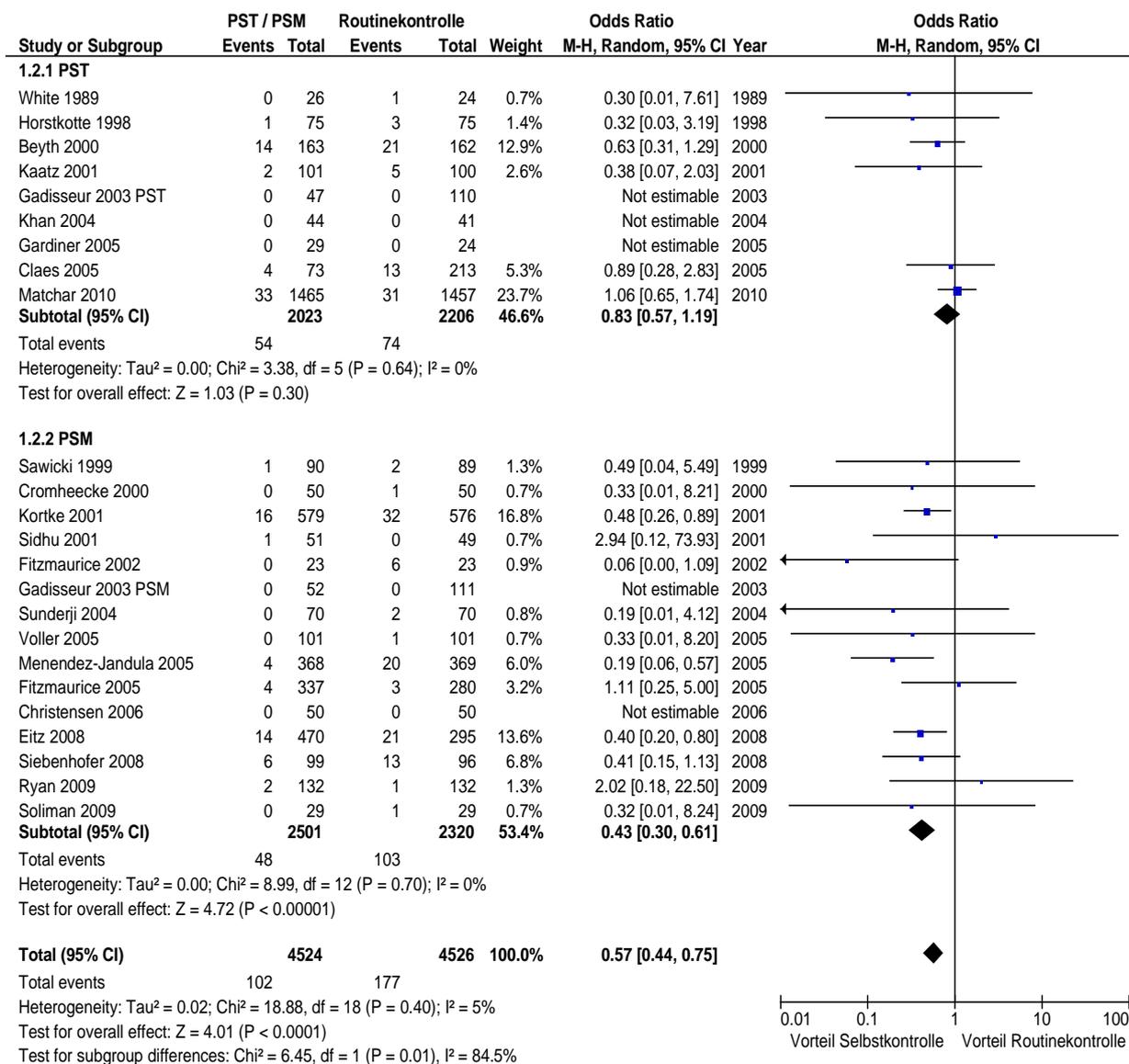


Abbildung 4: Zusammenschau der Ergebnisse aller relevanten RCTs zu thromboembolischen Ereignissen

Anhang F: Angaben zu potenziellen Interessenskonflikten

Andrea Siebenhofer- Kroitzsch:

2002 - 2005 Drittmittelförderung von Firma Roche Diagnostics zur Studiendurchführung der SPOG 60+ Studie;

2002- 2006 Vizepräsidentin der ÖASA (österr. Arbeitsgruppe zur Selbstkontrolle der oralen Antikoagulation)

Seit März 2012 BMBF Studie zu „Primary Care Management for Optimized Antithrombotic Treatment (PICANT)“

Das Institut HEALTH der JOANNEUM RESEARCH Forschungsgesellschaft mbh in Graz erstellte im Jahr 2011 eine gesundheitsökonomische Analyse zum Thema Selbstmanagement bei oraler Antikoagulation im Auftrag der Firma ROCHE Diagnostics.