Kwaliteitsverbeterend project: Orale anticoagulantia in de huisartsenpraktijk

Dr. Sophie HUYGHE – Universiteit Antwerpen

Promotor: Prof. Dr. J. WENS – Universiteit Antwerpen

Co-promotor: Dr. F. VANDEPUTTE – Universiteit Antwerpen

Master of Family Medicine

Masterproef Huisartsgeneeskunde

Bedankt …

Prof. Dr. Johan Wens voor het begeleiden van dit project en het evalueren van de teksten.

Bedankt …

Dr. Vandeputte voor het meewerken aan en ondersteunen van dit onderzoek.

Bedankt …

Stijn, mijn echtgenoot, voor zijn computertechnische ondersteuning. Dankzij zijn goede zorgen voor onze pasgeboren dochter Susanne, heb ik me beter kunnen concentreren op het finaliseren van deze masterproef .

Inhoudstafel

Dankwoord 2

Inhoudstafel 3

Abstract 4

Inleiding 5

Doelstelling 8

Literatuuronderzoek 9

Methode 13

- Studiepopulatie 13
- Studieopzet 13

Resultaten 17

- Beschrijving van de studiepopulatie 17
- Retrospectieve analyse 18
- Prospectieve analyse 20
- Evaluatie INR-registratieprogramma 23

Discussie 25

Referenties 30

Bijlage 1: Ontwerp van registratietoepassing 32

Bijlage 2 35

Kwaliteitsverbeterend project: Orale anticoagulantia in de huisartsenpraktijk

HAIO: Dr. Sophie HUYGHE
Universiteit Antwerpen
Promotor: Prof. Dr. Johan WENS
Co-promotor/ Praktijkopleider: Dr. Frank VANDEPUTTE

Context: Therapie met Vitamine K-antagonisten wordt in de eerste lijn vooral gebruikt voor de preventie en behandeling van trombo-embolische aandoeningen, bv. bij voorkamerfibrillatie of bij hartklepprothese. De kwaliteit van antistollingstherapie wordt mede bepaald door het anticoagulatiebeleid en deze kent een grote internationale verscheidenheid. In België draagt vooral de huisarts de verantwoordelijkheid inzake dit beleid. De kwaliteit van het Belgische anticoagulantiabeleid blijkt uit studies echter suboptimaal. Ook in onze praktijk stootten we op praktische problemen bij het huidige antistollingsbeleid: nl. onoverzichtelijke informatie en ontbreken van registratie.

Onderzoeksvraag: Kan de kwaliteit van het antistollingsbeleid, door een meer gestructureerde opvolging dankzij de implementatie van een elektronisch registratieformulier, zowel objectief (percentage INR-waarden binnen therapeutische range, aantal INR-bepalingen en tussentijds interval tussen 2 metingen) als subjectief (gebruiksvriendelijkheid) verhoogd worden in de onderzochte patiëntenpopulatie?

Methode (literatuur & registratiewijze): Als leidraad werd de Domus Medica richtlijn over orale anti-coagulatietherapie bij de huisarts gebruikt. Er gebeurde een literatuurstudie naar antistollingsbeleid en nieuwe orale anticoagulantia via de databases van Pubmed en Cochrane. Er werden 20 patiënten geïncludeerd onder chronische behandeling met VKA. In een retrospectieve analyse werd bij deze studiepopulatie over een periode van 6 maanden de proportie tijd binnen therapeutische INR-waarden berekend volgens de Rosendaal-methode (TTR: Time within Therapeutic Range). Ook het gemiddeld aantal INR-bepalingen per patiënt en de tijdsperiode tussen 2 metingen werd beschreven. Na implementatie van een INR-registratieprogramma werden deze parameters opnieuw onderzocht en vergeleken ter evaluatie van de kwaliteit van het antistollingsbeleid. De gebruiksvriendelijkheid van het INR-registratieprogramma werd geëvalueerd door de verschillende artsen.

Resultaten: De TTR stijgt van 59,5% naar 69,0% na invoeren van het INR-registratieprogramma maar blijkt statistisch niet significant. Het aantal INR-bepalingen per patiënt en tijdsintervallen ertussen blijven vergelijkbaar. Het registratieprogramma wordt grotendeels positief geëvalueerd wat betreft efficiënter kunnen regelen van medicatiedoseringen en betere communicatie tussen arts en patiënt.

Conclusies: Vergeleken met internationale publicaties scoort de kwaliteit van antistollingsbehandeling in onze praktijk goed op basis van de objectieve parameter TTR, zowel voor als na het INR-registratieprogramma. Hoewel er objectief geen significante verbetering kon worden aangetoond, biedt de implementatie ervan een antwoord op de subjectief ondervonden pijnpunten van het oorspronkelijke antistollingsbeleid en toonde een betere registratie en meer inzicht in de behandeling van de patiënt.

E-mail: sophie_huyghe@hotmail.com

Inleiding

1. Achtergrond

Therapie met VKA of orale anticoagulantia (OAC) worden in de eerste lijn vooral gebruikt voor de preventie en behandeling van trombo-embolische aandoeningen, bij voorkamerfibrillatie (VKF), bij hartklepprothesen en bij patiënten met vasculaire grafts en verhoogd risico op occlusie of amputatie[1]. Ongeveer 1% (ongeveer 100.000 patiënten) van de Belgische bevolking wordt met Vitamine K-antagonisten (VKA) behandeld[2]. In België zijn er 3 VKA's beschikbaar: fenprocoumon (Marcoumar®), warfarine (Marevan®) en acenocoumarol (Sintrom®). Hun efficiëntie is gelijkwaardig en ze onderscheiden zich onderling voornamelijk farmacokinetisch. De halfwaardetijden variëren sterk en zo dus ook de noodzaak tot nauwgezette opvolging[3].

De behandeling met VKA's is niet zonder risico. De therapeutische marge is gering en het aantal interacties groot. Het juist instellen en correct opvolgen van een behandeling met VKA's is van cruciaal belang om enerzijds trombo-embolische complicaties en anderzijds bloedingsverschijnselen te voorkomen. Afwijkingen van de therapeutische range worden opgespoord door middel van INR (International Normalized Ratio) controles. Bloednames ter bepaling van deze INR waarde bepalen dan ook een groot deel van de consultaties bij de huisarts. De aanbeveling stelt dat de INR minstens om de 4 weken wordt opgevolgd bij gestabiliseerde patiënten. Voor de meeste indicaties is een INR-streefwaarde van 2,5 aangewezen. De INR mag niet meer dan 0,5 eenheden van de streefwaarde afwijken[4].

De kwaliteit van antistollingstherapie wordt mede bepaald door het anticoagulatiebeleid en deze kent een grote internationale verscheidenheid[5]. In Nederland vinden de controles plaats via trombosediensten. In België, net als in Frankrijk en Duitsland, draagt vooral de huisarts de verantwoordelijkheid inzake dit beleid: hij is verantwoordelijk voor zowel het voorschrijven van de OAC als voor de opvolging van deze behandeling. De kwaliteit van het belgische anticoagulantiabeleid werd bestudeerd door Dr. N. Claes en bleek echter suboptimaal en voor verbetering vatbaar[6,7].

2. Aanleiding

Ook in de huisartsenpraktijk waar ik opleiding geniet zien we bijna dagelijks één van de dertigtal patiënten die behandeld worden met orale anticoagulantia. Het veneus bloed wordt geprikt op de consultatie of bij de patiënt thuis. De bloedanalyse gebeurt in een extern labo, de resultaten hiervan worden in de namiddag doorgefaxt naar de praktijk. De patiënt telefoneert ’s avonds naar één van de artsen die op dat moment consultatie voert en krijgt informatie over de aanbevolen dosis voor de volgende dagen of weken en een nieuwe datum voor controle wordt afgesproken.

In onze praktijk stootten we echter op problemen bij het huidige antistollingsbeleid. De huisarts speelt een centrale rol in de communicatie van de INR-waarden. In de dagelijkse praktijk worden deze resultaten meestal meegedeeld aan de patiënt in een telefoongesprek. Zo gebeurt deze beslissing tot behouden of aanpassen van de behandeling vaak in minder ideale omstandigheden. Het medische dossier van de patiënt ligt niet binnen bereik waardoor de arts zijn informatie en doseringen niet kan

raadplegen. Hij gaat voort op de inlichtingen die de patiënt hem verschaft en dit kan leiden tot verwarrende communicatie.

Bovendien worden de dosisaanpassingen hier meestal niet geregistreerd in het EMD. In onze praktijk wordt gebruik gemaakt van het Windoc software pakket met als pluspunten het kostenkaartje en de gebruiksvriendelijkheid. In dit pakket bestaat, in tegenstelling tot andere software, echter geen toepassing voor de registratie van INR waarden en doseringen. In dezelfde lijn is er per patiënt geen duidelijk overzicht over type OAC, indicatie en INR-streefwaarden beschikbaar. Deze informatie is wel beschikbaar in het EMD maar staat verspreid over het patiëntendossier en is dus niet snel en gemakkelijk te consulteren.

Een bijkomende moeilijkheid in deze huisartsenpraktijk, die bestaat uit de praktijkopleider en de HAIO, is het voorzien van de continuïteit van de behandeling van de patiënt. Vaak is het onduidelijk of de patiënt ondertussen al contact heeft opgenomen en dus geïnformeerd is over een doorgevoerde therapiewijziging.

Deze problemen van het huidige antistollingsbeleid motiveerden mij tot het starten van een kwaliteitsverbeterend praktijkproject. In samenspraak met de praktijkopleider werd beslist om een systeem te implementeren ter verbetering van inzicht, registratie en continuïteit van de antistollingsbehandeling van de patiënt. Dit systeem bestaat uit een computerprogramma dat een gedetailleerd overzicht biedt van de antistollingsbehandeling per patiënt en gemakkelijk toegankelijk is op elke computer in de praktijk.

Doelstelling

Dit onderzoeksproject heeft als doel na te gaan of een overzichtelijkere registratie kan leiden tot een beter antistollingsbeleid.

Objectief betekent dit meer therapeutische INR-waarden en minder aantal bloedprikken, wat uiteraard een groot voordeel biedt aan de patiënt. Dit project bestaat uit een eerste retrospectieve studie waarbij het oorspronkelijk gevoerde antistollingsbeleid in de praktijk gedurende een periode van 6 maanden geanalyseerd wordt. Vervolgens evalueren we de kwaliteit van het antistollingsbeleid na implementatie van het nieuwe registratiemodel.

Anderzijds wordt er nagegaan welke voor- en nadelen de arts ervaart bij het gebruik van deze nieuwe elektronische registratietoepassing.

Literatuuronderzoek

Antistollingsbeleid

Als leidraad voor dit onderzoek werd de Domus Medica richtlijn over orale anticoagulatietherapie gebruikt.

Zoekstrategie

De farmacologische informatie over de VKA vond ik via de website van het Gecommentarieerd Geneesmiddelen Repertorium en het Farmacotherapeutisch Kompas. De studies van dr. N. Claes, waaronder de BISOAT-studie (Belgian Improvement Study on Oral Anticoagulation Therapy)[6,7] gebruikte ik als uitgangspunt voor de evaluatie van het huidige anticoagulatiebeleid in België.

Ik maakte gebruik van de databanken Pubmed en Cochrane en zocht op de MeSH-termen “anticoagulants” en “administration and dosage”, “organization and administration”, ”drug monitoring” “thromboembolism/ prevention and control”, “International Normalized Ratio”, wat belangrijke reviews en studies als bronnen leverde. Ook op de website van het ICHO vond ik interessante masterproeven over orale antistollingstherapie met relevante bronnen.

Zoekresultaat

De resultaten van de literatuuronderzoek betreffende het antstollingsbeleid worden beschreven in de inleiding, discussie en referentielijst van deze Masterproef.

Nieuwe Orale Anticoagulantia (NOAC’s)

Zoekstrategie

Ik zocht informatie op het bcfi en kwam zo op de Folia Pharmacotherapeutica. Bij het

ingeven van de bovenstaande MeSH-termen in databanken Pubmed en Cochrane, kwam ik op interessante reviews betreffende de NOAC's . De studies RE-LY en Rocket-AF vergelijken de nieuwe anticoagulantia met warfarine bij patiënten met non-valvulaire VKF.

Zoekresultaat

Dabigatran (Pradaxa®) en rivaroxaban (Xarelto®) werden onlangs geregistreerd in het kader van niet-valvulaire VKF.

Dabigatran (Pradaxa®) is een directe trombine-inhibitor. Zijn plaats in de preventie van trombo-embolie bij niet-valvulaire VKF werd onderzocht in de RE-LY studie[8]. Deze toont aan dat dabigatran een interessant alternatief is voor warfarine bij patiënten met VKF en een verhoogd risico op CVA (1 of meer van de volgende risicofactoren: antecedenten van CVA, TIA of systemische embolie; linkerventrikelejectiefractie <40%; symptomatisch hartfalen NYHA klasse ≥ 2, leeftijd ≥ 75 jaar; leeftijd ≥ 65 jaar bij bestaan van DM, coronairlijden of AHT) maar zonder verhoogd bloedingsrisico . De aangewezen posologie in bovenvermelde indicatie is 300mg per dag in 2 giften. Bij verhoogd bloedingsrisico en bij patiënten ouder dan 80 jaar is de vooropgestelde dosis 220mg per dag in 2 giften en bij de primaire preventie van DVT bij orthopedische ingrepen (totale heup- of knieprothese) 75 en 110mg. Dabigatran wordt 80% via de nier uitgescheiden waardoor elke vermindering van de nierfunctie een verhoogd bloedingsrisico geeft. Het is dan ook gecontra-indiceerd bij ernstige CNI (creatineklaring <30ml/min). Aanbevolen wordt om de nierfunctie te controleren voor het starten en minstens 1 keer per jaar tijdens de behandeling. Neveneffecten zijn vooral (gastro-intestinale) bloedingen en in de RE-LY studie werd een licht verhoogd risico van myocardinfarct gezien. Dabigatran is een substraat van

P-glycoproteïne waardoor gelijktijdige toediening met een P-glycoproteine-inhibitor (amiodaron, verapamil, kinidine, clarithromycine, itroconazol, ketoconazol, ciclosporine of tacrolimus) leidt tot verhoogde plasmaconcentraties en verhoogd bloedingsrisico.

Rivaroxaban (Xarelto®) is een factor Xa-inhibitor. Zijn plaats bij VKF werd onderzocht in de Rocket-AF studie[9]. Deze toonde een vergelijkbare effectiviteit t.o.v. warfarine en geen verschillen wat betreft mortaliteit, risoco op hartinfarct of majeure bloedingen. Het risico op intracraniële bloedingen en fatale bloedingen was geringer in de groep behandeld met rivaroxaban. Indicaties zijn vergelijkbaar als deze van dagibatran. De posologie is 20mg per dag in 1 gift voor de indicaties van behandeling en secundaire preventie van DVT en longembolen en preventie van CVA en systemische embolie bij niet-valvulaire VKF. Voor de preventie van DVT bij orthopedische heelkunde is de aangewezen dosis 10mg per dag in 1 gift. Voorzichtigheid is geboden bij vermindering van nier- en leverfunctie. Rivaroxaban is gecontra-indiceerd bij patiënten met leverlijden, gepaard gaande met coagulopathie en bloedingsrisico. Voornaamste ongewenste effecten zijn (gastro-intestinale) bloedingen, gastro-intestinale stoornissen als nausea, stijging van de leverenzymen en vermindering van de nierfunctie. Rivaroxaban is een substraat van P-glycoproteïne en wordt afgebroken door CYP3A4 waardoor interactie met inhibitoren/inductoren van deze enzymen met verhoogd bloedingsrisico als gevolg.

Vermeld dient te worden dat huidige gegevens over dagibatran en rivaroxaban gebaseerd zijn op 1 grootschalige studie per product, gesponsord door de producent!

Uit de huidige beschikbare studies blijkt dat zowel dabigatran als rivaroxaban even doeltreffend zijn als warfarine in de preventie van trombo-embolie bij niet-valvulaire VKF bij patiënten met matig tot hoog risico van trombo-embolie.

Voordelen van de NOAC's is eerst en vooral het minder complex gebruik: er zijn geen INR controles en regelmatige dosisaanpassingen nodig. Ook blijkt uit studies een iets kleiner risico op intracraniële bloedingen t.o.v. warfarine. Bijkomend treedt door de kortere halfwaardetijd van de NOAC's het anticoagulerend effect sneller op en is het sneller uitgewerkt.

Mogelijke nadelen van de NOAC's zijn het niet beschikken over een antidoot in geval van overdosering, risico op medicamenteuze interacties, risico op overdosering bij nierinsufficiëntie, mogelijk een iets groter risico op AMI bij dagibatran, beperkte informatie over chronisch gebruik en tenslotte het kostenplaatje (momenteel nog geen terugbetaling voor de indicatie van VKF).

Dit alles leidt ertoe dat Vitamine K-antagonisten de referentiebehandeling blijven voor gestabiliseerde patiënten in afwachting van verder onderzoek. Er is geen reden tot wijziging van de behandeling.

Methode

1. Studiepopulatie

Dit onderzoek concentreert zich op patiënten, opgevolgd in de huisartsenpraktijk Groenenborglei te Hove, die chronisch Marevan® of Marcoumar® innemen. Er worden in deze praktijk geen patiënten gevolgd onder behandeling met Sintrom®. Chronische inname wordt hier gedefinieerd als inname van de antistollingsmedicatie zonder onderbreking (omwille van bijvoorbeeld heelkundige ingrepen, stoppen van de behandeling, hospitalisatie, overschakelen naar Nieuwe OAC's) in de periode van 1 maart 2012 tot en met 28 februari 2013. Patiënten moeten minstens 28 dagen behandeld worden met VKA voor de studieperiode zodat zij zich niet in de opstartperiode bevinden. De patiënten die in aanmerking komen worden geselecteerd aan de hand van een dossieronderzoek.

2. Studieopzet

2.1. Gegevensverzameling

Gegevens werden verzameld uit het elektronisch medisch dossier (EMD) van de geïncludeerde patiënten. Volgende parameters werden geregistreerd: geslacht, leeftijd, type OAC, indicatie van inname van OAC, INR streefwaarden, co-morbiditeit, (poly-)medicatie, het feit of het contact met de patiënt meestal gebeurde via huisbezoek (of RVT) of op de consultatie. De opeenvolgende INR-waarden werden verkregen via het externe samenwerkende laboratorium.

2.2. Retrospectieve analyse

Het onderzoek naar de kwaliteit van het oorspronkelijk antistollingsbeleid in de praktijk, gebeurde middels een retrospectieve analyse in een tijdsperiode van 6 maanden tussen 1 maart 2012 en 31 augustus 2012. Het percentage van INR-waarden binnen de therapeutische marge van 2 en 3 werd onderzocht. Deze waarde werd uitgedrukt als Time within Therapeutic Range (TTR) en werd berekend aan de hand van een lineaire interpolatie tussen 2 consecutieve INR metingen of de Rosendaal methode[10]. Tevens werd per patiënt het aantal INR bepalingen en het gemiddelde tijdsinterval tussen opeenvolgende INR bepalingen nagegaan in deze tijdsperiode. Eventuele verbanden tussen deze gegevens en patiëntenkenmerken worden bestudeerd.

Rosendaal algoritme **= Methode waarbij aangenomen wordt dat de INR lineair verandert tussen 2 opeenvolgende INR-metingen, zodat we voor elke dag een geschatte INR-waarde verkrijgen.**

Voorbeeld: Bij patiënt x wordt een INR-waarde van 2,4 gemeten op 1 oktober en een INR-waarde van 3,2 op 17 oktober. Aangenomen dat de INR-waarde geleidelijk stijgt van 2,4 naar 3,2 over een periode van 16 dagen, kunnen we inschatten dat patiënt x zich gedurende een groot deel van deze tijd binnen de therapeutische marges van 2 en 3 bevond:

1) Bereken het totale verschil tussen de metingen (2,4 tot 3,2 = stijging van 0,8) + verschil binnen therapeutische marge (3,0-2,4=0,6)
2) Bereken het percentage van het totale verschil binnen therapeutische grenzen (0,6/0,8=75%)
3) Bereken het aantal dagen sinds de laatste meting dat de waarde binnen therapeutische range valt (75% van 16 dagen sinds laatste meting = 12 dagen binnen therapeutische range, 4 dagen buiten marge). TTR gedurende deze periode is 75% of 12 dagen.

Om de TTR gedurende een langere periode te berekenen; deel de som van het aantal dagen binnen therapeutische marge door het totaal aantal behandeldagen.

2.3. Implementatie van een elektronische registratietoepassing

Ontwerp

Voor het ontwerpen van de registratietoepassing onderzocht ik eerst welke informatie onontbeerlijk is voor een goede en correcte opvolging van de antistollingsbehandeling.

Per patiënt moeten minstens volgende gegevens worden weergegeven: uitgebreide patiënten- en contactgegevens (naam, voornaam, geslacht, geboortedatum, adres, telefoonnummer, eventueel e-mailadres), daarnaast het type antistolling (Marevan® of Marcoumar®), de indicatie, de INR-streefwaarden en de behandelende cardioloog. De opeenvolgende INR-waarden moeten worden weergegeven per datum en de dosisaanpassingen kunnen daarnaast worden ingevoerd. Per INR-waarde moet kunnen nagekeken worden of er reeds contact is geweest met de patiënt waarbij het verdere posologieschema werd besproken.

Het programma moet gemakkelijk zijn in gebruik: in één oogopslag moet alle informatie per patiënt duidelijk toegankelijk zijn.

Dit uitgeschreven model legde ik voor aan mijn echtgenoot/ informaticus die de toepassing schreef in de databasesoftware van het computerprogramma Microsoft Office Acces®. De verdere uitwerking en lay-out wordt weergegeven in Bijlage 1.

Implementatie

Vanaf 1 september 2012 werd deze elektronische registratietoepassing in gebruik genomen. Het programma is beschikbaar op elke computer in de praktijk en de gegevens zijn zo te bekijken en te bewerken door beide artsen in de praktijk.

2.4. Evaluatie van de elektronische registratietoepassing

Objectieve evaluatie

In de tijdsperiode van 1 september 2012 tot en met 28 februari 2013 worden INR-waarden geregistreerd en het percentage van INR-waarden binnen therapeutische marge wordt, analoog met de retrospectieve analyse, weergegeven als TTR. Ook het aantal controles en de intervallen tussen de INR-metingen worden opnieuw geregistreerd. Deze objectieve parameters voor en na de implementatie van het INR-registratieprogramma worden vervolgens met elkaar vergeleken. Voor de beperkte statistiek wordt gebruik gemaakt van Microsoft Office Excel 2007 en SPSS 21.0.

Subjectieve evaluatie

Er wordt gevraagd aan de beide artsen, praktijkopleider en HAIO, om een korte reflectie weer te geven inzake de gebruiksvriendelijkheid van de registratietoepassing en dit over de mogelijke voordelen (efficiëntere regeling van de medicatiedoseringen, betere communicatie tussen arts en patiënt, beter aanbod van continuïteit) en nadelen (tijdsintensief gebruik, lacunes in het registratieformulier).

2.5. Ethisch comité

Dit project werd goedgekeurd door de ethische commissie van de Universiteit Antwerpen. Alle patiënten gaven, na geïnformeerd te zijn, hun toestemming en bevestigden dit schriftelijk.

Resultaten

1. Beschrijving van de studiepopulatie

De studiepopulatie bestaat uit 20 patiënten, opgevolgd in de huisartsenpraktijk 'Groenenborglei' te Hove , die voldoen aan de vooropgestelde inclusiecriteria. Er werden 6 patiënten geweerd uit de studie: bij 4 patiënten moest de behandeling met OAC worden onderbroken vanwege bloedingcomplicaties of een geplande ingreep, 1 patiënt werd overgeschakeld naar het nieuwe OAC Dagibatran, tenslotte werd bij 1 andere patiënt beslist te switchen naar acetylsalicylzuur wegens het grote valrisico. Alle 20 patiënten hebben gedurende een ononderbroken periode van 1 maart 2012 tot en met 28 februari 2013 een antistollingsbehandeling gekregen. Algemene karakteristieken van de studiepopulatie worden weergegeven in tabel 1. Het betreft 11 mannen en 9 vrouwen met een gemiddelde leeftijd van 79 jaar (range 64 - 92 jaar). Er wordt vooral Marevan® gebruikt (70% t.o.v. 30% Marcoumar®) en de grootste indicatiestelling voor de antistollingsbehandeling betreft voorkamerfibrillatie (90%). Bij 14/20 patiënten gebeuren de INR-controles steeds op de consultatie, 3/20 patiënten worden meestal op huisbezoek gezien en 3 patiënten verblijven in een rust- en verzorgingstehuis. Het betreft over het algemeen patiënten met een ruime co-morbiditeit; vooral arteriële hypertensie (16/20) en vaatlijden (10/20). Alle patiënten zijn polygemediceerd waarvan 7 patiënten minstens één medicament nemen dat een bewezen interactie heeft met OAC.

<u>Tabel 1:</u> algemene karakteristieken van de studiepopulatie

		n=20
Geslacht	Man	11
	Vrouw	9
Gemiddelde leeftijd	79 j (range 64-92j)	
Type OAC	Marevan®	14
	Marcoumar®	6
Indicatie OAC	VKF	18
	LE/DVT	2
Patientencontact	Consultatie	14
	Huisbezoek	3
	RVT	3
Co-morbiditeit	Hartfalen	6
	Hypertensie (>140/90 of behandeld)	16
	TIA/CVA of embolie in VG	4
	Vaatlijden	10
	Diabetes Mellitus	3
(Poly)medicatie	≥1 medicatie met bewezen interactie	7

2. Retrospectieve analyse

2.1 <u>Opvolging OAC</u>

Er gebeurden in totaal 118 INR-metingen tussen 1 maart 2012 en 31 augustus 2012. Per patiënt werden in deze periode gemiddeld 5,9±2,1 bloedcontroles uitgevoerd (range 3-11). Het tijdsinterval tussen 2 metingen bedroeg ten minste 17 en ten hoogste 55 dagen met een gemiddelde van 33,0±10,8 dagen. Het gemiddelde aantal INR-bepalingen bij mannen en vrouwen was vergelijkbaar (respectievelijk 5,5±2,1 en 6,3±2,1 bloedcontroles over een periode van 6 maanden). Het gemiddelde interval

tussen 2 metingen bij de vrouwen bedroeg 30,7±10,8 dagen en zo dus iets korter dan bij de mannen (34,9±11,0 dagen). De 6 patiënten die Marcoumar® innemen werden gemiddeld 4,5±0,8 keer geprikt met een gemiddeld tijdsinterval van 40,8±11,1 dagen. Bij de overige 14 Marevan® gebruikers werden gemiddeld 6,5±2,2 INR bepalingen uitgevoerd met een gemiddelde tussentijd van 29,7±9,2 dagen.

Het interval na een afwijkende INR-waarde bedroeg gemiddeld 29 dagen (range 4-55,5).

2.2 Time within Therapeutic Range (TTR)

Van de 118 INR-bepalingen vielen er 68 (57,6%) binnen de therapeutische marge (tussen 2 en 3). Met behulp van het Rosendaal-algoritme[10] werd berekend dat op een totaal van 2882 behandeldagen de INR op 1714 dagen (59,5%) binnen therapeutische waarden viel. Op 669 dagen (23,2%) was de INR-waarde subtherapeutisch en op 491 dagen (17,3%) was de INR-waarde groter dan 3.

Bij de 11 mannen bevonden zich 40 van de 61 INR-bepalingen (65,6%) of 1151 van 1553 behandeldagen (74,1%) binnen de therapeutische range. Bij de 9 vrouwen bevonden zich 28 van de 49 INR-controles (49,0%) of 563 van 1329 behandeldagen (42,3%) binnen therapeutische range.

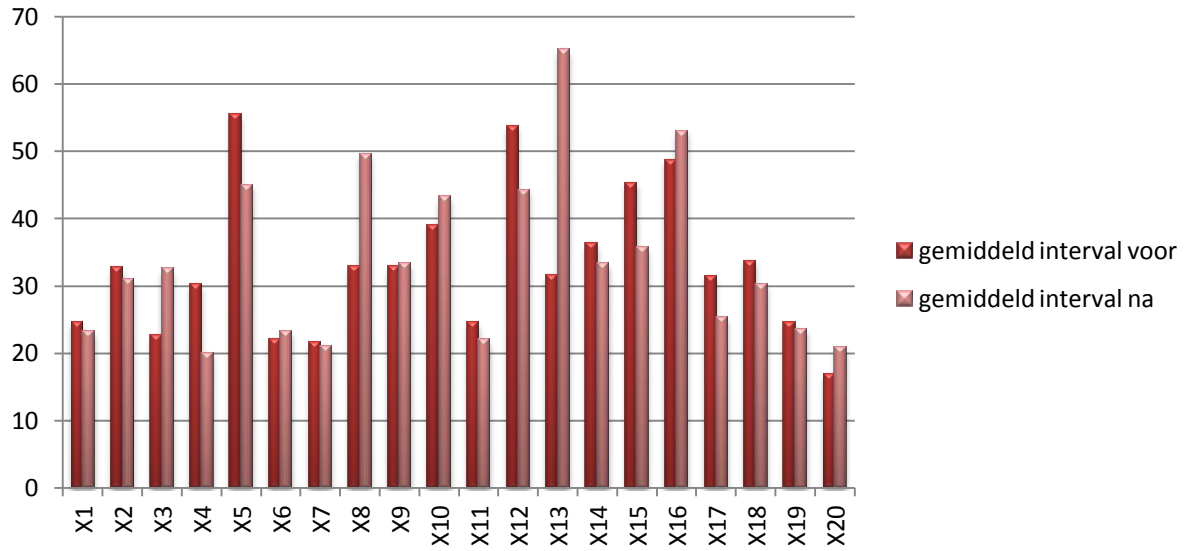
Bij de 14 gebruikers van Marevan® zagen we een TTR van 1283 dagen op 2067 behandeldagen (62,1%) ten opzichte van een TTR van 431 dagen op 815 (52,9%) behandeldagen bij de 6 Marcoumar®-gebruikers.

3. Prospectieve analyse

3.1 Opvolging OAC

Na implementatie van het INR-registratieprogramma vanaf 1 september 2012 werden 115 INR's geprikt over een periode van 6 maanden. Dit betekent een gemiddelde van 5,8±1,8 INR-controles (range 3-8) per patiënt: bij de vrouwen bedroeg het gemiddelde 6,3±1,8 en bij de mannen 5,3±1,7 INR-bepalingen. Het interval tussen de bloednames bedroeg minimum 20 en maximum 65 dagen met een gemiddelde van 33,7±12,6 dagen. Bij de vrouwen was de gemiddelde tijd tussen 2 bloedprikken met 29,1±9,3 dagen korter dan bij de mannen, nl. 37,5±14,0 dagen.

Grafiek 1: Gemiddeld tijdsinterval tussen 2 INR-metingen weergegeven in dagen per patiënt voor en na implementatie van het registratiemodel



Bij de patiënten onder Marcoumar® werden gemiddeld 5,2±1,6 bloedprikken per patiënt op deze periode van 6 maanden uitgevoerd met een tussentijd van gemiddeld

35,6±10,2 dagen. Een patiënt die Marevan® inneemt, werd gemiddeld 6,0±1,8 keer geprikt met een tijdsinterval van 33,0±13,7 dagen.

Het interval na afwijkende INR bedroeg gemiddeld 26 dagen (range 10-70). De lange tijdsintervallen zien we voor en na de implementatie van het INR-registratiemodel bij dezelfde patiënten.

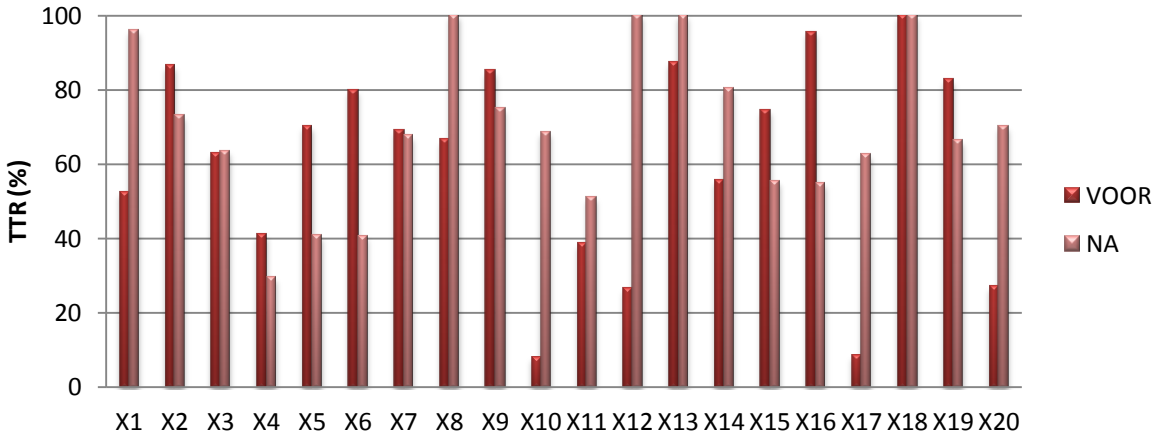
3.2. Time within Therapeutic Range (TTR)

Van de 115 bevonden zich 67 INR-bepalingen (58%) binnen therapeutische marge . Via de Rosendaal methode zijn dit 1953 dagen van in totaal 2832 behandeldagen (69,0%) dat de INR-waarde zich binnen therapeutische marge bevond. Gedurende 403 behandeldagen (14,2%) was de INR kleiner dan 2, gedurende 475 dagen (16,8%) was de INR groter dan 3.

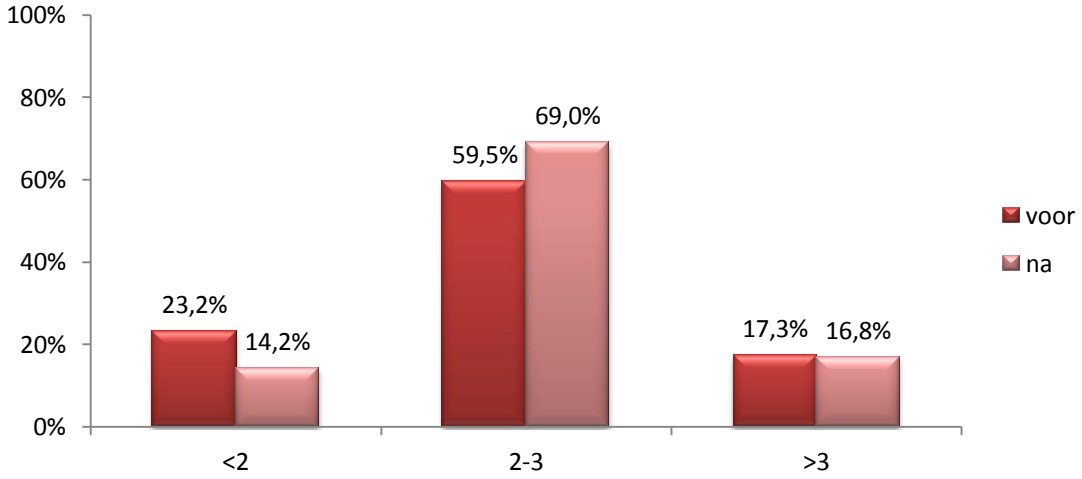
Bij de 11 mannen vielen 37 van de 58 INR-controles (63,8%) of 1086 van de 1547 behandeldagen (70,2%) binnen de marge van 2 en 3. Bij de 9 vrouwen telden we 57 INR-bepalingen waarvan 30 (52,6%) binnen therapeutische range. Op een totaal van 1285 behandeldagen vielen 867 dagen (68,2%) binnen de marge.

Bij de 14 gebruikers van Marevan® zagen we een TTR van 1387 dagen op 2004 behandeldagen (69,2%). Bij de 6 Marcoumar®-gebruikers was er een TTR van 567 dagen op 828 (68,5%) behandeldagen.

<u>Grafiek 2:</u> Proportie van tijd binnen therapeutische marge (2-3), weergegeven per patiënt voor en na de implementatie van het registratiemodel



<u>Grafiek 3:</u> Proportie van tijd binnen bepaalde INR voor en na implementatie van het registratiemodel



Het verschil in TTR bij de gehele studiepopulatie voor en na de implementatie van het registratieprogramma werd onderzocht met een gepaarde T-toets in SPSS 21.0 en was statistisch niet significant (p=0,252).

Met een Fisher's exact test werd het verschil in TTR tussen mannen en vrouwen onderzocht en bleek niet significant (p=0,092). Analoog werd ook het verschil tussen Marcoumar® en Marevan®-gebruikers onderzocht en bleek ook niet significant (p=1,000).

4. Evaluatie INR-registratieprogramma

Initieel kende het registratieprogramma technische problemen. Het invoeren ervan in de praktijk moest worden uitgesteld van de geplande startdatum 1 juni naar 1 september 2012.

Het INR-registratie programma werd geëvalueerd door de meewerkende artsen, nl. mijn praktijkopleider en mezelf. Er werd gevraagd om te reflecteren over 5 items, waarvan volgende samenvatting:

Efficiëntere regeling van medicatiedoseringen:

Een groot voordeel van het programma is het verkrijgen van een beter inzicht in het anti-coagulatiebeleid van de patiënt. Er is de mogelijkheid om snel een volledige patiëntenfiche op te vragen met daarop contactgegevens, indicatie voor behandeling en type VKA. Bovendien kan de voorgeschiedenis van de posologie geraadpleegd worden, wat een volledig beeld geeft en een winst is bij het aanpassen van medicatiedoseringen. In vergelijking met de situatie voor het invoeren van het programma, toen dosisaanpassingen regelmatig niet werden genoteerd, is er uiteraard een betere registratie middels het computerprogramma.

Betere communicatie tussen arts en patiënt:

Omdat er voor de implementatie van het registratieprogramma bij het aanpassen van de doseringen, grotendeels werd verdergegaan op de informatie die de patiënt gaf, leidde dit vaak tot verwarrende communicatie. Door het gebruik van het programma en door dus zelf over alle gegevens te beschikken is duidelijkere communicatie naar de patiënt toe mogelijk.

Beter aanbod van continuïteit van de behandeling:

Er werd geen verandering ondervonden in het kunnen voorzien van continuïteit. In het registratieprogramma kan per INR-waarde geraadpleegd worden of er al contact is geweest met de patiënt door het aanvinken van een vakje. Deze optie werd na enkele weken niet meer gebruikt. Deze informatie werd, net als voor de implementatie, weer mondeling tussen de artsen doorgegeven.

Tijdsintensief gebruik:

Het gebruik van het programma werd niet beschouwd als tijdsintensief. Ondanks het grote gebruiksgemak door de eenvoudige configuratie van het programma, werd er ook geen tijdswinst ondervonden door beide artsen.

Lacunes in het registratieformulier:

Een nadeel werd gevonden dat het programma niet toegankelijk is voor inzage op huisbezoeken of in rust- en verzorgingstehuizen en ook eventuele dosisaanpassingen later moeten worden ingevoerd.

Discussie

Kwaliteit van het antistollingsbeleid

In deze studie worden de resultaten gepresenteerd van een kwaliteitsverbeterend project over orale anti-coagulatietherapie in de huisartsenpraktijk. Uit onderzoek blijkt dat de kwaliteit van de behandeling met anticoagulantia in België suboptimaal is[6]. Door middel van een retrospectieve analyse werd ook het anti-coagulatiebeleid in onze praktijk onderzocht.

De *bestudeerde populatie* werd behandeld met Marevan® (warfarine) of Marcoumar® (fenprocoumon). De richtlijnen van Domus Medica zijn gemaakt voor warfarine en bevelen deze aan als eerste keuze VKA[1]. Indien er rekening gehouden wordt met de langere halfwaardetijd, mogen de richtlijnen echter ook toegepast worden voor fenprocoumon.

De *Time within Therapeutic Range*, zoals beschreven door professor Rosendaal[11], werd gebruikt als objectieve parameter voor de kwaliteit van de behandeling met VKA. Dit maakt haar vergelijkbaar met andere publicaties[18,19,20]. In de retrospectieve analyse bedroeg de TTR 59,5% in onze huisartsenpraktijk. Dit is een beter resultaat dan de 49,5% beschreven in BISOAT[7], een Belgische retrospectieve cross-sectionele studie. Ook voldoet onze praktijk aan de Britse richtlijnen die zeggen dat de TTR minimum 50% moet zijn[4]. Ze is vergelijkbaar met de resultaten verkregen uit een Amerikaanse meta-analyse van Baker et al[12]. De gemiddelde TTR bedroeg hier 55% en de vergelijking van de wijze van opvolging speelde in het voordeel van de anti-coagulatieklinieken (gemiddelde TTR 63%) t.o.v. opvolging via de huisarts

(gemiddelde TTR 51%). Analoog blijkt uit Nederlands onderzoek, waar de opvolging van patiënten ook via anti-coagulatieklinieken gebeurt, een betere TTR van 63,5% [13,18]. Gedurende 23,2% van de tijd was de INR subtherapeutisch. Dit is meer dan de tijd dat de INR groter was dan 3. Deze uitkomst is analoog met de resultaten van de ISAM-studie (International Study of Anticoagulant Management)[14] waaruit blijkt dat artsen meer neigen naar 'onder-behandelen' dan naar 'over-behandelen'. Na het invoeren van ons INR-registratieprogramma vonden we een gemiddelde TTR van 69,0%, wat een toename van 9,5% betekent, hoewel dit verschil niet significant bleek na statistische analyse. Toch blijft de kwaliteit van antistollingstherapie in onze praktijk goed in vergelijking met andere publicaties, zowel voor als na dit praktijkproject. In de retrospectieve analyse zagen we dat de TTR bij de mannen (74,1%) opvallend beter was dan bij de vrouwen (42,3%). Dit verschil kan mogelijk verklaard worden door een gemiddelde lagere leeftijd van de mannen in onze studiepopulatie en hierdoor eventueel minder co-morbiditeit. Desalniettemin waren de TTR van mannen en vrouwen in de prospectieve analyse vergelijkbaar (respectievelijk 70,2% en 68,2%).

Een tweede objectieve parameter die werd gebruikt om het anti-coagulatiebeleid in deze huisartsenpraktijk te toetsen, was het *aantal INR-controles* en de *tijdsintervallen* tussen 2 metingen. Per patiënt werden in de retrospectieve studie gemiddeld 5,9 INR-bepalingen gedurende een periode van 6 maanden uitgevoerd (gemiddeld ongeveer 1 INR per patiënt per maand) met een gemiddeld interval tussen 2 metingen van 33 dagen. Dit is duidelijk langer dan het aanbevolen interval van ten hoogste 4 weken dat aanbevolen wordt bij gestabiliseerde patiënten. Het frequenter bepalen van de INR zou leiden tot een grotere TTR[15]. Anderzijds zijn in Engeland

tijdsintervallen tot 12 weken aanvaard[4]. In onze praktijk nemen vooral oudere patiënten VKA. 80% van de studiepopulatie is ouder is dan 75 jaar. Het is vooral deze patiëntengroep die zeer zorgvuldig moet worden opgevolgd om de INR binnen therapeutisch bereik te houden, zeker in geval van co-morbiditeit en polyfarmacie[1,16]. Hoewel hogere leeftijd geen argument is om geen behandeling met VKA te geven, wordt in de richtlijnen aanbevolen om zeker bij de hoogbejaarden met toegenomen valrisico, dementie en verminderde therapietrouw de voordelen van de behandeling af te wegen t.o.v. de potentiële nadelen[1]. Aangezien er in de bestudeerde populatie zeker enkele patiënten zijn die onder bovenstaande criteria vallen, moet het nut van de antistollingsbehandeling bij hen individueel worden herbekeken.

Het invoeren van het INR-registratieprogramma had geen invloed op het aantal bloedprikken of de lengte van het tussentijds interval. Met 5,8 bloedafnames per patiënt over een periode van 6 maanden en een gemiddelde tijdsinterval tussen 2 metingen van 33,7 dagen, kunnen we spreken van vergelijkbare resultaten met het retrospectief onderzoek.

De implementatie van het registratieprogramma blijkt ook weinig invloed te hebben op het tijdsinterval na een afwijkende INR-waarde. Met een gemiddeld tijdsinterval van respectievelijk 29 en 26 dagen, voldoet dit resultaat zowel voor als na niet aan de richtlijnen. Het interval wordt dus onvoldoende aangepast in geval van afwijkende waarde. Bij een INR-waarde onder de streefwaarde en boven de streefwaarde tussen 3 en 5, zou na 1 week geherevalueerd moeten worden, bij een INR-waarde boven 5 na 2 dagen[4,15,21]. Opvallend was wel dat de langste intervallen steeds voorkwamen bij dezelfde patiënten, wat vermoedelijk berust op een compliantieprobleem.

Ook zagen we in de retrospectieve analyse dat het gemiddelde tijdsinterval tussen 2

metingen met een gemiddelde van 40,8 dagen bij de marcoumar®-gebruikers langer is dan bij de marevan®-gebruikers met 29,7 dagen. Dit verschil ligt vermoedelijk ook in patiëntenvariabelen. De studiepopulatie is te klein om hieruit conclusies te trekken. Evenwel zijn de intervallen na implementatie van het registratieprogramma bij de beide vitamine K-antagonisten vergelijkbaar.

Betekenis voor de praktijk

Het doel van dit kwaliteitsverbeterend project was om in te spelen op de problemen ondervonden bij het antistollingsbeleid in onze huisartsenpraktijk: nl. onoverzichtelijke informatie, ontbreken van registratie en verwarrende communicatie met de patiënt.

Het *invoeren van het INR-registratieprogramma* toonde in onze praktijk zowel een objectieve (betere TTR) als subjectieve verbetering. Het programma werd over het algemeen positief beoordeeld, met als grote voordelen een toegenomen inzicht en betere registratie van de antistollingsbehandeling. Dit leidde tot een vlottere communicatie met de patiënt. Het plan is om deze registratiemethode verder te gebruiken.

Eén van de *beperkingen* is dat het hier gaat om een zeer kleinschalig kwaliteitsverbeterend project dat een antwoord biedt op de pijnpunten ondervonden in deze huisartsenpraktijk. Dit maakt dat het onderzoek weinig reproduceerbaar is naar andere huisartsenpraktijken toe. Bovendien slaagt de interventie enkel op registratie en inzicht van het antistollingsbeleid. Er werd geen algoritme geimplementeerd voor de aanpassing van dosissen en deze gebeuren, zoals in de

situatie voor het onderzoek, nog steeds intuïtief. Het eventueel introduceren van zo'n algoritme nodigt uit naar verder onderzoek.

Wat met de nieuwe anticoagulantia (NOAC's)?

Dit onderzoek benadrukt echter nog maar eens de moeilijkheden die we tegenkomen bij de behandeling met VKA: talrijke interacties met andere medicatie en voeding, noodzaak tot intensieve opvolging en regelmatige dosisaanpassingen omwille van de nauwe therapeutische marge,… Het belangrijkste voordeel van de nieuwe orale anticoagulantia is dan ook het minder complex gebruik: een vaste dosis en de voorspelbaarheid van het effect, waardoor routinematige controle zoals bij VKA niet nodig is. Uit de huidige beschikbare studies blijkt dat de effectiviteit van de NOAC's als niet-inferieur wordt beschouwd aan de VKA. Hun risico-batenverhouding lijkt echter ook niet superieur aan deze van een VKA, indien deze laatste gebruikt wordt binnen de INR-streefwaarden[17]. Aldus blijven VKA de voorkeur genieten bij patiënten waarbij de INR goed gecontroleerd is.

Theoretisch zouden 17 van de 20 studiepatiënten in aanmerking komen voor behandeling met dagibatran of rivaroxaban, waarvan 2 mits dosisaanpassing omwille van chronische nierinsufficiëntie. In onze huisartsenpraktijk wordt echter een afwachtende houding aangenomen en wordt de behandeling met VKA zo veel mogelijk behouden, tenzij bij patiënten waarbij het niet mogelijk is een stabiele therapeutische INR-waarde te bereiken of te behouden.

Bronnen

1. Michels J, Demulder A, et al. Aanbeveling voor goede medische praktijkvoering: orale anticoagulatietherapie door de huisarts. Huisarts Nu; 2010; 39: S1-S36

2. www.riziv.fgov.be

3. www.bcfi.be

4. Baglin T, Rose PE, on behalf of the Haemostasis and Thrombosis Task Force for the Committee for Standards in Hematology. British Society of Hematology. Guidelines on oral anticoagulation (warfarin): third edition. Br J Hematol 1998; 101: 374-387

5. Ansell JE. Anticoagulation Management as a risk factor for Adverse Events: Grounds for improvement. J Thromb Thrombolysis 1998; 5: S13-S18

6. Claes N, Buntinx F, et al. Quality of assessment of oral anticoagulation in Belgium, as practiced by a group of general practitioners. Acta Cardiol 2005; 60: 247-252.

7. Claes N, Buntinx F, et al. The Belgian improvement study on oral anticoagulation therapy: a randomized clinical trial (BISOAT). Eur Heart J 2005; 26: 2159-2165

8. Connolly S, Ezekowitz M, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with Atrial fibrillation. NEJM 2009; 361: 1139-1151

9. Patel MR, Mahaffey KW, et al. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. NEJM 2011; 365: 883-891

10. www.INRpro.com/rosendaal.asp

11. Rosendaal F, Cannegieter S, et al. A method to determine the optimal intensity of oral anticoagulant therapy. Thromb Haemostas 1993; 69: 236-239

12. Baker WL, Cois DA, et al. Meta-analysis to assess the quality of warfarin control in atrial fibrillation patients in the United States. J manag Care Pharm 2009; 15: 244-252

13. Breukink-Engbers WG. Monitoring therapy with anticoagulants in the Netherlands. Semin Thromb hemost 1999; 25: 37-42

14. Ansell J, Hollowell J, et al. Descriptive analysis of the process and quality of oral anticoagulation management in real-life practice in patients with chronic non-valvular atrial fibrillation: the international study of anticoagulation management (ISAM). J Thromb Thrombolysis 2007; 23: 83-91

15. Ansell J, Hirsh J, Hylek E, et al. Pharmacology and management of the viramin K antagonists: American college of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th edition). Chest 2008; 133: S160-S198

16. Gurwitz JH, Avom J, et al. Aging and the anticoagulant response to warfarin therapy. Ann Intern Med 1992; 116: 901-904

17. Michels J, Goethals M, et al. Eerste opvolgrapport. Aanbeveling voor goede medische praktijkvoering. Orale anticoagulatietherapie door de huisarts.

18. Mermans D. Anticoagulatie in de huisartsenpraktijk, een evaluatie. Huisarts Nu 2001; 2: 4-9

19. Morsdorf S, Leipnitz G, et al. Improved therapeutic safety of oral anticoagulant therapy in Germany: the Saarland model. Semin Thromb Hemost 1999; 25: 49-55.

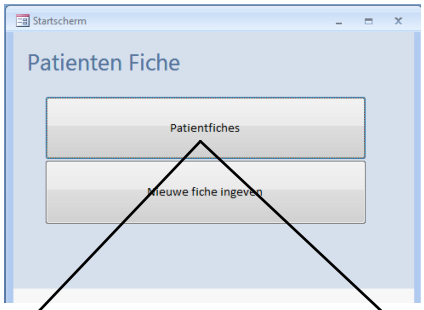
20. Ruivard M, Berger C, et al. Physician compliance with outpatient oral anticoagulant guidelines in Auvergne, France. J Gen Intern Med 2003; 18: 903-907.

21. Garcia DA, Regan S, et al. The risk of hemorrhage among patients with warfarin-associated coagulopathy. J Am Coll Cardiol 2006; 47; 804-808

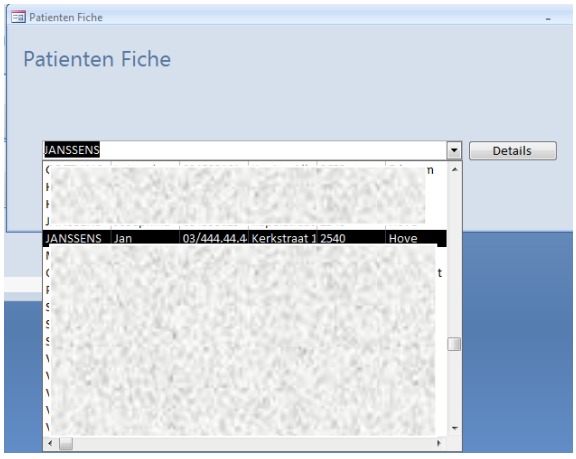
Bijlage 1: ontwerp van registratietoepassing

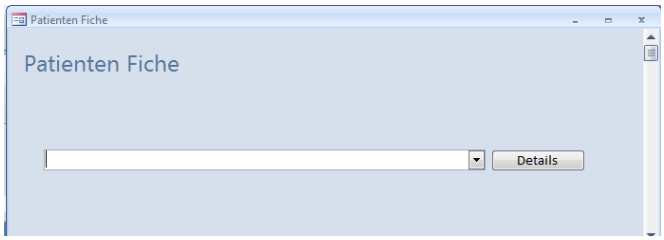
Openen van een patiëntenfiche:

Startscherm

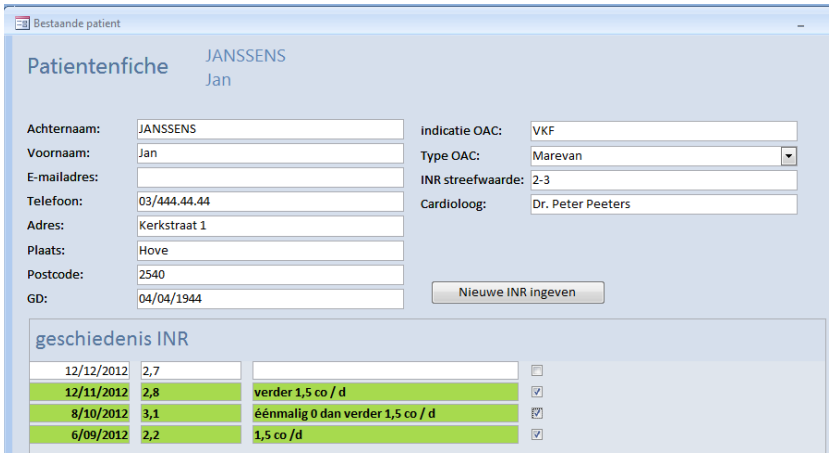


Selecteren van patiënt uit lijstweergave **OF** Naam patiënt manueel ingeven



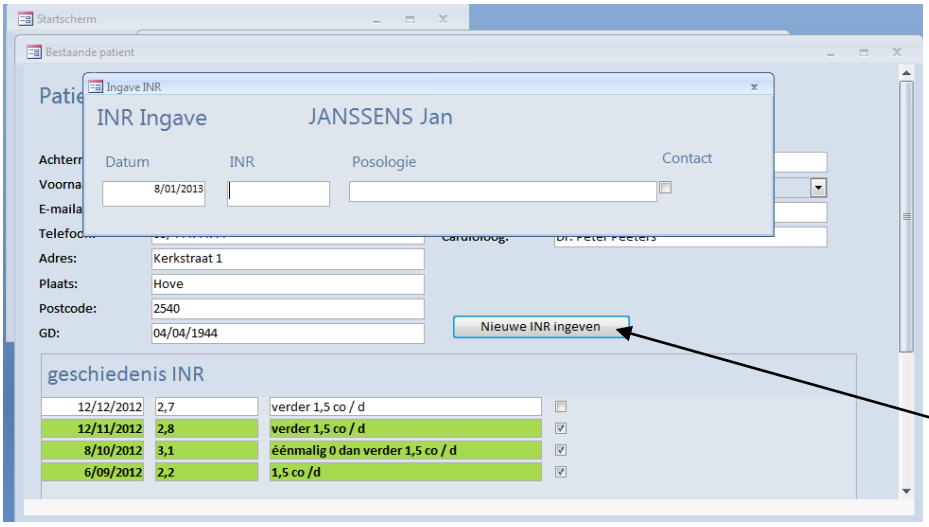


Patiëntenfiche = direct raadplegen van patiëntengegevens + antistollingsbeleid

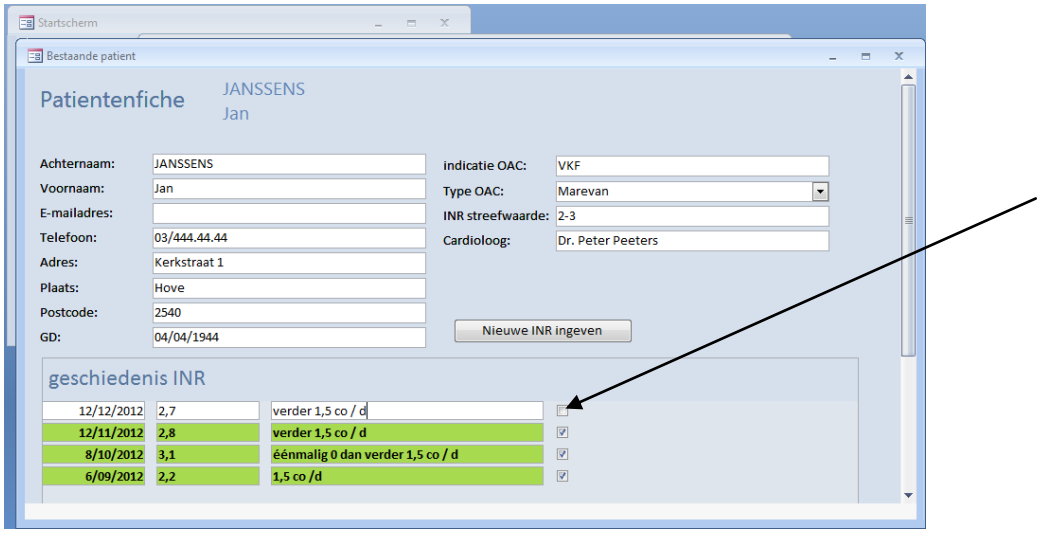


Invoeren van nieuwe INR waarde:

datum verschijnt automatisch

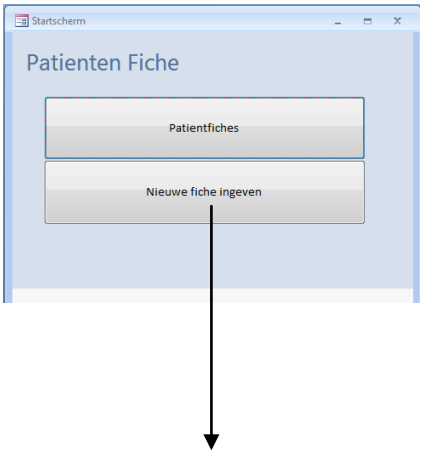


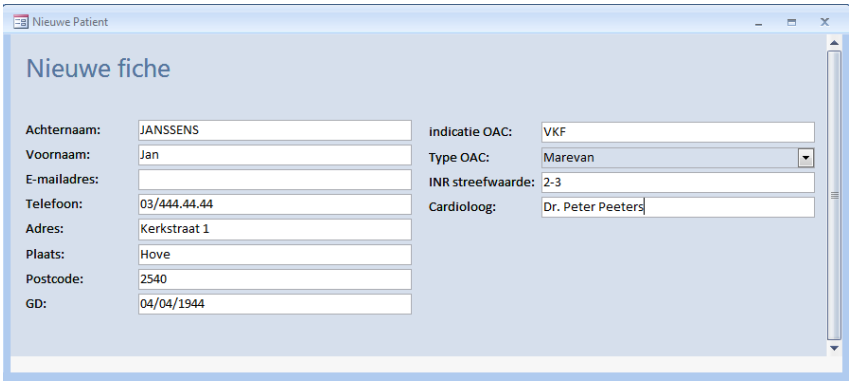
aanvinken kleurt balk groen en betekent dat patiënt ingelicht is



Invoegen van een nieuwe patiënt / nieuwe patiëntenfiche aanmaken:

Startscherm





Bijlage 2

<u>Tabel 2:</u> Per patiënt weergegeven: totaal aantal bloedafnames en aantal hiervan binnen therapeutische marge, TTR berekend volgens het Rosendaal-algoritme in dagen en percentage van het totaal aantal behandeldagen.

	VOOR						NA					
	# BN	# BN in range	BN in range (%)	TTR (d)	Tot # d	TTR (%)	# BN	# BN in range	BN in range (%)	TTR (d)	Tot # d	TTR (%)
X1	7	5	71,4	77	147	52,4	7	6	85,7	134,4	140	96
X2	5	4	80	113,2	131	86,4	6	3	50	113,1	155	73
X3	7	5	71,4	85,5	136	62,9	5	2	40	82,5	130	63,5
X4	5	3	60	49,6	121	41	8	2	25	41,6	140	29,7
X5	3	1	33,3	78	111	70,3	4	1	25	55	135	40,8
X6	9	6	66,7	138,8	174	79,8	7	3	42,9	56,8	140	40,6
X7	9	5	55,6	118,9	172	69,1	8	5	62,5	99,3	147	67,6
X8	6	4	66,7	109	164	66,5	3	3	100	99	99	100
X9	6	5	83,3	139,5	164	85,1	5	4	80	99	133	75,1
X10	5	2	40	12,5	156	8	4	2	50	89,2	130	68,6
X11	7	3	42,9	56,8	147	38,6	8	3	37,5	78,6	154	51
X12	4	1	25	42,7	161	26,5	4	4	100	133	133	100
X13	3	2	66,7	55	63	87,4	3	3	100	130	130	100
X14	5	2	40	80,7	145	55,7	6	4	66,7	133,1	166	80,2
X15	4	3	75	101,6	136	74,7	5	3	60	79,2	143	55,4
X16	4	3	75	139,6	146	95,6	4	2	50	87,3	159	54,9
X17	6	1	16,7	13,4	157	8,6	7	3	42,9	95,3	152	62,7
X18	5	5	100	135	135	100	5	5	100	135	135	100
X19	7	5	71,4	121,8	147	82,8	8	3	37,5	109,4	165	66,3
X20	11	3	27,3	45,7	169	27	8	6	75	102,6	146	70,3
TOTAAL	118	68	57,6	1714,3	2882	59,5	115	67	58	1953,4	2832	69