

외래 항응고 치료 환자에서 자가 프로트롬빈 시간 측정기 CoaguChek XS와 중앙 검사실 기기와의 비교 평가

동아대학교 의과대학 내과학교실,¹ 진단검사의학교실²

김자원¹ · 김무현¹ · 김경호¹ · 한 진¹ · 백정환¹ · 어룡호¹
박태호¹ · 차광수¹ · 김영대¹ · 김경은² · 한진영²

Comparison between the Portable Prothrombin Time Self Monitor CoaguChek XS and a Standard Laboratory Method, Sysmex CA-1500 for Monitoring Anticoagulant Therapy of Outpatients

Ja Won Kim, MD¹, Moo Hyun Kim, MD¹, Kyung Ho Kim, MD¹, Jin Han, MD¹,
Jeung Hoan Paik, MD¹, Long Hao Yu, MD¹, Tae Ho Park, MD¹, Kwang Soo Cha, MD¹,
Young Dae Kim, MD¹, Kyung Eun Kim, MD² and Jin Yeong Han, MD²

¹Department of Internal Medicine and ²Laboratory Medicine, College of Medicine, Dong-A University, Busan, Korea

ABSTRACT

Background and Objectives : Patients on oral anticoagulation therapy (OAT) require regular monitoring of the prothrombin time (PT) and dosage adjustment to prevent thromboembolic diseases without the risk of hemorrhage. Portable self PT monitors have been recently developed because the standard PT measurements are complicated and take considerable time. This study compared the International normalized ratio (INR) results that were obtained with using the CoaguChek XS device (Roche Diagnostic, Mannheim, Germany) with those obtained using a standard laboratory method Sysmex CA-1500 (Sysmex Corporation, Kobe, Japan) in the patients on OAT and also a healthy control group. **Subjects and Methods :** 100 outpatients on OAT and 20 healthy controls were enrolled on a volunteer basis after providing informed consent at the Dong-A University Hospital. The outpatients and the healthy control group provided us the INR measurements with using both the CoaguChek XS and the Sysmex CA-1500. **Results :** The coefficients of variation for CoaguChek XS and Sysmex CA-1500 were less than 10%. The PT (INR) results of CoaguChek XS and Sysmex CA-1500 were 2.0 ± 0.7 and 2.2 ± 0.7 , respectively ($p < 0.001$). There was a good correlation between CoaguChek XS and Sysmex CA-1500 ($r = 0.974$, $p < 0.001$). On the regression analysis, the slope of the regression line was 0.9197 and the y-intercept was 0.0058. On the Bland-Altman analysis, the INR mean difference (bias) between the two methods (CoaguChek XS INR-Sysmex CA-1500 INR) was -0.2 and the limit of agreement was $+0.168 \sim -0.568$. **Conclusion :** The measurement with using CoaguChek XS has high repeatability, rapid availability and good accuracy that are comparable to the standard laboratory method. Therefore, CoaguChek XS can be a valuable tool for the self-monitoring of patients on OAT. (Korean Circulation J 2007;37:216-220)

KEY WORDS : Prothrombin time ; Anticoagulants ; Monitor.

논문접수일 : 2006년 12월 5일

수정논문접수일 : 2007년 2월 23일

심사완료일 : 2007년 4월 16일

교신저자 : 김무현, 602-715 부산광역시 서구 동대신동 3가 1번지 동아대학교 의과대학 내과학교실

전화 : (051) 240-2976 · 전송 : (051) 242-1449 · E-mail : kimmh@dau.ac.kr

서 론

항응고제는 혈전색전성 질환의 치료 및 예방에 사용되는 약물로 심부정맥혈전증, 심방세동, 판막질환, 심근경색, 뇌경색, 폐동맥 색전증 환자 등에서 사용된다.

와파린은 비타민 K 길항제로서, 간에서 비타민 K 의존성 혈액 응고 인자인 제 II(프로트롬빈), VII, IX, X의 합성을 억제한다. 이로 인해 응고 인자가 감소하게 되면 혈액 응고제의 외인성과 내인성 그리고 공통 경로 모두 지연되므로, 프로트롬빈 시간(prothrombin time: PT)이 연장된다.

와파린은 적정 치료 범위(therapeutic range)가 좁은 약물이므로, 적게 투여하면 혈전색전성 질환에 대한 예방 효과가 감소하고, 과도하게 투여하면 출혈성 합병증이 증가되므로 적정 수준의 PT(INR)을 유지하기 위해 주기적으로 혈액 검사를 시행해야 한다.^{1,2)}

각 질병의 유병률 증가와 적응증 확대로 항응고제 사용량은 매년 증가하고 있다.³⁾ 일례로 심방세동은 전세계 노인 인구의 증가에 따른 유병률이 증가하고 있으며, 항응고요법의 유용성이 밝혀져 노인 환자에서의 적응증이 확대되고 있다. 적절한 와파린 사용은 약 60~68% 정도의 뇌졸중 예방 효과를 보여, 아스피린 사용시 20%에 비해 예방 효과가 높다.⁴⁻⁶⁾

그러나 PT를 측정하기 위한 기존의 검사법은 검사 시간도 길고, 절차도 복잡하다. 이를 보완해 줄 간편한 자가 PT 측정기가 개발되었으나, 임상에 적용시 필요한 기기의 정확성과 정밀성에 대한 국내 보고가 없는 실정이다.

저자들은 항응고치료 중인 환자와 정상인을 대상으로 자가 PT 측정기 CoaguChek XS(Roche Diagnostic, Mannheim, Germany)와 기존 중앙검사실기기로 측정한 PT값을 비교 분석하여 CoaguChek XS가 실제로 임상에서 적용 가능한지를 조사하였다.

대상 및 방법

대 상

2006년 7월 동아대학교병원 순환기내과 외래에 내원한 환자 중 와파린 치료를 받고 있는 환자 100명(남 : 여=33 : 67, 평균연령: 60.6세)와 정상 대조군 20명(남 : 여=6 : 14, 평균연령: 41.6세)을 대상으로 하였다. 환자군이 항응고치료를 시작한 원인 질환은 심방세동, 판막질환, 급성 심근경색, 심부정맥 혈전증, 폐동맥 색전증 순이었다(Table 1).

방 법

환자 100명과 정상 대조군 20명에서 정맥혈을 채취하고 원심분리하여 혈청분획을 중앙검사실기인 Sysmex CA-1500(Sysmex Corporation, Kobe, Japan)에 넣어 PT를 측정하였고, 동시에 채혈침으로 모세혈(capillary blood)을 채취하여 자가 PT 측정기인 CoaguChek XS로 PT를 측정하였다.

Table 1. Clinical characteristics of patients (n = 100)

Patients (n = 100)	
Sex (male)	33
Age (yrs)	60.0 ± 10.8
Duration of warfarin use (yrs)	3.9 ± 0.1
Indication for oral anticoagulation:	
Atrial fibrillation	72
Valvular heart disease	12
Myocardial infarction	8
Deep vein thrombosis	4
Pulmonary thromboembolism	4

정상인 1명과 고지혈증 환자 1명에게는 변이계수를 측정하기 위해 이러한 과정을 30분 이상의 간격을 두고, 10회 반복 검사하였다. CoaguChek XS는 기존 PT검사와 달리 전혈을 사용하므로 혈액의 혼탁도가 높은 고지혈증 환자에서의 변이계수를 정상인과 비교하여 보았다. 항응고제 복용환자에서는 변이계수를 측정하기 위해 동일 날짜에 10회 반복검사가 필요하므로 외래 환자를 대상으로는 동의와 협조를 얻기 힘들어 본 연구에서는 실시하지 못하였다.

자가 PT 측정기인 CoaguChek XS를 이용한 PT 측정

실험대상에서 미세혈침자로 모세혈 한 방울을 채취하여 일회용 플라스틱 카트리지(disposable plastic cartridge)에 넣으면 내부의 트롬보플라스틴(thromboplastin)과 반응하여 혈액의 산화철(iron oxide)이 움직인다. 이후 혈액 응고가 일어나면 산화철의 움직임이 사라지게 되는데 이것을 광도계(photometer)가 반사율(reflectance) 감소로 감지하여 이때의 시간을 PT(INR)으로 표시한다.

Sysmex CA-1500(Sysmex Corporation, Kobe, Japan)를 이용한 PT 측정

실험대상에게서 정맥혈 3 mL를 채취한 후, 3.2% 구연산 나트륨이 든 튜브(sodium citrate tube)에 넣어, 3,000 rpm로 15분간 원심분리한다. 그중 혈청 부분만을 분리하여 기계에 넣으면, Thromborel S(ISI of 1.11, Behring, Marburg, Germany)와 반응하여 응고되는데, 이때를 산란도 감소를 통해 감지할 수 있다. 이러한 혈액이 응고하는데 걸리는 시간을 International Normalized Ratio(INR)로 표준화하여 보여준다.

통계 분석

통계 분석은 SPSS version 12.00(SPSS Inc., Chicago, IL, USA) 프로그램을 사용하여 분석하였으며 모든 결과는 평균값 ± 표준편차로 표시하였다. 각 기기의 정밀도를 보기 위하여 변이계수(coefficient of variation: CV)를 이용하였다. 기기 결과값사이의 연관성을 보기 위해 회귀분석을 이용하였다. 기기 결과값사이의 일치도를 보기 위해 Bland-Altman⁷⁾

분석을 이용하였다. 두 검사 INR결과치의 평균을 구간에 따라 층화하여 두 검사값의 차이의 평균과 차가 0.5 PT(INR) 이내인 비율을 구하였다.

결 과

CoaguChek XS의 정밀도 평가

CoaguChek XS의 정밀도를 평가하기 위해 CoaguChek XS와 Sysmex CA-1500로 정상인 1명과 고지혈증 환자 1명을 대상으로 변이계수를 측정하였다. CoaguChek XS의 변이계수는 정상인에서 0.0%였고, 고지혈증 환자에서는 6.1%였다. Sysmex CA-1500의 변이계수는 정상인에서는 2.2%였고, 고지혈증 환자에서는 0.9%였다. 두 검사 방법 모두에서 정상인과 고지혈증 환자 모두 변이계수가 10% 미만으로 나타나 높은 반복성(repeatability)을 보였다.

CoaguChek XS과 기존 검사방법인 Sysmex CA-1500과의 비교

CoaguChek XS과 기존 검사방법인 Sysmex CA-1500을 비교하기 위해 항응고제를 복용 중인 환자 100명을 대상으로 평균±표준편차, 회귀분석과 Bland Altman 분석을 시행하였다.

100명의 환자에서 CoaguChek XS의 PT(INR)은 2.0 ± 0.7 이었고, Sysmex CA-1500의 PT(INR)은 2.2 ± 0.7 로 나타나 CoaguChek XS가 Sysmex CA-1500보다 낮게 측정되었고, 통계적으로도 유의한 차이를 보였다($p < 0.001$). 정상 대조군 20명에서는 CoaguChek XS의 PT(INR)은 1.0 ± 0.2 이었고, Sysmex CA-1500의 PT(INR)은 1.1 ± 0.3 로 나타나 CoaguChek XS가 Sysmex CA-1500보다 낮게 측정되었으나, 통계적으로 유의한 차이는 없었다($p = 0.05$).

CoaguChek XS의 PT(INR)은 Sysmex CA-1500의 PT(INR)과 유의한 상관관계를 보였다($r = 0.974$, $p < 0.001$). Sysmex CA-1500 INR(x)과 CoaguChek XS INR(y)에 대한 회귀분석 결과 기울기는 0.9197, y절편은 0.0058이었다(Fig. 1).

Bland-Altman 분석에 따라 CoaguChek XS PT(INR)과 Sysmex CA-1500 PT(INR) 측정치의 차이의 평균(mean bias)은 -0.20였다. Bland-Altman 분석에서 차이의 평균 분포를 보기 위해 일치의 한계범위(limits of agreement)를 계산하는데, 평균±표준편차의 2배(mean bias±2SD)로 표현한다. CoaguChek XS PT(INR)과 Sysmex CA-1500 PT(INR)의 일치의 한계범위(limits of agreement)는 +0.168~-0.568였고, 전체 환자의 95.8%가 포함되었다(Fig. 2). 또한 두 검사법간의 INR값의 차이가 0.5 미만인 경우가 96.6%였고, 0.5에서 1.0 사이인 경우가 3.4%로 대부분 차이가 0.5 INR 미만이었다.

CoaguChek XS로 측정한 PT(INR) 값에 따라 2보다 작은 경우, 2와 3사이인 경우, 3보다 큰 경우의 세 그룹으로 층화

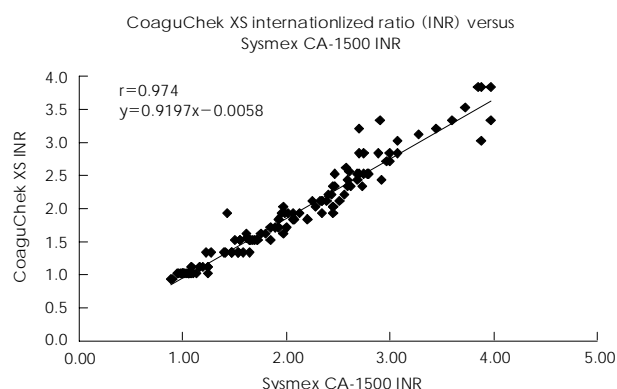


Fig. 1. Comparison between CoaguChek XS and Sysmex CA-1500. Regression analysis: $y = 0.9197x - 0.0058$.

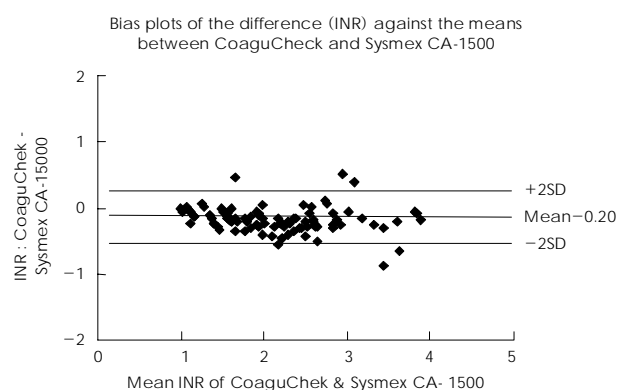


Fig. 2. Bland-Altman analysis of comparison between CoaguChek XS and Sysmex CA-1500. The INR mean difference (bias) between the two methods (CoaguChek XS INR-Sysmex CA-1500 INR) was -0.2 and the limit of agreement was +0.168~-0.568 PT (INR). INR: international normalized ratio.

Table 2. Comparison of INR categories for CoaguChek XS and Sysmex CA-1500 among patients and healthy controls

Sysmex CA-1500	CoaguChek XS system			Total
	PT (INR) <2	PT (INR) 2-3	PT (INR) >3	
PT (INR) <2	62 (98.4%)	1 (1.6%)		10 (100%)
PT (INR) 2-3	10 (21.7%)	34 (73.9%)	2 (4.3%)	46 (100%)
PT (INR) >3		3 (27.3%)	8 (72.7%)	11 (100%)

PT: prothrombin time, INR: international normalized ratio

했을 때, Sysmex CA-1500으로 측정하였을 때도 결과가 같은 범위에 있는 비율은 각각 98.4%, 73.9%, 72.7%였다. 즉, INR이 커질수록 동일한 범위의 결과가 나오지 않았음을 알 수 있다(Table 2).

또한 두 검사결과치의 평균(mean, $(\text{INR}(\text{Coagu}) + \text{INR}(\text{Sys}))/2$)을 2보다 작은 경우, 2와 3사이인 경우, 3보다 큰 경우로 나누었을 때 두 검사결과 차이는 각각 -0.10 INR, -0.23 INR, -0.42 INR였다. 또한 검사결과 차이가 0.5 미만인 비율은 각각 100%, 95.0%, 81.8%로 평균값이 커짐에 따라 그 비율이 감소하였다. 그러므로 PT(INR)값이 클 때는 두 검사간의 결과 차이가 크게 난다는 것을 보여준다.

고 찰

경구 항응고제는 심부정맥혈전증, 심방세동, 판막질환, 심근경색, 뇌경색, 폐색전증에서 사용된다. 출혈 위험없이 혈전색전성 질환을 예방하기 위해서는 항응고제의 적정 치료 범위를 맞추기 위한 용량 조절이 필요하다.⁴⁾ 이를 위해서 PT를 측정하는데, 기존의 중앙검사실 PT 측정법은 검사자가 채혈하여 나온 결과에 따라 순환기 내과나 흉부외과 전문의가 용량을 조절하여 처방을 한다.

그러나, 1980년대에 모세혈을 이용하는 자가 PT 측정기가 개발되어 환자가 스스로 PT를 측정할 수 있게 되었다. 이것이 가능하다면 자가 PT 측정기는 진료기관을 방문하고 검사하는데 소요되는 시간과 불편함을 해결해 줄 수 있다. 따라서, 직장생활로 일과중 검사 및 진료를 받기 힘든 직장인, 의료기관과의 접근성이 떨어지는 환자, 거동이 불편하여 진료기관을 방문할 수 없는 환자(bed ridden patient), 혈관 상태가 좋지 않아 채혈이 힘든 환자, 채혈시의 통증에 대한 두려움이 있는 환자에서 순응도를 증가시키고 항응고제의 용량을 적절히 조절할 수 있다.⁸⁾

저자들은 자가 PT 측정기인 CoaguChek XS가 임상 적용 가능한 지를 보기 위해 정밀도를 보았고, 기존 검사법인 Sysmex CA-1500과 비교하기 위해 회귀분석과 Bland-Altman 분석을 이용하였다.

CoaguChek XS의 변이계수는 정상인에서 0.0%, 고지혈증 환자에서 6.1%였다. Sysmex CA-1500의 변이계수는 정상인에서 2.2%, 고지혈증 환자에서 0.9%였다. CoaguChek XS는 전혈을 사용하므로 혈액의 혼탁도가 높은 고지혈증 환자에서는 정상인보다 변이계수가 상대적으로 높게 나타났으나, 모든 변이계수가 10% 미만으로 높은 반복성을 보였다. 그리고 이전의 연구에서 항응고제를 복용하는 환자에서 변이계수는 5.5%,⁹⁾ 6%,¹⁰⁾ 6.5%¹¹⁾로 보고되고 있다.

CoaguChek XS는 CoaguChek 계열의 최신기종으로, 여러 CoaguChek 계열의 기기와 기존 검사실 기기간의 상관성을 분석한 많은 연구에서 다소 차이는 있으나 대체로 기존의 검사법과 우수한 상관관계($r=0.89$,¹²⁾ 0.91 ,¹³⁾ 0.928 ¹⁴⁾)를 보였다. 본 연구에서 CoaguChek XS와 Sysmex CA-1500 간의 상관계수는 0.974 였고, 이전 보고와 마찬가지로 우수한 상관관계를 보였다.

또한, 검사법간의 일치를 보기위한 Bland-Altman 분석에서 두 검사값간의 차이(CoaguChek XS PT(INR) mean-Sysmex CA-1500 PT(INR))의 평균의(mean bias)은 -0.20 INR였다. 일치의 한계범위(limits of agreement)는 그 값이 작을수록 새로운 검사방법이 기존의 방법에 일치함을 보여주는데, 본 연구에서는 $+0.168 \sim -0.568$ 였다. 이것은 기존의 연구에서의 일치의 한계범위 $+0.81 \sim -0.84$,¹¹⁾ $+0.7383 \sim -0.8214$ ¹⁴⁾보다 좁은 범위였다. 또한 일치의 한계범위에는 전체 환자의 95.8%가 포함되었고, 두 검사법간의 차가 0.5 INR

이내인 경우는 96.6%가 포함되었다.

CoaguChek XS로 측정한 PT(INR)값에 따라 2보다 작은 경우, 2와 3사이인 경우, 3보다 큰 경우의 세 그룹으로 층화했을 때, PT(INR)이 클수록 두 검사법간의 결과 차이는 증가했다(-0.10 INR $\rightarrow -0.23$ INR $\rightarrow 0.42$ INR). 또한 본 연구의 두 검사법간의 차이가 0.5 미만인 비율($100\% \rightarrow 95.0\% \rightarrow 81.8\%$)과 두 검사법 결과가 같은 범위에 있는 비율($98.4\% \rightarrow 73.9\% \rightarrow 72.7\%$)에서 알 수 있듯이, PT(INR)값이 커질수록 두 검사법간의 일치도는 떨어짐을 알 수 있다. 이러한 경향은 CoaguChek XS의 PT(INR)값이 3보다 클 때 기존 검사실 기기의 PT(INR)값보다 낮게 측정(underestimation)된다는 기존의 연구와도 일치한다.¹³⁾¹⁵⁾¹⁶⁾

자가 PT 측정기와 기존 검사실 기기간의 상관성과 일치에 대한 연구뿐 아니라 실제 임상에서 사용할 때, 자가 측정기기에 대한 환자의 선호도와 이에 영향을 미치는 인자, 측정방법에 대해 교육후 환자의 정확한 수행능력과 측정결과를 판단하여 용량조절(self adjustment) 능력에 대한 연구되었다.¹⁷⁻¹⁹⁾

환자가 자가 측정기로 PT를 정확하게 측정할 수 있고, 항응고제 용량을 조절할 수 있다면, 이상 증상이 있을때, PT를 자주 측정하여 출혈성 합병증 위험없이 혈전색전성 질환 예방을 위한 치료 범위에 좀더 적절하게 맞출 수 있다.

14개 무작위 시험(randomized trials)에 대한 메타분석(meta-analysis)에서 PT 자가 측정기를 사용하였을때, 혈전색전성 질환 발생률(교차비 0.45), 사망률(교차비 0.61), 출혈성 합병증 발생률(교차비 0.65)은 통계학적으로 유의하게 감소되었다. PT 자가 측정기로 측정뿐 아니라 스스로 용량 조절까지 하였을때, 혈전색전성 질환 발생률(교차비 0.27), 사망률(교차비 0.37)은 통계학적으로 유의한 감소를 보였으나, 출혈성 합병증 발생률(교차비 0.93)은 뚜렷한 차이를 보이지 않았다.²⁰⁾

결론적으로 CoaguChek XS는 빠르고 간편하며, 정밀도가 높을 뿐아니라 기존의 검사법과도 우수한 상관관계를 보였다. 자가 PT 측정 장치를 사용하면 기존의 검사법보다 출혈성 합병증 및 혈전색전성 질환 발생률이 감소한다고 보고되고 있다. 저자들은 CoaguChek XS가 경구용 항응고제를 복용 중인 외래 환자에서 PT를 측정하고 용량을 보정할 때 임상적으로 정확하고 유용한 도구라 생각한다. 시판을 앞두고 있는 자가 PT 측정기에 대한 국내보고가 없어, 우리나라 환자와 정상인을 대상으로 한 최초 연구로 의의가 있다고 하겠다.

요 약

배경 및 목적 :

경구 항응고제 복용시 출혈성 합병증 위험없이 혈전색전성 질환을 예방하기 위해서는 PT를 측정하고 그 결과에 따

라 용량 조절이 필요하다. 기존의 PT 측정법은 절차가 복잡하고 소요시간이 길어 최근 자가 PT 측정기가 개발되었다. 저자들은 항응고 치료 중인 환자와 정상인을 대상으로 자가 PT 측정기 CoaguChek XS와 기존 중앙검사실 기기인 Sysmex CA-1500으로 측정한 PT값을 비교 분석하여 CoaguChek XS가 실제로 임상에서 적용 가능한 지를 보고자 하였다.

방 법 :

2006년 7월 동아대학교병원 순환기내과 외래에 내원한 환자 중 와파린 치료를 받고 있는 환자 100명과 정상 대조군 20명을 대상으로 하여, 기존 중앙검사실 기기인 자가 PT 측정기인 CoaguChek XS 및 Sysmex CA-1500으로 PT를 측정하여 비교분석하였다.

결 과 :

CoaguChek XS의 변이계수는 정상인(0.0%)과 고지혈증 환자(6.1%) 모두에서 변이계수가 10% 미만이었다. CoaguChek XS의 PT(INR)은 2.0 ± 0.7 이었고, Sysmex CA-1500의 PT(INR)은 2.2 ± 0.7 로 CoaguChek XS가 Sysmex CA-1500보다 낮게 측정되었고, 통계적으로 유의한 차이를 보였다($p < 0.001$). Sysmex CA-1500 PT(INR)과 CoaguChek XS PT(INR)에 대한 회귀분석에서 상관관계수 0.974로 나타나 우수한 상관관계를 보였고, 기울기가 0.9197, y절편이 0.0058이었다. Bland-Altman 분석에서는 CoaguChek XS PT(INR)과 Sysmex CA-1500 PT(INR) 결과와의 차이의 평균값(mean bias)은 -0.20였고, 일치의 한계범위는 +0.168~-0.568였다.

결 론 :

CoaguChek XS는 간편하고 정밀도가 높으며, 기존의 검사법과도 우수한 상관관계를 보여, 항응고 치료 중인 외래 환자에서 PT감시(monitring)에 임상적으로 정확하고 유용한 도구라 생각한다.

중심 단어 : 프로트롬빈 시간 ; 항응고제 ; 모니터.

REFERENCES

- 1) Hylek EM, Regan S, Go AS, Hughes RA, Singer DE, Skates SJ. Clinical predictors of prolonged delay in return of the international normalized ratio to within the therapeutic range after excessive anticoagulation with warfarin therapy. *Ann Intern Med* 2001;135:393-400.
- 2) Jeong MH. The anticoagulant and antiplatelet therapy in cardiovascular Patients. *Korean Circ J* 1999;29:96-103.
- 3) Hart RG, Halperin JL. Atrial fibrillation and thromboembolism: a decade of progress in stroke prevention. *Ann Intern Med* 1999;131:688-95.
- 4) Njaastad AM, Abildgaard U, Lassen JF. Gains and losses of warfarin therapy as performed in an anticoagulation clinic. *J Intern Med* 2006;259:296-304.
- 5) Lee SM, Choue CW, Hong SJ, et al. The joint multicenter study on the atrial fibrillation in Korea. *Korean Circ J* 2000;30:646-52.
- 6) Choue JH. More aggressive drug therapy for the management of atrial fibrillation. *Korean Circ J* 2002;32:199-204.
- 7) Bland JM, Altman DG. Statistical methods for assessing agreement between two methods of clinical measurement. *Lancet* 1986;1:307-10.
- 8) Khoschnewis S, Hannes FM, Tschopp M, Willemin WA. INR comparison between the CoaguChek Pro PTN and a standard laboratory method. *Thromb Res* 2004;113:327-32.
- 9) Atterman J, Andersen NT, Korsgaard H, Maegaard M, Hasenkam JM. Precision of INR measured with a Patient operated whole blood coagulometer. *Thromb Res* 2003;110:65-8.
- 10) Havrda DE, Hawk TL, Marvin CM. Accuracy and precision of the CoaguChek S versus laboratory INRs in a clinic. *Ann Pharmacother* 2002;36:769-75.
- 11) Cosmi B, Palareti G, Moia M, et al. Accuracy of a portable prothrombin time monitor (CoaguChek) in patients on chronic oral anticoagulant therapy: a prospective multicenter study. *Thromb Res* 2000;100:279-86.
- 12) Sirithunyanont C, Bhuripanyo K, Kangkagate C, Winyart W, Sirchaya P, Wangtip K. Accuracy of international normalized ratio determined by portable venous-blood coagulation monitor versus a central laboratory. *J Med Assoc Thai* 2003;86:S67-75.
- 13) Bereznicki LR, Jackson SL, Peterson GM, Jeffrey EC, Marsden KA, Jupe DM. Accuracy and clinical utility of the CoaguChek XS portable international normalized ratio monitor in a pilot study of warfarin home-monitoring. *J Clin Pathol* 2007;60:311-4.
- 14) Vacas M, Fernandez MA, Martinez-Brotons F, et al. Comparative study of a portable prothrombin time monitor employing three different systems in oral anticoagulant units. *Haemostasis* 2001;31:18-25.
- 15) Douketis JD, Lane A, Milne J, Ginsberg JS. Accuracy of a portable International Normalization Ratio monitor in outpatients receiving long-term oral anticoagulant therapy: comparison with a laboratory reference standard using clinically relevant criteria for agreement. *Thromb Res* 1998;92:11-7.
- 16) Hentrich DP, Fritsch J, Muller PR, Willemin WA. INR comparison between the CoaguChekR S and a standard laboratory method among patients with self-management of oral anticoagulation. *Thromb Res* 2007;119:489-95.
- 17) Cromheecke ME, Levi M, Colly LP, et al. Oral anticoagulation self-management and management by a specialist anticoagulation clinic: a randomised cross-over comparison. *Lancet* 2000;356:97-102.
- 18) Sawicki PT. A structured and self-management program for patients receiving oral anticoagulation: a randomized controlled trial. *JAMA* 1999;281:145-50.
- 19) Watzke HH, Forberg E, Svolba G, Jimenez-Boj E, Krinninger B. A prospective controlled trial comparing weekly self-testing and self-dosing with the standard management of patients on stable oral anticoagulation. *Thromb Haemost* 2000;83:661-5.
- 20) Heneghan C, Alonso-Coello P, Garcia-Alamino JM, Perera R, Meats E, Glasziou P. Self-monitoring of oral anticoagulation: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2006;367:404-11.