

Article original

## La clinique des anticoagulants : un concept incontournable

### The anticoagulation clinic: that can not be ignored

H. Boccalon

*Service de médecine vasculaire, CHU de Rangueil-Larrey, 1, avenue Jean-Poulhès-TSA 50032, 31059 Toulouse cedex 09, France*

Reçu le 16 septembre 2005 ; accepté le 25 octobre 2005

Disponible sur internet le 05 décembre 2005

#### Résumé

Les complications liées à la prise d'un médicament sont le plus fréquemment observées dans le cas du traitement par antivitamine K (AVK). Or 1 % de la population française est traitée par AVK. Malgré le renouvellement de recommandations officielles, ces complications ne diminuent pas. L'expérience des cliniques d'anticoagulant (CAC) d'autres pays démontre l'efficacité quant à la réduction des deux tiers des hémorragies et des récurrences thrombotiques. Le concept de CAC doit obligatoirement associer l'éducation thérapeutique du malade à l'aide au calcul de la posologie du traitement. Notre expérience a débuté en 1998. Nous proposons l'éducation thérapeutique d'abord lors d'une consultation individuelle puis en séance de groupe. Une évaluation multicentrique prospective des CAC vs le suivi conventionnel est en cours en France, ayant pour objectifs de tester l'efficacité clinique et la comparaison du coût d'une telle surveillance. De toute façon, des efforts importants sont à accomplir dans le cadre de la prise en charge des antithrombotiques actuels et à venir. Leur complexité d'indications, de surveillance, de tolérance doit renforcer la rigueur de la chaîne thérapeutique allant de la prescription à l'absorption du médicament avec la possibilité de recours aux CAC.

© 2005 Elsevier SAS. Tous droits réservés.

#### Abstract

Complications linked to drug absorption are most frequently observed in the case of treatment by vitamin K antagonist (VKA), whereas 1% of the French population is treated by VKA. Despite official recommendations renewal, these complications are not decreasing. The experience of anticoagulation clinics (AC) in other countries proves their efficiency in the reduction of two-thirds of haemorrhages and thrombotic recurrences. The concept of AC strictly obliged to associate therapeutic education to the patient and the calculation of the treatment dosage. Our experience started in 1998. We suggest a patient education at first during an individual consultation then during a group session. A multicentric prospective evaluation of AC vs. the conventional follow-up is on the way in France having as objectives to test the clinical efficiency and the comparison of the cost for such a supervision. In any case, important efforts have to be accomplished regarding the support of present and future antithrombotics. Their complexity of indications, supervision, and tolerance has to reinforce the rigour of therapeutic steps from the prescription to the absorption of the drug, with the possibility to appeal to the AC.

© 2005 Elsevier SAS. Tous droits réservés.

*Mots clés* : Antivitamine K ; Clinique des anticoagulants ; Éducation thérapeutique ; Hémorragie par AVK

*Keywords*: Vitamin K antagonist; Anticoagulation clinic; Patient education; VKA related bleeding

*Adresse e-mail* : [boccalon.h@chu-toulouse.fr](mailto:boccalon.h@chu-toulouse.fr) (H. Boccalon).

0003-3928/\$ - see front matter © 2005 Elsevier SAS. Tous droits réservés.

doi:10.1016/j.ancard.2005.10.003

## 1. Introduction

La iatrogénie des antivitamines K (AVK) est l'une des plus dangereuses. Les sujets âgés ont des indications aux AVK de plus en plus fréquentes. Des recommandations renouvelées sont émises dans ce domaine mais ne sont pas suivies des faits significatifs. Nous devons donc instituer un système beaucoup plus rigoureux tel qu'il existe dans bien d'autres pays. Pour l'instant, c'est la clinique des anticoagulants (CAC) qui illustre le mieux cette rigueur.

## 2. Les AVK en pratique

Il existe en France 600 000 malades traités par AVK. Selon les recommandations de l'Afssaps, [1] les indications doivent être :

- cardiopathies emboligènes : fibrillation auriculaire (0,4 % de la population), valvulopathies, prothèses valvulaires, infarctus compliqués ;
- infarctus du myocarde : prévention d'embolies, de récidives si intolérance à l'aspirine ;
- maladie thromboembolique veineuse (100 000/an en France) : prévention (chirurgie de hanche), traitement curatif pour thrombose veineuse et embolie pulmonaire, prévention des récidives ;
- prévention de thromboses sur cathéter.

Les indications actuellement limitées des nouveaux anti-thrombotiques justifient de poursuivre les réflexions concernant les bonnes pratiques d'utilisation des AVK.

## 3. Les risques liés au traitement AVK

Dans le domaine de la maladie thromboembolique veineuse, les événements cliniques qui balisent l'efficacité et la iatrogénie des AVK sont la récurrence thrombotique et l'hémorragie. La récurrence présente une incidence de 5 à 10 cas/100 malades chaque année. Les hémorragies majeures surviennent chez 1,2 à 7 cas/100 malades par an [2] pour des études de cohortes et chez 0,5 à 4,2 cas/100 malades par an [3] pour des populations sélectionnées. L'incidence des hémorragies mineures est de 2 à 24 cas/100 malades par an [3]. Ces complications hémorragiques sont à l'origine de 17 300 hospitalisations annuelles. Les AVK sont pourvoyeurs d'environ 20 % des hémorragies cérébrales hospitalisées dans les services de neurochirurgie en France. Elles sont également la cause de 4000 décès annuels en France, soit presque autant que la mortalité des accidents de la route. L'importante iatrogénie des AVK a représenté une préoccupation incessante pour l'Afssaps. Dans la rubrique des « Faits marquants en 2004–CNAM. Des soins de qualité pour tous », la CNAM cite parmi les quatre premières rubriques : « patients sous AVK : une prise en charge qui doit s'améliorer ». Selon un rapport de l'Afssaps, les AVK représentent (avec les AINS) la première cause d'iatrogénie grave en France.

Dans la majorité des cas d'iatrogénie d'un AVK, une erreur de son utilisation est retrouvée. Parmi 101 malades hospitalisés

pour hémorragie majeure (traitement en cours : AVK, HNF ou HBPM), 50 malades présentaient un surdosage en anticoagulant avec 26 % de mortalité à deux mois (plus important pour le groupe traité par AVK que par héparine) ; 51 malades n'avaient pas de surdosage et la mortalité observée était de 10 % ( $p = 0,3$ ). Donc le surdosage en AVK était prédicteur de mortalité, ainsi que de morbidité [4]. Les causes des surdosages en AVK sont à rechercher dans une erreur du traitement : prescription, transcription, dispensation, administration, surveillance. C'est la sécurisation de tout un circuit qu'il faut améliorer, notamment chez les malades à risque élevé d'hémorragie, de même que chez ceux à risque élevé de récurrence thrombotique. D'ailleurs, cette remarque reste valable quel que soit l'anti-thrombotique utilisé.

## 4. Qu'en est-il chez le sujet âgé ?

La population âgée à un risque plus élevé de thrombose et présenterait un risque hémorragique également plus élevé ; cela a pour conséquence une difficulté à l'utilisation des AVK chez le sujet âgé. Est-ce vraiment justifié ?

Une méta-analyse d'études effectuées chez des malades avec fibrillation auriculaire, âgés de plus de 75 ans, a consisté à comparer les résultats obtenus entre la posologie de Warfarine à faible dose et à dose ajustée [5]. Le résultat d'une faible dose est qu'il existe davantage de récurrences thrombotiques alors qu'il n'existe pas de réduction d'hémorragies. De nombreux débats persistent. Certains auteurs estiment que les craintes des médecins ne sont pas fondées lorsqu'il s'agit de prescrire un AVK à un malade âgé [6]. À l'opposé, d'autres estiment que les études publiées concernent des patients sélectionnés et que des études complémentaires sont nécessaires pour mieux définir le risque [7]. Un travail récent pourtant réalisé dans le cadre d'une CAC, rappelle la nécessité à traiter par AVK certains sujets âgés mais avec une prise de risque hémorragique [8]. L'incidence des hémorragies majeures augmente de 1,5 cas/100 malades par an, à un âge inférieur à 60 ans, jusqu'à 4,2 au-delà de 80 ans. Cette obligation thérapeutique à risque incite à découvrir des solutions de meilleure sécurité.

En fait, selon les recommandations de l'Afssaps et d'autres travaux [9], la prescription d'AVK est envisageable chez le sujet âgé en adaptant une posologie initiale réduite (de moitié par rapport à celle de la population adulte), d'adapter l'environnement pour réduire les chutes des sujets et surtout de s'assurer d'une surveillance rigoureuse telle que peut l'offrir une CAC [10].

## 5. Le concept de clinique des anticoagulants

Il consiste à sécuriser la prise d'un anticoagulant pendant la totalité de la chaîne thérapeutique. Il concerne tout autant le médecin (généraliste et spécialiste), tous les professionnels de santé et le malade.

Ce concept associe obligatoirement une éducation thérapeutique du malade et de son environnement à une aide à la détermination de la posologie. L'un des éléments, à l'exclusion de l'autre, doit être considéré comme étant hors du concept et hors des objectifs d'une CAC. L'un et l'autre de ces deux paramè-

tres doivent être acquis et réalisés de façon professionnelle pour prétendre répondre aux objectifs.

Une étude de 1992 [11] apporte la preuve que les événements cliniques apparaissant lors du suivi d'une MTEV, sont trois fois plus importants dans le cas d'un suivi effectué par des médecins non-expérimentés par rapport au suivi de médecins expérimentés : les récurrences thrombotiques sont de 17 vs 5 %, les hémorragies sont de 13 vs 4 %. Un autre travail qui considère la survenue des hémorragies majeures montre que le recours à une CAC, réduit ces hémorragies de 3,9 à 1,6 % et les récurrences de 11,8 à 3,3 % [12]. Lorsque l'on considère le critère d'efficacité biologique de l'AVK, la durée du maintien de l'INR dans la fourchette des valeurs souhaitées est améliorée par le recours à une CAC ; cette durée est exprimée en pourcentage par rapport à la durée du traitement [13] : 50 à 60 % en l'absence de CAC, supérieure à 70 % avec CAC en Hollande, 67 % avec CAC aux États-Unis. Notre expérience préliminaire est de 70 % avec CAC comparé à 54 % avant la CAC.

Les logiciels d'aide à la détermination de la posologie de l'AVK proposent également la date du prochain contrôle. En Europe où sont utilisés les logiciels d'origine anglaise : DAWM A.C. [13], ou d'origine italienne : Parma [14]. L'utilisation d'un logiciel d'aide à la prescription d'AVK doit être toujours assortie de l'éducation thérapeutique du malade.

Ces constats ont déclenché l'apparition de CAC. Quelle est la pratique actuelle ? Aux Pays-Bas, ces cliniques apparaissent en 1949 et prennent en charge actuellement 90 % des malades avec AVK ; les infirmières prélèvent les échantillons sanguins et ajustent la posologie. Ce système est utilisé en Angleterre. En Italie, depuis 1999, il existe 255 CAC, chacune prenant en charge le malade en totalité. Ces cliniques sont présentes en Amérique du Nord, Espagne, Allemagne.

## 6. État des lieux en France

Nous avons débuté l'activité d'une CAC au CHU de Toulouse en 1998. Le service de médecine vasculaire en collaboration avec le laboratoire d'hématologie biologique a obtenu les moyens nécessaires dans le cadre d'un appel d'offre « Activités Médicales Nouvelles » du CHU de Toulouse. Afin d'atteindre les objectifs de réduction des événements cliniques lors d'un traitement par AVK, nous avons mis en place deux outils : l'éducation thérapeutique des malades et l'utilisation d'un logiciel (DAWN A.C.) pour l'aide à l'adaptation de la posologie de l'AVK. Le respect de l'organisation du système de soins, de la déontologie médicale, l'accentuation de la responsabilisation des malades conduisent à un mode de fonctionnement spécifique et différent de celui des autres pays. La Fig. 1 schématise le fonctionnement actuel. Lors de la décision du traitement par AVK, la proposition de suivi par la CAC est faite au médecin traitant et au malade. Ce choix est assorti de deux propositions. L'éducation thérapeutique est débutée en entretien individuel puis en séance de groupe. L'adaptation de posologie AVK respecte le suivi habituel, pour ce qui concerne le prélèvement au laboratoire choisi par le malade et la recommandation thérapeutique par le médecin traitant ; c'est le circuit qui va être modifié : le résultat de l'INR est faxé par le laboratoire à la

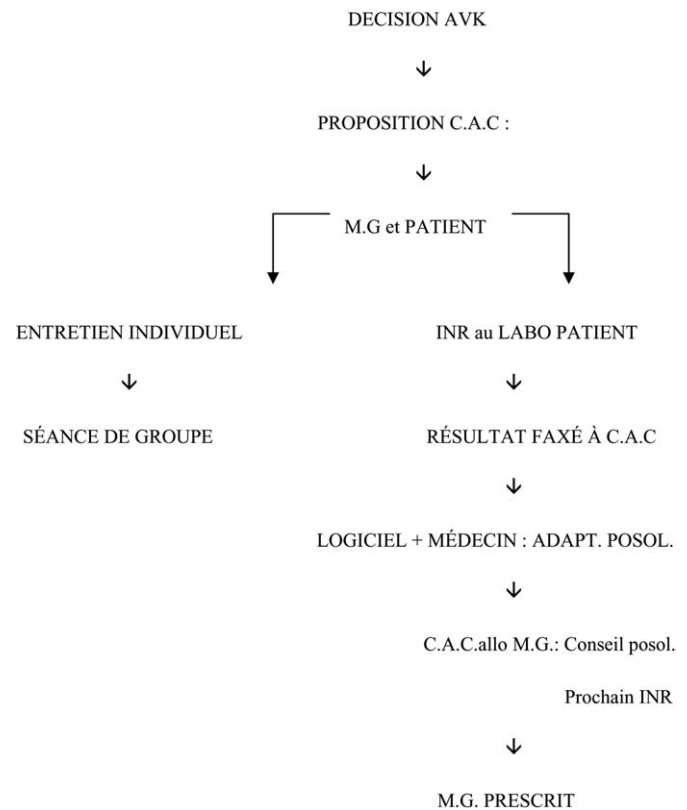


Fig. 1. Logistique de la clinique des anticoagulants au CHU de Toulouse.

CAC ; celle-ci à l'aide du logiciel et d'un médecin adapte si besoin la posologie ; la CAC contacte le médecin traitant pour lui proposer cette posologie ; le médecin contacte son malade pour la prescription qu'il pense être la mieux ajustée. De ce fait, le malade conserve ses repères médicaux habituels d'une part et devrait mieux connaître l'utilisation de son médicament d'autre part.

Le point fondamental, et trop souvent minoré, est l'éducation thérapeutique. Une consultation médicale de routine ne suffit pas ; malheureusement, un logiciel d'adaptation de posologie ne suffit pas également.

Les objectifs de l'éducation thérapeutique des malades traités par AVK sont en priorité de réduire les accidents hémorragiques et les récurrences thrombotiques. Les malades sont formés à la gestion de leur traitement grâce à une approche globale centrée sur l'individu. La finalité est de rendre le malade acteur grâce au partage des connaissances et des compétences avec les soignants. Il doit parvenir à intégrer la maladie et son traitement dans sa vie et à obtenir une qualité de vie acceptable pour lui.

Deux modes de prise en charge sont réalisés successivement :

- l'entretien individuel d'éducation a lieu entre le malade et une infirmière (parfois binôme médecin–infirmière). Il a un fil conducteur d'écoute et d'information pour une durée de 45 minutes. Le but en est la connaissance du malade dans sa globalité, dans un climat de confiance afin de faire émerger les problèmes de santé, les interrogations du malade, ses

attentes. Cinq dimensions sont abordées : cognitive (connaissance de la maladie, du traitement), biologique (pathologie, antécédents), socioprofessionnelle (profession, loisirs), psychoaffective (stade d'acceptation de la maladie), projective (projets source de motivation). Ces informations sont consignées dans un dossier, un diagnostic éducatif est établi ; des objectifs thérapeutiques sont fixés avec établissement d'un contrat de soins avec le malade. Ensuite sont abordés, le rapport du malade avec le médicament, la conduite à tenir dans certaines situations. La visualisation des comprimés, de leur emballage, les calculs de posologie sont discutés. Enfin, un livret d'information, une carte et un carnet de surveillance AVK sont remis et analysés. Le malade est ainsi connu au plan de sa situation vis-à-vis de son traitement, des points faibles qui font l'objet d'objectifs thérapeutiques fixés en commun ;

- la séance éducative de groupe peut associer cinq à sept malades, ceux-ci pouvant être accompagnés. Elle a pour objectif de faire un nouveau point quant à la prise en charge du traitement AVK pour favoriser la dynamique du groupe. Elle se déroule dans le cadre d'une hospitalisation de jour selon le programme suivant : accueil et prélèvement sanguin (si nécessaire), présentation des intervenants et de tous les participants en ménageant un espace d'expression pour les malades, présentation médicale des pathologies justifiant le traitement anticoagulant ainsi que du traitement AVK (interactivité, situations vécues), discussion quant à la gestion du traitement en routine, présentation de projets individuels dans le cadre du thème « Ma vie avec le traitement anticoagulant » et comment améliorer telle situation précise et concrète, atelier de gestion du traitement (adaptation de posologie, présentation des comprimés et réalisation concrète d'une nouvelle posologie), synthèse des discussions.

Le médecin traitant est informé du projet de séance de groupe concernant son malade.

L'activité de prise en charge des malades traités par AVK dans le cadre d'une éducation thérapeutique a progressivement évolué depuis 1998 (Fig. 2).

La pathologie est représentée pour moitié par la maladie thromboembolique veineuse (malade pris en charge dans le service de médecine vasculaire) et de plus en plus par la fibrillation auriculaire, et les prothèses valvulaires.

Les moyens sont représentés par un local situé en médecine vasculaire, dans lequel se situe un micro-ordinateur avec logiciel DAWN (gérant les posologies de warfarine et de fluindione), un équipement secrétariat (fax, téléphone, mail). L'équipe est composée d'une infirmière temps plein formée en éducation thérapeutique, une secrétaire à 50 %, un médecin senior à 50 %, un interne en pharmacie ou biologique. De la même façon, un contact téléphonique est possible 24 h/24 h grâce au service d'astreinte SOS phlébites.

## 7. Les cliniques d'anticoagulants sont elles nécessaires ?

Une évaluation doit être envisagée pour répondre à cette question. La justification concernant les objectifs médicaux

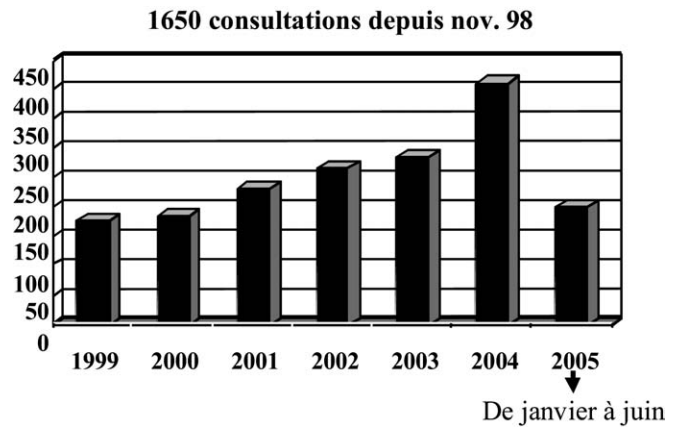


Fig. 2. Évolution de l'activité d'éducation thérapeutique à la CAC du CHU de Toulouse.

est indiscutable de par la réduction de 50 à 60 % des événements cliniques déclarés pour un traitement AVK. La justification médicoéconomique a été démontrée aux États-Unis [12] ; au Texas, le calcul des économies réalisées grâce aux CAC est estimé à 1600 dollars/malade par an (réduction des hospitalisations liées aux hémorragies ou aux récives thrombotiques) ; ce travail émet l'hypothèse que l'absence de CAC aux États-Unis exposerait les quatre millions de malades traités par AVK à davantage de complications, et serait donc à l'origine de 6400 millions de dollars de dépenses supplémentaires. En France, bien que très approximatif, et pas nécessairement transposable, ce calcul aboutit à l'hypothèse d'une économie d'un million d'euros/an dans le cas d'une surveillance par CAC des 600 000 malades traités par AVK.

Tous ces arguments sont valables pour des pratiques utilisées hors de la France et hors de notre système de santé. Nous avons le devoir d'évaluer l'utilité des CAC en France et leur coût comparatif par rapport à la pratique conventionnelle. Pour cela, un programme hospitalier de Recherche clinique nationale multicentrique est en cours, coordonné par le CHU de Toulouse (associé au réseau de médecine vasculaire de Midi-Pyrénées VAMIP) avec les CHU de Saint-Étienne, Strasbourg, Brest, Lille, Limoges et le centre hospitalier de Dôle. L'objectif principal est de comparer le nombre d'accidents hémorragiques et de récives thrombotiques, selon que le malade est traité de façon conventionnelle ou selon la prise en charge CAC, l'attribution à un groupe étant l'objet d'une randomisation. L'objectif secondaire est la comparaison médicoéconomique entre les deux modes de prise en charge. Le nombre de malades nécessaires est de 1200 malades par année. Les résultats seront disponibles en 2006.

## 8. Quelles réflexions doivent être abordées ?

Dans la mesure où l'utilité d'une CAC serait démontrée de par le projet de recherche signalé, quelles suggestions pouvons-nous formuler ?

Une Fédération nationale des CAC devra être formalisée pour convenir par exemple du protocoles ; des actions devront être appliquées avec davantage de conviction (exemple de la

non-utilité et du danger de l'arrêt d'un AVK avant certaines chirurgies ou soins dentaires) [15]. L'objectif de ce réseau devra dépasser le seul traitement AVK, car les antithrombotiques vont évoluer et leurs indications spécifiques, leur possible non-surveillance, l'absence d'antidote devront être gérées. Des centres de recours seront certainement utiles.

Le malade traité par AVK prend conscience de l'iatrogénie de son médicament tout autant que de sa nécessité. L'éducation thérapeutique réduit les événements cliniques car le malade maîtrise mieux son comportement dans cette difficulté thérapeutique. Ce malade évolue vers une prise en charge directe de son traitement, ce qui peut aboutir à écarter certains professionnels de santé. Nous ne sommes pas préparés à cela, mais d'autres pays ont acquis une expérience à observer de près. L'expérience d'un contact téléphonique direct du patient avec la CAC, afin de communiquer le résultat de l'INR et de recueillir l'éventuelle modification de posologie, a abouti à des résultats aussi performants que ceux d'une prise en charge conventionnelle mais à un coût moindre [16].

L'autosurveillance de l'INR par le malade grâce à une ponction digitale n'est pas autorisée en France. L'expérience acquise dans d'autres pays est positive, dans la mesure où elle est associée à l'éducation thérapeutique du malade, tout comme cela est effectué pour l'insulinothérapie [17]. Ces appareillages sont disponibles dans différents pays d'Europe, aux États-Unis, en Australie, mais non en France [18]. Ils doivent être réservés aux malades motivés et capables de réaliser une autosurveillance ; la limite est également représentée par le non-remboursement (cas de la Suède et du Canada).

La population de malades qui doit faire l'objet d'une surveillance accrue est certainement celle qui est considérée comme étant à haut risque de récurrence thrombotique ou à haut risque hémorragique. Ces groupes devraient être systématiquement orientés vers une prise en charge spécifique sur le mode CAC. D'ailleurs, dans la mesure où l'efficacité clinique serait démontrée, dans un contexte où l'iatrogénie est très élevée, nous pouvons nous interroger quant aux conséquences d'un suivi de malade sous AVK hors clinique et d'anticoagulants.

## 9. Conclusions

La mauvaise utilisation d'un AVK conduit à un drame iatrogénique à l'origine d'une mortalité annuelle comparable à celle des accidentés de la route. Toutes les recommandations émises jusqu'à présent n'ont pas réussi à modifier la bonne pratique clinique. La spécificité d'une prise en charge des malades traités par AVK dans le cadre d'une CAC est médicalement utile et économiquement justifiée dans les pays qui l'utilisent. Le concept de CAC doit obligatoirement associer l'éducation thérapeutique du malade et l'aide à l'adaptation de posologie de l'AVK. La France débute cette expérience et se doit d'évaluer son action. Cependant, une telle prise en charge aboutit à modifier les comportements des malades, les

habitudes des professionnels de santé ; la déontologie doit être respectée.

L'évolution de la prise en charge des traitements antithrombotiques, actuels et futurs, devra prendre en compte la complexité et la dangerosité de ces traitements. De la structure clinique des anticoagulants, nous évoluerons vers le centre expert des antithrombotiques.

## Références

- [1] Afssaps. Bon usage des AVK : consensus professionnel et études cliniques. Fiche de transparence et texte utilisé pour la rédaction des AMM. 22.01.2003.
- [2] Schulman S. Oral anticoagulation. In: Bentler E, Lichtman MA, Collen BS, Kipps TJ, Seligsohn U, editors. *Williams Hematology*. New York: Mac Graw-Hill; 2001. p. 1777–92 (6th ed.).
- [3] Levine MN, Raskob G, Landefeld S, Kearon C. Hemorrhagic complications of anticoagulant treatment. *Chest* 2001;119(suppl):108S–121S.
- [4] Koo S, Kucher N, Nguyen PL, Fanikos J, Marks P, Goldhaber SZ. The effect of excessive anticoagulation on mortality and morbidity in hospitalised patients with anticoagulant-related major haemorrhage. *Arch Intern Med* 2004;164:1557–60.
- [5] Perret-Guillaume C, Wahl DG. Low-dose Warfarin in atrial fibrillation leads to more thromboembolic events without reducing major bleeding when compared to adjusted-dose. A meta-analysis. *Thromb Haemost* 2004;91:394–402.
- [6] Man-Son-Hing M, Laupacis A. Anticoagulant-related bleeding in older persons with atrial fibrillation: physician's fears often unfounded. *Arch Intern Med* 2003;163:1580–6.
- [7] Pechlaner C. Anticoagulant-related bleeding risk in older persons: unfounded fears? *Arch Intern Med* 2004;164:106–7.
- [8] Torn M, Bollen W, Van Der Meer F, Van Der Wall E, Rosendaal F. Risks of anticoagulant therapy with increasing age. *Arch Intern Med* 2005;165:1527–32.
- [9] Mahe I. Principes d'utilisation du traitement anticoagulant chez le sujet âgé en médecine. *STV* 2004;16:339–45.
- [10] Afssaps. Mise au point sur le bon usage. Prévenir la iatrogénie médicamenteuse chez le sujet âgé. Annexe 2. *Quotidien du médecin* 20.07.2005.
- [11] Landefeld CS, Anderson PA. Guideline-based consultation to prevent anticoagulant-related bleeding. A randomised, controlled trial in a teaching hospital. *Ann Intern Med* 1992;116:829–37.
- [12] Chiquette E, Amato MG, Bussey HI. Comparison of an anticoagulation clinic with usual medical care. *Arch Intern Med* 1998;158:1641–7.
- [13] Poller L, Shiach CR, Mc Callum P. Multicenter randomised study of computerised anticoagulant dosage. *Lancet* 1998;352:1505–9.
- [14] Palaretti G, Leali N, Coccheri S, Poggi M, Manotti C, D'Angelo A, et al. Bleeding complications of oral anticoagulant treatment (ISCOAT). *Lancet* 1996;348:423–8.
- [15] Prescrire Rédaction. « Antivitamine K et extraction dentaire » Peu de risques avec un INR inférieur à 4. *REV. Prescrire* 2004;24(253):615–8.
- [16] Goldberg Y, Meytes D, Shabtai E, Shimron O, Shainberg B, Seligsohn U, et al. Monitoring oral anticoagulant therapy by telephone communications. *Blood Coagul Fibrinol* 2005;16:227–30.
- [17] Gadisseur APA, Breukink-Engbers WGM, Van Der Meer FJM, Van Der Besselaar AMH, Sturk A, Rosendaal FR. Comparison of the quality of oral anticoagulant therapy through patient self-management and management by specialized anticoagulation clinics in the Netherlands. *Arch Intern Med* 2003;163:2639–46.
- [18] Nutescu EA. Point of care monitors for oral anticoagulant therapy. *Semin Thromb Hemost* 2004;30:697–702.