Monitoring van orale anticoagulantia in de huisartsenpraktijk

Lemmens Sofie – Universiteit Antwerpen

Promotor: Prof. Dr. J. Wens - UA

Master of Family Medicine

Masterproef Huisartsgeneeskunde

Met dank aan mijn promotor Prof. Dr. J. Wens voor zijn tijd en bemoedigende adviezen en om mij bij te sturen en te corrigeren waar nodig.

Met dank aan mijn praktijkopleider Dr. Marleen Plettinx en haar collega Dr. Nadine Liekens om de praktische uitvoering van dit project mogelijk te maken.

Met dank aan mijn echtgenoot Dr. Mick Luykx voor zijn hulp bij het tijdrovende rekenwerk.

Inhoudstafel

Inleiding

1. Algemeen
2. De opleidingspraktijk
3. Onderzoeksvraag

Methode & Literatuur

1. Patiëntenpopulatie
2. Studieopzet
3. Literatuurstudie

Resultaten

1. Retrospectieve analyse
2. Prospectieve studie

Bespreking & Conclusie

1. De onderzoeksvraag
2. De resultaten
3. Praktijkcomfort

Nieuwe orale anticoagulantia (NOAC's)

Bronnen

Abstract

Bijlagen

Inleiding

1. Algemeen

Ongeveer 1,1% van de bevolking wordt behandeld met orale anticoagulantia. Therapie met vitamine K-antagonisten wordt in de eerste lijn vooral gebruikt voor de preventie en behandeling van trombo-embolische aandoeningen, bij voorkamerfibrillatie (in secundaire preventie en voor defibrillatie, en bij bepaalde risicogroepen in primaire preventie), bij hartklepprothesen en bij patiënten met vasculaire grafts en een hoog risico op occlusie of amputatie (1).

Orale antistolling door vitamine K antagonisten wordt gemeten aan de hand van de INR-bepaling op een veneus of capillair bloedstaal.

Het belang van een strikte INR-controle (International Normalized Ratio) ligt in het feit dat de gevolgen van onder- en over-anticoagulatie mogelijk fataal zijn. Subtherapeutische ontstolling doet het risico op ischemische events toenemen, terwijl een te hoge INR tot bloedingen kan leiden.

De kwaliteit van opvolging van de door de arts ingestelde behandeling is op zich een risicofactor voor het optreden van complicaties (2). De kwaliteit van opvolging kan worden gekwantificeerd door te berekenen hoeveel tijd een patiënt zich binnen het therapeutische venster bevindt (Time within therapeutic range, TWTR). Hoe we nu juist die kwaliteit kunnen optimaliseren is echter minder evident…

Opvolging van patiënten onder orale anticoagulantia kan op verschillende manieren gebeuren. Onze Nederlandse buren maken gebruik van gecentraliseerde thrombosediensten. In het Verenigd Koninkrijk gebeurt de follow-up door ziekenhuisgebonden specialisten. Zowel in Duitsland als bij ons behoort de opvolging van anticoagulatietherapie daarentegen tot het takenpakket van de huisarts.

Onafhankelijk welke wijze van monitoring gevolgd wordt, zullen de patiënten zich nog steeds een aanzienbare tijd buiten het therapeutische INR-venster bevinden. Deze topic werd bestudeerd in een meta-analyse van 67 studies met 50.208 patiënten die gevolgd werden over 57.155 patienten-jaren (3). De INR viel gemiddeld 64% van de tijd in het therapeutische venster. Opvolging door huisartsen scoorde opvallend lager dan deze waarde. Daarentegen scoorde zelfcontrole (capillair bloedstaal adhv vingerprik) het best. Dit wordt in België echter nog steeds niet terugbetaald.

Dr. N. Claes besluit in haar proefschrift ('Quality improvement of the management of orale anticoagulation by belgian general practitioners' KUL, 2005) dat de kwaliteit van opvolging door de belgische huisarts suboptimaal is. Ze bespreekt de huidige kwaliteit van het anticoagulantiabeleid in de Vlaamse huisartsenpraktijk en hoe die door verschillende educatieve en/of ondersteunende interventies kan worden verbeterd. Haar onderzoek werd opgebouwd rond de Bisoat-studie ('Belgian Improvement Study on Oral Anticoagulation), een RCT. Kort samengevat werd de uitkomst van 4 interventies in verschillende huisartsenpraktijken vergeleken. Ze kwam oa tot het besluit dat de implementatie van een meerzijde opleiding (richtlijnen, opleidingsavonden, huisartsenanticoagulatiedossiers, patiëntencoagulantieboekjes en websites) de kwaliteit van het anticoagulantiabeleid bevordert (4).

2. De opleidingspraktijk

In mijn huidige opleidingspraktijk zijn er geen vaste afspraken omtrent deze monitoring. Patiënten worden, naar wens, geprikt door één van de 3 artsen en bellen later die dag of de dag nadien voor het resultaat. Ze krijgen dan de arts aan de lijn die op dat moment consultatie doet. Registratie gebeurt niet op een vaste plaats in het EMD, wat soms leidt tot te lange zoekacties en een storende onderbreking van de consultatie. Eventuele dosisaanpassing en bepaling van de controle-intervallen gebeurt intuïtief. Slechts enkele patiënten maken gebruik van het anticoagulatieboekje.

Voor mezelf vormde deze manier van werken al vanaf de eerste weken van mijn HAIO-schap een probleem. Voornamelijk owv het feit dat je vaak 'blind' een aanpassing moet doen, zonder overzicht van de vorige INR-waarden en het huidige schema.

Ik wilde dus een poging doen om de kwaliteit van opvolging in de praktijk te optimaliseren door implementatie van enkele eenvoudige maatregelen; kennisname van Domus Medica richtlijnen omtrent dosisaanpassingen, gebruik van patiëntenboekjes, gebruik van een registratiemodel.

3. Onderzoeksvraag

Neemt de kwaliteit van opvolging (uitgedrukt in periode dat INR zich binnen het therapeutische venster bevindt; TWTR) toe in deze praktijk bij patiënten die Warfarine nemen als:

1. de INR steeds door dezelfde dokter wordt gecontroleerd en telefonisch wordt meegedeeld aan de patiënt. (de bloedafname gebeurt nog steeds door een arts naar keuze)

én

2. INR-resultaat en medicatieschema per patiënt bijgehouden worden in een elektronisch registratiemodel (Excel sheet)

én

3. dosisaanpassing gebeurt volgens het algoritme van de aanbeveling.

Methode

1. Patiëntenpopulatie

Alle patiënten in de praktijk die orale anticoagulantia innemen en dus regelmatige INR-controle ondergingen werden geïdentificeerd door een medewerker van het labo (AKL, Lier). Er werd gekozen om enkel patiënten onder Warfarine (en niet Marcoumar of Sintrom) te includeren, gezien de domus medica richtlijn betreffende orale anticoagulantia ook geldt voor Warfarine.

Het eerste inclusiecriterium was dat de patiënt niet in de opstartfase van een behandeling met Warfarine zat. Concreet wil dit zeggen dat de patiënt minstens 8 weken onder Warfarine moest staan. Het Tweede inclusiecriterium was dat de patiënt het medicament gedurende een ononderbroken periode van 4 maanden moest innemen.

2. Studieopzet

De uitkomstmaat van het onderzoek was de kwaliteit van de orale anticoagulatietherapie. Kwaliteit werd gedefinieerd als de proportie van de tijd dat de INR-waarden binnen de therapeutische range (TWTR: time within therapeutic range) vielen. De TWTR werd berekend met de Rosendaal methode (lineaire interpolatie tussen 2 opeenvolgende INR metingen met een INR streefwaarde tussen 2 en 3) (5).

Tijdens het eerste, retrospectieve onderdeel van de studie werden de laatste 4 INR-bepalingen van de geïncludeerde patiënten voor T0 opgenomen in de database. T0 is het moment dat de veranderingen werden doorgevoerd. De kwaliteit werd bepaald. Mogelijke correlaties met patiëntenkenmerken werden nagegaan. Tevens werden de controle-intervallen per patiënt bestudeerd.

Aan de hand van deze gegevens werd de heersende manier van INR-monitoring in deze opleidingspraktijk geanalyseerd.

Na goedkeuring van het onderzoek door het Ethisch Comité van het Universitair Ziekenhuis Antwerpen werden de patiënten telefonisch gecontacteerd en werd hen een nieuwe datum voor de volgende bloedafname meegedeeld. De bloedafname mocht gebeuren door een arts naar keuze. Op die afspraak werd een nieuw patiëntenkaartje meegegeven en werd de patiënt geïnstrueerd om steeds daags na de bloedafname tussen 09.00u en 10.00u te telefoneren ter bespreking van het resultaat. Zo gebeurden eventuele dosisaanpassingen steeds door dezelfde persoon en dit volgens het Algoritme van de aanbeveling van Domus Medica.

De registratie van de resultaten gebeurde in een eenvoudige en overzichtelijke Excel-sheet waarbij, naar analogie met het patiëntenkaartje, elke patiënt 2 regels inneemt: één voor de INR-waarden en één voor het medicatieschema (zie bijlage). Dit schema werd steeds door dezelfde persoon aangevuld.

Van elke patiënt werden opnieuw 4 INR-bepalingen bekomen en dit rekening houdend met de onderzoeksintervallen volgens de aanbeveling.

Na afloop van het onderzoek werd opnieuw de kwaliteit van opvolging bestudeerd. Dit werd vergeleken met de gegevens van voor het onderzoek.

3. Literatuurstudie

De richtlijn van Domus Medica 'Orale anticoagulatietherapie door de huisarts' en de BISOAT-studie (Belgian improvement study on oral anticoagulation therapy) vormden de basis en verdere leidraad voor dit project.

Ik raadpleegde tevens de icho-website naar gelijkaardige projecten. Zo kwam ik op het eindwerk van Phyline Van De Bruaene , getiteld 'anticoagulantia bij patiënten met VKF: gevolgen van de nieuwe richtlijnen en impact van de nieuwe molecules voor de huisartsenpraktijk' en het eindwerk van Hanne Opdekamp getiteld 'Orale anticoagulatietherapie in de huisartsenpraktijk: een behoeftepeiling bij patiënten en collega huisartsen'. Deze werken gaven ook voor dit project interessante bronnen vrij.

Ik ging op zoek naar wat beschreven stond over INR-monitoring in Europa en de US. Met de zoektermen: 'oral anticoagulation + management' kwam ik zo bij een Amerikaanse review via *uptodate* 'Outpatiënt management of oral anticoagulation'. Verder doorzocht ik de Medline database via Pubmed en Ovid en werd ook de Cochrane collaborative data base geraadpleegd. Ik maakte gebruikt van de MeSH-termen 'anticoagulation therapy', 'monitoring', 'outpatiënt management', 'general practitioner'. Zo kwam ik op verschillende belangrijke reviews en RCT's (zie bronnen).

Als laatste deed ik een beperkte literatuur-search naar de nieuwe orale anticoagulantia via de bovenvermelde bronnen.

Resultaten

1. Patiëntenpopulatie

Slechts 1 patiënt in de praktijk nam een oraal anticoagulans in dat niet Warfarine is, namelijk Marcoumar. Dit werd opgestart door de behandelende cardioloog in 2004 omwille van chronische voorkamerfibrillatie.
Initieel werden 16 patiënten weerhouden voor deelname. 3 patiënten werden geëxcludeerd gedurende de loop van het onderzoek omwille van volgende redenen: genoodzaakte onderbreking van de therapie wegens tandheelkunde, medicatieswitch naar Dabigatran wegens onmogelijkheid om afdoende INR-controle te bereiken, stopzetten Warfarine wegens einde van de behandelperiode.

Uiteindelijk doorliepen 13 patiënten het volledige onderzoekstraject. Hieronder vielen 8 vrouwen en 5 mannen. De gemiddelde leeftijd was 69,2 jaar, de jongste patiënt was 38 jaar en de oudste 85 jaar.

Van de 13 patiënten namen er 12 Warfarine omwille van voorkamerfibrillatie, de enige andere patiënte nam Warfarine wegens factor V leiden mutatie.

(zie bijlage Tabel 1)

1. Retrospectieve analyse

Voor het retrospectief onderzoek werden in totaal 1489 therapiedagen geteld. Zodoende konden er voor elke patiënt 4 INR-bepalingen geregistreerd worden.

Op 881 dagen (59,2%) vielen de INR-waarden binnen de therapeutische range tussen 2 en 3. Op 149 dagen (10%) vielen de INR-waarden onder de 2. Op 459 dagen (30,8¨) vielen de INR-waarden boven de 3.

Wat opvalt is dat van de 608 dagen dat de INR buiten de doelgrenzen valt, 211 van deze dagen door 2 patiënten bepaald worden. Bij deze 2 patiënten vallen alle 8 INR-waarden buiten de therapeutische grenzen. Het betreft hier een 80- jarige vrouw en een 78-jarige man. Beiden nemen Marevan owv VKF en zijn polygemediceerd.

In totaal werden bij de 8 vrouwen 844 therapiedagen geteld, van deze therapiedagen bevonden zich 454 dagen binnen de therapeutische range, de TWTR bedraagt 53,8% . Bij de 5 mannen werden in totaal 645 therapiedagen geteld. Hiervan bevonden zich 427 dagen binnen de therapeutische range, de TWTR bedraagt 66,2%.

De tijdsintervallen tussen de INR-bepalingen variëren tussen minimaal 19 dagen tot maximaal 54 dagen met een gemiddelde van 32,4 dagen. Na een INR-waarde die buiten de therapeutische rang lag, was er zelden intervalverkorting.

2. Prospectieve studie

Na invoeren van het project werden in totaal 928 therapiedagen geteld, zodat er opnieuw 4 INR-bepalingen per patiënt konden geregistreerd worden.

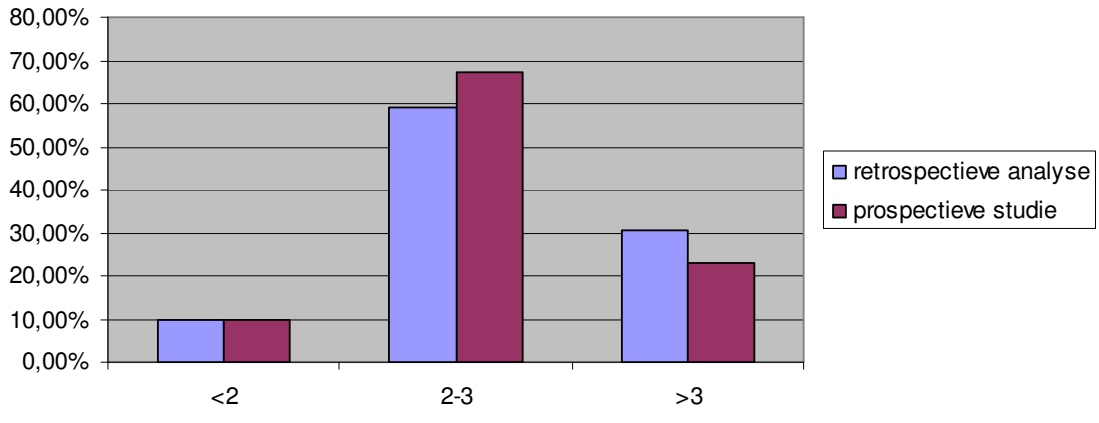
Op 625 dagen (67,3%) vielen de INR-waarden binnen de therapeutische range. Op 89 dagen (9,6%) vielen de INR-waarden onder de 2. Op 214 dagen (23,1%) vielen de INR-waarden boven de 3.

In totaal werden bij de 8 vrouwen 528 therapiedagen geteld, van deze therapiedagen bevonden zich 314 dagen binnen de therapeutische range, de TWTR bedraagt 59,4% .

Bij de 5 mannen werden in totaal 400 therapiedagen geteld. Hiervan bevonden zich 320 dagen binnen de therapeutische range, de TWTR bedraagt 80%.

De tijdsintervallen tussen de INR-bepalingen werden bepaald volgens de aanbeveling. Na een INR-waarde binnen de therapeutische range bedroeg het interval 28 dagen bij patiënten onder de 75 jaar en 21 dagen vanaf 75 jaar. Na een afwijkende INR-waarde bedroeg het interval 7 dagen.

Figuur: Proportie van de tijd binnen INR-ranges



BESPREKING & CONCLUSIE

1. De onderzoeksvraag

Het doel van dit kleinschalig project was om kwaliteitsverbetering van monitoring van anticoagulantia in mijn opleidingspraktijk te verwezenlijken. Dit werd gepoogd door enkele eenvoudige maatregelen te treffen waaronder registratie van INR-resultaten en medicatieschema's in een overzichtssheet en dosisaanpassingen te doen volgens de aanbeveling van Domus Medica.

Naar analogie met grote trials omtrent dit onderwerp koos ik ervoor om kwaliteit van opvolging uit te drukken als de tijd dat de INR zich binnen het therapeutische venster bevindt.

Wanneer we louter naar de cijfers kijken, kan ik besluiten dat er een toename van de kwaliteit van opvolging is, na het invoegen van dit project. De TWTR stijgt namelijk met ongeveer 8% (van 59,2 naar 67,3%).

In de BISOAT-studie steeg de tijd dat de INR goed geregeld was van 50% naar 60% wanneer artsen een doorgedreven opleiding en ondersteuning kregen (2).

Gezien de kleinschaligheid van dit onderzoek met de daarbij horende beperkte patiëntpopulatie van 13 personen is spreken over statistische significantie uiteraard irrelevant.

2. De resultaten

Bij de retrospectieve analyse berekende ik een TWTR van 59,2%. Wanneer we dit toetsen aan de literatuur blijkt dat onze praktijk hiermee redelijk goed scoort. In het retrospectieve deel van de BISOAT studie bedroeg de TWTR 50,6% (2). In de ROCKET- AF is de TWTR gemiddeld 55% (6), in de ARISTOTLE studie gemiddeld TWTR 62.6% (7) en in de RELY studie gemiddeld 64% (8) .In een meta-analyse van Baker et al. werden 8 studies geïncludeerd van in de Verenigde Staten met een totaal van 22 237 warfarine behandelde VKF-patiënten. Deze meta-analyse (9) toonde aan dat de VKF patiënten van alle 14 groepen gemiddeld 55 % van de tijd een INR binnen de therapeutische range hebben. Van deze 14 groepen konden ze bij 13 groepen een onderscheid maken tussen groepen waarbij de Warfarine dosis gecontroleerd werd door anticoagulatie klinieken (9 groepen) en groepen waarbij de INR controle gebeurd door huisartsen (4 groepen). Dit toonde heel duidelijk aan dat de TWTR duidelijk hoger ligt bij patiënten in anticoagulatie klinieken (gemiddeld 63 ± 5%) dan bij patiënten in de algemene praktijk (gemiddeld 51 ±4%).

Een studie van Wieloch et al. uit Zweden (10) met een studiepopulatie bestaande uit 18391 patiënten vanuit 67 verschillende centra in Zweden had een gemiddelde TWTR was 76.2%. Als verklaring voor deze duidelijk betere performantie van het Scandinavische systeem haalt Andersson et al (11) aan dat in Zweden de structurele en praktische organisatie van INR monitoring veel omvattender is. De patiënten onder anticoagulerende medicatie worden gevolgd in anticoagulatie klinieken, in primaire gezondheidscentra of bij de patiënten thuis. Hierbij worden verpleegkundigen, assistenten van verpleegkundigen en artsen ingeschakeld om de opvolging van de patiënten te optimaliseren. Meest waarschijnlijk resulteert dit in een betere opvolging en betere TWTR dan in België.

Net zoals in de Bisoat-studie scoorden mannen (zowel voor als na het project) beter dan vrouwen. In dit onderzoek is er mogelijk een correlatie met het feit dat de gemiddelde leeftijd bij de mannen bijna 10 jaar onder die van de vrouwen ligt (61jr t.ov. 70jr).

Over de andere patiëntenkenmerken (zie tabel 1 bijlage) kan ik in dit onderzoek weinig concluderen. Het is geweten dat medicamenteuze interacties, interfererende ziektebeelden (vaker bij bejaarden) en therapietrouw een belangrijke rol spelen bij het regelen van de INR.

Zoals vermeld in de resultaten werd een grote deel van de dagen buiten de therapeutische range ingenomen door 2 patiënten; beiden gepolymediceerde bejaarden, die beiden 2 medicamenten innemen die een interactie met Marevan hebben (zie pat. 4 en 6 in tabel). Dit zijn op zich 2 kenmerken die het opvolgen van de INR mogelijks compliceren. Waarom nu juist deze 2 patiënten zo slecht scoren en de ander 75-plussers onder polymedicatie in dit onderzoek beter scoorden, kon ik niet achterhalen…In de prospectieve studie bleef 1 van deze 2 patiënten verder continu buiten de therapeutisch range, terwijl de andere zich corrigeerde. Ook hier heb ik geen verklaring voor.
De patiëntenpopulatie is te klein om hieromtrent conclusies te kunnen trekken.

3. Praktijkcomfort

Dit project kwam tot stand omdat ik de wijze van INR-monitoring in mijn opleidingspraktijk ongestructureerd en daarom omslachtig en tijdrovend vond.

Bespreking van de resultaten en nodige aanpassingen van het medicatieschema moest gebeuren op geleide van het schema dat de patiënt zelf bijhield.

Bepalen van controle-intervallen en bijsturen van de dosering gebeurden steeds intuïtief.

Het bijhouden van een centrale registratiesheet met per patiënt de dosering en de INR-resultaten, die alle artsen van de praktijk kunnen raadplegen is een enorme verbetering geweest in onze praktijk. Het bespreken van de resultaten met de patiënt en eventuele dosisaanpassing gaat veel vlotter. Het vraagt wel enige input om de resultaten steeds aan te vullen.

Naar de toekomst toe zou het nog beter zijn, indien dergelijk overzicht in het elektronisch medisch dossier verwerkt zou kunnen worden…

Ik overlegde reeds met de informaticadienst van het laboratorium (AKL) over de mogelijkheid om een aparte link voor de INR-patiënten te voorzien, zodat de INR-resultaten automatisch in een overzichtssheet komen en wij dus enkel de doseringsschema moeten aanvullen.

Het volgen van de aanbeveling van domus medica vond ik iets minder gebruiksvriendelijk in de praktijk. Dan doel ik hier voornamelijk op het doserings-algoritme. Het biedt inderdaad als voordeel dat je kan terugvallen op een onderbouwd schema en het vergemakkelijkt het delegeren van de begeleiding aan een HAIO bv. Het schema is echter niet vlot te gebruiken en vraagt enig ‘tel-werk’.

Ik beschouw het als een hulpmiddel, met als streefdoel overgang naar intuïtieve (ervaringsgestuurde) of computer-geassisteerde dosisaanpassing.

Nieuwe orale anticoagulantia (NOAC's)

Dit kleinschalig project legt nog maar eens het zwakke punt van de coumarine-derivaten bloot.

De nauwe therapeutische range, de vele medicamenteuze en niet-medicamenteuze interacties en nood aan intensieve en soms moeilijke monitoring gaf logischerwijs aanleiding tot de zoektocht naar nieuwe klassen OAC.

Momenteel bestaan er twee nieuwe klassen van anticoagulantia: enerzijds de orale directe trombine inhibitoren, bv. dabigatran etexilate (Pradaxa), AZD0837 en anderzijds de orale factor Xa inhibitoren, zoals rivaroxaban (Xarelto), apixaban (Eliquis), edoxaban, betrixaban en YM150.

Dabigatran is geregistreerd in België voor de preventie van veneuze trombo-embolie bij electieve orthopedische chirurgie met totale heup- of knieprothese en sedere recent ook ter preventie van thrombo-embolieën bij patiënten met niet-valvulair VKF geassocieerd met een of meerdere risicofactoren.

De studie Randomized Evaluation of Long-term anticoagulant therapY (RE-LY) heeft aangetoond dat dabigatran 110 mg 2 maal daags niet minder effectief is dan VKA voor de preventie van CVA en systemische embolie, maar met een lager bloedingsrisico. Terwijl dabigatran 150 mg 2 maal daags het beter deed dan VKA voor de preventie van CVA en systemische embolie, met een vergelijkbaar bloedingsrisico als bij VKA.

Het voordeel van deze nieuwe medicatie is dat ze geen regelmatige controles van de PT behoeven. Een nadeel is dat er geen antidotum bestaat bij ernstige ontregeling. Gezien dabigatran via de nieren uitgescheiden wordt, geeft elke vermindering van de nierfunctie een verhoogd bloedingsrisico. Dabigatran is gecontra-indiceerd bij een creatinineklaring van minder dan 30 mL/min. Een andere nadeel zijn de interacties

met P-glycoproteïne inhibitoren (amiodarone, verapamil, kinidine, clarithromycine, ketoconazol, itraconazol, ciclosporine en tacrolimus) die leiden tot verhoogde plasmaconcentraties van dabigatran en dus tot een hoger bloedingsrisico.

Rivaroxaban is een specifieke factor Xa inhibitor. Indicaties en registratie in België zijn dezelfde als die voor Dabigatran. In de Rocket-AF studie werd het effect van rivaroxaban in de preventie van trombo-embolie bij niet-valvulaire VKF bij patiënten met matig of hoog risico bestudeerd. Deze dubbelblinde studie vergeleek rivaroxaban 20 mg met warfarine (INR streefwaarde tussen 2 en 3). De studie toont aan dat er geen verschil is tussen warfarine en rivaroxaban wat betreft mortaliteit, risico op hartinfarct en risico op majeure bloeding. Maar het risico op intracraniale bloeding (0,5% versus 0,7% per jaar) en fatale bloeding (0,2% versus 0,5% per jaar) was geringer in de groep behandeld met rivaroxaban. Bij patiënten met een verminderde nierfunctie is voorzichtigheid geboden bij gebruik van rivaroxaban gezien dit medicijn gedeeltelijk door de nieren wordt uitgescheiden. Rivaroxaban kan leiden tot vermindering van nierfunctie. Gelijktijdige toediening van rivaroxaban en een CYP3A4 inhibitor of een P-glycoprteïne inhibitor kan leiden tot verhoogde plasma concentraties met een verhoogd bloedingsrisico tot gevolg. Rivaroxaban is gecontra-indiceerd bij patiënten met leverlijden dat gepaard gaat met coagulopathie en een hoger bloedingsrisico. Het voordeel is dat, zoals bij dabigatran, INR controles niet nodig zijn.

Hoewel deze gegevens bemoedigend zijn, dient opgemerkt dat de conclusies voor elk van deze producten slechts gebaseerd zijn op één enkele, door de producent gesponsorde, grootschalige studie. In de twee studies werden dabigatran en rivaroxaban telkens vergeleken met warfarine (met INR-streefwaarde tussen 2 en 3), maar deze INR-streefwaarde werd slechts bereikt in 64 % van de tijd in de Re-Ly studie, en in 55 % van de tijd in de Rocket-AF studie. In de Re-Ly studie wordt de evidentie verzwakt doordat de studie niet dubbelblind was voor de vergelijking tussen dabigatran en warfarine.

Daarenboven is het bij gebrek aan ervaring niet mogelijk de effecten en de veiligheid van deze nieuwe geneesmiddelen op lange termijn te kennen. Met dabigatran zijn er gegevens beschikbaar over de mogelijkheid van een risico van acuut myocardinfarct; dergelijke gegevens zijn niet beschikbaar voor rivaroxaban. Zowel met dabigatran als met rivaroxaban bestaat er ook een risico van medicamenteuze interacties (minder belangrijk dan met de vitamine K-antagonisten, maar niet afwezig), en van overdosering bij nierinsufficiëntie (let op bij ouderen). Indien nodig kunnen stollingstesten nuttig zijn om het anticoagulerend effect te evalueren, bv. bij bloeding, bij trombose ondanks de antistollingsbehandeling, bij invasieve ingrepen of bij risico van overdosering.

Er is in geval van overdosering geen specifiek antidotum beschikbaar. I.v.m. de beslissing al dan niet het antitromboticum te stoppen bij chirurgische ingreep of bloeding, zal men dezelfde houding aannemen als voor de vitamine K-antagonisten, maar in dit geval is er geen INR-controle vereist. Indien men beslist de behandeling met rivaroxaban of dabigatran te stoppen, dient dit 24 uur vóór de ingreep te gebeuren.

Ten slotte dient de hoge kostprijs van deze nieuwe anticoagulantia in overweging te worden genomen bij de keuze van een dergelijke langdurige en frequent toegepaste behandeling.

Als conclusie kan men stellen dat de ontwikkeling van nieuwe orale anticoagulantia die de nadelen van de vitamine K-antagonisten niet hebben, veel interesse wekt, maar bij patiënten die vitamine K-antagonisten krijgen en goed gecontroleerd zijn (binnen de INR-streefwaarde), is er geen reden tot wijziging van de behandeling.

BRONNEN

1. Domus Medica Aanbeveling 'orale anticoagulatietherapie door de huisarts'. Auteurs: J. Michels, A. Demulder, K. Dirven, M. Goossens, A. Janssen, K. Jochmans, D. Mermans

2. Belgische studie ter verbetering van de orale anticoagulantiotherapie (BISOAT). Een gerandomiseerd klinisch onderzoek. N. CLAES, F. BUNTINX, J. VIJGEN, J. ARNOUT, J. VERMYLEN, S. FIEUWS, H. VAN LOON.

3. van Walraven C, Jennings A, Oake N, et al. Effect of study setting on anticoagulation control: a systemac review and metaregression. Chest 2006; 129:1155.

4. www.INRpro.com/rosendaal.asp

5. Manesh R. Patel, Kenneth W. Mahaffrey, et al. Rivaroxaban versus warfarine in non-valvularartrial fibrillation. ROCKET –AF studie. The New England Journal of Medicine; 2011.

6. Christopher B. Granger, M.D., John H. Alexander. Apixaban versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation. ARISTOTLE Study. N Engl J Med 2011; 365:981-992.

7. Stuart J. Connoly, et al. Dabigatran versus Warfarine in patients with atrial fibrillation. RELY Study. The New England journal of Medicine. 2009; 361;12

8. William L. Baker, Deborah A. Cois, et al. Meta-analysis to asses the quality of warfarin control in atrial fibrillation patients in the united states. Journal of managed cara pharmacy 2009, vol 9 N° 3.

9. Wieloch M, Själander A, et al. Anticoagulation control in Sweden: reports of time in therapeutic range, major bleeding, and thrombo-embolic complications from the national quality registry AuriculA.Eur Heart J. 2011 Sep;32(18):2282-9

10. Andersson, Ingela Björholt et al. Resource consumption and management associated withmonitoring of warfarin treatment in primary health care in Sweden. BMC Family Practice 2006, 7:67

11. Bauersachs D, Scott D., et al. Oral Rivaroxaban for symptomatic venous thromboembolism. Einstein Study. The New England journal of medicine. 2010; 363:2499-2510

12. Stuart J. Connolly, M.D., John Eikelboom, et al. Apixaban in Patients with Atrial Fibrillation. The New England Journal of Medicine. 2011;364:806-17

13. Rose A.J., Ozonoff A. et al. Warfarin dose management affects INR control. J. ThrombHaemost. 2009;7: 94-101

14. Jo-Anne Wilson, Philip S. Wells, et al. Comparing the quality of oral anticoagulant management by anticoagulation clinics and by familyphysicians: a randomized controlled trial. CMAJ 2003;169(4):293;

15. Torn M, cannegieter SC, et al. Optimal level of oral anticoagulant therapy for the prevention of arterial thrombosis in patients with mechanical heart valve prostheses, atrial fibrillation, or myocardial infarction: a prospective study of 4202 patients. Arch Intern Med. 2009 Jul 13;169(13):1203-9.

16. Schulman S., Crowther M.A.. How I anticoagulate in 2012, new and old anticoagulant agents, and when and how to switch. Bloodjournal. 2012. 10.1182

17. Fitzmaurice DA, Hobbs FD, Murray ET, et al. Oral anticoagulation management in primary care with the use op computerized decision support and near-patiënt testen: a RCT. Arch Intern Med 2000; 160:2343.

18. Siebenhofer A, Berghold A, Sawicki PT. Systemac review of studies of self-management of oral anticoagulation. Thromb Haemost 2004; 91:225

19. Matchar DB, Jacobson A, Dolor R, et al. Effect of home testing of INR on clinical events. N Engl J Med 2010; 363-1608

20. Dolor RJ, Ruybalid RL, Uyeda L, et al. An evaluation of patient self-testing competency of prothrombin time for managing anticoagulation: pre-randomization results of VA cooperative study-the home INR study (THINRS). J Thromb Thrombolysis 2010; 30:263

MONITORING VAN ORALE ANTICOAGULANTIA IN DE HUISARTSENPRAKTIJK.

Haio: Sofie LEMMENS

Universiteit Antwerpen

Promotor: Prof. Dr. Johan WENS

Praktijkopleider: Dr. Marleen PLETTINX

Context: Ongeveer 1,1% van de bevolking wordt behandeld met orale anticoagulantia. Het belang van een strikte INR-controle ligt in het feit dat de gevolgen van onder- en over-anticoagulatie mogelijk fataal zijn. De kwaliteit van opvolging van de door de arts ingestelde behandeling is op zich een risicofactor voor het optreden van complicaties . Deze kan worden gekwantificeerd door te berekenen hoeveel tijd een patiënt zich binnen het therapeutische venster bevindt (Time within therapeutic range, TWTR). De kwaliteit van opvolging door de Belgische huisarts is suboptimaal. Het besluit van de Bisoat-studie zegt dat implementatie van een meerzijdige opleiding (richtlijnen, opleidingsavonden, huisartsenanticoagulatiedossiers, patiëntencoagulantieboekjes en websites) de kwaliteit van het anticoagulantiabeleid bevordert. In mijn huidige opleidingspraktijk zijn er geen vaste afspraken omtrent deze monitoring. Er gebeurt geen registratie op een vaste plek in het EMD. Dosisaanpassingen en bepalen van onderzoeksintervallen gebeuren intuïtief. Dit geeft vaak aanleiding tot lange zoekacties en een storende onderbreking van de consultatie.

Onderzoeksvraag: Neemt de kwaliteit van opvolging (TWTR) toe in deze praktijk bij patiënten die warfarine nemen als: 1.de INR steeds door dezelfde dokter wordt gecontroleerd en telefonisch wordt meegedeeld aan de patiënt. (de bloedname gebeurt nog steeds door een arts naar keuze)
én 2. INR-resultaat en medicatieschema per patiënt bijgehouden worden in een elektronisch registratiemodel (Excell sheet)
en 3. dosisaanpassing gebeurt volgens het algoritme van de aanbeveling.

Methode (literatuur & registratiewijze): De patiëntenpopulatie bestond uit 13 patiënten. De uitkomstmaat van het onderzoek was de kwaliteit van de orale anticoagulatietherapie. Kwaliteit werd gedefinieerd als TWTR (time within therapeutic range). De TWTR werd berekend met de Rosendaal methode. Eerste gebeurde er een retrospectieve analyse van de laatste 4 INR bepalingen voor ingang van het project. Na het invoegen van de projectmaatregelen werden per patiënten opnieuw 4 INR bepalingen gedaan. De kwaliteit van de opvolging werd bepaald en vergeleken met de waarden van voor de start van dit onderzoek.
De domus medica aanbeveling omtrent orale anticoagulantia en de BISOAT-,studie vormden de leidraad voor dit project. Verder werd de ICHO-website geraadpleegd naar gelijkaardige projecten. Verder werd Uptodate en de Medline database doorzocht via Pubmed en Ovid en werd ook de Cochrane collaborative data base geraadpleegd. Tenslotte werd een beperkte literatuurstudie gedaan naar het gebruik van de nieuwe orale anticoagulantia.

Resultaten: De retrospectieve analyse toont TWTR van 59,2%. De prospectieve studie geeft een TWTR van 67,3%.

Conclusies: Er is een toename van de kwaliteit van opvolging na invoering van dit project. De TWTR stijgt namelijk met ongeveer 8% (van 59,2 naar 67,3%). Mannen scoorden in beide onderdelen van het project beter dan vrouwen. Gezien de kleinschaligheid van dit project en de beperkte patiëntenpopulatie kan niet gesproken worden over ‘statistische significantie’.Op vlak van werkcomfort is er een duidelijke vooruitgang in deze opleidingspraktijk.

Bijlage:

Tabel 1: patiëntenkenmerken

	Geslacht	Leeftijd	indicatie OAC	co-morbiditeit	Medicatie
pat. 1	V	38jr	Factor V leiden	/	/
pat. 2	M	55jr	VKF	TachyCMP	nobiten/coversyl/pantomed
pat.3	V	69jr	VKF	CMP/hypothyroidie	burinex/carvedilol/**L-thyroxine** /spironolactone/zantac/zestril/zolpidem/ lysanxia
pat.4	V	80jr	VKF	Depressie/AHT	**citalopram**/emconcor/coversyl plus/ **asaflow**
pat.5	V	76jr	VKF	AHT	emconcor mitis/aldactazine/coversyl
pat.6	M	78jr	VKF	RenaalcelCA/depressie	xanax/isoten/prevalon/**inegy**/ **paroxetine**
pat.7	V	74jr	VKF	AHT/ Hashimoto/obesitas	**lipitor**/emconcor/**cordarone**/fludex/ **L-thyroxine**
pat.8	M	74jr	VKF	AHT	sotalex/aldactazine/**lipitor**
pat.9	V	77jr	VKF	DMII/hartfalen	aldactone/burinex/coversyl/daflon/ januvia/lyrica/metformine
pat.10	V	72jr	VKF	AHT/obesitas	**rytmonorm**/sotalol/**simvastatine**/**cardio-aspirine**
pat.11	M	45jr	VKF	/	sotalex/lanoxin/**asaflow**
pat.12	M	85jr	VKF	/	/
pat.13	V	80jr	VKF	CMP/COPD	seretide/spiriva/pantomed/progynova

(**vetgedrukt**: medicatie die interactie met Marevan hebben)

Tabel 2: INR-waarden per patiënten

	T -4	T-3	T-2	T-1	T1	T2	T3	T4
Pat.1	2,5	2,7	1,8	4,3	2,8	2,8	2,2	3,2
Pat.2	2,2	2,4	2,3	1,5	2,9	2,8	2,2	2,4
Pat.3	2,8	2,8	2,6	2,2	2,4	3	2	1,8
Pat.4	4,1	3,7	3,8	4,3	4,5	4,5	4,4	4,5
Pat.5	3,7	2,8	2,3	2,1	2,4	2,9	3,3	3,4
Pat.6	4,3	3,3	1,6	1,1	2,2	2,4	2	2
Pat.7	2,1	3,4	2,6	2,1	2	2,1	2,7	2
Pat.8	3,7	3	2,7	2,6	2,6	1,8	2,9	2,8
Pat.9	2,1	2	3,1	1,9	2,1	1	2,5	2
Pat.10	2,9	3,2	3	3,2	2,1	4,1	3,1	2,9
Pat.11	2,2	2	2,4	1,9	2,1	1,6	2,1	2,6
Pat.12	2,6	1,4	2,1	2	2,4	2,6	1,3	3,8
Pat.13	2,4	2,8	3,2	2,6	2,9	2,6	3,2	3,1

Figuur: voorbeeld Excel sheet patiëntenregistratie

Pat. X	1/09/2012	16/02/2012	27/03/2012	2/05/2012
	3,7	3	2,7	2,6
	1-1-1/2	1-1/2-1/2	1-1/2-1/2	1-1/2-1/2