

Dyrt med felinställd antikoagulantiterapi

Kan egenkontroll förbättra situationen?

Behandlingen med perorala antikoagulantia, dvs antivitamin K(AVK)-preparat, ökar. Med hjälp av den vetenskapliga litteraturen och registerdata görs ett försök att uppskatta den sammanlagda kostnaden idag för de blödningar och tromboembolier som har anknytning till över- respektive underbehandling. Den är enligt det lägsta alternativet 34,2 miljoner kronor och enligt det högsta 128,6 miljoner kronor. Antalet komplikationer skulle kunna reduceras om den tid patientens koagulationsstatus ligger utanför det terapeutiska intervallet kunde minskas. Kontrollen av AVK-behandlingen sköts idag på sjukhus och (mer och mer) inom primärvården. I kontrollerade studier ligger bara två tredjedelar av värdena inom det önskade terapiintervallet. Sannolikt kan ökat förlitande på patientens egen kontroll av AVK-behandlingen reducera både den tid då behandlingen är felinställd och kostnaderna för komplikationer.

Behandlingen med perorala antikoagulantia, dvs antivitamin K(AVK)-preparat, ökar. Enligt Apoteksbolagets statistik ökade leveransen av dessa preparat till de svenska apoteken under första halvan av 1990-talet med 30 procent [1]. Parallellt med ökningen i leveranserna, och därmed sannolikt med försäljningen och användningen, har kontrollen av AVK-behandlingen i allt större utsträckning flyttats från sjukhusen till primärvården. Fortfarande är dock patienten själv en förhållandevis

Författare

ANDREAS TERÉNT

docent i medicin, medicinska fakulteten, Uppsala universitet, överläkare vid medicinkliniken, Akademiska sjukhuset, Uppsala.

passiv part i behandlingen. Egenkontroll av AVK-behandling har redan introducerats i bl a Tyskland, Danmark och USA [2-6].

För att egenkontroll av AVK-behandlingen eller annan form av patientnära kontroll skall bli ett alternativ till laborietekniker krävs, förutom dokumenterad tillförlitlighet i metoden, utbildning av patienter och handledare och subventionering av testmaterialet. En sådan satsning skulle kunna finansieras av förbättrad kontroll och minskat antal komplikationer när patienten tar över en del av ansvaret, i analogi med egenkontroll av blodglukos vid diabetes. I föreliggande arbete görs, med hjälp av den vetenskapliga litteraturen och registerdata, en uppskattning av kostnaderna för komplikationer av AVK-terapi.

Stor patientgrupp

Apoteksbolagets försäljning av 45 000 definierade dygnsdoser (DDD) under 1995 motsvaras sannolikt av fler behandlade individer. Medeldosen warfarin är inte 7,5 mg per dag, som definitionen på en DDD anger, utan drygt 3 mg för patienter som är 75 år och äldre och drygt 4 mg för patienter som är 65 till 74 år gamla [7, 8]. För personer under 65 års ålder varierar doserna mellan 4,5 och 6,5 mg dagligen [7, 8].

Med utgångspunkt från dessa siffror skulle antalet behandlade individer kunna vara 30–50 procent högre än antalet levererade DDD. Det sannolika är dock att en hel del av denna medicin aldrig förbrukas, vilket drar ned antalet behandlade. Enligt det nyligen startade AVK-registret är prevalensen av antikoagulantibehandlade individer, inom de delar av landet som anslutit sig, mellan 0,7 och 0,9 procent [Hans Johnsson, pers medd, 1997]. Översatt till riksnivå skulle då 61 600 till 79 200 individer ständigt vara behandlade.

För beräkningarna i föreliggande arbete har ett konservativt förhållningssätt valts. Antalet skattade behandlingsår med AVK-läkemedel i Sverige har därför räknats lågt utifrån en förbrukning på 75 procent (33 750) respektive 100 procent (45 000) av försålda DDD.



SERIE Hälsoekonomi

Serien »Hälsoekonomi» inleddes med tre artiklar i Läkartidningen 49/96. Därefter har artiklar publicerats i Läkartidningen 24/97, 34/97, 51–52/97, 4/98 och 6/98.

AVK-INDIKATIONER Förmaksflimmer

Prevalensen av förmaksflimmer i populationen ligger mellan 0,5 och 1 procent [9]. I princip skulle mellan 44 000 och 88 000 svenskar kunna bli föremål för AVK-terapi på denna indikation (Tabell I). AVK-behandling reducerar nämligen, i kontrollerade studier, risken för embolisering med två tredjedelar jämfört med placebo [10] och med hälften jämfört med acetylsalicylsyra (ASA) [11, 12]. Hjärnblödning är den mest fruktade och kostsamma komplikationen av AVK-behandling i denna patientgrupp. Det är balansen mellan hjärninfarkt och hjärnblödning som avgör behandlingens effektivitet vid förmaksflimmer, även hälsoekonomiskt [13, 14].

Djup ventrombos och lungemboli

En annan ökande indikation för AVK-behandling i behandlingsmånader räknat är djup ventrombos och lungemboli. En brittisk och en svensk undersökning har visat att recidivrisken är avsevärt lägre vid 3–6 månaders behandling än vid 4–6 veckors [15, 16]. Totalt insjuknar mellan 12 000 och 17 000 personer i djup ventrombos i Sverige per år [17]. Med en behandlingstid på 3–6 månader kommer mellan 4 000 och 8 500 individer ständigt att vara under terapi (Tabell I).

Ytterligare en anledning till förlängd AVK-behandling efter djup ventrombos är ökad trombosrisk på genetisk basis. Resistens mot aktiverat protein C (APC) är sannolikt den vanligast förekommande [18] och hittas i heterozygot

Tabell I. Huvudindikationer för AVK-behandling.

	Hypotetiskt antal behandlingsår	Trend
Förmaksflimmer	44 000–88 000	ökar
Hjärtklaffprotes	12 900–27 800	oförändrat
TIA/hjärninfarkt	8 000–24 000	minskar
Djup ventrombos	4 000– 8 500	ökar
Summa	68 900–148 300	

Tabell II. Risk för allvarlig blödning i randomiserade kontrollerade studier av AVK jämfört med ASA och placebo (P).

Studie	Indikation	Risk per år, procent
Sammanförda data [29]	primärprofylax vid förmaksflimmer, fem studier	AVK 1,3 ASA 1,0 P 1,0
SPAF III [12]	primär- och sekundärprofylax vid förmaksflimmer	AVK 2,1 ASA 2,3 ¹
EAFT [11]	sekundärprofylax vid förmaksflimmer	AVK 2,8 ASA 0,9 P 0,7
Sixty plus [26]	efter myokardinfarkt	AVK 2,1 P 0,1
Smith och medarbetare [27]	efter myokardinfarkt	AVK 0,7 P 0
ASPECT [28]	efter myokardinfarkt	AVK 4,3 P 1,1

¹ ASA 325 mg/dag plus lågdos warfarin (INR 1,2–1,5)

form hos 10 procent av befolkningen [19]. I takt med att vissa av dessa individer drabbas av djup ventrombos kommer antalet individer som långtidsbehandlas med AVK-preparat att öka.

Inopererade hjärtklaffar

Mekaniska hjärtklaffar utgör fortfarande en huvudindikation för livslång AVK-behandling. Antalet inopererade klaffar har varierat mellan 1 704 och 1 855 per år [20].

De biologiska protesernas andel av implantationerna har ökat från 17 procent [21] till 25 procent [22]. Utnyttjandet av biologiskt material, vilket framför allt sker i fråga om den äldre patientkategorin, har medfört att behandlingstiden med AVK-preparat i denna grupp minskats till tre månader post-operativt [22]. De mekaniska klaffarna kräver dock fortfarande livslång AVK-terapi.

Eftersom medelöverlevnaden efter operationen är 10–15 år [21] bidrar klaffopererade patienter med mellan 12 900 och 27 800 patientår (Tabell I).

TIA och hjärninfarkt

Patienter med transitoriska iskemiska attacker (TIA) och slaganfall som AVK-behandlats har kanske varit den grupp som drabbats hårdast av allvarliga komplikationer [23]. Den vetenskapliga dokumentationen för AVK-behandling i denna grupp är dessutom svag [10, 24]. Behandlingstidens längd har varierat från tre månader till flera år. Patienter med TIA och hjärninfarkt med minimala restsymtom utgör en tredjedel av de 25 000 patienter som insjuknar akut i cerebrovasikulära sjukdomar i Sverige per år, dvs 8 000 personer (Tabell I). Medelöverlevnaden för slaganfallspatienter är i genomsnitt tre år [25],

vilket betyder att prevalensen av TIA och hjärninfarkt med minimala restsymtom är cirka 24 000 (Tabell I).

Övriga indikationer

AVK-behandling efter myokardinfarkt har minskat kraftigt bl a till följd av den höga blödningsfrekvensen [26–28]. Perifer arteriell cirkulationsinsufficiens, framför allt i benen, utgör inte längre någon vanlig indikation för behandling sedan teknikerna för revaskularisering förbättrats [David Bergqvist, pers medd, 1997]. Dessa indikationer är kvantitativt små och behandlas därför inte vidare i detta arbete.

KOMPLIKATIONER

AVK-effekten mäts i Sverige som kvoten mellan patientens tromboplastintid och normal tromboplastintid. Kvoten kallas i dagligt tal för PK eller PT. I internationella sammanhang används i stället INR (international normalized ratio), som är ett kalibrerings-system. Kalibrering är nödvändig eftersom tromboplastinreagens med skiftande känslighet används i många länder.

Blödningar

Som allvarliga blödningar räknas blödningar som leder till dödsfall, hjärnblödning eller sjukhusvård med åtgärder som blodtransfusion, K-vitamin- och plasmatillförsel eller operation. Komplikationsfrekvensen varierar i olika patientmaterial. I randomiserade kontrollerade studier har den additiva risken för allvarliga blödningar i de patientgrupper som fått antikoagulantia varierat mellan 0 och 3,2 procent per år (Tabell II). I de randomiserade kontrollerade studierna av djup ventrombos och lungemboli har frekvensen allvarliga blödningar inte varit lägre. I den brittiska studien var frekvensen stora blödningar 0,6 procent per behandlingsår [15] och i den svenska 0,2 procent på sex veckor och 1,1 procent på sex månader, dvs cirka 2 procent per behandlingsår [16]. I observationsstudierna, där patienter med varierande indikationer för AVK-terapi har följts upp, har frekvensen allvarliga blödningar varit något högre än i de kontrollerade studierna (Tabell III).

Den vanligaste lokalen för större blödning är mag-tarmkanalen, med frekvenssiffror varierande mellan 30 och 66 procent av det totala antalet blödningar (Tabell IV). Näst vanligast är intrakraniella blödningar, som noteras i 9 till 22 procent. Av de livshotande blödningarna svarar gastrointestinala och cerebrala blödningar för 75 procent i en av studierna [33]. I synnerhet de gastrointestinala blödningarna tycks vara

Tabell III. Frekvensen allvarliga blödningar i samband med AVK-behandling i observationsstudier. I de blandade materialen ingår patienter med djup ventrombos, lungemboli, TIA, hjärninfarkt, förmaksflimmer och mekaniska hjärtklaffproteser.

Studie	Indikationer	Risk per år, procent
Sjöberg och medarbetare [23]	blandade	9,2
Landefeldt och Goldman [30]	blandade	5
Dahl och medarbetare [31]	TIA, hjärninfarkt	4,6
Cannagieter och medarbetare [32]	mekaniska klaffar	2,7
White och medarbetare [33]	blandade	0,8 ¹
Palareti och medarbetare [34]	blandade	1,1

¹ Enbart livshotande blödningar

ANNONS

förknippade med alltför kraftig AVK-effekt [23].

Ett fåtal klara riskfaktorer för blödning har identifierats. Högt INR, dvs kraftig antikoagulation, och hög ålder är de viktigaste. I de flesta studier har man funnit att ett INR > 4 (PK/PT < 12 procent) medför markant ökad risk för blödning (Tabell V). I en av observationsstudierna utgjorde fluktuationerna i INR-nivån en risk [8]. I två andra studier fann man att de första 30–90 dagarna efter insättandet av AVK-behandlingen var mer riskfyllda än den efterföljande behandlingsperioden [30, 34]. I två undersökningar fann man, som ovan nämnts, att äldre patienter (70–80 år) behövde 30–50 procent lägre AVK-doser än yngre (< 50 år) och medelålders (< 65 år) för att nå det terapeutiska målet [7, 8]. Överbehandling i initialskedet i synnerhet av äldre patienter, som kräver mindre AVK-dos, är således en riskfaktor som skulle kunna påverkas med tätare kontroller, kanske flera gånger i veckan. I denna fas av AVK-terapi skulle självtest med hjälp av anhöriga och distriktssköterskan kunna spela en viktig roll. Detta är ett intressant men för närvarande helt oprövat utvecklingsområde.

Reinsjuknande

Även risken för återfall i tromboembolisk sjukdom utgör en onödig komplikation i synnerhet om det terapeutiska målet inte uppnåtts. Den lägsta effektiva INR-nivån har varierat, beroende på indikationen (Tabell VI). För de flesta av indikationerna gäller att reinsjuknandefrekvensen ökar vid ett INR < 2 (PK/PT > 27 procent). Vid primärprofylax indicerad av förmaksflimmer ligger sannolikt lägsta effektiva INR-nivån lägre, dvs det krävs mindre intensiv AVK-behandling om patienten inte tillhör högriskkategorin.

AVK-KONTROLL I STUDIER

Efter den inledande dosjusteringsfasen har INR-nivån kontrollerats minst en gång i månaden i de två senaste förmaksflimmerstudierna [11, 12]. Trots detta förekom avvikelser från behandlingsmålet i 40 procent av proven (Tabell VII). I den brittiska studien av djup ventrombos uppfyllde en individ kriterierna för god kontroll om 67 procent av protrombinvärdena låg inom det terapeutiska intervallet [15]. Detta mål nådde drygt 80 procent av patienterna. I den svenska trombosstudien uppfyllde på motsvarande sätt en individ definitionen för effektiv terapi om 75 procent av INR-värdena var > 2 [16]. Detta mål uppnådde ca 60 procent av patienterna. I grova drag är det således knappt två tredjedelar av INR-värdena som ligger

Tabell IV. Större blödningarnas lokalisation i observationsstudier, procentuell andel av samtliga större blödningar. Övriga blödningslokaler är: mjukdelar, urinvägar, öga, luftvägar, pleura, retroperitonealt m m.

Studie	Gastrointestinal	Intrakraniell	Övriga
Landefeld och Goldman [30]	37	17	46
Sjöberg och medarbetare [23]	41	22	37
Palareti och medarbetare [34]	30	17	53
White och medarbetare [33] ¹	66	9	25

¹ Enbart livshotande blödningar

Tabell V. Riskfaktorer för blödning vid AVK-behandling.

Studie	Ålder, år	INR
Sjöberg och medarbetare [23]	> 80 år	> 4,3
Landefeld och Goldman [30]	> 65 år	≥ 2 ²
Dahl och medarbetare [31]	i genomsnitt 68 år	≥ 3,3
Cannagieter och medarbetare [32]	> 70 år	> 5,0
Hylek och Singer [35]	≥ 80 år	> 4,0
Fihn och medarbetare [8]	≥ 80 år	fluktuationer i INR-nivån
Palareti och medarbetare [34]	≥ 70 år	≥ 4,5

¹ PK/PT < 10 procent

² Materialet delades upp i fyra delar: INR < 1,2; 1,2 ≤ INR < 1,5; 1,5 ≤ INR < 2 och INR ≥ 2

Tabell VI. Lägsta effektiva INR för undvikande av tromboembolism vid kronisk medicinering. Alla studier är randomiserade utom de två sista, som är observationsstudier.

Studie	Indikation	Lägsta effektiva INR
Sammanförda data [29]	primärprofylax vid förmaksflimmer, fem studier	≥ 1,5
EAFT [11]	sekundärprofylax vid förmaksflimmer	≥ 2,0
SPAF III [12]	primär- och sekundärprofylax vid förmaksflimmer	≥ 1,5
Cannagieter och medarbetare [32]	mekaniska klaffar	≥ 2,0
Hylek och medarbetare [36]	blandade	≥ 2,0

inom det terapeutiska intervallet då patienten kontrolleras på traditionellt vis.

Vid egenkontroll av AVK-terapi har betydligt större andel av INR-värdena legat rätt. I en randomiserad studie av patienter med nyinsatt AVK-terapi låg 93 procent av värdena inom det terapeutiska området i den grupp som kontrollerades på laboratoriet [3]. I två observationsstudier låg mellan 80 och 94 procent av INR-värdena inom det terapeutiska intervallet [2, 4]. Dessa studier har dock varit relativt små och desutom har medelåldern varit avsevärt lägre, drygt 50 år [2, 3], än den är på svenska AVK-mottagningar. Det återstår således att visa att lika goda resul-

tat kan erhållas med egenkontroll i vårt patientklientel.

KOSTNADSBERÄKNING

Vid sjukdom eller skada uppkommer kostnader för individen, familjen och samhället. I vid bemärkelse tas sjukvård och social service (direkta kostnader), förlorad arbetsinkomst och förlust av fritidsaktiviteter (indirekta kostnader) med i beräkningen. Psykiskt och fysiskt lidande i form av depression och smärta kan också värderas i termer av förlorade livs kvalitetsår [13, 14]. Effekten av såväl preventiv som kurativ behandling kan på motsvarande sätt mätas i minskat behov av sjukvård och social service, minskad förlust av inkomster och fritid

Tabell VII. Andel INR-värden som varit inom, över respektive under behandlingsmålet i randomiserade kontrollerade studier, angivet i procent.

Studie	INR-mål	Inom	Över	Under
EAFT [37]	2,5–3,9	56	9	35
SPAF III [12]	2,0–3,0	61	14	25

Tabell VIII. Livstidskostnaden för en slaganfallspatient.

Studie	Kostnadsslag	Per patient
Nederländerna, Bergman och medarbetare [39]	direkta	78 000 floriner (304 200 kronor)
Sverige, Persson och medarbetare [40]	direkta	561 000 kronor (kvinna 72 år) 283 000 kronor (man 72 år)
Sverige, Terént och medarbetare [38]	direkta och indirekta	440 000 kronor (180 000 kronor netto)
USA, Taylor och medarbetare [41]	direkta och indirekta, läkemedel	1 687 422 kronor (subaraknoidalblödning) 914 381 kronor (intracerebral blödning) 673 259 kronor (hjärninfarkt) 776 462 kronor (alla slags slaganfall)

Tabell IX. Antal allvarliga blödningar respektive tromboembolier som förväntas inträffa när patienten är över- respektive underbehandlad med AVK-preparat [32, 34, 37]. Beräknade antalet behandlingsår i Sverige: 33 750 respektive 45 000 [1].

Komplikation	Andel avvikelser, procent	Behandlingsår med avvikelse	Risk per år, procent	Antal fall
Blödning INR \geq 4–5	2–9	670–4 050	7–22	189–891
Tromboembolism INR $<$ 2–3	3–17	1 013–7 650	8–27	273–891

och minskat lidande. För att vara relevant skall en ekonomisk analys av behandling baseras på den totala samhällseffekten.

Livstidskostnaden för en slaganfallspatient har i Sverige beräknats vara 440 000 kronor [38]. I denna kostnad har direkta och indirekta kostnader inkluderats, men inte förlorade livskvalitetsår. Kostnaden varierar mellan 304 000 och 776 000 kronor i industriländerna (Tabell VIII). Kostnaden för en intracerebral blödning är 19 procent högre än genomsnittskostnaden för alla typer av slaganfall [39]. En hjärninfarkt kostar 88 procent av genomsnittet [39]. Nettokostnaden för ett nyinsjuknande i slaganfall har i Sverige beräknats till 180 000 kronor [38]. Kostnader som fanns redan före slaganfallsinsjuknandet till följd av andra sjukdomar har subtraherats för att få fram dessa slaganfallsspecifika kostnader [42]. Nettokostnaden är den mest relevanta siffran att utgå ifrån då kostnaden för bristande AVK-kontroll skall beräknas.

Kostnaden för en mag-tarmblödning har i USA beräknats ligga mellan 23 532 och 37 000 kronor, dvs ca 30 000 kronor [43, 44].

Kostnaden för övriga blödningar har hämtats från ett arbete om tromboem-

boliprofylax [45]. Den siffra som anges i detta arbete är 5 300 kronor.

Lindgren och medarbetare [45] beräknade att kostnaden för en låg djup ventrombos var 9 345 kronor. För en hög djup ventrombos och för en lungembolus var kostnaden 17 360 respektive 17 759 kronor. I beräkningarna nedan har 17 000 kronor angivits.

Antalet behandlingsår som INR legat för högt respektive för lågt har valts som utgångspunkt för beräkningarna. Denna tid är sannolikt möjlig att påver-

ka med patientnära kontroll och dessutom lätt att kvalitetssäkra. Antalet fall av blödning respektive tromboembolism under tiden som INR avvikit från behandlingsmålet har skattats med hjälp av de riskkoefficienter som förekommit i randomiserade kliniska försök och observationsstudier (Tabell IX). Enligt kalkylerna ligger det förväntade antalet fall av allvarlig blödning på grund av för högt INR mellan 189 och 891 per år och det förväntade antalet tromboembolier på grund av för lågt INR mellan 273 och 891. Totalt sett ligger således antalet allvarliga händelser på grund av bristande AVK-kontroll mellan 462 och 1 782 per år.

Kostnaden för blödningar orsakade av alltför intensiv AVK-behandling har beräknats utifrån inhemska data om typen av blödning och inhemska och utländska data om priser för gastrointestinala, intracerebrala och övriga blödningar (Tabell X). Kostnaden för blödningar ligger enligt dessa kalkyler någonstans mellan 11,6 och 54,7 miljoner kronor per år och kostnaden för tromboembolier mellan 22,6 och 73,9 miljoner (Tabell XI). Sammantaget blir kostnaden för blödningar och tromboemboliska recidiv 34,2 till 128,6 miljoner kronor per år. Åtminstone en del av kostnaden skulle kunna reduceras med bättre AVK-kontroll.

DISKUSSION

Ett försök har gjorts att uppskatta de ekonomiska kostnaderna av bristfällig AVK-behandling. Alla ekonomiska studier baserade på uppgifter från olika länder och skilda tidsperioder har sina självklara begränsningar. För det första är det inte givet att komplikationsfrekvensen i de refererade undersökningarna [32, 34, 37] motsvarar frekvensen i klinisk praxis i Sverige idag. Biverkningstalen kan vara både högre och lägre. Kvantiteten kan således vara felkattad. För det andra varierar uppgifterna

Tabell X. Kostnader för allvarliga blödningar orsakade av överbehandling med AVK-preparat. Andelen gastrointestinala, intracerebrala och övriga blödningar har hämtats från Sjöberg och medarbetare [23]. Antalet blödningar har hämtats från Tabell IX. Kostnaden för gastrointestinala blödningar har hämtats från Richter och medarbetare [43] och Jiranek och Kozarec [44], för »Övriga» från Lindgren och medarbetare [45] och för intracerebral blödning från Tabell VIII.

Typ av blödning	Andel, procent	Antal	à kronor	Summa miljoner kr
Gastrointestinal	41	0,41 189	30 000	2,3
Intracerebral	22	0,22 189	1,19 180 000	8,9
Övriga	37	0,37 189	5 300	0,4
Summa för 189 fall per år				11,6
Gastrointestinal	41	0,41 891	30 000	11,0
Intracerebral	22	0,22 891	1,19 180 000	42,0
Övriga	37	0,37 891	5 300	1,7
Summa för 891 fall per år				54,7

Tabell XI. Kostnader för tromboemboliskt recidiv orsakat av underbehandling med AVK-preparat. Indikationerna har hämtats från Sjöberg och medarbetare [23]. Antalet tromboembolier har hämtats från Tabell IX, kostnaden för DVT från Lindgren och medarbetare [45] och kostnader för hjärninfarkt från Tabell VIII.

Indikation	Andel, procent	Antal	å kronor	Summa, miljoner kr
DVT, lungemboli	31	0,31 273	17 000	1,4
Förmaksflimmer ¹	31	0,31 273	0,88 180 000	13,4
Mekaniska klaffar	18	0,18 273	0,88 180 000	7,8
TIA, hjärninfarkt	22	0,22 273	(ej visat värde)	0
Summa för 273 fall per år				22,6
DVT, lungemboli	31	0,31 891	17 000	4,7
Förmaksflimmer ¹	31	0,31 891	0,88 180 000	43,8
Mekaniska klaffar	18	0,18 891	0,88 180 000	25,4
TIA, hjärninfarkt	22	0,22 891	(ej visat värde)	0
Summa för 891 fall per år				73,9

¹ Inkluderar också hjärtaneurysm och karotisstenos

om kostnaderna för blödningar och tromboembolier. I vissa arbeten beräknas livstidskostnaden [13, 14, 38-41], i andra utrednings- och behandlingskostnaden [43-45]. Följden blir att även kvaliteten i beräkningarna kan ifrågasättas. Den exakta ekonomiska kostnaden för kan således inte säkerställas.

Vanligen betraktar vi endast allvarliga blödningar som uttryck för misslyckad AVK-behandling. Det här arbetet visar dock att kostnaden för de tromboemboliska recidiv som inträffar under perioder av otillräcklig antikoagulation sannolikt ligger högre än kostnaden för de blödningar som inträffar under perioder av alltför uttalad antikoagulation. I båda fallen är det kostnaden för cerebrala händelser som dominerar. Den stora utmaningen är således att minska antalet cerebrala komplikationer. Sannolikt är det lättare att komma åt problemet med cerebrala embolier än hjärnblödningarna med förbättrad AVK-kontroll. I det senare fallet är det sannolikt indikationen för AVK-terapi i synnerhet hos äldre som måste ses över. Efter införandet av skärpta indikationer sågs i ett svenskt material en signifikant nedgång av antalet intracerebrala blödningar trots att andelen PK/PT-värden inom det terapeutiska intervallet inte ökade [46].

Sedan produktutvecklingen av apparatur och teststickor för egenkontroll tagit fart, står vi på tröskeln till en ny era. Framtidens forsknings- och utvecklingsarbete får visa om egenkontroll av AVK-behandlingen kan reducera både den tid då patienten är underbehandlad och kostnaderna för komplikationer.

Referenser

11. European Atrial Fibrillation Trial Study Group. Secondary prevention in non-rheumatic atrial fibrillation after transient ischaemic attack or minor stroke. *Lancet* 1993; 342: 1255-62.

- Stroke prevention in atrial fibrillation investigators. Adjusted-dose warfarin versus low-intensity, fixed-dose warfarin plus aspirin for high-risk patients with atrial fibrillation: stroke prevention in atrial fibrillation III randomised clinical trial. *Lancet* 1996; 348: 633-8.
- Sjöberg KH, Ormestad A, Hägglund H, Petersson T. Komplikationer med antikoagulantia. Mängden dödliga blödningar talar för skärpta indikationer. *Läkartidningen* 1995; 92: 3006-10.
- Report of the sixty plus Reinfarction Study Research Group. A double-blind trial to assess long-term oral anticoagulant therapy in elderly patients after myocardial infarction. *Lancet* 1980; 2: 989-94.
- Landefeld S, Goldman L. Major bleeding in outpatients treated with warfarin: incidence and prediction by factors known at the start of outpatient therapy. *Am J Med* 1989; 87: 144-52.
- Dahl T, Abildgaard U, Sandset PM. Long-term anticoagulant therapy in cerebrovascular disease: does bleeding outweigh the benefit. *J Intern Med* 1995; 237: 323-9.
- Cannegieter SC, Rosendaal FR, Wintzen AR, van der Meer FJM, Vandenbroucke JP, Briet E. Optimal oral anticoagulant therapy in patients with mechanical heart valves. *N Engl J Med* 1995; 333: 11-7.
- White R, McKittrick T, Takahawa J, Callahan C, McDonell M, Fihn S. Management and prognosis of life-threatening bleeding during warfarin therapy. *Arch Intern Med* 1996; 156: 1197-1201.
- Palareti G, Leali N, Coccheri S, Poggi M, Manotti C, D'Angelo A et al. Bleeding complications of oral anticoagulant treatment: an inception-cohort, prospective collaborative study (ISCOAT). *Lancet* 1996; 348: 423-8.
- Hylek E, Singer D. Risk factors for intracranial hemorrhage in outpatients taking warfarin. *Ann Intern Med* 1994; 120: 897-902.
- Hylek E, Skates S, Sheehan M, Singer D. An analysis of the lowest effective intensity of prophylactic anticoagulation for patients with nonrheumatic atrial fibrillation. *N Engl J Med* 1996; 335: 540-6.
- European Atrial Fibrillation Trial Study Group. Optimal oral anticoagulant therapy in patients with nonrheumatic atrial fibrillation and recent cerebral ischemia. *N Engl J Med* 1995; 333: 5-10.
- Terént A, Marké LÅ, Asplund K, Norrving B, Jonsson E, Wester PO. Costs of stroke in Sweden. A national perspective. *Stroke* 1994; 25: 2363-9.

- Bergman L, van der Meulen J, Limburg M, Habbema D. Costs of medical care after first-ever stroke in the Netherlands. *Stroke* 1995; 26: 1830-6.
- Persson U, Silverberg R, Lindgren B, Norrving B, Jadbäck G, Johansson B et al. Direct costs of stroke for a Swedish population. *Int J Technol Assess Health Care* 1990; 6: 125-37.
- Taylor T, Davis P, Torner J, Holmes J, Meyer J, Jacobson M. Lifetime cost of stroke in the United States. *Stroke* 1996; 27: 1459-66.
- Richter JM, Wang TC, Fawaz K, Bynum TE, Fallon D, Shapleigh C. Practice patterns and costs of hospitalization for upper gastrointestinal hemorrhage. *J Clin Gastroenterol* 1991; 13: 268-73.
- Jiranek GC, Kozarek RA. A cost-effective approach to the patient with peptic ulcer bleeding. *Surg Clin North Am* 1996; 76: 83-103.
- Lindgren B, Bergqvist D, Jendteg S, Mätzsch T, Persson U. Ekonomiska konsekvenser av tromboemboliprofylax. *Läkartidningen* 1987; 84: 764-6.
- Sjöberg KH, Schnell R, Ormestad A, Bark LÅ, Calissendorff J. Uppföljande studie över komplikationer med antikoagulantia. Färre svåra blödningar efter skärpta rutiner. *Läkartidningen* 1997; 94: 2932-4.

En fullständig referenslista kan erhållas från författaren

Summary

Incorrectly titred anticoagulant therapy expensive; could self-monitoring by patients improve the situation?

Andreas Terént

Läkartidningen 1998; 95: 2233-8.

In Sweden, the use of anticoagulants has increased by 30 per cent during the 1990s, approximately 45,000 (5.3/1000) of the population being on continuous treatment in 1995. At present, the effect of anticoagulant treatment is monitored at hospitals and out-patient clinics, and by general practitioners. In very few cases is it monitored by patients themselves. In the article are presented the results of an analysis of published figures, performed to elicit the frequency of anticoagulant controls, that of serious haemorrhages occurring in conjunction with therapeutic anticoagulant levels above the recommended INR (international normalised ratio) ranges, and that of thrombo-embolic events occurring in conjunction with levels below the INR ranges, and the corresponding estimated costs of insufficient control. Mean overall exposure to increased risk of haemorrhage was approximately 2,300 patient-years (range, 670-4,050), and that to increased risk of recurrent thrombosis or embolism 4,300 patient-years (range, 1,013-7,650). The mean estimated cost of haemorrhagic complications was SEK 34 m (range, 11.6-54.7), and that of thrombo-embolic complications approximately SEK 49 m (range, 22.6-73.9) (1 GBP ≈ 13.5 SEK, 1 USD ≈ 7.4 SEK). Part of these costs could have been avoided by reducing the duration of insufficient control. Future research will show whether self-monitoring would achieve this.

Correspondence: Associate Professor Andreas Terént, Department of Medicine, Akademiska sjukhuset, S-751 85 Uppsala.