

Aus dem Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen  
IQWiG  
Dillenburger Straße 27, 51105 Köln  
Leiter: Professor Dr. med. P.T. Sawicki

**Entwicklung einer Error-Grid-Analyse  
für die Messung der Blutgerinnung**

Inaugural-Dissertation zur Erlangung der Doktorwürde  
der Hohen Medizinischen Fakultät  
der Universität zu Köln

vorgelegt von  
**Kristian Matthias Hilden**  
aus Köln

Promoviert am 03. Februar 2010

Dekan:                    Universitätsprofessor Dr. med. J. Klosterkötter

1. Berichterstatter: Professor Dr. med. P.T. Sawicki

2. Berichterstatter: Universitätsprofessor Dr. med. E. Erdmann

### Erklärung

Ich erkläre hiermit, dass ich die vorliegende Dissertationsschrift ohne unzulässige Hilfe Dritter und ohne Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe; die aus fremden Quellen direkt oder indirekt übernommenen Gedanken sind als solche kenntlich gemacht.

Bei der Auswahl und Auswertung des Materials sowie bei der Herstellung des Manuskriptes habe ich Unterstützungsleistungen von folgenden Personen erhalten:

Prof. Dr. P.T. Sawicki, Dr. L. Hemkens, Prof. Dr. R. Bender, Dr. T. Kaiser und U. Didjurgeit.

Weitere Personen waren an der geistigen Herstellung der vorliegenden Arbeit nicht beteiligt. Insbesondere habe ich nicht die Hilfe einer Promotionsberaterin/eines Promotionsberaters in Anspruch genommen. Dritte haben von mir weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen für Arbeiten erhalten, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertationsschrift stehen.

Die Dissertationsschrift wurde von mir bisher weder im Inland noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde vorgelegt.

Köln, den

Die in dieser Arbeit verwendeten 127 Wertepaare der Gerinnungsmessung wurden ohne meine Mitarbeit im Rahmen einer von Herrn S. Hartschen für das Institut DieM im Köln zeitgleich durchgeführten Studie ermittelt.

Herrn Professor Dr. med. P. T. Sawicki und Herrn Dr. med. L. Hemkens möchte ich für die geduldige Unterstützung bei der Abfassung dieser Arbeit herzlich danken.

# Inhaltsverzeichnis

<b>1 Einleitung .....</b>	<b>1</b>
1.1 Orale Antikoagulation, Nutzen und Schaden .....	1
1.1.1 INR und Quickwert .....	2
1.2 Selbstmonitoring und Selbstmanagement: Evidenz zum Nutzen.....	3
1.3 Schulungs- und Behandlungsprogramme.....	5
1.4 SPOG-Behandlungsprogramm .....	11
1.5 Geräte zum Selbstmonitoring .....	13
1.6 Vergleich und Validierung von Geräten zum Selbstmonitoring.....	15
1.7 Die Error-Grid-Analyse (EGA) zur Validierung von Blutzuckermessgeräten.....	15
1.8 Ziele dieser Arbeit .....	22
<b>2 Methodik .....</b>	<b>23</b>
2.1 Darstellung der Verhaltensempfehlungen des SPOG-Programms .....	23
2.2 Darstellung der gängigen Verfahren zur Auswertung der Messgenauigkeit von Selbstmessgeräten und eventueller Schwächen. ....	25
2.2.1 Mittel der quadratischen Abweichung = Varianz .....	26
2.2.2 Standardabweichung .....	26
2.2.3 Punktwolke und Regressionsgerade.....	26
2.2.4 Korrelationskoeffizient.....	26
2.2.5 T-Test / Mittelwertvergleich.....	26
2.2.6 Bland-Altman-Plot .....	27
2.2.7 „Standard Agreement“ und „Expanded Agreement“ nach Anderson et al. ....	27
2.3 Überprüfung der statistischen Verfahren anhand realer Messwertpaare .....	28
2.4 Die Entwicklung einer Error-Grid-Analyse zur Darstellung der klinischen Relevanz von Differenzen zwischen Selbstmessungen und ihren Referenzwerten, eine grafische Umsetzung der Verhaltensempfehlungen des SPOG-Programms. ....	30
<b>3 Ergebnisse.....</b>	<b>33</b>
3.1 Bewertung der gängigen statistischen Verfahren unter theoretischen Gesichtspunkten und anhand der 127 Wertepaare .....	33
3.1.1 Punktwolke, Regressionsgerade und Korrelationskoeffizient .....	33
3.1.2 T-Test / Mittelwertvergleich.....	34
3.1.3 Bland-Altman-Plot .....	35
3.2 Bewertung des Standard Agreement nach Anderson et al. anhand der Verhaltensempfehlungen der SPOG-Programms .....	36
3.3 Zusammenfassung .....	38
3.4 Die Error-Grid-Analyse:.....	40

3.5 Auswertung der 127 Messwertpaare durch das Error-Grid-Instrument .....	41
3.6 Vergleich Standard Agreement nach Anderson et al. und Error-Grid-Analyse.....	44
<b>4 Diskussion .....</b>	<b>45</b>
<b>5 Zusammenfassung.....</b>	<b>49</b>
<b>6 Literaturverzeichnis .....</b>	<b>51</b>
<b>7 Vorabveröffentlichungen von Ergebnissen .....</b>	<b>54</b>
<b>8 Lebenslauf .....</b>	<b>55</b>

# 1 Einleitung

## 1.1 Orale Antikoagulation, Nutzen und Schaden

Weltweit leben mehr als 6 Millionen Patienten unter oraler Antikoagulation. Hiervon praktizieren nur rund 130.000 das INR-Selbstmanagement, der größte Teil wiederum - mit rund 110.000 - lebt in Deutschland (20). Die Therapie mit oralen Antikoagulantien (OAK) ist von wesentlicher Bedeutung in der Therapie zahlreicher Erkrankungen, die mit einem erhöhten Thrombembolierisiko einhergehen (17). Vitamin-K-Antagonisten, so genannte Kumarinderivate - wie z.B. Phenprocoumon oder Warfarin - hemmen das Gerinnungssystem, indem sie durch Regenerationshemmung von Vitamin-K-Hydrochinon die Synthese der in der Leber produzierten Vitamin K abhängigen Gerinnungsfaktoren II, VII, IX und X behindern. Diese Pharmaka können oral eingenommen werden und eignen sich somit zur Langzeittherapie chronischer Erkrankungen mit erhöhtem Thrombembolierisiko (17). Die Behandlung mit OAK birgt jedoch das Risiko, dass die Blutgerinnung zu stark gehemmt werden kann. Infolge dessen kann es zu einer erhöhten Rate von Blutungsereignissen kommen (17). Maßeinheit für die Blutgerinnungszeit ist die INR (international normalized ratio). Die INR eines Gesunden liegt um 1,0, eine verlangsamte Gerinnung ist durch höhere INR-Werte gekennzeichnet.

Das Behandlungsziel ist, die Entstehung von Thromben und schließlich von Thrombembolien bzw. Thrombosen zu verhindern ohne das Risiko für Blutungskomplikationen zu erhöhen und so ein bestmögliches Nutzen-Schaden-Verhältnis zu erreichen (31). Es gilt, einen festgelegten therapeutischen Zielbereich einzuhalten, der für die meisten Erkrankungen zwischen INR 2,0 und 3,0 liegt (5). Ab einer INR von 4,5 steigt das Risiko einer Blutung exponentiell an (28).

Kumarinderivate unterliegen einer interindividuell sehr unterschiedlichen Verstoffwechslung, sodass nicht mit einer fixen Dosierung therapiert werden kann (17). Zusätzlich beeinflussen exogene Faktoren, wie Ernährung, Medikamenteneinnahme und Patientenalter, die Wirkungsstärke von Kumarinderivaten (18).

Eine engmaschige Kontrolle der Einhaltung des INR-Zielbereichs (Monitoring) und eine adäquate Anpassung der Dosis (Management) gewährleisten ein optimales Nutzen-

Schaden-Verhältnis und sichern den Therapieerfolg der oralen Antikoagulation (34, 36). Eine gute Patientencompliance ist somit eine wesentliche Voraussetzung für die erfolgreiche Therapie mit OAK (22). Eine mangelnde Compliance gilt als Kontraindikation für die Durchführung einer Therapie mit OAK (7).

### **1.1.1 INR und Quickwert**

Gemessen wird die Funktionsleistung der Gerinnung, die Prothrombinzeit (PT) oder auch Thromboplastinzeit (TPZ), in % Quick oder in INR (international normalized ratio).

Der Quick-Wert stellt ein älteres Maß dar. Er gibt die Gerinnungsgeschwindigkeit in Prozent im Vergleich zu einem Referenz-Thromboplastin an. Er wird ermittelt, indem einer Blutprobe erst Citrat zugegeben wird. Dieses bindet das zur Gerinnung benötigte Calcium. Nach Zentrifugieren des Citratbluts wird das überstehende Plasma mit Calcium versetzt. Die Probe wird auf 37°C erwärmt, und ihr wird ein Thromboplastinreagenz zur Aktivierung der Blutgerinnung zugesetzt. Gemessen wird die Zeit bis zur Bildung von Fibrinfäden. Beim Gesunden bilden sich Fibrinfäden zwischen 11 und 16 Sekunden, was dann dem Normbereich von 130 – 70 % Quick entspricht. Der Nachteil dieser Methode besteht in der Abhängigkeit des Wertes vom jeweils verwendeten Thromboplastinreagenz. Die Thromboplastinreagenzien weisen herkunftsbedingt unterschiedliche Reinheitsgrade und somit verschiedene Messempfindlichkeiten auf (27). Dies führt dazu, dass in unterschiedlichen Laboren mit unterschiedlichen Thromboplastinreagenzien aus derselben Probe ermittelte Quickwerte voneinander abweichen können (27).

Die INR ist in allen Laboren trotz unterschiedlicher Thromboplastinreagenzien gleich. Sie orientiert sich an einem von der WHO 1983 als internationalen Standard zugelassenen Thromboplastinreagenz. Diesem Reagenz wurde der Eichwert international sensitivity index (ISI) 1,0 zugewiesen. Andere verwendete Thromboplastinreagenzien sind an diesem Referenz-Thromboplastinreagenz zu eichen. Die Abweichungen der einzelnen Thromboplastinreagenzien von diesem Eichwert sind vom jeweiligen Hersteller anzugeben (27). Für ein gutes Test-Thromboplastin wird eine möglichst geringe Abweichung vom Referenzwert ISI 1,0 gefordert.



Die INR wird bestimmt aus dem Verhältnis der Prothrombinzeit der getesteten Probe zur Referenz-Prothrombinzeit der WHO. Der ISI dient als Exponent. Abbildung 1 zeigt die Formel zur Berechnung der INR (27).

$$INR = \left( \frac{PT_{test}}{PT_{normal}} \right)^{ISI}$$

**Abbildung 1 - Formel der INR. PT test = Prothrombinzeit der Probe, PT normal = Referenz-Prothrombinzeit der WHO.**

Die INR ist – verglichen mit dem Quickwert - eine international standardisierte Maßeinheit. Die INR eines Gesunden liegt um 1,0 (27).

## **1.2 Selbstmonitoring und Selbstmanagement: Evidenz zum Nutzen**

Für Patienten, die auf eine Therapie mit OAK angewiesen sind, besteht die Möglichkeit, die INR konventionell entweder durch den Hausarzt oder eine spezielle Gerinnungsklinik bestimmen und den Gerinnungsstatus gegebenenfalls durch eine Dosisanpassung der OAK korrigieren zu lassen. Alternativ ist es möglich, die INR mit Hilfe von Selbstmessgeräten zu bestimmen (Selbst-Monitoring), und zur Dosisanpassung der OAK den Hausarzt aufzusuchen oder diese Dosisanpassung selbst durchzuführen (Selbst-Management). Voraussetzung für ein erfolgreiches Selbst-Management ist, dass der zuvor geschulte Patient in der Lage ist, eigenständig sowohl Messungen zu interpretieren, als auch - falls notwendig - mit einer adäquaten Dosis-Anpassung der Medikation auf gemessene Werte zu reagieren. Er übernimmt somit den Großteil der therapeutischen Verantwortung.

Verschiedenste Studien zeigen eine Überlegenheit der Selbstmessung gegenüber der konventionellen Therapieführung aufgrund einer signifikanten Reduktion der Komplikationen, welche durch eine nicht ausreichend überwachte Einhaltung des Zielbereichs entstehen können (3, 4, 13).

Siebenhofer et al. (34) untersuchten in einer Meta-Analyse im Jahr 2004 die Unterschiede zwischen diesen beiden therapeutischen Optionen. Ziel der Analyse war es, das Selbst-Management mit der konventionellen Standardtherapie

(Gerinnungskliniken und/oder Hausarzt) unter folgenden Gesichtspunkten zu vergleichen: Kontrolle der oralen Antikoagulation, Reduktion großer Blutungsereignisse, Reduktion thrombembolischer Ereignisse und therapieabhängige Lebensqualität.

Ausschließlich randomisierte kontrollierte Studien, die den Vergleich Standardtherapie vs. Selbst-Management bei oraler Antikoagulation beinhalteten, gingen in die Beurteilung ein. Als Untersuchungskriterium zur Qualitätskontrolle der Therapieoptionen wurden die Anzahl der INR-Werte innerhalb des therapeutischen Zielbereichs sowie die Abweichung des gemessenen Werts zum Mittelwert des therapeutischen Zielbereichs festgelegt. Große Blutungsereignisse wurden definiert als lebensbedrohliche Blutungen, schwere Blutungen, die einer Therapie durch Bluttransfusionen bedurften, intrakranielle Blutungen und Blutungen, welche nach den Landefeld-Kriterien (23) als große Blutungsereignisse gelten. Thrombembolische Ereignisse waren definiert als Schlaganfall, Herzinfarkt, tiefe Beinvenenthrombose und Lungenembolie. Zur Ermittlung der therapiebedingten Lebensqualität wurden aus zwei Studien speziell auf die Therapie mit OAK bezogene Patientenfragebögen ausgewertet. In die abschließende Analyse wurden vier Studien einbezogen (13, 33, 36, 21).

Bezüglich der INR-Werte innerhalb des therapeutischen Zielbereichs konnten alle vier Studien mindestens eine Gleichberechtigung des Selbst-Managements gegenüber der Standardtherapie belegen (siehe Tabelle 1):

	Anzahl der Patienten		Absolute Anzahl und % der INR Werte innerhalb des Zielbereichs	
	Selbstmanagement	Standardtherapie	Selbstmanagement	Standardtherapie
Kollektiv Cromheecke 2000	50	50	352/642 (55%)	298/608 (49%)
Koertke 2001	579	576	33099/41792 (79,2%)	5779/8905 (64,9%)
Sawicki 1999	90	89	45/79 (57%) nach 3 Monaten; 44/83 (53%) nach 6 Monaten	25/74 (33,8%) nach 3 Monaten; 35/81 (43,2%) nach 6 Monaten
Watzke 2000	59	54	2311/2733 (84,6%)	398/539 (73,8%)

**Tabelle 1 - Vergleich der Anzahl der INR Werte innerhalb des Zielbereichs, Selbst-Management vs. Standardtherapie Der Anteil der Messung innerhalb des Zielbereiches ist absolut und als Anteil in Prozent (%) angegeben (34)**

Bezüglich des Kriteriums „großes Blutungsereignis“ war aufgrund der zu geringen Patientenzahl der anderen Studien ausschließlich die Studie von Koertke auswertbar.

Sie zeigte keine Unterschiede zwischen Selbst-Management Gruppe und Standardtherapie Gruppe.

Da „thrombembolisches Ereignis“ keinen primären Endpunkt der Studien von Cromheecke, Sawicki und Watzke darstellte, wurde bezüglich dieses Kriteriums ebenfalls ausschließlich die Studie von Koertke ausgewertet. Sie zeigte nach 2 Jahren Studienlaufzeit eine signifikante Reduktion thrombembolischer Ereignisse in der Selbst-Management Gruppe ( $p=0.026$ ).

Die Auswertung der Fragebögen zeigte einen signifikanten Anstieg der Lebensqualität in der Selbst-Management Gruppe im Vergleich zur Standardtherapie Gruppe.

Siebenhofer et al. konnten belegen, dass das Selbst-Management der therapeutischen Überwachung durch spezielle Gerinnungskliniken bzw. durch den Hausarzt überlegen oder zu mindest ebenbürtig ist (34).

Die Auswertungen zeigten nicht nur, dass keine Risikosteigerung im Rahmen des Selbst-Managements resultiert, sondern darüber hinaus auch, dass die Lebensqualität der Patienten während der Therapie durch das Selbst-Management deutlich ansteigt.

Zu dem gleichen Ergebnis kamen 2006 Heneghan et al. (16). Sie untersuchten - ebenfalls im Rahmen einer Metaanalyse - 14 randomisierte Studien auf eine Gleichwertigkeit des Selbst-Managements zur Standardtherapie.

### **1.3 Schulungs- und Behandlungsprogramme**

Für die Qualität des Selbst-Monitoring und Selbst-Managements ist die Teilnahme an einem strukturierten Schulungs- und Behandlungsprogramm eine wesentliche Voraussetzung (16, 35).

Sawicki et al. (32) demonstrierten bereits 1999 die Relevanz einer dem Selbst-Management vorausgegangenen Patientenschulung:

In einer randomisierten, kontrollierten, einfach-verblindeten, multizentrischen Studie verglichen sie das Selbst-Management, nachdem die Patienten an einem strukturierten Schulungs- und Behandlungsprogramm teilgenommen hatten, mit einer INR-Bestimmung und Dosisanpassung der OAK durch den Hausarzt - unterstützt von Gerinnungsspezialisten, entsprechend der konventionellen Versorgung. Untersucht wurden der Anteil der Messwerte innerhalb des INR-Zielbereichs und die

therapieabhängige Lebensqualität über einen Zeitraum von sechs Monaten nach Beginn der Schulung.

Angestrebtes Ziel des begleitenden „Schulungs- und Behandlungsprogramms für Patienten mit oraler Gerinnungshemmung“ (siehe 1.4 SPOG-Behandlungsprogramm) war, die Eigenverantwortung der Patienten zu steigern, indem sie sowohl ihren Gerinnungsstatus selbst ermitteln als auch eigenhändig notwendige Dosisänderungen der OAK durchführen sollten. Nach Randomisierung erhielt die Interventionsgruppe vier Schulungseinheiten in jeweils wöchentlichem Abstand.

Sowohl die selbstgemessenen INR-Werte der Interventionsgruppe als auch die INR-Werte der Kontrollgruppe wurden zu Beginn der Studie, nach drei Monaten und nach sechs Monaten darauf hin untersucht, ob sie innerhalb des INR-Zielbereichs lagen. Der Zielbereich wurde für jeden Patienten individuell - seiner Erkrankung entsprechend - festgelegt.

Zu Beginn der Studie bestanden keine relevanten Unterschiede zwischen den Kollektiven. Nach drei Monaten zeigte sich eine signifikante Überlegenheit der Interventionsgruppe. Nach sechs Monaten konnten keine signifikanten Unterschiede mehr nachgewiesen werden (Signifikanzniveau  $p < 0,05$ ).

Der Anteil der INR-Werte innerhalb des Zielbereichs, bezogen auf das jeweilige Patientenkollektiv und den Erhebungszeitpunkt, ist in Tabelle 2 wiedergegeben.

Patientengruppe	Studienbeginn		Nach 3 Monaten		Nach 6 Monaten	
Interventionsgruppe	28,9 %	p-Wert	57,0 %	p-Wert	53,0 %	p-Wert
Kontrollgruppe	36,4 %	0.34	33,8 %	0.006	43,2 %	0.22

**Tabelle 2 - Anteil der INR-Werte in % innerhalb des Zielbereichs bezogen auf den Erhebungszeitpunkt (32)**

Die krankheitsspezifische Lebensqualität wurde anhand eines Fragebogens zu Beginn und nach Ablauf der Studie gemessen. Dieser Fragenbogen enthielt 40 verschiedene Fragen, welche von den Patienten zu Beginn und nach Ablauf der Studie bezüglich ihrer Erfahrungen während der Therapie bewertet wurden. Folgende fünf Bereiche waren Grundlage des Fragebogens: „Behandlungszufriedenheit“, „Selbstwirksamkeit“, „Belastung des sozialen Netzwerks“, „Tägliche Schwierigkeiten“ und „Leid“. Die Patienten vergaben pro Frage Punkte von eins (absolut nicht zutreffend) bis sechs

(absolut zutreffend). Die maximale Gesamtpunktzahl eines jeden Bereichs entsprach sechs Punkten, die minimale Gesamtpunktzahl entsprach einem Punkt. Für die Bereiche „Behandlungszufriedenheit“ und „Selbstwirksamkeit“ bedeutete eine Zunahme der Werte, für die Bereiche „Belastung des sozialen Netzwerks“, „Tägliche Schwierigkeiten“ und „Leid“ eine Abnahme der Werte Verbesserungen.

Bis auf den Faktor „Belastung des sozialen Netzwerks“ zeigte die Interventionsgruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe insgesamt eine signifikante Erhöhung der Lebensqualität.

In Tabelle 3 sind für jede Gruppe die Mittelwerte der Bereiche zum Studienbeginn und Studienende, sowie deren Differenz, wiedergegeben.

Bereich	Studienbeginn		Studienende		Differenz Beginn/Ende		p
	IG	KG	IG	KG	IG	KG	
Behandlungszufriedenheit	2,69	2,90	4,21	2,96	+ 1,54	+ 0,24	<.001
Selbstwirksamkeit	4,61	4,72	5,47	5,11	+ 0,83	+ 0,35	.003
Belastung des s. Netzwerks	2,26	2,23	1,82	2,00	- 0,40	- 0,23	.19
Tägliche Schwierigkeiten	2,34	2,10	1,96	2,07	- 0,49	- 0,03	.01
Leid	3,09	2,91	2,55	2,72	- 0,61	- 0,21	.008

**Tabelle 3 - Mittelwerte der Fragebogenauswertung zu Beginn und nach Ende der Studie, sowie deren Differenz und p-Werte. IG = Interventionsgruppe, KG = Kontrollgruppe (32)**

Zur Auswertung der Langzeitergebnisse wurden die Patienten fünf Jahre nach Beginn der Studie (33) erneut kontaktiert - mit der Bitte, den Fragebogen ein weiteres Mal auszufüllen und zusammen mit ihren Gerinnungsausweisen einzusenden. Der Anteil der INR-Werte innerhalb des Zielbereichs der Interventionsgruppe während des fünften Jahres nach Studienbeginn wurde ausgewertet und verglichen mit dem Anteil an INR-Werten der Interventionsgruppe zu den Erhebungszeitpunkten „Beginn“, „Nach 3 Monaten“ und „nach 6 Monaten“. Sawicki et al konnten belegen, dass nach fünf Jahren eine weitere Zunahme des Anteils an INR-Werten auf 62,0% innerhalb des Zielbereichs zu verzeichnen war (33).

Nur ein Teil der Fragebögen konnte ausgewertet werden, da bedingt durch Fragen zur beruflichen Belastung nicht alle Fragebögen vollständig beantwortet eingingen. Alle auswertbaren Fragebögen wurden hinsichtlich der Lebensqualität mittels Wilcoxon-

Test (11) mit den Fragebögen zu Studienbeginn verglichen. Es fand keine Zuteilung der Fragebögen zur Interventions- oder zur Kontrollgruppe statt, da 90% der Patienten dazu übergegangen waren, ihre Therapie im Selbst-Management fortzuführen. Eine Effektgröße von 0,5 wurde als moderat, eine von 0,8 als groß betrachtet. P-Werte kleiner als 0,05 wurden als signifikant bewertet. Tabelle 4 zeigt eine signifikante Zunahme der Lebensqualität vom Beginn der Studie bis zum Ende der 5-Jahres-Erhebung in jedem der Bereiche „Behandlungszufriedenheit“, „Selbstwirksamkeit“, „Belastung des sozialen Netzwerks“, „Tägliche Schwierigkeiten“ und „Leid“.

Bereich	Studienbeginn	Nach 5 Jahren	Effektgröße	p-Wert
Behandlungszufriedenheit	2,84	5,35	2,11	<.001
Selbstwirksamkeit	4,70	5,48	1,07	<.001
Belastung des s. Netzwerks	2,19	1,72	-0,61	<.001
Tägliche Schwierigkeiten	2,05	1,70	-0,67	<.001
Leid	2,97	2,56	-0,53	<.001

**Tabelle 4 - Mittelwerte der Fragebogenauswertung zu Beginn der Studie und nach Ende der 5-Jahres-Erhebung (33)**

Fitzmaurice et al. (14) untersuchten 2005 ebenfalls die Qualität eines dem Selbst-Management vorausgehenden Schulungsprogramms in einer randomisierten, multizentrischen, offenen Studie. Auch sie verglichen das Selbst-Management mit der Standardtherapie durch den Hausarzt oder die Gerinnungsklinik.

Das zu untersuchende Kollektiv wurde zusammengestellt aus Patienten, die einer Langzeittherapie (mindestens 12 Monate) mit OAK bedurften oder seit mindestens sechs Monaten OAK einnahmen. INR-Zielwerte waren INR 2,5 oder INR 3,5, Zielbereichen von INR 2,0 bis INR 3,0, beziehungsweise von INR 3,0 bis 4,0 entsprechend. Bei allen Patienten wurden bis zum Studienbeginn die Messungen und Dosisanpassungen durch den Hausarzt oder eine Gerinnungsklinik durchgeführt. Der Beobachtungszeitraum erstreckte sich über 18 Monate: Sechs Monate vor Studienbeginn bis zwölf Monate nach Studienbeginn. Primärer Studienendpunkt war die Ermittlung des Prozentsatzes der Zeit, in der sich die erhobenen INR-Werte innerhalb des INR-Zielbereichs befanden. Das Kollektiv wurde aufgeteilt in Interventionsgruppe (Selbst-Monitoring und Selbst-Management) und Kontrollgruppe (INR-Bestimmung und Therapie durch den Hausarzt bzw. die Gerinnungsklinik). Verglichen wurden die Zeiträume „sechs Monate vor Studienbeginn bis Studienbeginn“ (Zeitraum A-B) und „Studienbeginn bis Ende der Studie“ (Zeitraum

B-C) für die Patienten innerhalb einer Gruppe. Im zweiten Schritt wurden die ermittelten Daten auf Unterschiede der Gruppen zueinander untersucht. Daraufhin wurden die Patienten abhängig vom individuellen INR-Zielwert innerhalb ihrer Gruppe in zwei Untergruppen unterteilt. Die Werte der Patienten mit Zielwert INR 2,5 und die Werte der Patienten mit Zielwert INR 3,5 in der Interventionsgruppe wurden mit der entsprechenden Untergruppe der Kontrollgruppe verglichen. Abschließend fand die Bestimmung der mittleren Messfrequenz innerhalb der Gruppen statt.

Nach Randomisierung des Patientenkollektivs in Interventionsgruppe und Kontrollgruppe wurden die Patienten der Interventionsgruppe von vorher geschulten Krankenschwestern während zwei Trainingseinheiten geschult. Die Schulung umfasste die Theorie der Antikoagulation, die INR, die INR-Zielbereiche, die Selbstmessung und deren Interpretation, die Dosisanpassung und deren Kontrolle.

Die Teilnehmer des Schulungsprogramms erhielten nach Abschluss der Schulung zur Durchführung der Selbstmessungen das Selbstmessgerät CoaguChek S®, die dazugehörige Ausstattung sowie eine Schablone. Diese Schablone war in drei Bereiche unterteilt: Den INR-Zielbereich, den Bereich leicht ober- und unterhalb des Zielbereichs und den Bereich deutlich ober- oder unterhalb des Zielbereichs. Diesen Bereichen waren Farben zugeordnet: Grün für den Zielbereich, Orange für die leichte und Rot für die deutliche Über- oder Unterschreitung des Zielbereichs. Jeder Farbe war eine Verhaltensregel zugeteilt: Grün - keine Dosisänderung, Orange - geringe Dosisanpassung, Rot - Aufforderung zur Kontaktaufnahme mit einem Spezialisten.

Die Patienten der Interventionsgruppe führten daraufhin ein Jahr lang Selbstmessungen durch, welche alle drei Monate durch eine Gerinnungsklinik überprüft wurden. Die Patienten der Kontrollgruppe wurden weiterhin durch ihre Hausärzte oder Gerinnungskliniken betreut und therapiert.

Nach Ablauf der zwölf Monate und Auswertung der Daten zeigten sich die in Tabelle 5 aufgeführte prozentuale Verteilung der Zeit innerhalb des Zielbereichs.

INR-Zielbereich	Patientengruppe	Zeitraum A-B	Zeitraum B-C	Veränderung	p-Wert
2,5	IG	74% (70,7 - 77,2)	74% (72,3 - 76,6)	0,51% (-2,94 - 3,96)	0,77
	KG	72% (68,0 - 75,3)	71% (67,8 - 73,7)	-0,88% (-4,78 - 3,02)	0,66
3,5	IG	45% (37,3 - 51,7)	55% (50,0 - 60,0)	10,21% (2,84 - 17,59)	0,007
	KG	52% (42,2 - 62,1)	53% (45,3 - 60,0)	0,38% (-10,35 - 11,11)	0,94

**Tabelle 5 - Fitzmaurice et al. : Prozentualer Anteil der Zeit innerhalb des INR-Zielbereichs, IG = Interventionsgruppe, KG = Kontrollgruppe, 95% KI in Klammern (22)**

Die mittlere Messfrequenz innerhalb der Gruppen bezogen auf die Zeiträume A-B zu B-D ist in Tabelle 6 dargestellt.

Patientengruppe	Zeitraum A-B	Zeitraum B-C
Interventionsgruppe	38,1 (36 - 40,2)	37,9 (35,6 - 40,2)
Kontrollgruppe	12,4 (11,9 - 12,9)	37,9 (37,1 - 40,1)

**Tabelle 6 - Fitzmaurice et al. mittlere Messfrequenz der Gruppen bezogen auf die Zeiträume A-B und B-C in Tagen (95% KI) (14)**

Fitzmaurice et al. konnten belegen, dass das Selbst-Management der Standardtherapie ebenbürtig ist, und, dass Patienten, welche vor der Schulung eine nicht zufrieden stellend eingestellte Gerinnung hatten, von der Schulung profitierten und abschließend eine deutliche Zunahme an Zeit innerhalb ihres INR-Zielbereichs aufwiesen. Zusätzlich zeigte sich eine signifikante Zunahme der mittleren Messfrequenz in der Interventionsgruppe.

Sowohl Sawicki et al. als auch Fitzmaurice et al. belegten durch ihre Studien zur Qualität der Selbstmessung und der Dosisanpassung durch den Patienten im Vergleich zur herkömmlichen Überwachung durch den Hausarzt bzw. Spezialkliniken, dass Patienten - auch jene, die ursprünglich inadäquat eingestellt waren, durch eine Schulung in die Lage versetzt werden - sich mindestens ebenso erfolgreich selbst zu überwachen und ihre Dosis anzupassen, als ob sie im Rahmen der Standardtherapie betreut und therapiert würden.



## 1.4 SPOG-Behandlungsprogramm

Es folgt eine detaillierte Darstellung des Schulungs- und Behandlungsprogramms für Patienten mit oraler Gerinnungshemmung (SPOG), erstellt von der Arbeitsgruppe um Sawicki et al. (32), welches in der oben genannten (1.3 Schulungs- und Behandlungsprogramme) Untersuchung evaluiert wurde. Dieses Schulungsprogramm wird heute für Programme zum Selbstmanagement als Goldstandard angesehen (6).

Das SPOG-Programm empfiehlt für die ambulante Schulung eine Gruppengröße von vier bis maximal sechs Patienten, sowie eine Unterrichtsdauer von drei Tagen zu je 90 - 120 Minuten während drei aufeinander folgender Wochen. Die Patientenschulung wird durch ärztliches und nicht-ärztliches medizinisches Personal durchgeführt, welches zuvor selbst in einem zweitägigen Trainingsprogramm auf die Lehrmaterialien vorbereitet und in den Grundbegriffen der Erwachsenenpädagogik unterrichtet wird.

Die Unterrichtseinheiten des SPOG Schulungs- und Behandlungsprogramms sind wie folgt gegliedert:

Erster Schulungstag:

Teil I: Vorbereitung, Begrüßung, Allgemeine Informationen, Erklärungen des Selbstmessgerätes, INR-Selbstmessung.

Zweiter Schulungstag:

Teil II: INR-Selbstmessung, Blutgerinnung.

Dritter Schulungstag:

Teil III: Korrektur zu niedriger und zu hoher INR-Werte,

Teil IV: Wiederholung der Dosisanpassung, Besondere Situationen.

Erster Schulungstag: Von der Vorbereitung bis zur ersten Selbstmessung:

Teil I soll den Patienten die Grundlagen der Therapie durch Orale Antikoagulation und der Messung der Blutgerinnung vermitteln. Die Physiologie der Blutgerinnung, die Indikation zur Therapie mit OAK, die therapeutischen Zielbereiche und mögliche Komplikationen bei Fehldosierungen sind ebenso Bestandteil des ersten

Schulungstages wie die Vorstellung des Selbstmessgeräts, Übungen zur Selbstmessung, die Erklärung der Begriffe INR und Quick und die Überprüfung und Eichung der Selbstmessgeräte durch Referenzwerte. Nach Ablauf dieser ersten Schulungseinheit sind die Patienten dazu angehalten, die Übungen zu Hause zu wiederholen und die gemessenen Ergebnisse zu protokollieren.

Zweiter Schulungstag: INR-Selbstmessung, Blutgerinnung:

Teil II beginnt mit einer Demonstration der Selbstmessung durch den Patienten. Die über die Woche gemessenen und protokollierten Ergebnisse werden diskutiert und verglichen. Es folgt die Einführung in die Wirkungen und Nebenwirkungen der Kumarinderivate, deren unterschiede untereinander sowie deren Interaktionen mit anderen Medikamenten und Nahrungsmitteln. Weiterer Bestandteil des zweiten Schulungstags sind das Erkennen eines Über- oder Unterschreitens des persönlichen Zielbereichs, das Erkennen von Warnzeichen bei drohenden Blutungs- oder thrombembolischen Komplikationen und die damit verbundenen Verhaltensmaßnahmen. Am Ende der zweiten Unterrichtseinheit werden die Patienten aufgefordert - bis zur dritten Einheit - zweimal eine Selbstmessung zu Hause durchzuführen und das Ergebnis in ein Koordinatensystem INR 1,0 bis INR >5,0 einzutragen.

Dritter Schulungstag: Dosiskorrektur bei Werten außerhalb des Zielbereichs und Wiederholung der Dosisanpassung, Besondere Situationen:

In Teil III werden nun die in die Koordinatensysteme eingetragenen Ergebnisse auf ihre Vollständigkeit und Richtigkeit überprüft. Die wesentlichen Themen dieses dritten Schulungstages sind die Selbstdosierung und die Dosisänderung bei Über- oder Unterschreiten des individuellen Zielbereichs. Die Patienten lernen die Risiken von Abweichungen vom INR-Zielbereich näher kennen und erlernen, adäquat darauf zu reagieren. Sie werden gebeten, in ihren Koordinatensystemen ihre jeweiligen Zielbereiche farblich zu markieren: Zwei grüne Linien werden als Grenzen des Zielbereichs, eine rote - die so genannte „Achtunglinie“ - zur Markierung der steigenden Blutungsgefahr (je nach Zielbereich bei INR 4,5 oder INR 5,0) eingetragen. Diese Linien unterteilen das Koordinatensystem in sechs Felder. Die Patienten erlernen

an Beispielen einen gemessenen INR-Wert, der in einem dieser Felder liegt, zu interpretieren und eventuell mit einer Dosisanpassung zu reagieren.

Geübt wird dann, dass leicht oberhalb (bei einem Zielbereich von INR 2,0 bis 3,0 bedeutet leicht oberhalb eine INR von  $>3,0$  und  $<3,5$ ) bzw. leicht unterhalb (bei einem Zielbereich von INR 2,0 bis 3,0 bedeutet leicht unterhalb eine INR von  $<2,0$  und  $\geq 1,5$ ) der grünen Linien eine geringe Verringerung bzw. Steigerung der Tagesdosis vorgenommen werden muss, um den Zielbereich wieder zu erreichen. Für Werte oberhalb (bei einem Zielbereich von INR 2,0 bis 3,0 bedeutet oberhalb eine INR von  $\geq 3,5$  und  $<4,5$ ) bzw. unterhalb der grünen Linien (bei einem Zielbereich von INR 2,0 bis 3,0 bedeutet unterhalb eine INR von  $>1,0$  und  $<1,5$ ) gilt, dass eine stärkere Dosisänderung und eine zusätzliche Kontrollmessung am darauf folgenden Tag unter Beibehalten der Wochendosis erfolgen sollten. Auf Werte, welche deutlich oberhalb des Zielbereichs liegen und die rote Linie überschreiten (bei einem Zielbereich von INR 2,0 bis 3,0 bedeutet deutlich oberhalb eine INR von  $\text{INR} \geq 4,5$ ), lernt der Patient durch Auslassen der Tagesdosis bzw. - falls notwendig - durch die Einnahme von Vitamin K zu reagieren. Ein Wert innerhalb der grünen Linien liegt im Zielbereich, es ist keine Dosisänderung notwendig.

Teil IV der Schulung informiert einerseits über die Einflüsse von Umweltfaktoren auf die Blutgerinnung und die damit verbundenen Therapeutischen Konsequenzen und andererseits über Zusatzinformationen rund um das Selbstmanagement. Thematischer Bestandteil sind die Einflüsse durch Krankheiten und Krankenhausaufenthalte, Endokarditisprophylaxe, Menstruation und Schwangerschaft, Alkohol, Sport und Arbeit, Urlaub und Reisen und sowie Selbsthilfegruppen.

### **1.5 Geräte zum Selbstmonitoring**

In Deutschland werden gemäß den Leitlinien zur Gerinnungsselbstmessung folgende Anforderungen an ein Messgerät und das Probenmaterial gestellt:

„Bei dem Messgerät muss es sich um einen portablen, leichten Monitor handeln, der für den Patienten einfach zu bedienen ist. Eine verständliche Bedienungsanleitung sollte die Handhabung des Gerätes erleichtern. Die Messergebnisse sind in INR und zusätzlich noch in %-Aktivität anzuzeigen. Untersuchungen zur Präzision und zur Richtigkeit der Messungen des Monitors sind in Studien zu belegen.

Gerinnungsmonitore zur Selbstmessung der INR müssen gegenüber herkömmlichen Labormethoden eine vergleichbare Richtigkeit, Präzision und Praktikabilität aufweisen. Als Probenmaterial ist Kapillar-Vollblut einzusetzen. Das erforderliche Probenmaterial für die Gerinnungskontrolle soll möglichst klein sein und die Größe eines Tropfens nicht überschreiten. Das Kapillar-Vollblut wird direkt von der Fingerbeere auf den Teststreifen aufgetragen.

Von der vertreibenden Firma ist ein zuverlässiger Service zu gewährleisten. Der Bezug von Testmaterialien ist langfristig zu sichern“ (6).

Beispielhaft sollen hier zwei in Deutschland gängige Selbstmessgeräte und deren Funktionsweise vorgestellt werden:

Diese Anforderungen erfüllt das Selbstmessgerät CoaguChek S® (Roche Diagnostics GmbH, Mannheim). Der Patient entnimmt per Lanzettenstich seiner Fingerbeere einen Tropfen Kapillarblut und trägt diesen auf einen auswechselbaren Teststreifen auf. Dieser Teststreifen enthält ein Kaninchenhirn-Thromboplastin (HepatoQuick®) und Eisenoxidpartikel. Der Blutropfen vermischt sich nach Auftragen auf den Teststreifen mit diesen beiden Substanzen. Ein oszillierendes magnetisches Feld bringt die Eisenoxidpartikel in Bewegung. Sobald die Gerinnung einsetzt, nimmt die Bewegungsgeschwindigkeit der Eisenoxidpartikel ab und das Gerät zeigt die daraus resultierende INR an. Zweimal im Jahr oder bei Auftreten eines vollkommen unerwarteten Messergebnisses muss die Messgenauigkeit des Geräts durch den Patienten mittels einer Kontrolllösung überprüft werden.

Jenen Anforderungen entspricht ebenfalls das Gerät INRatio® (HemoSense Inc., San Jose, Kalifornien). Auch bei diesem Gerät wird ein Tropfen Kapillarblut auf einen auswechselbaren Teststreifen aufgetragen. Dieser Teststreifen verfügt über einen Bereich, in den das Blut gesogen wird. Hier wird das Blut mit rekombinantem Human-Thromboplastin (Innovin®) vermischt und die Gerinnung wird eingeleitet. Das INRatio® -Gerät ermittelt den Moment, an dem die Gerinnung einsetzt, indem es eine Veränderung der Impedanz der Probe erkennt. Daraufhin wird die gemessene INR angezeigt. Parallel zu jeder Messung führt das Messgerät anhand im Teststreifen enthaltener Reagenzien zwei weitere Messungen durch, eine hohe und eine niedrige, die überprüfen, ob das Gerät korrekt kalibriert ist und so, ob die aus der Probe

ermittelte INR als aussagekräftig bewertet werden kann. Die Messgenauigkeit des Gerätes muss also nicht durch den Patienten selbst bestimmt werden.

## **1.6 Vergleich und Validierung von Geräten zum Selbstmonitoring**

Wie in 1.2 Selbstmonitoring und Selbstmanagement: Evidenz zum Nutzen bereits dargestellt, ist das Selbst-Management einer Gerinnungstherapie durch den Hausarzt oder eine Gerinnungsklinik mindestens ebenbürtig.

Die Voraussetzung für das Gelingen des Selbst-Managements ist allerdings neben der Schulung des Patienten (1.3 Schulungs- und Behandlungsprogramme), dass die verwendeten Messgeräte ein Höchstmaß an Messgenauigkeit, Zuverlässigkeit und Bedienbarkeit bieten, um mit einer Bestimmung der INR durch ein Labor konkurrieren zu können.

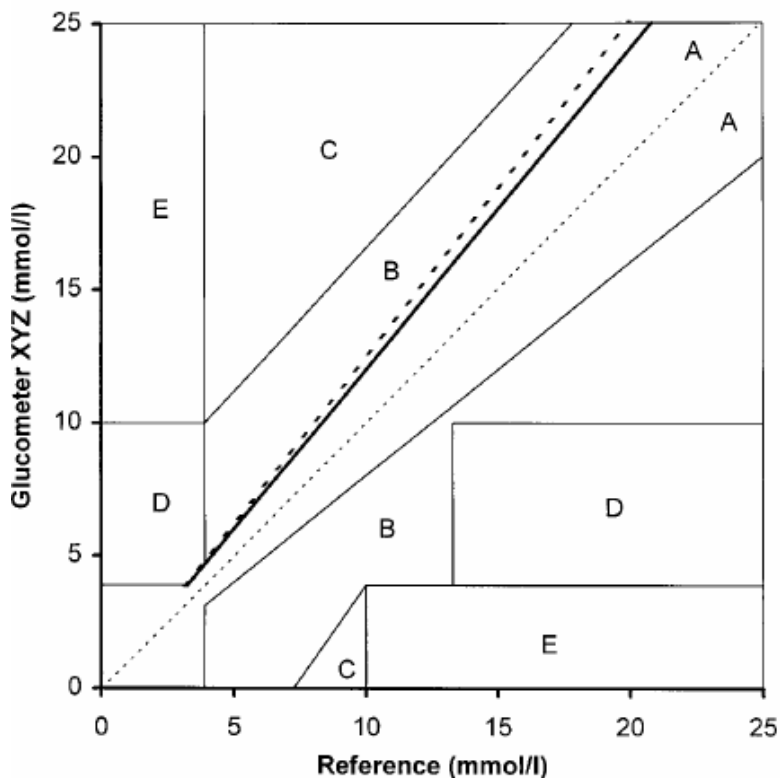
Zahlreiche Studien dienen ausschließlich der Überprüfung der Präzision dieser Selbstmessgeräte, um zu gewährleisten, dass die unter 1.5 Geräte zum Selbstmonitoring aufgeführten Qualitätskriterien gegeben sind. Die gängigen in der Literatur verwendeten Verfahren zur Analyse der INR-Werten, die durch ein oder mehrere Selbstmessgeräte ermittelt werden, im Vergleich zu denen, die parallel im Labor bestimmt werden, sind:

- der Korrelationskoeffizient,
- der gepaarte T-Test,
- der Bland-Altman-Plot und
- „Standard Agreement“ und „expanded Agreement“ nach Anderson et al. (3)

## **1.7 Die Error-Grid-Analyse (EGA) zur Validierung von Blutzuckermessgeräten**

1985 entwickelten Cox et al. (12) für Geräte zur Blutzuckerbestimmung die so genannte Error-Grid-Analyse (EGA) - ein Instrument, um Messwerte und ihre Referenzwerte daraufhin zu vergleichen, ob sie eine unterschiedliche therapeutische Konsequenz bedingten und welches Risiko ein Unterschied beinhalten würde. Die

Error-Grid-Analyse beachtet gleichzeitig die Abweichung der Messwerte von ihren Referenzwerten und die Angemessenheit der Behandlungsentscheidung, die dem Messwert folgt. Cox et al. erstellten ein Koordinatensystem, welches in Risikobereiche unterteilt ist und in das Wertepaare (Messwert/Referenzwert) eingetragen werden. Abbildung 2 - Error-Grid-Analyse für Blutzuckerwerte / Cox et al. 1985 zeigt dieses Instrument.



**Abbildung 2 - Error-Grid-Analyse für Blutzuckerwerte / Cox et al. 1985 (12)**

- Bereich A: Messwerte, die zu einer adäquaten Therapie führen
- Bereich B: Klinisch neutrale oder gutartige Abweichung
- Bereich C: Nicht notwendige Korrektur von abweichenden Werten
- Bereich D: Gefährlicher Messfehler
- Bereich E: Gefährlicher Messfehler; induziert eine dem Messwert entgegen gesetzte Therapie

Die Abszisse zeigt den Referenzblutzuckerwert, die Ordinate den Messwert. Die Skala reicht von 0 bis 25 mmol/l. Der therapeutische Zielbereich beträgt 3,885 mmol/l bis 10 mmol/l bzw. 70 mg/dl bis 180 mg/dl.

Cox et al. definierten die Risikobereiche des Koordinatensystems folgendermaßen:

Bereich A („Messwerte, die zu einer adäquaten Therapie führen“) beschreibt eine Abweichung der beiden Werte (Messwert/Referenzwert) von  $< 20\%$ .

Bereich B („Klinisch neutrale oder gutartige Abweichung“) beschreibt eine Abweichung  $> 20\%$ , aus Messwert und Referenzwert resultieren jedoch dieselbe therapeutische Konsequenz.

Bereich C („Nicht notwendige Korrektur von abweichenden Werten“) beschreibt aufgrund der Abweichung überkorrigierte Referenzwerte auf einen Zielwert  $>180$  mg/dl bzw.  $< 70$  mg/dl.

Bereich D („Gefährlicher Messfehler“) beschreibt gefährliche Behandlungsfehler resultierend aus der Abweichung der beiden Werte voneinander.

Bereich E („Gefährlicher Messfehler; induziert eine dem Messwert entgegen gesetzte Therapie“) beschreibt Wertepaare, aus denen eine gegensätzliche Therapie resultiert – verglichen mit der Therapie, welche angestrebt werden sollte.

Ursprüngliches Ziel der Studie von 1985 war es, zu überprüfen, ob Diabetespatienten in der Lage seien aufgrund von Symptomen, welche sie vorher in einer Übungseinheit zu erkennen erlernten, einschätzen zu können, ob ihre Stoffwechsellage hypoglykämisch, normoglykämisch oder hyperglykämisch sei und, ob dieser subjektiven Einschätzung nach eine objektiv korrekte Therapieentscheidung getroffen würde.

Zwei Jahre später fand die EGA Einzug in den Vergleich von Messwerten, die durch Selbstmessgeräte gemessen wurden, und deren Referenzwerten, welche vom Labor bestimmt wurden (10). Schließlich kam es zum Vergleich der Aussagekraft der Error-Grid-Analyse mit der Aussagekraft der gängigen statistischen Verfahren.

Poirier et al. (30) untersuchten die Messungen von fünf Blutzucker-Selbstmessgeräten im Vergleich zu Referenz-Labormessungen, unter folgenden Gesichtspunkten: 1. Korrelationskoeffizient, 2. Wilcoxon-Test (beide Tests werden üblicher Weise von den Geräteherstellern zur Überprüfung der Messqualität ihrer Geräte eingesetzt), 3. Kriterien der American Diabetes Association (ADA) (1, 2), welche besagen, dass ein Gerät dann als gut befunden werden kann, wenn die Messergebnisse nicht mehr als  $10\%$  von den Referenzwerten abweichen und 4. Durch die Error-Grid-Analyse.

Die Auswertung der Korrelationskoeffizienten ergab keinen Unterschied der fünf Geräte voneinander. Der Wilcoxon-Test zeigte, dass die Messwerte von vier von fünf Geräten signifikant von ihren Referenzwerten abwichen. Die Messwerte aller fünf Geräte wichen mehr als 10% von den Referenzwerten ab - die Kriterien der ADA wurden nicht erfüllt.

Die Geräte unterschieden sich jedoch im Anteil der Messwerte, die innerhalb der 10% Abweichung von ihrem Referenzwert lagen, deutlich voneinander. So erreichte das schlechteste Gerät in zweimal 45 Messungen nur 35% und 37%, das beste Gerät 66% und 69%.

Mittels der EGA konnten ebenfalls deutliche Unterschiede in der Messgenauigkeit der Geräte untereinander, und vor allem deren klinische Wertigkeit aufgezeigt werden.

Tabelle 7 und Tabelle 8 geben einen Überblick über die Ergebnisse der zwei statistischen Verfahren und über die der Auswertung anhand der Kriterien der ADA und der EGA.

Gerät	Korrelationskoeffizient				Wilcoxon-Test			
	Messung 1	p	Messung 2	p	Messung 1	p	Messung 2	p
I	0,98	<10 <sup>-4</sup>	0,99	<10 <sup>-4</sup>	Z = 2,21	0,027	Z = 3,86	10 <sup>-4</sup>
II	0,98	<10 <sup>-4</sup>	0,98	<10 <sup>-4</sup>	Z = 5,05	<10 <sup>-4</sup>	Z = 5,27	<10 <sup>-4</sup>
III	0,97	<10 <sup>-4</sup>	0,97	<10 <sup>-4</sup>	Z = 3,46	0,0005	Z = 1,53	NS
IV	0,94	<10 <sup>-4</sup>	0,92	<10 <sup>-4</sup>	Z = 3,62	0,0003	Z = 3,03	0,002
V	0,94	<10 <sup>-4</sup>	0,96	<10 <sup>-4</sup>	Z = 4,25	<10 <sup>-4</sup>	Z = 4,27	<10 <sup>-4</sup>

**Tabelle 7 - Poirier et al. Auswertung der Messergebnisse bezogen auf ihre Referenzwerte durch den Korrelationskoeffizienten und den Wilcoxon-Test (30)**

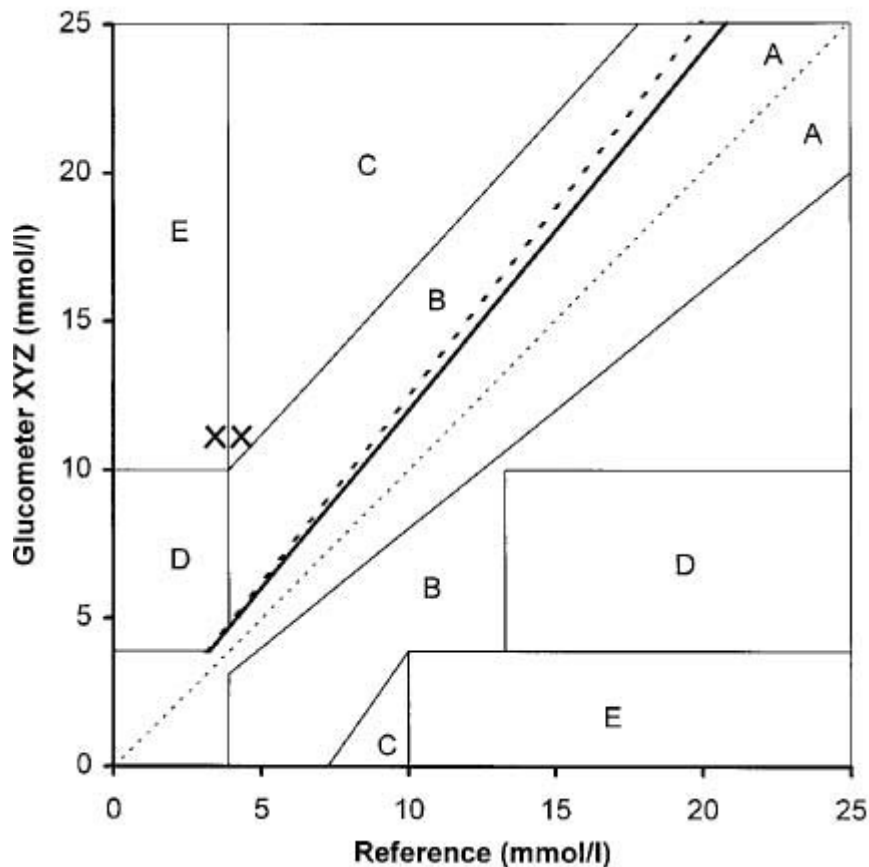


Gerät	Selbstgemessene Blutglukosewerte Mit einer Abweichung <10% vom Referenzwert in %		Selbstgemessene Blutglukosewerte im Bereich A der Error-Grid-Analyse in %	
	Messung 1	Messung 2	Messung 1	Messung 2
I	66	69	100	100
II	62	66	97	100
III	60	53	91	93
IV	51	51	87	87
V	35	37	82	82

**Tabelle 8 - Poirier et al. Auswertung der Messergebnisse bezogen auf ihre Referenzwerte anhand der ADA-Kriterien und der Error-Grid-Analyse (30)**

Cox et al. erstellten also ein Instrument, welches in der Lage ist, Messwertabweichungen und damit auch Geräte unter klinischen Gesichtspunkten beurteilen zu können. Auch ein Vergleich mehrerer Geräte untereinander wurde durch die Einführung der Error-Grid-Analyse um die Möglichkeit einer Risikobewertung unter klinischen Gesichtspunkten erweitert (8). 2005 erweiterten Clarke et al. die EGA für kontinuierliche Blutzuckermesssysteme, die die Echtzeit-Blutglukose messen (9).

Die ursprüngliche Error-Grid-Analyse wurde 2000 von Parkes et al. (29) überarbeitet: Sie kritisierten, dass die EGA von Cox et al. von einer zu geringen Zahl von Experten entwickelt worden sei und somit keine ausreichende Genauigkeit in der Einteilung der Risikobereiche aufzeigen könne. So könnten zum Beispiel in der EGA von Cox et al. Risikobereiche komplett übersprungen werden, sobald sich Messwerte minimal unterschieden: Bei einem Referenzwert von 71 mg/dl erreicht ein Messwert von 200 mg/dl die Risikokategorie C („Nicht notwendige Korrektur von abweichenden Werten“), bei einem Referenzwert von 69 mg/dl erreicht derselbe Messwert jedoch die Risikokategorie E („Gefährlicher Messfehler; induziert eine dem Messwert entgegen gesetzte Therapie“). Siehe Abbildung 3



**Abbildung 3 - Das in der EGA von Cox et al. durch Parkes et al. (29) kritisierte Überspringen von Risikobereichen. X und x markieren die im Text genannten Wertepaare.**

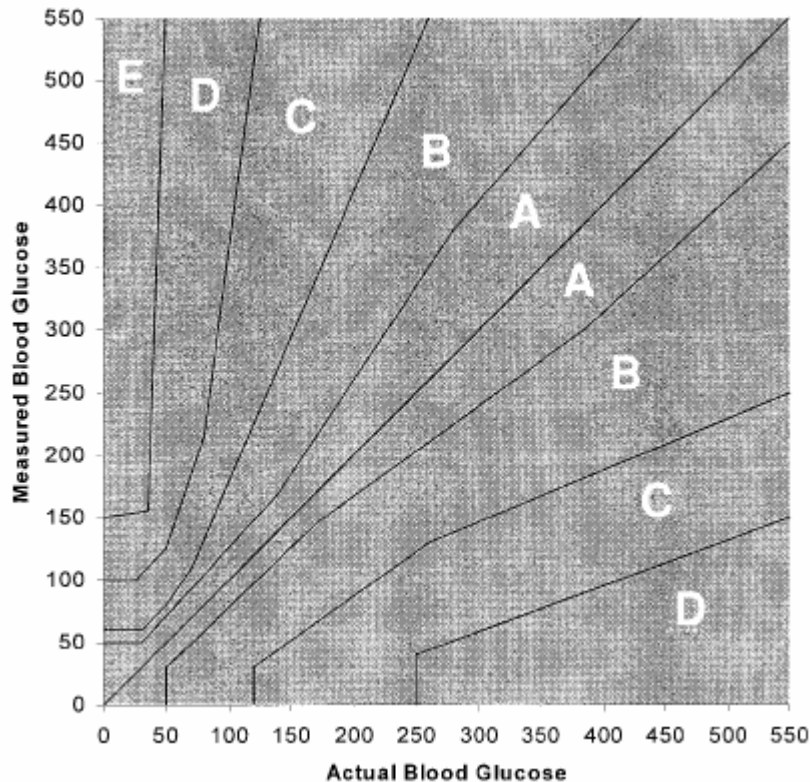
Parkes et al. wählten deshalb die in der Error-Grid-Analyse von Cox et al. beschriebenen Bezeichnungen der Risikobereiche und baten 1994 auf dem jährlichen Treffen der American Diabetes Association 100 Endokrinologen mit Erfahrung in der Therapie des Diabetes mellitus, ein Instrument zur Darstellung der klinischen Bedeutung von Fehlmessungen der Selbstmessgeräte zu erstellen. Jeweils für Patienten mit Diabetes mellitus Typ 1 und für Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 wurde ein entsprechendes Raster erstellt. Jedes Wertepaar ( $x$ -Wert = Referenzwert in Relation zum  $y$ -Wert = Messwert) innerhalb eines Koordinatensystems (0 bis 549 mg/dl) sollten die Ärzte einem Risikobereich von A bis E zuordnen. A bis E waren wie in der Legende von Abbildung 4 angegeben definiert.

Jedem Risikobereich wurde schließlich ein Wert zugeteilt: A=0, B=1, C=2, D=3 und E=4.

Aus diesen Werten wurde für jeden Punkt der zwei abschließenden Koordinatensysteme (für Diabetes mellitus Typ 1 und Typ 2) der Mittelwert berechnet. Fiel der errechnete Mittelwert für ein bestimmtes Wertepaar in den Bereich 0 – 0,5, so

wurde diesem Punkt im abschließenden Koordinatensystem der Risikobereich A zugeteilt. Den Mittelwertbereichen 0,5 – 1,5 wurden der Risikobereich B, dem Mittelwertbereich 1,5 – 2,5 der Risikobereich C, 2,5 – 3,5 = D und 3,5 – 4,5 = E zugeteilt. Im letzten Schritt wurden die Grenzlinien der Bereiche per Hand geglättet.

Abbildung 4 zeigt die Error-Grid-Analyse nach Parkes et al.



**Abbildung 4 - Error-Grid-Instrument für Blutzucker-Selbstmessgeräte nach Parkes et al. (29)**

- A: Messwerte/Abweichungen ohne therapeutische Auswirkung
- B: Abweichungen mit therapeutischer Auswirkung mit geringem/ohne resultierendes Risiko
- C: Abweichungen mit wahrscheinlicher therapeutischer Auswirkung und möglichem resultierendem Risiko
- D: Abweichungen mit wahrscheinlichem signifikantem medizinischem Risiko
- E: Abweichungen mit daraus resultierenden gefährlichen Konsequenzen

Auch diese veränderte Version der EGA fand sofortige Anwendung zur Qualitätsüberprüfung von Blutzucker-Selbstmessgeräten (26, 25).

Error-Grid-Analysen für Blutzuckerbestimmungsmethoden stellen bereits seit über zwanzig Jahren die klinische Relevanz von Messwertabweichungen dar.

### **1.8 Ziele dieser Arbeit**

Zu prüfen ist, ob die gängigen statistischen Verfahren, unter den Gesichtspunkten des SPOG-Programms, zur Prüfung der Messgenauigkeit eines bestimmten Gerätes zur Bestimmung der Blutgerinnung ausreichend geeignet sind, um darzustellen, in wieweit etwaige Messfehler klinische Relevanz besitzen.

#### **Ziele dieser Arbeit sind:**

- Die Darstellung der therapeutischen Empfehlungen des SPOG-Programms für das Selbstmanagement der Antikoagulation.
- Die Darstellung der gängigen statistischen Verfahren zur Auswertung der Messgenauigkeit von Selbstmessgeräten.
- Der Vergleich dieser Verfahren mit den Empfehlungen des als Goldstandard geltenden SPOG-Programms
- Die Überprüfung des Standard Agreement nach Anderson et al. (3) anhand realer Messwertpaare unter folgenden Gesichtspunkten: Spezifität, Sensitivität, positiver und negativer prädikativer Wert.
- Bei Unzulänglichkeit der bisherigen Auswertungsmethoden die Entwicklung eines Instruments zur Darstellung 1. des Messwertes eines Selbstmessgerätes, 2. des Referenzwertes, 3. der Differenz zwischen diesen beiden Werten und 4. der klinischen Bedeutung dieser Differenz.
- Überprüfung dieses Instruments anhand realer Messwertpaare.

## 2 Methodik

### 2.1 Darstellung der Verhaltensempfehlungen des SPOG-Programms

Wie unter 1.4 SPOG-Behandlungsprogramm beschrieben, gelten nach den Empfehlungen des SPOG-Behandlungsprogramms folgende therapeutischen Richtlinien:

INR-Bereiche	SPOG-Bereiche	Resultierendes Risiko	Therapeutische Empfehlung
<1,5	„Unterhalb des Zielbereichs“	„Erhöhtes Thrombembolierisiko“	Dosiserhöhung der OAK
≥1,5 und <2	„Leicht unterhalb des Zielbereichs“	„Leicht erhöhtes Thrombembolierisiko“	Leichte Dosiserhöhung der OAK
≥2 und ≤3	„Innerhalb des Zielbereichs“	„Optimales Nutzen/Schaden Verhältnis“	Keine Dosisänderung
>3 und <3,5	„Leicht oberhalb des Zielbereichs“	„Leicht erhöhtes Blutungsrisiko“	Leichte Dosisverringern der OAK
≥3,5 und <4	„Oberhalb des Zielbereichs“	„Erhöhtes Blutungsrisiko“	Dosisverringern der OAK
≥4	„Deutlich oberhalb des Zielbereichs“	„Stark erhöhtes Blutungsrisiko“	Aussetzen der OAK / Einnahme von Vitamin K

**Tabelle 9 - Therapeutische Empfehlungen des SPOG-Programms bezüglich der Messwertbereiche**

Bezieht man nun Wertepaare aus Selbstmessung und Referenzwert aufeinander, ergeben sich folgende mögliche Konstellationen für therapeutische Entscheidungen/Fehlentscheidungen:

- Die therapeutische Reaktion auf den selbstgemessenen Wert entspricht derjenigen, welche auf den Referenzwert zu erfolgen hätte.
- Die therapeutische Reaktion auf den selbstgemessenen Wert entspricht derjenigen, welche auf den Referenzwert zu erfolgen hätte, ist jedoch zu gering.
- Die therapeutische Reaktion auf den selbstgemessenen Wert entspricht derjenigen, welche auf den Referenzwert zu erfolgen hätte, ist jedoch zu stark.
- Die therapeutische Reaktion auf den selbstgemessenen Wert ist zu der, die auf den Referenzwert zu erfolgen hätte, entgegengesetzt (z.B. Dosiserhöhung bei benötigter Dosisminderung).
- Eine Dosiskorrektur, welche auf den selbstgemessenen Wert erfolgt, ist bezogen auf den Referenzwert nicht notwendig, da dieser im Zielbereich liegt.

- Obwohl auf den Referenzwert mit einer Veränderung der Dosierung zu reagieren wäre, erfolgt keine Dosiskorrektur, da der selbstgemessene Wert im Referenzbereich liegt.

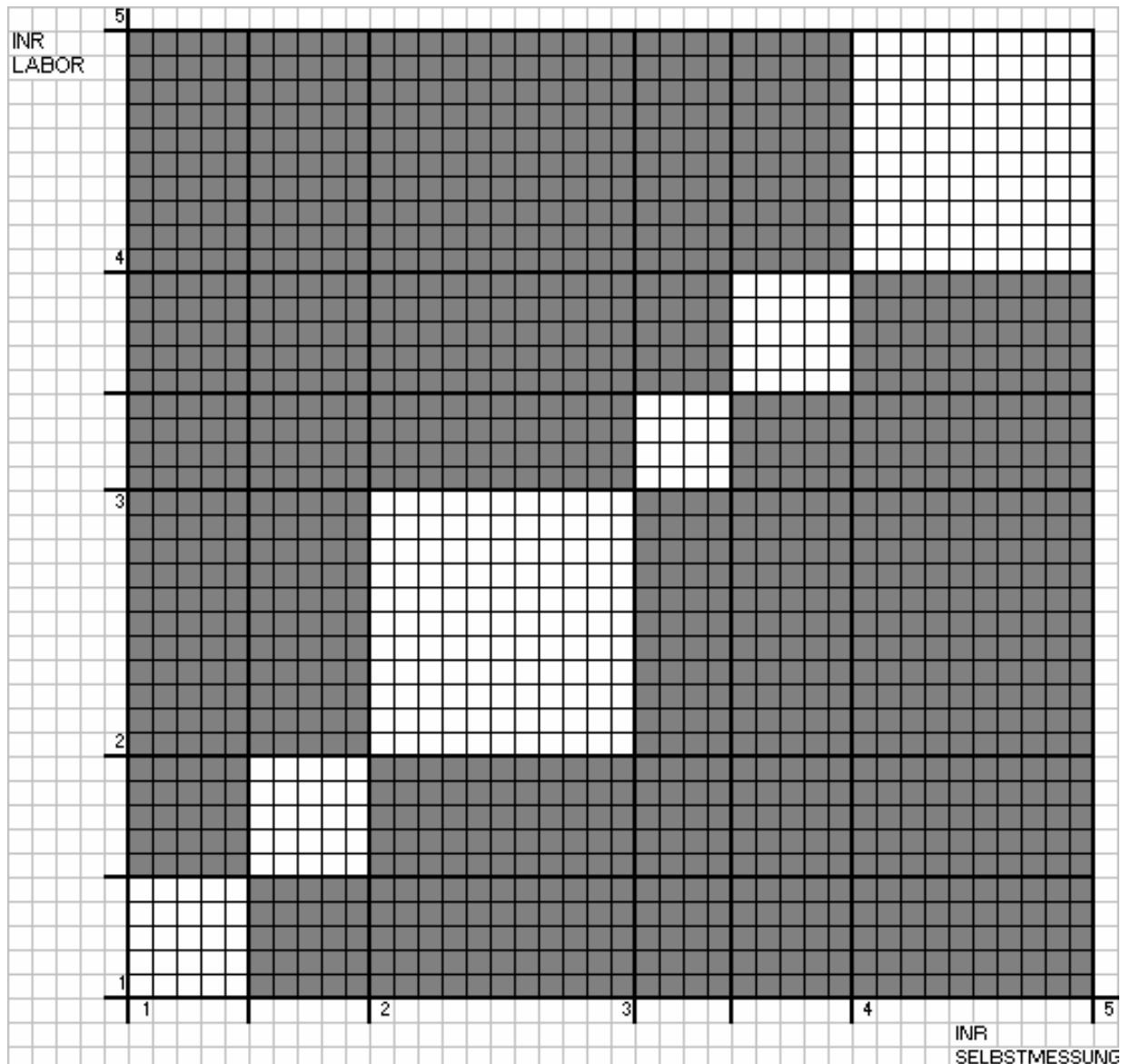
REFERENZ						
INR ≥ 4,0	Entgegen- gesetzte Korrektur	Entgegen- gesetzte Korrektur	Keine Korrektur, obwohl notwendig	zu geringe Korrektur	zu geringe Korrektur	gleiche Therapie
INR 3,5-3,9	Entgegen- gesetzte Korrektur	Entgegen- gesetzte Korrektur	Keine Korrektur, obwohl Notwendig	zu geringe Korrektur	gleiche Therapie	zu starke Korrektur
INR 3,1-3,4	Entgegen- gesetzte Korrektur	Entgegen- gesetzte Korrektur	Keine Korrektur, obwohl Notwendig	gleiche Therapie	zu starke Korrektur	zu starke Korrektur
INR 2,0-3,0	Korrektur, obwohl nicht notwendig	Korrektur, obwohl nicht notwendig	gleiche Therapie	Korrektur, obwohl nicht notwendig	Korrektur, obwohl nicht notwendig	Korrektur, obwohl nicht notwendig
INR 1,5-1,9	zu starke Korrektur	gleiche Therapie	Keine Korrektur, obwohl Notwendig	Entgegen- gesetzte Korrektur	Entgegen- gesetzte Korrektur	Entgegen- gesetzte Korrektur
INR 1,0-1,4	Gleiche Therapie	zu geringe Korrektur	Keine Korrektur, obwohl notwendig	Entgegen- gesetzte Korrektur	Entgegen- gesetzte Korrektur	Entgegen- gesetzte Korrektur
	INR 1,0-1,4	INR 1,5-1,9	INR 2,0-3,0	INR 3,1-3,4	INR 3,5-3,9	INR ≥ 4,0

#### SELBSTMESSUNG

#### **Tabelle 10 - Mögliche therapeutische Entscheidungen/Fehlentscheidungen bezogen auf INR-Wertepaare (Selbstmessung und Referenzwert) nach den Verhaltensempfehlungen des SPOG-Programms**

Da das SPOG-Programm den heutigen Goldstandard darstellt, besteht die Möglichkeit, die anderen statistischen Verfahren an diesem System zu messen.

Betrachtet man das Ereignis „gleiche Therapie“ als „keine Risikozunahme“ und alle anderen Ereignisse als „Risikozunahme“ ergibt sich für INR Werte von 1,0 bis 4,9 (in Schritten von 0,1 INR) folgendes Bild:



**Abbildung 5 - Mögliche INR Wertepaarkonstellationen aus Selbstmessung und Referenzwert - unterteilt in "Risikozunahme und "keine Risikozunahme" von INR 1,0 bis 4,9 (in Schritten von 0,1). grau = Risikozunahme, weiß = Keine Risikozunahme.**

## 2.2 Darstellung der gängigen Verfahren zur Auswertung der Messgenauigkeit von Selbstmessgeräten und eventueller Schwächen.

Die gängigen statistischen Verfahren zur Bestimmung des Maßes an Übereinstimmung zwischen Messungen, sowie deren Problematik bezüglich der Beurteilung der klinischen Wertigkeit von Messwertabweichungen vom Referenzwert sind im Folgenden kurz aufgeführt:

### **2.2.1 Mittel der quadratischen Abweichung = Varianz**

Die Varianz zeigt die durchschnittliche quadrierte Abweichung der selbstgemessenen Werte vom Referenzwert an. Sie gibt an, in welchem Masse Messwerte um den Referenzwert streuen.

### **2.2.2 Standardabweichung**

Die Standardabweichung gibt die durchschnittliche Abweichung der selbstgemessenen Werte vom Referenzwert an. Der Vorteil der Standardabweichung zur Varianz ist, dass sie dieselbe Einheit, wie die ausgewerteten Daten besitzt.

### **2.2.3 Punktwolke und Regressionsgerade**

Trägt man die Selbstmessungen im Bezug zu ihrer Referenzmessung in ein Koordinatensystem ein, erhält man ein Punktdiagramm. In diesem Punktdiagramm lässt sich die Regressionsgerade einzeichnen, mit welcher sich vorhersagen lässt, welche Selbstmessung bei welcher Referenzmessung resultiert.

### **2.2.4 Korrelationskoeffizient**

Er ist das Maß für die Güte der Anpassung der Regressionsgeraden an die Wertepaare und nimmt Werte von -1 (negative Korrelation) bis +1 (positive Korrelation) an. Je mehr der Korrelationskoeffizient gegen 0 tendiert, umso weniger besteht ein linearer Zusammenhang zwischen der Selbstmessung und dem Referenzwert.

### **2.2.5 T-Test / Mittelwertvergleich**

Der gepaarte T-Test ist die Testung auf eine nicht vorhandene Verzerrung (mittlere Differenz der Messwertpaare). Er vergleicht zwei gepaarte Gruppen kontinuierlicher Variablen, wenn diese annähernd normal verteilt sind. Die Nullhypothese, dass beide Messwerte sich nicht unterscheiden, kann zu einem bestimmten Signifikanzniveau  $\alpha$  abgelehnt oder nicht abgelehnt werden.



### **2.2.6 Bland-Altman-Plot**

Hierbei wird die Differenz jeder einzelnen Selbstmessung zur Referenzmessung berechnet und gegen deren Mittelwert grafisch aufgetragen. Zusätzlich werden in der Grafik noch die Übereinstimmungsgrenzen eingezeichnet. Diese berechnen sich aus  $d \pm 2 \times s$  ( $d$  = mittlere Differenz,  $s$  = Standardabweichung der Differenzen) und geben an, um welchen tatsächlichen Wert 95% der Messwerte nach oben und unten vom Mittelwert abweichen.

Der Bland-Altman-Plot berücksichtigt die Streuung und die Verzerrung der Daten. Er bietet die Möglichkeit, die Streuung der Differenzen der einzelnen Messwertpaare und nicht nur deren durchschnittliche Differenz darzustellen. Systematische Abweichungen, Ausreißer und Abhängigkeiten der Varianz von der Größe der Messwerte können beurteilt werden. Der Bland-Altman-Plot hat sich als Verfahren der Wahl zum Vergleich von Messmethoden im Bereich der Blutgerinnung etabliert.

### **2.2.7 „Standard Agreement“ und „Expanded Agreement“ nach Anderson et al.**

Anderson et al. entwickelten 1993 (3) für die Blutgerinnungs-Selbstmessung ein Verfahren zur Prüfung von Abweichungen eines Messwertes vom Referenzwert: Das „Standard Agreement“ und das „Expanded Agreement“. Beide Methoden gehen auf die klinische Wertigkeit von Messfehlern ein.

Das „Standard Agreement“ legt fest, dass ein Wertepaar zweier unterschiedlicher Messmethoden nach folgenden drei Kriterien, bezogen auf die therapeutischen INR-Zielbereiche 2,0-3,0, 2,5-3,5 und 3,0-4,5, als übereinstimmend zu beurteilen sei:

- Beide INR-Werte liegen im therapeutischen Bereich oder
- beide INR-Werte liegen entweder gemeinsam oberhalb oder gemeinsam unterhalb des therapeutischen Bereichs oder
- die beiden INR-Werte liegen maximal 0,4 INR auseinander.

Das „Expanded Agreement“ legt fest, dass ein Wertepaar zweier unterschiedlicher Messmethoden nach folgendem Kriterium für die INR-Zielbereiche 2,0-3,0, 2,5-3,5 und 3,0-4,5 als übereinstimmend zu beurteilen sei:

- Beide INR-Werte liegen im therapeutischen Bereich  $\pm$  INR 0,4 oder
- Haben eine maximale Differenz von INR 0,4.

### **2.3 Überprüfung der statistischen Verfahren anhand realer Messwertpaare**

In einer zeitgleich zu dieser Arbeit durchgeführten kontrollierten randomisierten Cross-Over-Studie wurden die Reliabilität und die Messgenauigkeit zweier tragbarer INR-Selbstmessgeräte evaluiert. In diesem Rahmen wurden insgesamt 127 verwertbare Messwertpaare mit den Selbstmessgeräten INRatio® oder CoaguChek S® bezogen auf einen im Labor ermittelten Referenzwert gewonnen.

Diese Messwertpaare sind in Tabelle 11 aufgeführt:

Messung Nr.	Selbstmessung	Referenzmessung	Agreement	Messung Nr.	Selbstmessung	Referenzmessung	Agreement	Messung Nr.	Selbstmessung	Referenzmessung	Agreement
1	1,8	2,37	0	44	2,7	3,06	1	87	3,1	3,47	1
2	1,9	1,59	1	45	2,7	3,06	1	88	2,2	2,58	1
3	1,1	1	1	46	2,7	2,04	1	89	3,7	2,79	0
4	3	2,88	1	47	2,8	2,67	1	90	3,5	3,3	1
5	2,6	2,41	1	48	2,2	2,15	1	91	2,2	1,99	1
6	2,4	2,21	1	49	2	2,45	1	92	2,1	1,97	1
7	1,9	2,04	1	50	2,4	2,40	1	93	2,5	2,02	1
8	2	2,03	1	51	2,4	2,42	1	94	2,5	2,45	1
9	2,8	2,72	1	52	2,3	2,43	1	95	2,5	2,39	1
10	2,2	2,65	1	53	2,8	3,12	1	96	2	1,94	1
11	3,4	2,93	0	54	2,1	2,08	1	97	2,1	1,97	1
12	2,7	2,45	1	55	3,7	4,48	1	98	2,5	2,61	1
13	2,3	2,3	1	56	3,1	3,17	1	99	2,7	2,35	1
14	1,5	1,33	1	57	2,6	2,71	1	100	2,4	2,1	1
15	3,4	3,12	1	58	3,7	4,2	1	101	1,8	1,98	1
16	2,9	2,44	1	59	4,6	4,37	1	102	3,7	2,94	0
17	4	3,2	1	60	3,8	4,28	1	103	2,8	2,62	1
18	1,8	2,15	1	61	2,3	2,55	1	104	4,2	4,36	1
19	3	2,84	1	62	2,4	2,87	1	105	2	1,9	1
20	3,4	3,93	1	63	3,8	4,1	1	106	1,7	1,83	1
21	2,8	2,81	1	64	2,6	2,51	1	107	2,6	2,31	1
22	3,4	2,43	0	65	3,6	3,72	1	108	3,3	3,33	1
23	2,2	2,21	1	66	2,2	2,31	1	109	2,2	2,18	1
24	3,4	2,93	0	67	2,5	2,46	1	110	2,1	2,05	1
25	2,7	2,36	1	68	0,9	2,09	0	111	2,5	2,55	1
26	2,5	2,56	1	69	2,3	2,74	1	112	2,8	2,82	1
27	2,3	1,88	0	70	1,4	1,44	1	113	1,8	2,04	1
28	2,5	2,44	1	71	2,5	3,23	0	114	2,9	2,58	1
29	2,7	2,35	1	72	2,3	3,34	0	115	2,1	2,19	1
30	1,7	2,34	0	73	3	2,94	1	116	1,7	2	1
31	2,1	2,46	1	74	2,5	2,74	1	117	2,2	1,93	1
32	2,5	2,53	1	75	1,7	1,44	1	118	2,1	2	1
33	2,6	2,87	1	76	2,2	2,12	1	119	2,1	1,97	1
34	2,9	2,82	1	77	1,8	2,36	0	120	2,3	2,25	1
35	2,7	2,71	1	78	2	1,87	1	121	2	1,9	1
36	3	3,3	1	79	2,5	2,5	1	122	2,2	2,17	1
37	2,7	2,61	1	80	2,5	2,18	1	123	1,7	1,71	1
38	2,6	2,59	1	81	2,4	2,35	1	124	1,9	2	1
39	2,4	2,4	1	82	2,7	2,03	1	125	2,4	1,92	0
40	2,3	2,13	1	83	2,6	1,98	0	126	2,2	1,9	1
41	2,3	2,45	1	84	2	1,99	1	127	3	2,6	1
42	4,1	4,04	1	85	2,5	2,77	1				
43	2,7	2,6	1	86	2,6	3,07	0				

**Tabelle 11 - Messwertpaare Selbstmessung zu Referenzmessung und Standard Agreement nach Anderson (1 = Übereinstimmung, 0 = Keine Übereinstimmung nach dem Standard Agreement)**

Anhand dieser 127 Messwertpaare wurden die gängigen statistischen Verfahren auf ihre Güte überprüft. Die Auswertung (siehe 3.3 Zusammenfassung) ergab, dass keines der gängigen Verfahren ausreichend geeignet ist, Messwertabweichungen daraufhin zu untersuchen und zu bewerten, ob Unterschiede bestehen zwischen der therapeutischen Konsequenz, welche auf einen gemessenen Wert erfolgt, und der therapeutischen Konsequenz, welche auf den Referenzwert zu erfolgen hätte.

Es galt, ein Instrument zu entwickeln, welches in der Lage ist, für Blutgerinnungsmessverfahren den Messwert, dessen Referenzwert, sowie deren Differenz darzustellen und aufzuzeigen, welche klinische Bedeutung eine eventuell folgende Differenz der therapeutischen Reaktion hat.

#### **2.4 Die Entwicklung einer Error-Grid-Analyse zur Darstellung der klinischen Relevanz von Differenzen zwischen Selbstmessungen und ihren Referenzwerten, eine grafische Umsetzung der Verhaltensempfehlungen des SPOG-Programms.**

Angelehnt an die Error-Grid-Analyse für Blutzuckerbestimmungen von Cox et al. (siehe 1.7 Die Error-Grid-Analyse (EGA) zur Validierung von Blutzuckermessgeräten) erfolgte die Erstellung eines Koordinatensystems mit der Darstellung der Selbstmessungen (x-Achse) im Vergleich mit ihren Referenzwerten (y-Achse). Festgelegt werden mussten die Grundlagen zur Einteilung des Koordinatensystems in Riskobereiche, sowie der INR-Zielbereich, an dem sich diese Riskobereiche orientieren sollten. Als Zielbereich wurde der Bereich INR 2,0 bis INR 3,0 (dieser wird für den Grossteil der Erkrankungen, welche oraler Antikoagulation bedürfen, empfohlen) und als Grundlage zur Erstellung der Risikobereiche die Empfehlungen des SPOG Schulungs- und Behandlungsprogramms festgelegt. Bezüglich des INR-Zielbereichs sind laut SPOG Programm sowohl ein INR-Wert unterhalb von 1,0 einem INR-Wert von 1,0, als auch ein INR-Wert oberhalb von 4,9 einem INR-Wert von 4,9 aus therapeutischer Sicht als gleich anzusehen. Aufgrund dieser Überlegungen umfasst die Error-Grid-Analyse den Bereich INR 1,0 – 4,9.

Anhand der Verhaltensempfehlungen des SPOG Programms wurde das Koordinatensystem in vier Risikobereiche A, B, C und D unterteilt:

- **Risikobereich A** beinhaltet Messwertpaare, welche durch ihre klinische Genauigkeit zu adäquaten therapeutischen Konsequenzen führen. Die Messwerte und die Referenzwerte führen zur selben therapeutischen Entscheidung. Die Differenz der beiden Werte hat keine klinische Relevanz.
- **Risikobereich B** beinhaltet Messwertpaare mit Abweichungen, die nur geringe klinische Relevanz aufweisen: 1. Die Dosisanpassung erfolgt in die richtige Richtung, entspricht aber nicht exakt der Dosisanpassung, die der Referenzwert erfordern würde. 2. Die angenommene benötigte Dosisanpassung ist eigentlich nicht notwendig. 3. Der Patient wähnt sich im Zielbereich, obwohl eine geringe Korrektur notwendig wäre. Die klinische Relevanz dieser Situationen wurde als gering eingestuft, da nur eine geringe Änderung der Dosierung vorgenommen wird, welche keine nachhaltige Fehldosierung erwarten lässt, vor Allem, da der Patient im SPOG Programm lernt, Dosisänderungen durch wiederholtes Messen nach zwei Tagen zu überprüfen. Weiterhin wird angenommen, dass ein auf die Korrektur folgendes Weiterführen der ursprünglichen Dosierung kein moderates oder schwerwiegendes klinisches Risiko bedingt.
- **Risikobereich C** weist eine moderate klinische Relevanz auf: 1. Der Patient wähnt sich im Zielbereich, obwohl der Referenzwert eine erhebliche Änderung der Dosierung erfordern würde. 2. Der Messwert signalisiert dem Patienten, dass eine erhebliche Dosisänderung vorgenommen werden muss, obwohl der Referenzwert eine Beibehaltung der bisherigen Dosierung erfordern würde. 3. Der Messwert gibt eine INR an, die leicht oberhalb des Zielbereichs liegt, und bedingt eine Dosisreduktion, obwohl der Referenzwert unterhalb des Zielbereichs liegt und eine Steigerung der Dosierung erfordern würde. 4. Der Messwert gibt eine zu niedrige INR an und bedingt eine Steigerung der Dosierung, obwohl der Referenzwert oberhalb des Zielbereichs liegt und eine Dosisreduktion erfordern würde. 5. Der Messwert bedingt eine Überkorrektur oder 6. eine zu geringe Korrektur des Referenzwertes. Aus allen sechs Fällen resultiert für den Patienten eine moderate Risikosteigerung. 1 und 2 (durch Beibehalten oder Verringerung der Dosierung), 3 und 5 führen zu einem gesteigerten Thromboserisiko, 1 und 2 (durch Beibehalten oder Steigerung der Dosierung), 4 und 6 zu einem gesteigerten Blutungsrisiko.
- **Risikobereich D** beinhaltet Wertepaare mit schwerwiegender klinischer Relevanz: 1. Der Messwert zeigt eine INR unterhalb des Zielbereichs an, obwohl der Referenzwert bereits oberhalb liegt, und bedingt so eine der notwendigen

Dosisverringern entgegengesetzte Steigerung der Dosierung. 2. Eine dringende Dosiskorrektur ist notwendig, doch der Patient wähnt sich im Zielbereich. Ein Messwertpaar im Bereich D bedingt eine schwerwiegende Steigerung des Blutungsrisikos.

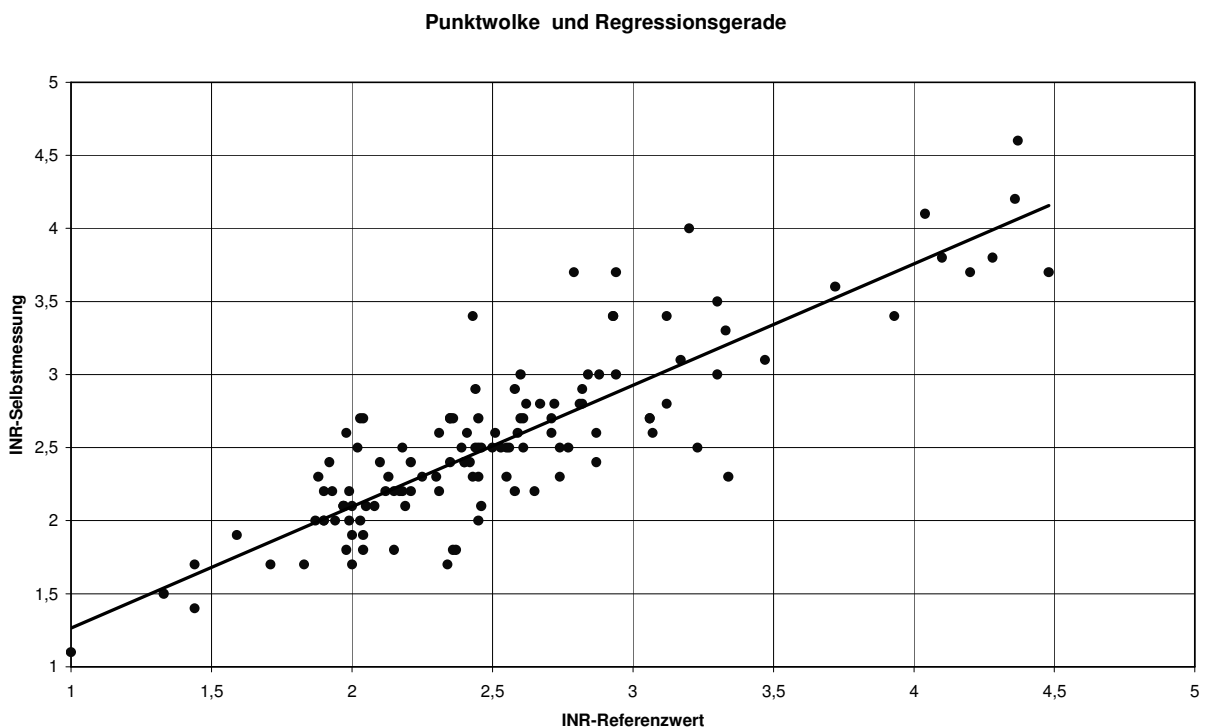
Durch dieses neue Instrument wurden ebenfalls die 127 Wertepaare ausgewertet.

## 3 Ergebnisse

### 3.1 Bewertung der gängigen statistischen Verfahren unter theoretischen Gesichtspunkten und anhand der 127 Wertepaare

#### 3.1.1 Punktwolke, Regressionsgerade und Korrelationskoeffizient

Eine hohe Korrelation ist nicht mit einer kleinen Anzahl von Messfehlern oder einer hohen Übereinstimmung der Messverfahren gleichzusetzen. Der Korrelationskoeffizient bestimmt die lineare Relation zweier Messwerte, nicht deren Übereinstimmung. So könnte zum Beispiel ein Messgerät immer um einen konstanten Wert vom Referenzwert abweichen. Der Korrelationskoeffizient betrüge 1,00 bei einer offensichtlich nicht adäquaten Messgenauigkeit (30). Zudem hat der Korrelationskoeffizient eine hohe Ausreißerabhängigkeit.



**Abbildung 6 - Punktwolke und Regressionsgerade Selbstmessung zu Laborreferenzwert der 127 INR-Messwertpaare**

Anzahl der Messwerte 127. Korrelationskoeffizient 0,8442. Signifikanzlevel  $p < 0,0001$ .  
95% Konfidenzintervall 0,7856 bis 0,8879.

Die Auswertung zeigt ein hohes Maß an linearer Korrelation zwischen den Werten der Selbstmessung und der Referenzmessung. Eine Einschätzung der Messgenauigkeit unter klinischen Gesichtspunkten lässt sich nicht ohne Weiteres treffen.

### 3.1.2 T-Test / Mittelwertvergleich

Hier ergibt sich das Problem, dass es bei steigender Standardabweichung aber gleich bleibender Differenz zu einer Nichtablehnung zum Signifikanzniveau kommt, obwohl es faktisch zu einer deutlich stärkeren Abweichung der Messwertpaare kommt. Als Beispiel: Kommt es beim Vergleich der Messgenauigkeit zweier Geräte mit Gerät A in Extrembereichen zu deutlichen Fehlmessungen, im mittleren Bereich zu sehr genauen Messungen (hohe Standardabweichung) und mit Gerät B zu geringen Messwertabweichungen im gesamten zu messenden Bereich (geringe Standardabweichungen), die mittlere Differenz der Werte von Gerät A und B sei jedoch gleich, so bestünde laut gepaartem T-Test eine Übereinstimmung der Gerätemessungen mit dem Referenzbereich nur bei Gerät A. Das Risiko, dass dem Patienten bei einem Referenzwert im Extrembereich (hohes Thrombembolie- oder Blutungsrisiko) ein völlig ungefährlicher Wert durch die Selbstmessung suggeriert wird, bleibt unberücksichtigt.

	Selbstmessung	Referenzmessung
Anzahl der Messwerte	127	127
arithmetisches Mittel	2,5364	2,5288
95 % KI des arithmetischen Mittels	2,4247 bis 2,6446	2,4171 bis 2,6406
Varianz	0,3923	0,4049
Standardabweichung	0,6263	0,6363
Standardfehler des Mittelwerts	0,05558	0,05647

Mittelwert der Differenzen	-0,005827
Standardabweichung	0,3525
95% Konfidenzintervall der Differenz	-0,06773 bis 0,05608
t-Wert	-0,186
Freiheitsgrad	126
Zweiseitige Signifikanz	P = 0,8525

**Tabelle 12 - Auswertung der 127 Messwertpaare mittels gepaartem T-Test**

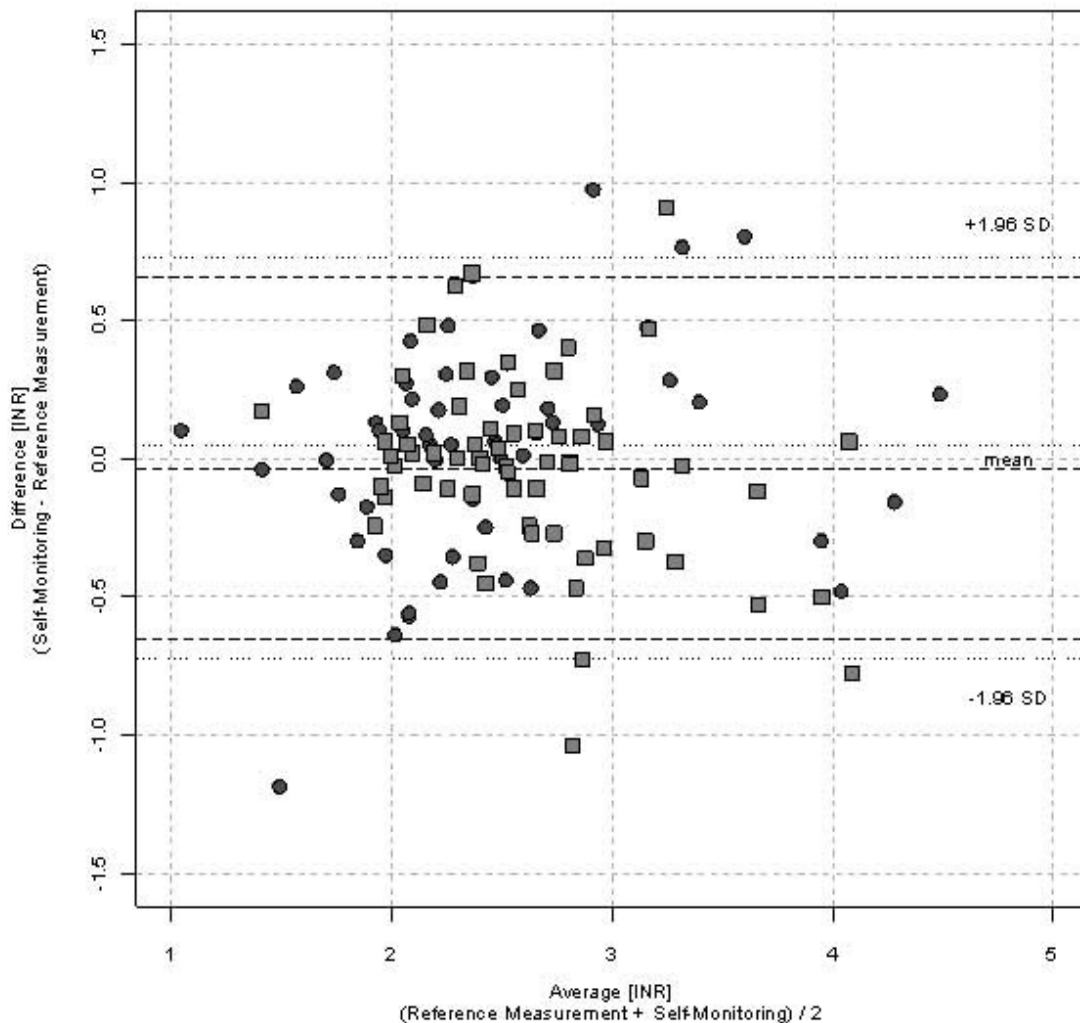
Der gepaarte T-Test zeigt, dass die selbstgemessenen Werte sich nicht signifikant von den Referenzwerten unterscheiden.

Auch mittels gepaarten T-Tests kann keine klinische Einschätzung der Bedeutung der Messwertabweichungen getroffen werden.



### 3.1.3 Bland-Altman-Plot

Eine deutlich detailliertere Einschätzung der Messwertunterschiede ermöglicht der Bland-Altman-Plot.



**Abbildung 7 - Bland-Altman-Plot: Differenzen zwischen den 127 Selbstmessungen und ihren Referenzwerten. Die horizontalen Linien zeigen den Mittelwert der Differenzen und die Übereinstimmungsgrenzen (37)**

Der Mittelwert der Differenzen liegt bei 0,1, die obere und untere Übereinstimmungsgrenze bei 0,7 und -0,69. In 95% der Fälle liefert die Selbstmessung einen Wert der bis zu INR 0,7 größer, beziehungsweise 0,69 INR kleiner ist als die Referenzmethode. 29,13% der Werte liegen außerhalb des INR-Zielbereichs. Es zeigt sich keine Tendenz zu stärkeren Abweichungen bei steigender INR.

Diese Schlussfolgerungen lassen sich mit Hilfe des Bland-Altman-Plots ziehen. Es ergibt sich jedoch kein Hinweis darauf, ob sich aus den Abweichungen eine klinisch relevante Konsequenz ergibt. Das heißt, dass es ist nicht ohne Weiteres möglich ist, aus dieser Auswertung eine Schlussfolgerung dahingehend zu ziehen, ob die hier beschriebenen Abweichungen eine praktische Auswirkung auf das Selbstmanagement der Antikoagulation durch die Patienten hätten, bzw. in welchem Anteil zu falschen therapeutischen Entscheidungen führen würden.

Der Bland-Altman-Plot ist als einziges der oben aufgeführten statistischen Verfahren in der Lage, dem Kliniker eine aussagekräftige Einschätzung der Übereinstimmungsgüte zwischen Selbstmessverfahren und Referenzmethode zu ermöglichen. Er ist jedoch nicht in der Lage, auf die klinische Wertigkeit einer Messwertabweichung vom Referenzwert einzugehen (24, 15).

### **3.2 Bewertung des Standard Agreement nach Anderson et al. anhand der Verhaltensempfehlungen der SPOG-Programms**

Theoretische Schwächen des „Standard Agreement“ und „Expanded Agreement“ nach Anderson et al. bezogen auf die Verhaltensempfehlungen des SPOG-Programms:

Das „Standard Agreement“ richtet sich ebenfalls unzureichend nach der therapeutischen Konsequenz, die aus den gemessenen Werten resultiert.

- Beide INR-Werte liegen im therapeutischen Bereich:

Nach SPOG ist die Reaktion auf einen gemessenen Wert, sobald dieser innerhalb des therapeutischen Bereichs liegt, identisch zu der Reaktion, die auf einen im therapeutischen Zielbereich liegenden Referenzwert zu erfolgen hat: Keine Änderung der Dosis. Das „Standard Agreement“ legt fest, dass für den Patienten, sobald beide Messwerte innerhalb des therapeutischen Bereichs liegen, keine Risikozunahme resultiert. In diesem Punkt entspricht die Empfehlung des SPOG-Programms mit dem „Standard Agreement“ nach Anderson et al.

- Die beiden INR-Werte liegen maximal 0,4 Punkte auseinander:

Werte, die sich um maximal 0,4 INR unterscheiden als unbedenklich einzuschätzen, lässt eine Zunahme des Thrombose- bzw. Blutungsrisikos unberücksichtigt, welches sich ergibt, falls ein Patient bei einem Referenzwert von bis zu INR 0,4 außerhalb des Zielbereichs liegt, während sein Messgerät einen Wert innerhalb des Zielbereichs angibt.

- Beide INR-Werte liegen entweder gemeinsam oberhalb oder gemeinsam unterhalb des therapeutischen Bereichs:

Starke Abstände zwischen Werten, die beide oberhalb oder unterhalb des Zielbereichs liegen, bleiben unberücksichtigt. Da Geräte in höheren Bereichen ungenauer messen (19), ist vor allem dieser Unterpunkt des Standard Agreements zu großzügig gewählt. Als Beispiel: Die therapeutische Reaktion (bei einem Zielbereich INR 2,0-3,0) auf einen selbstgemessenen INR-Wert von 3,1 bei einem Referenzwert von 4,5 entspricht nicht derjenigen, die aufgrund des Referenzwerts erfolgen sollte.

Auch das Expanded Agreement lässt zu große Abweichungen zu. Wertepaare von INR 1,6 und INR 3,4 (bei einem Zielbereich INR 2,0-3,0) sollten nach SPOG bezüglich ihrer therapeutischen Konsequenz nicht als übereinstimmend bewertet werden.

Überprüfung des Standard Agreement nach Anderson anhand des Goldstandards SPOG:

	vom Referenzwert abweichende Selbstmessungen (Nach den SPOG-Kriterien)	vom Referenzwert nicht abweichende Selbstmessungen (Nach den SPOG-Kriterien)	Summe der als abweichend und der als nicht abweichend erkannten Werte
Als abweichend erkannt	15	0	15
Als nicht abweichend erkannt	29	83	112
Summe der nach den SPOG-Kriterien vom Referenzwert abweichenden und nicht abweichenden Selbstmessungen	<b>44</b>	<b>83</b>	<b>127</b>

Sensitivität	0,34
Spezifität	1,00
Positiver prädikativer Wert	1,00
Negativer prädikativer Wert	0,74

**Tabelle 13 - Vergleich des Standard Agreement nach Anderson et al. mit den Verhaltensempfehlungen des SPOG Programms, Sensitivität und Spezifität(3).**

### 3.3 Zusammenfassung

Sowohl die hier untersuchten statistischen Verfahren, der Bland-Altman-Plot als auch das Standard Agreement nach Anderson et al. weisen bei der Bewertung von Messwertkonstellationen unter klinischen Gesichtspunkten Mängel auf.

Durch Regressionsgerade, Korrelationskoeffizient und T-Test lassen sich keine Rückschlüsse bezüglich der klinisch-therapeutischen Bedeutung von Messwertabweichungen ziehen.

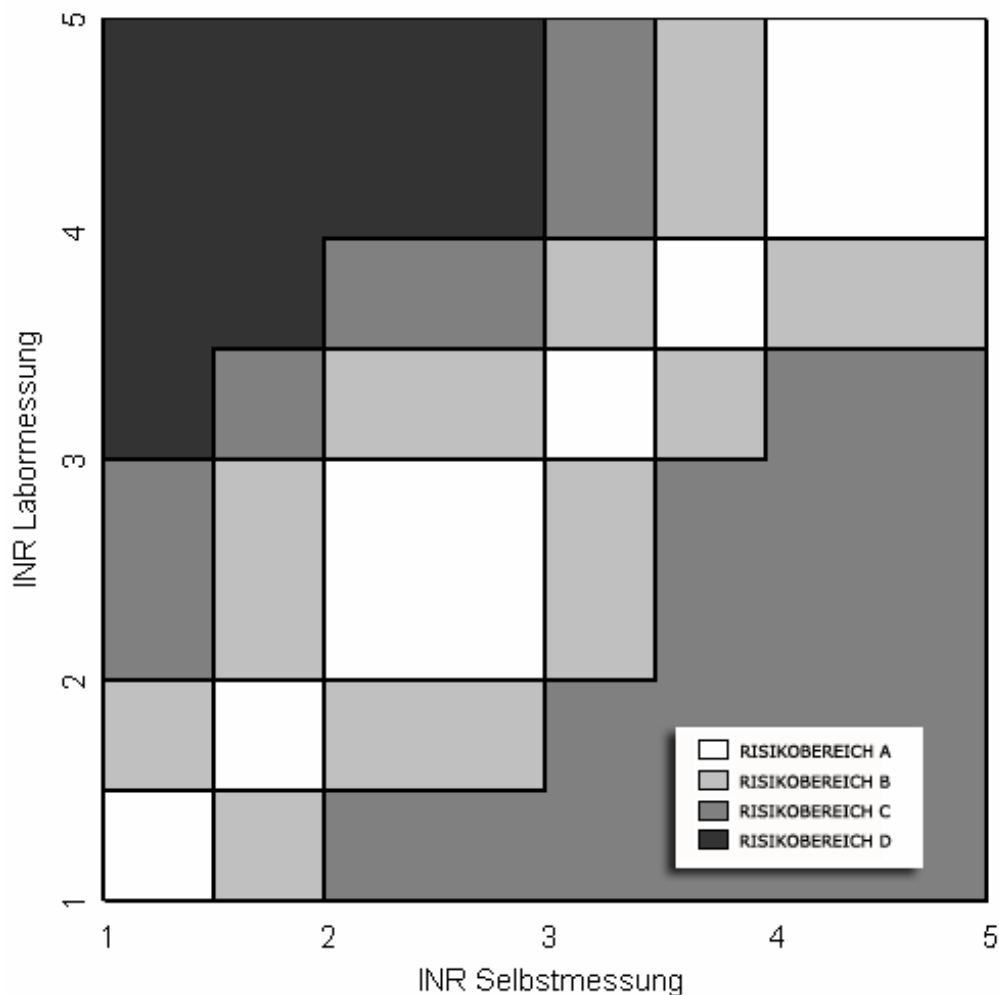
Der Bland-Altman-Plot ermöglicht dem Kliniker eine genauere Einschätzung von Messwertpaaren bezüglich ihrer klinischen Güte, zeigt jedoch keine direkte Bewertung auf.

Das Standard Agreement nach Anderson et al. ermöglicht eine Bewertung von Messwertabweichungen unter klinischen Gesichtspunkten, allerdings, gemessen am Goldstandard, mit einer Sensitivität von 0,34. Nur 15 der 44 vom Referenzwert abweichenden Werte mit klinischer Bedeutung (nach SPOG) wurden durch dieses System erkannt.

### 3.4 Die Error-Grid-Analyse:

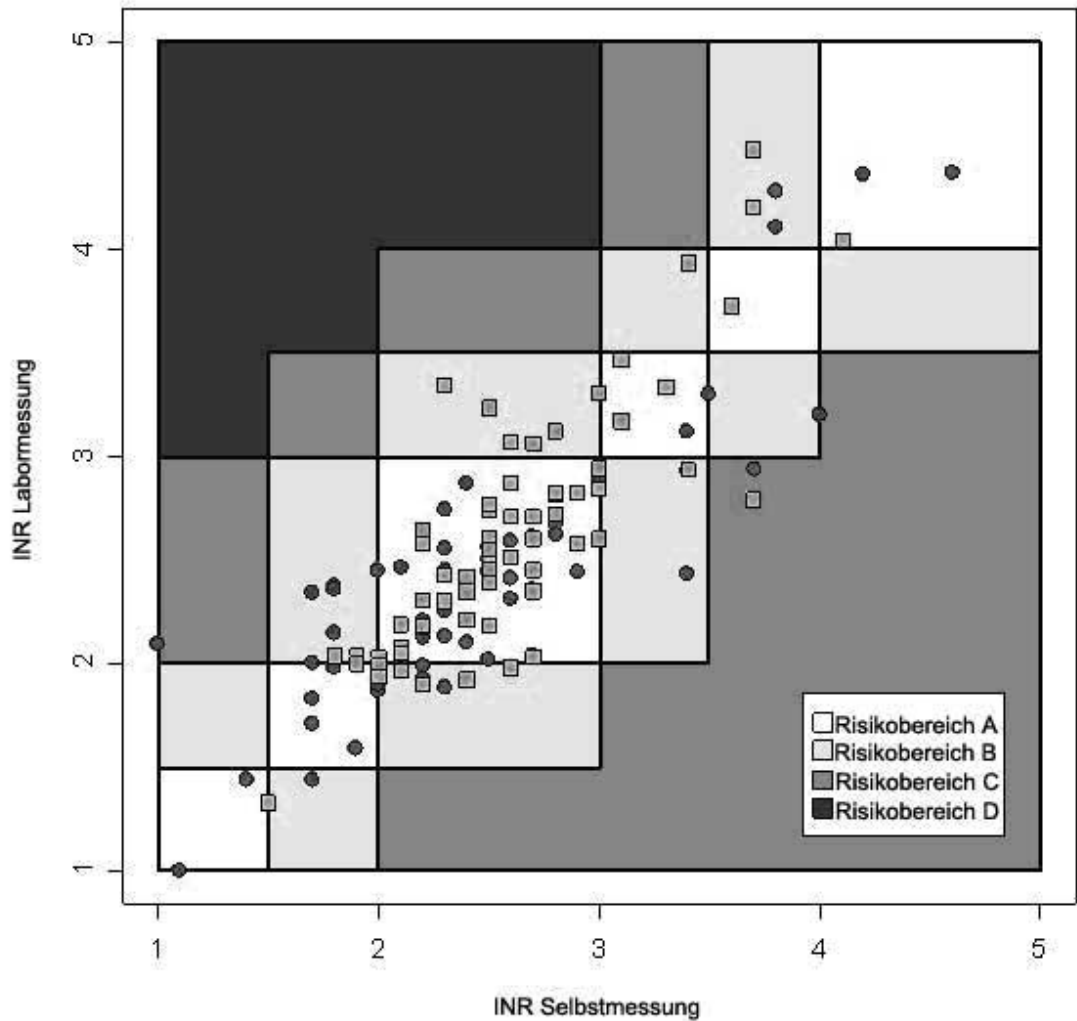
Aufgrund eben dieser Unzulänglichkeiten bezüglich der Auswertung der klinischen Wertigkeit von Messwertabweichungen wurde, wie in der Methodik (2.3 Überprüfung der statistischen Verfahren anhand realer Messwertpaare) beschrieben, die Error-Grid-Analyse entwickelt.

Aus den in 2.1 Darstellung der Verhaltensempfehlungen des SPOG-Programms aufgeführten Überlegungen und Grafiken ergibt sich durch die Einteilung des Koordinatensystems in die genannten Risikobereiche folgendes Instrument:



**Abbildung 8 - Error-Grid-Instrument für die Messung der Blutgerinnung (INR-Zielbereich 2,0 - 3,0)**

### 3.5 Auswertung der 127 Messwertpaare durch das Error-Grid-Instrument



**Abbildung 9 - Auswertung der 127 Messwertpaare durch die Error-Grid-Analyse. Aufteilung der Wertepaare auf die Risikobereiche A, B, C und D (37)**

Die Error-Grid-Analyse ermöglicht die grafische Darstellung der Selbstmessung in Bezug zur Referenzmessung, stellt deren Differenz heraus und die klinische Bedeutung dieser Differenz.

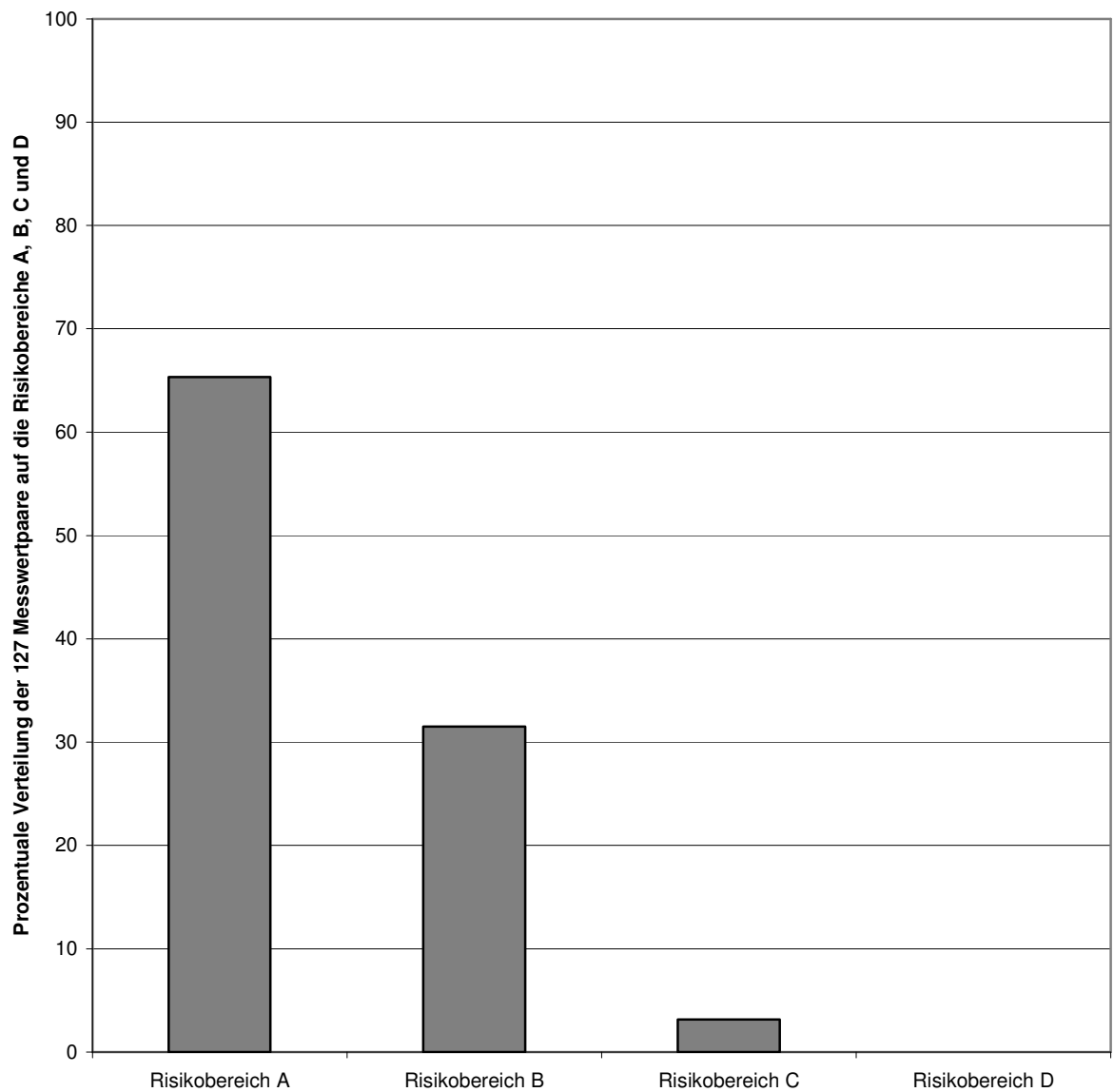
Die Aufteilung der 127 Messwertpaare auf die Risikobereiche der Error-Grid-Analyse zeigt Tabelle 14.

Messung Nr.	INR-Selbstmessung	INR-Referenzwert	Error-Grid-Risikobereich
1	1,8	2,37	B
2	1,9	1,59	A
3	1,1	1	A
4	3	2,88	A
5	2,6	2,41	A
6	2,4	2,21	A
7	1,9	2,04	B
8	2	2,03	A
9	2,8	2,72	A
10	2,2	2,65	A
11	3,4	2,93	B
12	2,7	2,45	A
13	2,3	2,3	A
14	1,5	1,33	B
15	3,4	3,12	A
16	2,9	2,44	A
17	4	3,2	C
18	1,8	2,15	B
19	3	2,84	A
20	3,4	3,93	B
21	2,8	2,81	A
22	3,4	2,43	B
23	2,2	2,21	A
24	3,4	2,93	B
25	2,7	2,36	A
26	2,5	2,56	A
27	2,3	1,88	B
28	2,5	2,44	A
29	2,7	2,35	A
30	1,7	2,34	B
31	2,1	2,46	A
32	2,5	2,53	A
33	2,6	2,87	A
34	2,9	2,82	A
35	2,7	2,71	A
36	3	3,3	B
37	2,7	2,61	A
38	2,6	2,59	A
39	2,4	2,4	A
40	2,3	2,13	A
41	2,3	2,45	A
42	4,1	4,04	A
43	2,7	2,6	A
44	2,7	3,06	B
45	2,7	3,06	B
46	2,7	2,04	A
47	2,8	2,67	A
48	2,2	2,15	A
49	2	2,45	A
50	2,4	2,40	A
51	2,4	2,42	A
52	2,3	2,43	A
53	2,8	3,12	B
54	2,1	2,08	A
55	3,7	4,48	B
56	3,1	3,17	A
57	2,6	2,71	A
58	3,7	4,2	B
59	4,6	4,37	A
60	3,8	4,28	B
61	2,3	2,55	A
62	2,4	2,87	A
63	3,8	4,1	B
64	2,6	2,51	A
65	3,6	3,72	A
66	2,2	2,31	A
67	2,5	2,46	A
68	0,9	2,09	C
69	2,3	2,74	A
70	1,4	1,44	A
71	2,5	3,23	B
72	2,3	3,34	B
73	3	2,94	A
74	2,5	2,74	A
75	1,7	1,44	B
76	2,2	2,12	A
77	1,8	2,36	B
78	2	1,87	B
79	2,5	2,5	A
80	2,5	2,18	A
81	2,4	2,35	A
82	2,7	2,03	A
83	2,6	1,98	B
84	2	1,99	B
85	2,5	2,77	A
86	2,6	3,07	B
87	3,1	3,47	A
88	2,2	2,58	A
89	3,7	2,79	C
90	3,5	3,3	B
91	2,2	1,99	B
92	2,1	1,97	B
93	2,5	2,02	A
94	2,5	2,45	A
95	2,5	2,39	A
96	2	1,94	B
97	2,1	1,97	B
98	2,5	2,61	A
99	2,7	2,35	A
100	2,4	2,1	A
101	1,8	1,98	A
102	3,7	2,94	C
103	2,8	2,62	A
104	4,2	4,36	A
105	2	1,9	B
106	1,7	1,83	A
107	2,6	2,31	A
108	3,3	3,33	A
109	2,2	2,18	A
110	2,1	2,05	A
111	2,5	2,55	A
112	2,8	2,82	A
113	1,8	2,04	B
114	2,9	2,58	A
115	2,1	2,19	A
116	1,7	2	B
117	2,2	1,93	B
118	2,1	2	A
119	2,1	1,97	B
120	2,3	2,25	A
121	2	1,9	B
122	2,2	2,17	A
123	1,7	1,71	A
124	1,9	2	B
125	2,4	1,92	B
126	2,2	1,9	B
127	3	2,6	A

**Tabelle 14 - Aufteilung der 127 Wertepaare auf die Risikobereiche A, B, C und D der Error-Grid-Analyse**



Es ergibt sich folgende prozentuale Verteilung der Messwertpaare auf die Risikobereiche A, B, C und D:

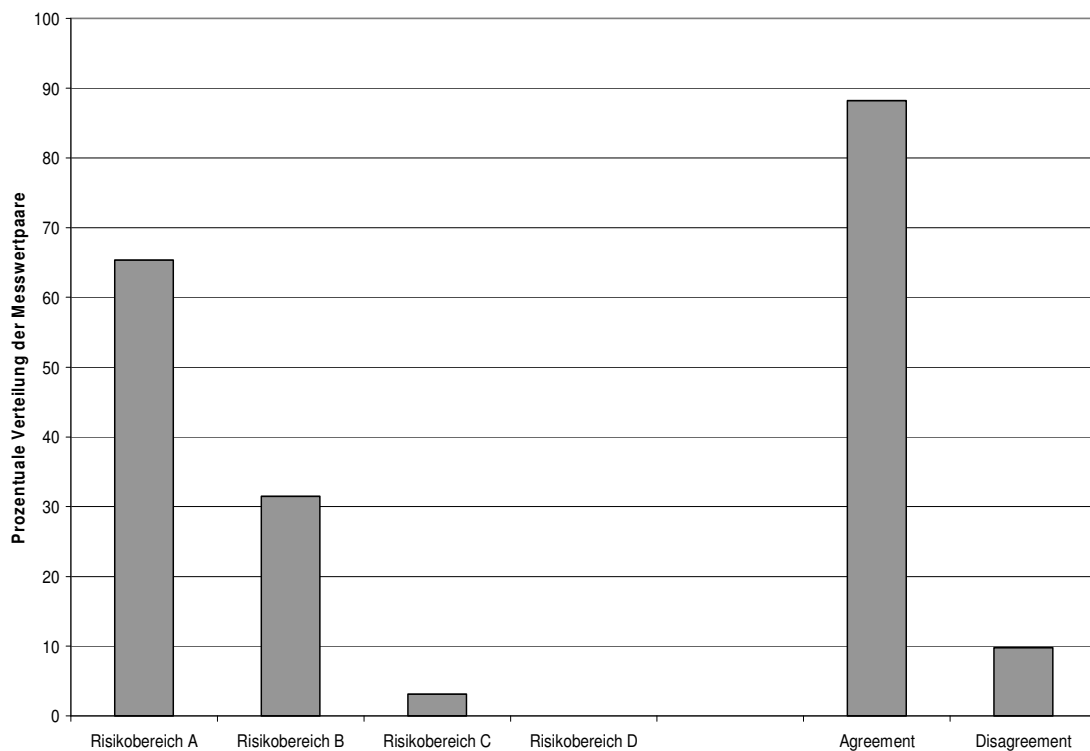


**Abbildung 10 - Prozentuale Verteilung der 127 Messwertpaare auf die Risikobereiche A, B, C und D der Error-Grid-Analyse (A 65,35%, B 31,5%, C 3,15% und D 0%)**

65,35% der Messwertpaare zeigen keine klinisch relevante Abweichung, 31,5% der Messwertpaare zeigen eine geringe und 3,15% eine moderate klinische Relevanz der Abweichungen der Selbstmessung zum Referenzwert. Keine der Abweichungen hat eine schwerwiegende Relevanz.

### 3.6 Vergleich Standard Agreement nach Anderson et al. und Error-Grid-Analyse

Im Vergleich dazu sind laut Standard Agreement nach Anderson et al. 88,2% der Messwertpaare als übereinstimmend – also ohne klinisch relevante Abweichung - und 9,8% als abweichend oder nicht übereinstimmend zu bewerten. 22,85% der Wertepaare mit klinisch relevanter Abweichung werden durch das Standard Agreement nach Anderson et al. nicht erkannt.



**Abbildung 11 - Prozentuale Verteilung der 127 Messwertpaare im Vergleich Error-Grid-Analyse zum Standard Agreement nach Anderson et al. (29) (A 65,35%, B 31,5%, C 3,15% und D 0%; Agreement 88,2%, Disagreement 9,8%)**

## 4 Diskussion

Bei Patienten, welche auf die Einnahme von oralen Antikoagulantien angewiesen sind, hat sich die Selbstmessung der Blutgerinnung als sichere und effektive Methode bezüglich des Therapieerfolgs erwiesen, vorausgesetzt, der Patient wird richtig angeleitet und das Messgerät arbeitet adäquat.

Das Schulungs- und Behandlungsprogramm SPOG wird bereits seit zehn Jahren angewandt. Es gilt als Goldstandard.

Qualitätsbestimmungen der Messgeräte für die Blutgerinnung werden mit den beschriebenen Verfahren durchgeführt. Die Begutachtung dieser gängigen in der Literatur benutzten Methoden zur Auswertung von Messwertabweichungen von Selbstmessungen im Vergleich zu deren Referenzwert führte allerdings zu dem Schluss, dass keine aussagekräftige Einschätzung der klinischen Relevanz einer Messwertabweichung geben kann und somit bis zum jetzigen Zeitpunkt keine angemessene Möglichkeit der klinischen Beurteilung der Messgeräte vorliegt.

Die Verhaltensempfehlungen des SPOG Programms als Goldstandard vorausgesetzt, ergaben sich folgende Probleme: Korrelation und T-Test sind zur Darstellung der klinischen Bedeutung von Abweichungen nicht geeignet. Der Bland-Altman-Plot erlaubt eine detailliertere Darstellung von Messwertabweichungen, ist jedoch nicht in der Lage, die aus Fehlmessungen resultierenden Konsequenzen zu werten. „Standard Agreement“ und „Expanded Agreement“ nach Anderson et al. sind als Instrumente zur Darstellung der klinischen Relevanz von Messwertabweichungen ebenfalls nur eingeschränkt geeignet, da ein großer Anteil an Abweichungen nicht erkannt wird und sogar grobe Messwertabweichungen als klinisch irrelevant eingestuft werden.

Bis zum jetzigen Zeitpunkt liegt also keine suffiziente Methode zur Beurteilung der Messgenauigkeit von Selbstmessgeräten vor.

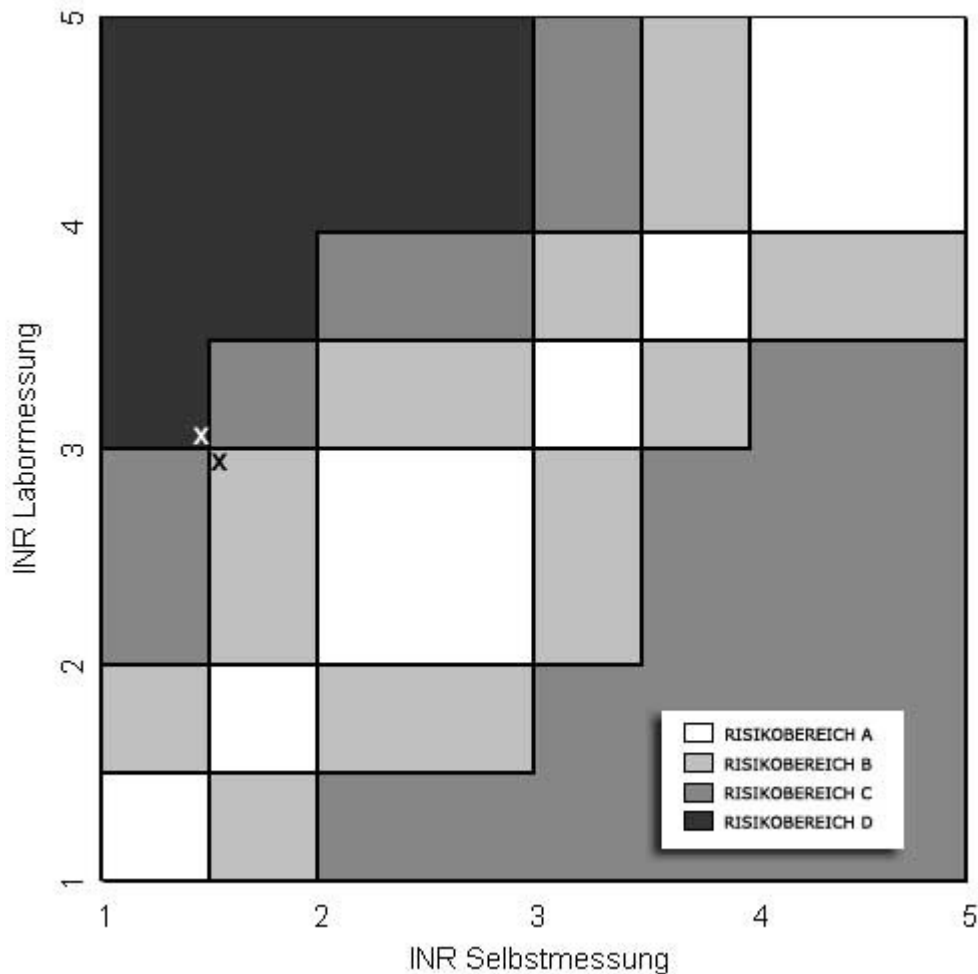
Angelehnt an die Error-Grid-Analysen von Cox et al. und Parkes et al., welche sich zur Qualitätseinschätzung von Selbstmessgeräten zur Blutzuckerbestimmung etablieren konnten, wurde unter Beachtung der durch das SPOG-Programm vorgegebenen

Verhaltensempfehlungen eine Error-Grid-Analyse für Selbstmessungen in Bezug auf ihren Referenzwert für den Bereich der Blutgerinnung entwickelt.

Es konnte in dieser Arbeit gezeigt werden, dass diese Error-Grid-Analyse eine detaillierte Einschätzung bezüglich der klinischen Bedeutung einer möglichen Abweichung der Selbstmessung zu ihrem Referenzwert ermöglicht. Durch die Error-Grid-Analyse lassen sich verschiedene Verfahren zur Selbstmessung, unter klinischen Gesichtspunkten suffizient bewerten und vergleichen.

Die 1985 von Cox et al. entworfene Error-Grid-Analyse wurde nicht zur Auswertung von Selbstmessgeräten entworfen. Festgestellt werden sollte, ob geschulte Patienten durch das Erkennen von Symptomen in der Lage seien, ihren Blutzuckerstatus zu bestimmen und eine adäquate Therapie durchführen zu können. Diese damals neue Error-Grid-Analyse fand jedoch schnell Einzug in die Auswertung von Selbstmessgeräten, um deren Messgenauigkeit unter klinischen Gesichtspunkten analysieren zu können. Eine genauere Betrachtung durch Parkes et al. im Jahre 2000 führte zu einer Weiterentwicklung des Instruments. Die Bezeichnungen der Risikokategorien wurden aus der ursprünglichen Error-Grid-Analyse übernommen und durch den Konsens von 100 Endokrinologen wurde die ursprüngliche Error-Grid-Analyse präzisiert.

In der nun für Blutgerinnungsmessungen vorliegenden Error-Grid-Analyse sind die Grenzen, da die Erstellung aufgrund der Verhaltensempfehlungen des SPOG-Programms und der Festlegung der Schwere von Messwertabweichungen, wie in der Methodik (2.4 Die Entwicklung einer Error-Grid-Analyse zur Darstellung der klinischen Relevanz von Differenzen zwischen Selbstmessungen und ihren Referenzwerten, eine grafische Umsetzung der Verhaltensempfehlungen des SPOG-Programms.) beschrieben, erfolgte relativ „hart“ und vergleichbar mit denen der ersten Error-Grid-Analyse von Cox et al. Ein Beispiel dafür ist der Vergleich folgender Wertepaare: Wertepaar 1: Selbstmessung INR 1,4 und Referenzmessung 3,1 = Risikobereich D (schwerwiegende klinische Relevanz) und Wertepaar 2: Selbstmessung INR 1,5 und Referenzmessung 3,0 = Risikobereich B (geringe klinische Relevanz). Trotz minimaler Unterschiede der Messwertpaare zueinander, werden sie in völlig unterschiedliche Kategorien eingestuft.



**Abbildung 12 - "Harte Grenzen" zwischen den Risikobereichen der Error-Grid-Analyse**

Eine erneute Überarbeitung der nun erstmals für Blutgerinnungsmessverfahren vorliegenden Error-Grid-Analyse könnte zu einer „weicheren“ Abgrenzung der Risikokategorien führen.

In einer im April des Jahres 2009 veröffentlichten Studie zur Überprüfung der Präzision des Selbstmessgerätes CoaguChek XS® wurde die Error-Grid-Analyse bereits verwendet. Die Autoren entwickelten zudem eine an den Zielbereich INR 2,5 – 3,5 angepasste Version. Außerdem unterteilten sie den Risikobereich C, welcher ein erhöhtes Thrombembolierisiko bedingt in zwei Bereiche (C und D), um eine Erhöhung des Thrombembolierisikos ebenfalls als schwerwiegend einzustufen (38).

Diese Unterteilung war in dieser Arbeit absichtlich nicht vorgenommen worden, ausgehend davon, dass INR-Werte unter 1,0 INR nicht erreicht werden beziehungsweise einer INR von 1,0 gleichzusetzen sind.

Die Selbstmessung der Blutgerinnung durch den Patienten hat sich etablieren können, ein effizientes Schulungsprogramm existiert.

Mit der Error-Grid-Analyse liegt nun ein Instrument vor, welches die Messgenauigkeit der Selbstmessgeräte anhand der Verhaltensempfehlungen des SPOG-Programms nach deren klinischer Anwendbarkeit bewerten kann. Gleichzeitig wird es dadurch auch möglich, die praktische Qualität von Patientenselbstmessungen zu beurteilen.

Zu wünschen ist, dass sich die Error-Grid-Analyse für den Bereich der Blutgerinnung ebenso etablieren kann, wie dies für den Bereich der Blutzuckerbestimmung seit bereits über zwanzig Jahren der Fall ist.

## 5 Zusammenfassung

Für Patienten, welche aufgrund der Einnahme oraler Antikoagulantien auf eine Überwachung ihrer Blutgerinnung angewiesen sind, stellt die Selbstmessung und selbst durchgeführte Dosisanpassung eine der gängigen Überwachung durch den Hausarzt mindestens ebenbürtige Alternative dar.

Voraussetzung für das Gelingen dieser durch den Patienten durchgeführten Kontrolle und Therapie sind neben einer vorausgegangenen Schulung im Rahmen des als Goldstandard geltenden SPOG Schulungs- und Behandlungsprogramms die Genauigkeit der Selbstmessung im Vergleich zur Labormessung, also die Qualität des Selbstmessgerätes.

Gemäß der Leitlinien zum Gerinnungsselbstmanagement muss in Deutschland ein Messgerät nach folgenden Kriterien auf seine Tauglichkeit untersucht werden: Alltagstauglichkeit und Bedienbarkeit, sowie Präzision der Messung. Diese ist in Studien im direkten Vergleich zu herkömmlichen Labormethoden zu belegen.

Die gängigen in der Literatur verwendeten Verfahren zum Nachweis der Präzision (Vergleich Messwert und Referenzwert) sind folgende: Die Korrelation, der gepaarte T-Test, der Bland-Altman-Plot, das „Standard Agreement“ und das „Expanded Agreement“ nach Anderson et al.

Wesentlich für den Qualitätsnachweis einer Messung ist, dass durch das Verfahren eine Aussage über die klinische Bedeutung einer Messwertabweichung vom Referenzwert getroffen werden kann und sich abschätzen lässt, welche Bedeutung Messwertabweichungen auf den Therapieerfolg haben.

In dieser Arbeit wurden die gängigen Verfahren auf deren klinische Aussagekraft untersucht. Weder die Korrelation noch der gepaarte T-Test lassen Aussagen über die klinische Bedeutung von Messwertabweichungen zu. Sie beschreiben absolute Differenzen. Der Bland-Altman-Plot und die Auswertungen nach Anderson et al. haben eine höhere klinische Aussagekraft. Der Bland-Altman-Plot berücksichtigt die Streuung und die Verzerrung der Daten. Systematische Abweichungen, Ausreißer und Abhängigkeiten der Varianz von der Größe der Messwerte können beurteilt werden. Er erlaubt eine differenzierte Betrachtung der Abweichungen eines Gerätes von der Referenzmethode, kann jedoch keine Aussage über die aus einer Fehlmessung eines Gerätes resultierende Konsequenz und deren klinische Bedeutung geben. Die Verfahren nach Anderson et al. ermöglichen eine Einteilung der Messwerte unter klinischen Gesichtspunkten. Das „Standard Agreement“ bewertet Messwertpaare als unter

klinischen Gesichtspunkten übereinstimmend wenn beide INR Werte im therapeutischen Bereich liegen, beide ober- oder unterhalb des therapeutischen Bereichs liegen oder beide sich um maximal 0,4 INR unterscheiden. In dieser Arbeit konnte jedoch gezeigt werden, dass (verglichen mit den Verhaltensempfehlungen des SPOG Schulungs- und Behandlungsprogramms) durch die Auswertung von Messwertpaaren mittels „Standard Agreement“ nur ein Drittel der Abweichungen mit klinischer Bedeutung erkannt wird.

Angelehnt an die von Cox et al 1985 erstmalig vorgestellte Error-Grid-Analyse für den Bereich der Blutzuckerbestimmung und den SPOG Verhaltensempfehlungen folgend wurde in dieser Arbeit die Error-Grid-Analyse für den Bereich der Blutgerinnungsmessung entwickelt - ein Instrument, welches in der Lage ist, für Blutgerinnungsmessverfahren den Messwert, dessen Referenzwert, sowie deren Differenz darzustellen und aufzuzeigen, welche klinische Bedeutung eine Abweichung hat. Die praktische Anwendbarkeit dieses Instruments wurde anhand realer in einer zeitgleich durchgeführten Studie erhobener Wertepaare gezeigt. Mit diesem Instrument wird es also nun möglich sein, die praktisch-klinische Bedeutung von Abweichungen in der Gerinnungsmessung schnell einzuschätzen.

Die Entwicklung der Error-Grid-Analyse für Blutgerinnungsmessverfahren für den INR Zielbereich 2,0 bis 3,0 ermöglicht die Auswertung unter klinischen Gesichtspunkten und stellt somit eine viel versprechende Möglichkeit zur Analyse und Bewertung der Präzision von Selbstmessgeräten dar.

In einer im April 2009 durchgeführten Studie, welche das Blutgerinnungs-Selbstmessgerät CoaguChek XS® mit der Standardmessung durch ein Labor vergleicht, wurde die Error-Grid-Analyse bereits eingesetzt. Die Autoren kommen zu dem Schluss, dass die Error-Grid-Analyse eine deutlich detailliertere Risikoeinschätzung im Gegensatz zum Ja oder Nein bisher vorhandener Methoden ermöglicht.

Weitere Studien mit größeren Patientenkollektiven und einer höheren Anzahl von Messwertpaaren werden jedoch benötigt werden um etwaige Unzulänglichkeiten dieses neuen Instruments aufzudecken.



## 6 Literaturverzeichnis

- 1 American Diabetes Association (1987). Consensus statement on self-monitoring of blood glucose. *Diabetes Care*. 10(1): 95-99
- 2 American Diabetes Association (1995). Self-monitoring of blood glucose. *Diabetes Care*. 18(1): 47-52
- 3 Anderson D, Harrison L, Hirsh J (1993). Evaluation of a portable prothrombin time monitor for home use by patients who require long-term oral anticoagulant therapy. *Arch Intern Med*. 153(12):1441-7
- 4 Ansell JE, Fish L, Nozzolillo E, Ostrovsky D, Patel N, Peterson AM (1995). Long-term patient self-management of oral anticoagulation. *Arch Intern Med*. 155(20): 2185-9
- 5 Bagalin TP, Keeling DM, Watson HG, British Society for Haematology (2006). Guidelines on oral anticoagulation (warfarin): third edition – 2005 update. *Br J Haematol*. 132(3): 277–85
- 6 Bernardo A, Völler H (2001). Leitlinien „Gerinnungsselbstmanagement“, *Dtsch. Med. Wschr*. 126; 346-51
- 7 British Society for Haematology (1990). Guidelines on oral anticoagulation. *J Clin Pathol*. 43(3): 177-83
- 8 Brunner GA, Ellmerer M, Sendlhofer G, Wutte A, Trajanoski Z, Schaupp L, Quehenberger F, Wach P, Krejs GJ, Pieber TR (1998). Validation of home glucose meters with respect to clinical and analytical approaches. *Diabetes Care*. 21(4): 585-90
- 9 Clarke WL, Anderson S, Farhy L, Breton M, Gonder-Frederick L, Cox D, Kovatchev B (2005). Evaluating the Clinical Accuracy of Two Continuous Glucose-Error Grid Analysis. *Diabetes Care*. 28(10): 2412-7
- 10 Clarke WL, Cox D, Gonder-Frederick LA, Carter W, Pohl SL (1987). Evaluating clinical accuracy of systems for self-monitoring of blood glucose. *Diabetes Care*. 10(5): 622-8
- 11 Cohen J (1988). *Statistical power analysis for the behavioural sciences*. 2nd ed. Lawrence Earlbaum Associates, Hillsdale, NJ
- 12 Cox DJ, Clarke WL, Gonder-Frederick L, Pohl S, Hoover C, Snyder A, Zimelman L, Carter WR, Bobbitt S, Pennebaker J (1985). Accuracy of perceiving blood glucose in IDDM, *Diabetes Care*. 8(6): 529-35
- 13 Cromheecke ME, Levi M, Colly LP, de Mol BJ, Prins MH, Hutten BA, Mak R, Keyzers KC, Büller HR (2000). Oral anticoagulation self-management and management by a specialist anticoagulation clinic: a randomised cross-over comparison. *Lancet*. 356(9224): 97-102

- 14 Fitzmaurice DA, Murray ET, McCahon D, Holder R, Raftery JP, Hussain S, Sandhar H, Hobbs FD (2005). Self management of oral anticoagulation: randomised trial. *BMJ*. 331(7524): 1057
- 15 Grouven U, Bender R, Ziegler A, Lange S (2007). Vergleich von Messmethoden. *Dtsch Med Wochenschr*. 132 Suppl 1: e69-73
- 16 Heneghan C, Alonso-Coello P, Garcia-Alamino JM, Perera R, Meats E, Glasziou P (2006): Self-Monitoring of oral anticoagulation: A systematic review and meta-analysis. *Lancet*. 367(9508): 404-11
- 17 Hirsh J (1991). Drug therapy: oral anticoagulant drugs. *N Engl J Med*. 324(26): 1865-75
- 18 Hirsh J, Dalen JE, Deykin D, Poller L (1992): Oral anticoagulants. Mechanism of action, clinical effectiveness, and optimal therapeutic range. *Chest*. 102(4 suppl): 312S-326S
- 19 Kaatz SS, White RH, Hill J, Mascha E, Humphries JE, Becker DMI (1995). Accuracy of Laboratory and Portable Monitor International Normalized Ratio Determinations. Comparison with a Criterion Standard. *Arch Intern Med*. 155(17): 1861-7
- 20 Koertke H, Wagner O, Schäfer Ch, El Arousy M, Tenderich G, Körfer R (2005). Orale Antikoagulation: Eine Standortbestimmung für Deutschland. *Z Kardiol*. 94: Suppl 2
- 21 Koertke H, Minami K, Breymann T, Seifert D, Baraktaris A, Wagner O, Kleikamp G, el-Banayosy A, Mirow N, Körfer R (2001). INR-Selbstmanagement nach mechanischem Herzklappenersatz: ESCAT (Early Self-Controlled Anticoagulation Trial). *Z Kardiol*. 90 Suppl 6: 118-24
- 22 Kumar S, Haigh JRM, Rhodes LE, Peaker S, Davies JA, Roberts BE, Feely MP (1989). Poor compliance is a major factor in unstable outpatient control of anticoagulant therapy. *Thromb Haemost*. 62(2): 729-732
- 23 Landefeld CS, Anderson PA, Goodnough LT, Moir TW, Hom DL, Rosenblatt MW, Goldman L (1989). The bleeding severity index: validation and comparison to other methods for classifying bleeding complication of medical therapy. *J Clin Epidemiol*. 42(8): 711-8
- 24 Lange S, Bender R (2007): Lineare Regression/Korrelation. *Dtsch Med Wochenschr*. 132 suppl 1: e9-e11
- 25 Larbig M, Forst T, Mondok A, Forst S, Pfützner A (2003). Investigation on the accuracy of the blood glucose monitoring device Prestige IQ. *Diabetes Nutr Metab*. 16(4): 257-61

- 26 Lehmann R, Kayrooz S, Greuter H, Spinass GA (2001). Clinical and technical  
evaluation of a new self-monitoring blood glucose meter: assessment of  
analytical and user error. *Diabetes Res Clin Pract.* 53(2): 121-8
- 27 Meyszner C (2000). INR statt Quickwert, auf vergleichbaren Nenner  
gebracht. *Dtsch Arztebl.* 97(24): A-1656
- 28 Palareti G, Leali N, Coccheri S, Poggi M, Manotti C, D'Angelo A, Pengo V,  
Erba N, Moia M, Ciavarella N, Devoto G, Berrettini M, Musolesi S on behalf of  
the Italian Study on Complications of oral anticoagulant therapy (1996).  
Bleeding complications of oral anticoagulant treatment: an interception-  
cohort, prospective collaborative study (ISCOAT). Italian study on  
complications of oral anticoagulant therapy. *Lancet.* 348(9025): 423-8
- 29 Parkes JL, Slatin SL, Pardo S, Ginsberg BH (2000). A new consensus error  
grid to evaluate the clinical significance of inaccuracies in the measurement  
of blood glucose. *Diabetes Care.* 23(8): 1143-8
- 30 Poirier JY, Le Prieur N, Champion L, Guilhem I, Allanic H, Maguendre D  
(1998). Clinical and statistical evaluation of self-monitoring blood glucose  
meters. *Diabetes Care.* 21: 1919-24
- 31 Roosendaal FR (1996). The scylla and charybdis of oral anticoagulant  
treatment. *N Engl J Med.* 335(8): 587-9
- 32 Sawicki PT (1999). A Structured Teaching and Self-management Program for  
Patients Receiving Oral Anticoagulation, A randomized Controlled Trial. *JAMA.*  
281(2): 145-50
- 33 Sawicki PT, Gläser B, Kleespies C, Stubbe J, Schmitz N, Kaiser T, Didjurgeit  
U (2003). Long-Term Results of Patients Self-Management of Oral  
Anticoagulation. *J Bas Clin Cardiol.* 6: 59-62
- 34 Siebenhofer A, Berghold A, Sawicki PT (2004). Systematic review of studies  
of self-management of oral anticoagulation. *Thromb Haemost.* 91(2): 225-32
- 35 Völler H, Dovifat C, Glatz J, Körtke H, Taborski U, Wegscheider K (2004).  
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.* 11(5): 442-7
- 36 Watzke H.H., Forberg E., Svolba G., Jimenez-Boj E., Krinninger B (2000). A  
prospective Controlled Trial Comparing Weekly Self-Testing and Self-dosing  
with the Standard Management of Patients on Stable Oral Anticoagulation.  
*Thromb Haemost.* 83(5): 661-5

## 7 Vorabveröffentlichungen von Ergebnissen

Die Ergebnisse der hier vorgelegten Arbeit wurden 2008 im Journal of Thrombosis and Thrombolysis veröffentlicht:

- 37 Hemkens LG, Hilden KM, Hartschen S, Kaiser T, Didjurgit U, Hansen R, Bender R, Sawicki PT (2008). A randomized trial comparing INR monitoring devices in patients with anticoagulation self-management: evaluation of a novel error-grid approach. *J Thromb Thrombolysis*. 26(1): 22-30

Die Error-Grid-Analyse wurde bereits in einer im April 2009 im Journal of Thrombosis and Haemostasis veröffentlichten Studie zur Überprüfung der Präzision des Selbstmessgerätes CoaguChek XS® verwendet:

- 38 Torreiro EG, Fernández EG, Rodriguez RM, Lopez CV, Nuñez JB (2009). Comparative study of accuracy and clinical agreement of the CoaguChek XS portable device versus standard laboratory practice in unexperienced patients. *Thromb Haemost*. 101(5): 969-74

## **8 Lebenslauf**

Mein Lebenslauf wird aus Gründen des Datenschutzes in der elektronischen Fassung meiner Arbeit nicht veröffentlicht.