Orale anticoagulatietherapie in de huisartsenpraktijk: geneesmiddelen-interacties, kwaliteitsonderzoek en elektronisch medisch dossier (EMD)

Huisarts in opleiding: dr. Willems Sander, Katholieke Universiteit Leuven

Promotor: prof. dr. Buffels Johan, Katholieke Universiteit Leuven

Master of Family Medicine

Masterproef Huisartsgeneeskunde 2011-2013

Dankwoord

Allereerst wil ik graag mijn promotor, prof. dr. Johan Buffels bedanken voor de begeleiding en de adviezen die hij mij gaf tijdens het maken van deze thesis.

Verder wil ik graag mijn vorige praktijkopleider, dr. Elia Voet en haar collega, dr. Jef De Meyer en al hun patiënten die behandeld worden of werden met orale anticoagulantia bedanken voor hun hulp en medewerking.

Alle mensen met wie ik e-mailverkeer heb onderhouden in het kader van deze thesis mogen zich ook aangesproken voelen als ik hen bij deze van harte bedank voor hun bijdrage.

Tot slot wil ik ook een woord van dank uitspreken voor mijn huidige praktijkopleiders. Dr. Veerle Van der Stighelen en dr. Lieve Duponcheel en hun respectievelijke echtgenoten dr. Eddy Springael en dr. Jules Saerens. Zij hebben mij in mijn 2e jaar als huisarts-in-opleiding ook met raad en daad bijgestaan in het kader van dit project.

Abstract

Orale anticoagulantietherapie in de huisartsenpraktijk: geneesmiddelen-interacties, kwaliteitsonderzoek en elektronisch medisch dossier (EMD)

HAIO: Sander WILLEMS
Katholieke Universiteit Leuven
Promotor: Johan BUFFELS
Praktijkopleider: Elia VOET

Context: Orale anticoagulatietherapie (OAC-therapie) met vitamine K antagonisten (VKA) is voor de huisarts een complexe bezigheid: oudere patiënten met comorbiditeiten, vaak levenslange therapie, herhaalde metingen van de International Normalized Ratio (INR), dosisaanpassingen, polymedicatie met interacties, enz. De kwaliteit van deze therapie is in veel huisartsenpraktijken om uiteenlopende redenen suboptimaal. De complexiteit van de OAC-therapie wordt nog in de hand gewerkt door de vele andere geneesmiddelen die kunnen interageren met VKA. Omdat in de huisartsenpraktijk quasi elk medicament kan interageren met VKA, is de meest pragmatische aanpak de noodzaak voor andere medicatie kritisch te evalueren en de INR-waarde sneller te controleren.

Onderzoeksvragen: Voldoet de orale anticoagulatietherapie in de opleidingspraktijk aan de kwaliteitscriteria? Op welke manieren kan het probleem van geneesmiddeleninteracties met VKA in de huisartsenpraktijk aangepakt worden? Welke EMD-programma's of voorschrijfprogramma's gebruikt door de Vlaamse huisartsen beschikken over een waarschuwingssysteem voor geneesmiddeleninteracties en is dit van goede kwaliteit?

Methode:
Onderzoek en vervollediging van de EMD-registratie van relevante gegevens van patiënten die VKA nemen en onderzoek naar de kwaliteit van de OAC-therapie door berekening van de *time in therapeutic range* (TTR) via een online programma (INR Pro©).
Testen van verschillende voorschrijfmodules van de meest gebruikte EMD-programma's bij de Vlaamse huisartsen (Health One© en de EMD-programma's van Corilus©, Windoc©). Welke voorschrijfmodules beschikken over een geneesmiddelinteractiewaarschuwing en hoe wordt dit weergegeven?

Resultaten: De kwaliteit van de OAC-therapie in mijn opleidingspraktijk is suboptimaal. Kwaliteitsbevorderende maatregelen toonden geen verbetering aan in de kwaliteit op korte termijn. De meeste Vlaamse huisartsen beschikken bij het voorschrijven van medicatie in hun EMD- of voorschrijfprogramma over een bewakingssysteem voor geneesmiddeleninteracties van respectievelijk goede en redelijke kwaliteit.

Conclusies: 'Meten is weten', dus het is nuttig en leerrijk de kwaliteit van de OAC-therapie in de eigen praktijk te onderzoeken om deze te toetsen aan de kwaliteitscriteria. In de opleidingspraktijk was de kwaliteit suboptimaal.
Veel geneesmiddelen interageren met VKA en een voorschrijfmodule met interactiewaarschuwing is dan een handig hulpmiddel voor de huisarts. De mogelijkheden van deze elektronische hulpmiddelen zijn bij de meeste huisartsen echter onvoldoende gekend en worden daardoor ook onderbenut.

E-mail: sander.willems1@student.kuleuven.be

ICPC-code: (K) Cardiovasculair stelsel

Lijst met gebruikte afkortingen

BCFI	Belgisch centrum voor farmacotherapeutische informatie
BISOAT	*Belgian Improvement Study on Oral Anticoagulation Therapy*
CNI	Chronische nierinsufficiëntie
CO_2	Koolstofdioxide
COOH	Carboxylgroep
CVA	Cerebrovasculair accident
CYP	Cytochroom P
EMD	Elektronisch medisch dossier
ICHO	Interuniversitair centrum voor huisartenopleiding
INR	*International normalized ratio*
ISI	*International sensitivity index*
LMGH	Laag moleculair gewicht heparine
NOAC	*Novel oral anticoagulants* of nieuwe orale anticoagulantia
O_2	Zuurstofgas
OAC	Orale anticoagulatie, orale anticoagulantia
PICO	*Patient-interaction-comparison-outcome*
PPH	Primaire pulmonale hypertensie
PO	Praktijkopleider
POC	*Point of care*
PT	Protrombinetijd
R	Rectus (Latijn voor: rechts)
RCT	*Randomized controlled trial*
RIZIV	Rijksinstituut voor ziekte- en invaliditeitsverzekering
S	Sinister (Latijn voor: links)
TTR	*Time in therapeutic range*
VK	Verenigd Koninkrijk
VKA	Vitamine K antagonist
VKF	Voorkamerfibrillatie
VKORC1	Vitamine K epoxide reductase complex 1
VS	Verenigde Staten
VTE	Veneuze trombo-embolie

Inhoudstafel

Dankwoord **2**

Abstract **3**

Lijst met gebruikte afkortingen **4**

Inhoudstafel **5**

Inleiding **6**
- **Waarom gekozen voor dit thema?** **6**
- **Doelstelling van de thesis** **8**

Literatuuronderzoek **9**
- **Zoekvraag en –strategie** **9**
- **Algemene informatie over orale anticoagulantietherapie** **10**
  - Inleiding 10
  - Farmacologische eigenschappen 11
  - Werkingsmechanisme 12
  - Metabolisatie 13
  - International Normalized Ratio (INR) en Time in Therapeutic Range (TTR) 15
  - Indicaties 16
  - Nevenwerkingen 16
  - Interacties met orale anticoagulantia 17

Methodiek: kwaliteitsverbetering en onderzoek **20**
- **Praktijkverbeterende maatregelen (interventie)** **21**
  - Opstellen van VKA-dossier en EMD-registratie 21
  - Gebruik van anticoagulatieschema 21
  - Onderzoek van de kwaliteit van de OAC-therapie 22
- **Visgraatanalyse** **22**
- **Vergelijkend onderzoek van EMD-softwaretoepassingen** **23**

Resultaten en discussie **24**
- **Bespreking van de VKA-patiëntenpopulatie (zie Bijlage 1)** **24**
- **Berekening van Time in Therapeutic Range (TTR)** **25**
- **Verbetering van TTR na kwaliteitsverbeterende maatregelen?** **26**
- **TTR-waarden in verschillende patiëntengroepen** **29**
- **Visgraatanalyse: INR-ontregeling door geneesmiddeleninteractie** **29**
- **Vergelijkend onderzoek van EMD-softwaretoepassingen en voorschrijfmodule** **30**

Besluit **32**
- **Beperkingen van deze thesis** **32**
- **Verder onderzoek** **32**
- **Conclusies** **33**

Referenties **35**

Bijlagen **37**

Inleiding

Een klein aantal patiënten in elke huisartsenpraktijk wordt behandeld met orale anticoagulantia (OAC), meer bepaald vitamine K-antagonisten (VKA). De huisarts besteedt een noemenswaardig deel van zijn dagelijks werk aan de zorg voor deze VKA-patiënten: bloedafnames voor bepaling van de International Normalized Ratio (INR) en dosisaanpassingen van de VKA bij de individuele patiënt op geleide van zijn of haar INR-waarde, maar ook de behandeling van INR-ontregelingen onder en boven het therapeutische bereik en het zorgen voor overbruggingsanticoagulatie wanneer deze patiënten een geplande operatie zullen ondergaan.

Recent verscheen de richtlijn 'Orale anticoagulatietherapie door de huisarts' (1) van Domus Medica, waarin verschillende praktische aanbevelingen gegeven worden om de Vlaamse huisartsen een standaard te bezorgen in hun dagelijkse werk met de VKA-patiënt.

Waarom gekozen voor dit thema?

Als huisarts in opleiding kwam ik in het begin van mijn praktijkstage al snel in contact met deze patiënten die hun huisarts meestal telefonisch contacteren voor dosisaanpassingen van hun VKA. Onder andere door een gebrek aan voldoende theoretisch onderwijs over dit specifiek thema in de masterjaren van de opleiding geneeskunde, raakte ik geboeid door het onderwerp van OAC-therapie in de huisartsenpraktijk. Om mij verder te bekwamen in dit onderwerp, bestudeerde ik vervolgens een aantal nationale en internationale richtlijnen over OAC-therapie. Ook een zoektocht in de databank van Master-na-Master-projecten van het Interuniversitair centrum voor huisartsenopleiding (ICHO) toonde aan dat verschillende huisartsen in opleiding de afgelopen jaren aandacht besteed hebben aan dit onderwerp (zie verder in de tekst).

Na het vergaren van de vereiste theoretische kennis uit de richtlijnen, stelde ik vast dat in de dagelijkse praktijk de aanpak van de OAC-therapie interindividueel en per huisartsenpraktijk sterk kan verschillen. Het viel ook op dat de registratie van de relevante gegevens per VKA-patiënt in het elektronisch medisch dossier (EMD) vaak onvolledig of ontoereikend is. Voor een goede continuïteit van zorgen is het immers in een groepspraktijk zeer belangrijk dat alle collega-huisartsen toegang hebben tot de nodige informatie per VKA-patiënt, zoals: indicatie voor VKA-therapie, INR-streefwaarde, vorige INR-waardes, dag- en weekdoseringen, voorgeschiedenis en comorbiditeiten,

lijst van comedicatie en de oorzaken van vroegere INR-ontregelingen (bvb.: geneesmiddeleninteracties, acute ziektetoestanden, veranderingen in voedingspatroon, enz.).

De EMD-registratie was een groot aandachtspunt in mijn opleidingspraktijk en dit heb ik aangepakt met het opstellen van een Excel-document naar het voorbeeld van het VKA-dossier uit de thesis van dr. Vincent Joret (2). Dit VKA-dossier (zie Bijlage 1) maakt een centrale opslag van de meest relevante gegevens over de VKA-patiënten mogelijk en is ook gemakkelijk toegankelijk en erg bruikbaar voor collega-huisartsen. Sommige EMD-programma's beschikken zelfs over een softwaremodule specifiek voor de VKA-patiënt (3). In mijn opleidingspraktijk wordt gewerkt met Medidoc© als EMD-programma en dit programma beschikt over de toepassing 'Anticoagulatieschema' (zie Bijlage 2) waarin op een overzichtelijke manier de dosering (dag- en weekdosering in aantal tabletten) van de VKA kan opgeslagen worden en waarin ook de INR-waarden automatisch geregistreerd worden. Dit schema werd echter nog niet gebruikt door de praktijkopleider (PO) en haar collega, zodat ik het bestaan en de mogelijkheden van deze toepassing onder de aandacht heb gebracht met de bedoeling dit nu in de praktijk beginnen te gebruiken.

Een interessant en ook belangrijk aandachtspunt bij VKA-patiënten is de mogelijkheid van verschillende interacties met VKA. Deze interacties kunnen van uiteenlopende aard zijn: medicamenteus, voedingsgebonden, comorbiditeiten, middelengebruik (bvb. roken en alcohol) en kunnen het antistollingseffect (weerspiegeld in de INR-waarde) ontregelen in beide richtingen. Het gevolg voor de patiënt is dan een verhoogd risico op bloedingen of trombose al naargelang de INR-waarde respectievelijk in stijgende of dalende richting zal ontregelen (1). Volgens eigen ervaringen wordt hier in de praktijk subjectief te weinig aandacht aan besteed. Wanneer door interacties van om het even welke aard de INR-waarde bij de patiënt wordt ontregeld, worden wel steeds de nodige stappen ondernomen om de INR terug binnen het gewenste bereik te krijgen, maar gaat er echter weinig aandacht naar het opsporen van de oorzaak van deze ontregeling en de registratie van deze vermoedelijke oorzaak in het EMD. Dit laatste dan vooral met het oog op het vermijden van deze situatie in de toekomst. Daarom stelde ik mij de vraag of de EMD-registratie van deze interacties, meer bepaald deze tussen VKA en andere geneesmiddelen, verbeterd kan worden en over welke praktische elektronische hulpmiddelen (meer bepaald: een voorschrijfmodule met waarschuwingssysteem voor geneesmiddeleninteracties) de huisarts nog kan beschikken? Het belang van deze geneesmiddeleninteracties wordt aangetoond door een studie in de Nederlandse anticoagulatieklinieken die aantoonde dat er een substantieel percentage van de medicatie waarvan een interactie met orale anticoagulantia kan verwacht worden, niet geregistreerd wordt in het medisch dossier (4). Gezien de globale ondermaatse EMD-registratie in de huisartsenpraktijk zal dit

hier minstens een even groot probleem zijn (5). Verder onderzoek naar interacties tussen VKA en andere geneesmiddelen in de VKA-patiëntenpopulatie van de opleidingspraktijk bleek inderdaad niet mogelijk omwille van gebrek aan registratie van relevante gegevens hierover in het EMD.

Doelstelling van de thesis

De eerste bedoeling van deze thesis is de richtlijnen over OAC-therapie in de huisartsenpraktijk onder de aandacht te brengen met een bijzondere focus op het aspect van geneesmiddeleninteracties. Een tweede doel is ook te motiveren om de kwaliteit van de OAC-therapie in de huisartsenpraktijk te onderzoeken zodat deze kan vergeleken worden met de vooropgestelde kwaliteitscriteria van een optimale OAC-therapie. Uit de literatuur blijkt namelijk dat in België de kwaliteit van de OAC-therapie suboptimaal is (1, 6). Een kritische kijk op de verzameling van INR-waarden van de VKA-patiënten heeft de bedoeling een duidelijker idee te krijgen over de kwaliteit van zorgen voor deze patiëntengroep om nadien desgevallend verbeterpunten te ontdekken. De derde bedoeling is om de elektronische waarschuwingssystemen voor geneesmiddeleninteracties in het EMD- of voorschrijfprogramma van de huisarts nader te bekijken en het gebruik ervan aan te moedigen.

Eerst volgt er een theoretisch overzicht van de informatie over geneesmiddeleninteracties die in de verschillende richtlijnen of andere informatiebronnen over OAC-therapie te vinden zijn. Er wordt ook een opsomming gemaakt van de vele oorzaken die in de praktijk verband kunnen houden met INR-ontregeling bij VKA-patiënten. Daarna volgt het praktische gedeelte waarin de kwaliteit van de OAC-therapie in de opleidingspraktijk onderzocht en vergeleken wordt met de vooropgestelde kwaliteitscriteria. Tot slot volgt nog een onderzoek naar de kwaliteit van de elektronische hulpmiddelen (waarschuwingssysteem voor geneesmiddeleninteracties) in het EMD-pakket of het voorschrijfprogramma waarover de huisarts kan beschikken.

Literatuuronderzoek

Zoekvraag en –strategie

Om mij te oriënteren in het thema van OAC-therapie startte ik met een zoektocht in de ICHO-databank van masterthesissen huisartsgeneeskunde naar andere projecten met dit onderwerp. Op basis van titel en abstract werden 5 thesissen relevant gevonden (2, 3, 7, 8, 9).

De belangrijkste conclusies uit deze thesissen leren ons bij over verschillende arts- en patiëntgerichte aspecten van de OAC-therapie die vatbaar zijn voor verbetering. Patiënten zijn onvoldoende op de hoogte van de consequenties van hun behandeling met VKA en er is dus zeker ruimte voor patiëntenvoorlichting. Twee derde van de patiënten denkt te weten wat een behandeling met een VKA inhoudt en slechts één derde beseft de noodzaak van extra INR-controles bij ziekte of gebruik van andere medicatie (7). Onregelmatigheden in de opvolging van de INR-waarden kunnen te maken hebben met patiëntfactoren: wanneer de vorige controle in orde was, ervaren sommige patiënten de volgende controle als minder urgent (8). Wat betreft interagerende medicatie is er meer onderzoek noodzakelijk naar risicofactoren en mechanismen van interacties. Frequentere INR-monitoring is aan te raden bij veranderingen in de gezondheidstoestand van de patiënt en bij het starten en stoppen van geneesmiddelen. Recent antibioticagebruik is significant verbonden met een niet-therapeutische INR. Koorts en polyfarmacie geven een relevant verschil in INR-waarden, maar zijn niet statistisch significant wegens onvoldoende power (9).

Daarna zocht ik verder naar literatuur over OAC-therapie en de registratie van geneesmiddeleninteracties in de huisartsenpraktijk via de CEBAM-website volgens een trapsgewijze zoekstrategie. Volgende quaternaire bronnen werden gevonden: de Nederlandstalige richtlijnen van Domus Medica (1, 10) en de Federatie van de Nederlandse Trombosediensten (11), maar ook Engelstalige richtlijnen uit de Verenigde Staten (VS) en het Verenigd Koninkrijk (VK) (12, 13). Verder voerde ik een zoekopdracht uit met volgende zoektermen: ANTICOAGULATION, DRUG INTERACTIONS, FAMILY/GENERAL PRACTICE, INTERNATIONAL NORMALIZED RATIO, MEDICAL RECORDS SYSTEMS COMPUTERIZED. Deze zoekopdracht gebeurde in bronnen van een lagere rangorde: vooral primaire bronnen via PubMed. Snel werd duidelijk dat er vele algemene richtlijnen rond orale anticoagulatietherapie voorhanden zijn, maar bijna geen studies die specifiek gaan over de registratie van geneesmiddeleninteracties met orale anticoagulantia in de huisartsenpraktijk.

Een aantal relevante artikels werden geselecteerd uit de referenties van de richtlijnen. Uit de referentielijst van de Domus Medica richtlijn haalde ik op die manier de doctoraatsthesis van Nerée

Claes (6). Een belangrijke bevinding van dit onderzoek is dat de kwaliteit van de OAC-therapie in België suboptimaal is aangezien er niet volledig voldaan is aan de kwaliteitscriteria van de Britse richtlijnen (14). In deze richtlijn is er sprake van een optimale regeling van de INR in de VKA-patiëntenpopulatie wanneer minstens 50% van de INR-waarden maximaal 0,5 eenheden van de INR-streefwaarde afwijkt (dus in het therapeutische INR-bereik liggen) en minimaal 80% van de INR-waarden niet meer dan 0,75 eenheden van de INR-streefwaarde afwijken. Een retrospectieve studie in België toonde aan dat aan dit tweede criterium niet voldaan was (6). Er werd ook vastgesteld dat de INR-regeling suboptimaler is bij patiënten met een hogere INR-streefwaarde van 3,5. Het onderzoek bestond verder uit een randomized controlled trial (RCT) met 4 verschillende interventiegroepen van huisartsen (controle, bijscholing over OAC-therapie, computergestuurde VKA-dosisaanpassing en Point of Care (POC)-methode met Coaguchek XS™ toestel (15) ter verbetering van de kwaliteit van het OAC-therapie. Deze 4 interventies zorgden allemaal voor een significante verbetering van de kwaliteit van de OAC-therapie zonder een duidelijk significant verschil onderling. Er was ook een continue daling van de kosten in de groep van huisartsen die gebruik maakte van het Coaguchek XS™ toestel (15). Een belangrijke conclusie van deze studie is dus dat een multigefaceteerde educatie de drijvende factor is in de kwaliteitsverbetering van de OAC-therapie.

Algemene informatie over orale anticoagulantietherapie

Inleiding

Momenteel zijn er in België 3 geneesmiddelen beschikbaar in de klasse van de vitamine K-antagonisten (VKA) binnen de groep van orale anticoagulantia. Recent kwamen ook 'nieuwe' orale anticoagulantia (in de literatuur soms afgekort tot NOAC) op de markt: de directe trombine-inhibitor dabigatran (Pradaxa®) en de factor Xa-inhibitor rivaroxaban (Xarelto®). Deze NOAC vallen echter buiten het bestek van deze thesis wegens de voorlopig beperkte ervaring met deze medicatie in de huisartsenpraktijk.

De VKA hebben de volgende stofnamen: acenocoumarol, warfarine en fenprocoumon met als respectievelijke merknamen: Sintrom®, Marevan® en Marcoumar®. Sintrom® is beschikbaar in tabletten van 1 mg en deelbare tabletten van 4 mg. Marevan® wordt verhandeld als deelbare comprimés van 5 mg en Marcoumar® in deelbare comprimés van 3 mg (16). Enkel de tabletten van Marcoumar® zijn voorzien van 2 breukgleuven en kunnen dus in vieren gedeeld worden. Marevan® en Sintrom® 4 mg hebben één breukgleuf om de tabletten te halveren.

Wereldwijd is warfarine het meest gebruikte VKA en wordt daarom in de internationale literatuur gezien als de VKA van eerste keuze aangezien met warfarine de meeste klinische ervaring werd opgedaan en farmacologisch het meest bestudeerd werd (1). In de VS en het VK wordt enkel warfarine voorgeschreven. Maar zowel nationaal als internationaal zijn er sterke regionale verschillen in 'populariteit' en klinisch gebruik van de drie VKA. In Nederland gebruikt men bijvoorbeeld enkel acenocoumarol en fenprocoumon en is warfarine niet geregistreerd als VKA (1, 11).

In België werd er ook onderzoek gedaan naar het gebruik van de 3 VKA. N. Claes stelde in haar doctoraatsthesis vast dat in een aantal huisartsenpraktijken van de regio Limburg en het oostelijk gedeelte van de provincie Antwerpen de overgrote meerderheid van de patiënten Marcoumar (85%) neemt. Sintrom (9%) en Marevan (6%) worden slechts bij een beperkt aantal patiënten gebruikt (6). Dit is niet gelijklopend met de aanbeveling van Domus Medica om warfarine als VKA van eerste keuze te gebruiken (1). Subjectief zijn er onderlinge verschillen in 'populariteit' tussen de VKA op te merken: op basis van land, regio, ziekenhuizen en specialisten.

Bij het opstarten van VKA wordt een oplaaddosis niet meer aanbevolen (1). De beslissing om een VKA op te starten bij een bepaalde patiënt wordt vaak door specialisten genomen (2), zodat de huisarts dikwijls niet betrokken is in de keuze van de VKA. Nadien staat de huisarts wel in voor de opvolging van de anticoagulatietherapie van de patiënt. Na een instelperiode wordt de gewenste graad van antistolling bereikt met VKA-dosissen die individueel sterk kunnen verschillen: 10- tot 20-voudige dosisverschillen werden beschreven (16, 17)

Farmacologische eigenschappen

De VKA verschillen onderling sterk op vlak van halfwaardetijd en hebben een nauwe therapeutische breedte. Ze vertonen klinisch relevante interacties met een groot aantal andere geneesmiddelen, zowel farmacokinetisch als farmacodynamisch (1). Ze worden nagenoeg volledig (98%) gastro-intestinaal geabsorbeerd (11).

Warfarine is sterk wateroplosbaar en wordt snel geabsorbeerd in de gastro-intestinale tractus, heeft een hoge biologische beschikbaarheid en bereikt maximale bloedconcentraties ongeveer 90 minuten na orale inname. Warfarine is in het bloed gebonden aan albumine en is een racemisch mengsel bestaande uit R (rectus of rechts)- en S (sinister of links)-enantiomeren met een verschillende metabolisatie en dus een verschillende halfwaardetijd (12).

De twee andere VKA (**acenocoumarol** en **fenprocoumon**) zijn ook een racemaat waarvan de R- en S-enantiomeren ook verschillen op vlak van hepatische metabolisatie en halfwaardetijd (12).

Acenocoumarol heeft de kortste halfwaardetijd van ongeveer gemiddeld 11 uur (spreiding: 8-14 uur), warfarine heeft een intermediaire halfwaardetijd van gemiddeld 40 uur (spreiding: 38-42 uur) en fenprocoumon heeft de langste halfwaardetijd van gemiddeld 160 uur (spreiding: 120-200 uur). De klinische ervaring met warfarine is wereldwijd het grootst en de VKA met lange halfwaardetijd resulteren in een stabieler anticoagulerend effect (11, 12).

Werkingsmechanisme

De VKA oefenen hun antistollend effect indirect uit ter hoogte van de lever door inhibitie van de synthese van stollingsfactoren II, VII, IX en X en stollingsinhibitoren proteïne C en S (1, 16).

Vitamine K is een co-enzyme dat betrokken is in de synthese van vitamine K-afhankelijke stollingseiwitten in de lever. Gereduceerd vitamine K, CO_2 en O_2 worden in de carboxylatiereactie door het enzym carboxylase gebruikt om een COOH-groep aan de vitamine K-afhankelijke stollingsfactoren te koppelen. Deze laatste hebben namelijk deze carboxylgroep nodig om tijdens het stollingsproces samen met calcium aan de fosfolipiden in de wandoppervlakten van de trombocyten en het endotheel te kunnen hechten. Na deze carboxylatiereactie blijft het vitamine K in geoxideerde vorm achter en kan het door de enzymes van het vitamine K epoxide reductasecomplex subunit 1 (VKORC1) terug gereduceerd worden om opnieuw gebruikt te worden. Zo wordt één vitamine K-molecule ongeveer 1000-maal gerecycleerd voordat het uiteindelijk wordt gemetaboliseerd door de lever (11).

De VKA verhinderen het recyclageproces van vitamine K in de levercellen door de VKORC1-enzymes te blokkeren. Hierdoor ontstaat er een vitamine K-deficiëntie in de hepatocyt en zullen de gesynthetiseerde stollingsfactoren die vitamine K-afhankelijk zijn vanaf dan niet meer gecarboxyleerd worden zodat ze hun werking in het bloedstollingsproces ook niet meer kunnen vervullen. De snelheid waarmee deze antistollende werking zich zal inzetten is afhankelijk van het VKA dat gebruikt wordt, namelijk:

- acenocoumarol: het antistollingseffect na eerste toediening begint na 18-24 uur en is maximaal na 36-48 uur

- warfarine: het antistollingseffect na eerste toediening begint na ongeveer 24 uur en is maximaal na 36-72 uur
- fenprocoumon: het antistollingseffect na eerste toediening begint na 24-48 uur en is maximaal na 48-72 uur

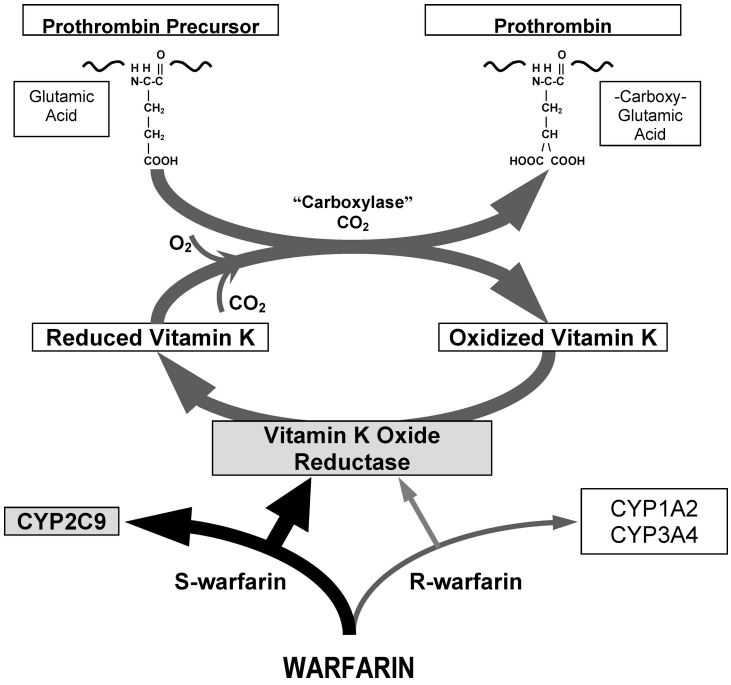
Ook de duur van het antistollingseffect na stopzetten van de inname verschilt volgens de halfwaardetijden van de 3 VKA:

- acenocoumarol is het snelst uitgewerkt: 48 uur na de laatste dosis
- warfarine is 4-5 dagen na de laatste dosis uitgewerkt
- fenprocoumon is pas 1-2 weken na de laatste dosis uitgewerkt (11)

Metabolisatie

De VKA worden voornamelijk in de lever gemetaboliseerd door de enzymen van het Cytochroom P (CYP) 450 systeem. Deze enzymes katalyseren metabole oxidatieve reacties en bestaan uit een heemgroep, waar het oxidatieproces gebeurt en een proteïnegedeelte dat per enzym verschilt en dat bepaalt welke geneesmiddelen aan de heemgroep kunnen worden gebonden (18).

Voor de CYP-enzymen zijn specifieke substraten, remmers (inhibitoren) en inductoren bekend (19). De combinatie van een substraat van een specifiek CYP-enzym met een remmer van datzelfde CYP-enzym kan leiden tot een vertraagd metabolisme en verhoogde plasmaspiegels van dat substraat. Bij geneesmiddelen met een kleine therapeutische breedte, zoals VKA, zou een dergelijke enzymremming kunnen leiden tot klinisch relevante problemen zoals INR-uitschieters en bloedingen (18).



Figuur 1: Vitamine K_1 wordt gereduceerd tot vitamine KH_2. Het belangrijke warfarine-gevoelige enzyme in deze reactie is het vitamine K oxide reductase dat hoofdzakelijk geïnhibeerd wordt door de S-enantiomeer van warfarine. S-warfarine wordt gemetaboliseerd door het cytochroom P450-enzyme, CYP2C9 (12).

CYP2C9 is het voornaamste enzyme dat instaat voor de metabolisatie van de 3 VKA, maar andere CYP-enzymes kunnen ook in meer of mindere mate een rol spelen in de metabolisatie (11). CYP2C9 speelt een belangrijke rol bij het metabolisme van warfarine en acenocoumarol. De potentere S-enantiomeer van warfarine wordt hoofdzakelijk door CYP2C9 gemetaboliseerd. De minder potente R-enantiomeer wordt hoofdzakelijk door CYP1A2 en CYP3A4 gemetaboliseerd. Wat betreft acenocoumarol is de R-enantiomeer meer potent en deze wordt hoofdzakelijk gemetaboliseerd door CYP2C9 en CYP2C19 (12). Andere geneesmiddelen die interageren met de CYP2C9-leverenzymen kunnen als inhibitor, inductor of competitief substraat van deze enzymen het metabolisme van warfarine beïnvloeden (1, 16).

Gezien de structuurovereenkomsten tussen de VKA ligt het voor de hand te veronderstellen dat CYP2C9 ook een rol speelt bij het metabolisme van fenprocoumon (18). Zowel de R- als de S-isomeren van fenprocoumon worden door CYP2C9 gemetaboliseerd en hebben dezelfde halfwaardetijd van 5,5 dagen (12). In hoeverre het interactierisico bij CYP2C9-remming tussen de VKA onderling verschilt, is nog onduidelijk (18).

De hepatische metabolisatie bepaalt mee de grote spreiding in de halfwaardetijden en de werkingsduur van de VKA die sterk kunnen verschillen van individu tot individu (11).

Ook erfelijke factoren kunnen verantwoordelijk zijn voor interindividuele verschillen in de farmacokinetiek van de VKA. Genetische varianten van de CYP2C9-enzymes kunnen een belangrijke rol spelen in de mate van stabilisatie van de INR vooral na het starten van VKA. Dit maakt dat sommige patiënten op genetische basis extra gevoelig zijn voor warfarine (1, 16). In onderzoek is aangetoond dat personen met een (genetisch bepaalde) verminderde CYP2C9-activiteit een lagere dosering warfarine nodig hebben en bovendien een groter bloedingsrisico in de instelfase vertonen dan personen met een normale CYP2C9-activiteit. Voor acenocoumarol is in een aantal onderzoeken vastgesteld dat een verminderde CYP2C9-activiteit is geassocieerd met een lagere dosisbehoefte. Enzympolymorfismen van VKORC1 verklaren door hun verschil in gevoeligheid aan de VKA de grote interindividuele verschillen in de dosis van deze middelen (11, 18).

International Normalized Ratio (INR) en Time in Therapeutic Range (TTR)

Het antistollingseffect van VKA wordt gemeten aan de hand van de verlenging van de protrombinetijd (PT). Dit is de tijd die nodig is voor het stollen van gecitreerd plasma na toevoeging van calciumionen en een gestandaardiseerd referentietromboplastine. Het wordt uitgedrukt als een verhouding (International Normalized Ratio of INR) van de PT van de patiënt tot de PT van een verzameling plasma van gezonde proefpersonen die geen VKA nemen (20). De INR is dus een dimensieloos cijfer en geeft de verhouding weer tussen de protrombinetijd van de patiënt (PT_{test}) tot de gemiddelde normale protrombinetijd (PT_{norm}) in plasma tot de macht ISI (= International Sensitivity Index)

$$INR = \left(\frac{PT_{test}}{PT_{norm}}\right)^{ISI}$$

waarbij de ISI rekening houdt met de specifieke eigenschappen van het testsysteem: gebruik van tromboplastinereagens en instrument (1).

Op geleide van de INR-waarde voert de arts dosisaanpassingen van de VKA uit in de opvolging van de OAC-therapie (1, 16).

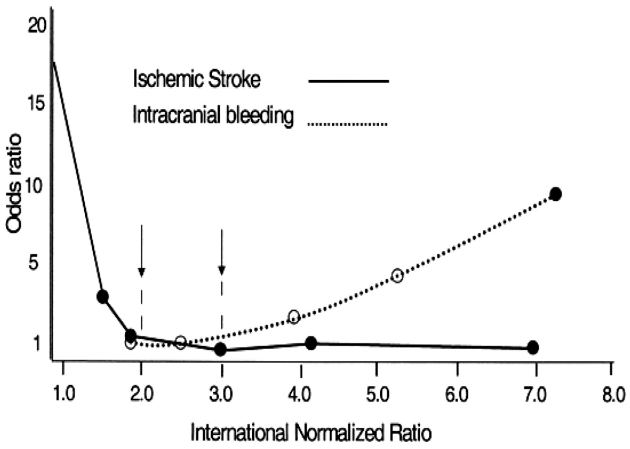
De time in therapeutic range (TTR) geeft de verhouding weer van het aantal INR-waarden in het therapeutische bereik op het totaal aantal gemeten INR-waarden. Deze TTR kan op 2 manieren

berekend worden: de traditionele methode en de methode volgens Rosendaal (zie verder in de tekst). De TTR wordt uitgedrukt in procent en is een maat voor de kwaliteit van de OAC-therapie. Uit studies blijkt namelijk dat er een goede correlatie is tussen een toegenomen TTR en de reductie van majeure bloedingen of trombo-embolieën (1).

Indicaties

VKA worden gebruikt in de primaire en secundaire preventie van arteriële en veneuze trombo-emboliëen. De preventie van arterële embolie bij voorkamerfibrillatie (VKF) is de meest voorkomende indicatie (51,5% van VKA-patiënten) gevolgd door trombo-embolische preventie bij hartkunstkleppen (15%), vooral mechanische mitralis- en aortakunstkleppen (6). Ook veneuze trombo-embolische aandoeningen zoals longembolie (9%) en diepe veneuze trombose (8%) worden behandeld met VKA.

Voor de meeste indicaties geldt een INR-streefwaarde van 2,5 (zie Figuur 2)(1). Een kleiner deel van de patiëntenpopulatie heeft echter een hogere INR-streefwaarde van 3,0 tot zelfs 3,5. Deze hogere INR-streefwaarden gelden bij bepaalde mitraliskunstkleppen (16%), antifosfolipidensyndroom (0,5%) en recidief van trombose tijdens OAC-therapie (6, 14).



Figuur 2: aangepaste Odds ratio voor ischemisch CVA en intracraniële bloeding in relatie tot intensiteit van anticoagulatie (Fuster V et al. Circulation 2006;114:e257-e354).

Nevenwerkingen

- Bloeding: vooral gastro-intestinale of cerebrale bloeding (20). De kans op bloeding neemt toe met de leeftijd van de patiënt. Oudere patiënten hebben vaker comorbiditeiten en nemen

vaker gelijktijdig met de VKA andere medicatie met de mogelijkheid van interacties en beïnvloeding van de INR-waarde (1). Het bloedingsrisico vergroot wanneer de INR-waarde stijgt boven het therapeutische bereik (2,5 – 4,9), maar wordt vooral veel hoger bij INR-waarden groter dan 5,0 (21) en is ook afhankelijk van de kwaliteit van de supervisie van de VKA-therapie door de huisarts (6)

- Huidnecrose (16): necrose van weke weefsels t.g.v. trombose in venulen kan ontstaan kort na het starten van de behandeling met VKA. Deze zeldzame maar ernstige nevenwerking wordt toegeschreven aan de inhibitie van de biosynthese van proteïne C; dit heeft een kortere halfwaardetijd dan de vitamine K-afhankelijke stollingsfactoren en dit resulteert in een status van procoagulatie snel na het starten van de behandeling van VKA (20)
- Allergische reacties (16)
- Teratogeniciteit bij zwangerschap (16, 20)
- Hepatotoxiciteit (20)

Interacties met orale anticoagulantia

Verschillende factoren kunnen het effect van orale anticoagulantia beïnvloeden: wanneer dit effect versterkt wordt, heeft dit een verhoogd bloedingsrisico tot gevolg (20). Naast middelengebruik (alcohol, tabak) en voedingsfactoren, moet de behandelend arts beseffen dat elk geneemiddel potentieel kan interageren met VKA en dus moet de noodzaak van comedicatie steeds goed overwogen worden. Een praktisch advies voor de huisarts is om binnen de week na het starten, stoppen of een dosisaanpassing van noodzakelijke, maar interagerende medicatie en bij acute ziektetoestanden binnen de 3 dagen, de INR-waarde bij de VKA-patiënt te controleren (1).

Geneesmiddeleninteracties

Definitie

Een interactie wordt gedefinieerd als een onderlinge wisselwerking van geneesmiddelen, die kan resulteren in een verminderde effectiviteit of een verhoogde toxiciteit. Een interactie wordt klinisch relevant geacht indien er voor de patiënt nadelige gevolgen kunnen optreden (22).

Frequentie

Interacties tussen VKA en NSAID of acetylsalicylzuur staan in de top 10 van de meest voorkomende relevante interacties in de openbare apotheek (22). In residentiële populaties van bejaarde VKA-

patiënten werd vastgesteld dat nagenoeg 4/5^{e} (79 %) van deze patiënten ten minste 1 interagerend geneesmiddel kreeg voorgeschreven (23).

Mechanismen

- Tal van geneesmiddelen interfereren met VKA op verschillende manieren: door wijziging van de vitamine K-resorptie, verandering van de proteïnebinding, beïnvloeding van de synthese van stollingsfactoren, wijziging van de VKA-metabolisatie of via nog ongekende mechanismen. Van veel geneesmiddelen is de interactie met VKA licht tot twijfelachtig. Daarom is het in geval van starten, stoppen of dosisaanpassingen van comedicatie aangeraden de INR-waarde bij de VKA-patiënt sneller te controleren, namelijk: binnen de 3 tot 7 dagen na medicatiewijzigingen (1, 16)
- De meeste interacties zijn farmacokinetisch van aard en worden verklaard door enzyminibitie of –inductie in het hepatisch metabolisme van de VKA (18)
- Verschillende geneesmiddelen en ook voedingsmiddelen kunnen op een farmacodynamische of farmacokinetische manier een invloed hebben op het anticoagulerend effect van de VKA
    - De farmacodynamische interacties gelden voor de 3 VKA
    - De farmacokinetische interacties berusten vooral op beïnvloeding van de metabolisatie van de VKA en gelden zeker voor warfarine (dat wetenschappelijk het meest uitvoerig werd onderzocht) en waarschijnlijk ook voor acenocoumarol, maar zijn waarschijnlijk minder belangrijk voor fenprocoumon (16)
- Coumarines versterken op hun beurt het effect van een aantal andere geneesmiddelen, zoals chlorpromazine, tolbutamide en fenytoïne (benzodiazepines en tilidine mogen samen met coumarines genomen worden) (16)

Omdat potentieel elk geneesmiddel kan interageren met VKA (1), is het quasi onmogelijk een limitatieve lijst van interagerende medicatie op te stellen. Verschillende richtlijnen publiceren echter wel een lijst van de belangrijkste interagerende medicatie, vaak met adviezen en preventieve maatregelen die de arts moet ondernemen bij gelijktijdig gebruik van deze medicatie door de patiënt (1). Deze richtlijnen (1, 16) refereren naar een bekend standaardwerk over geneesmiddeleninteracties (24, 25). Er bestaan ook internettoepassingen waar geneesmiddeleninteracties opgezocht kunnen worden (26).

Ziektetoestanden

Het antistollingseffect van orale anticoagulantia wordt meer uitgesproken bij verminderde vitamine K-resorptie, verminderde proteïnesynthese, hypoalbuminemie, chronische nierinsufficiëntie (CNI), koortstoestanden, hyperthyroïdie en toenemende leeftijd. Oudere patiënten zijn gevoeliger voor VKA en een evenwicht tussen bloedingsrisico en anticoagulerend effect is bij hen moeilijker te bereiken. Daarom is het aangewezen om bij opstarten van een VKA in deze gevallen een lagere startdosis te hanteren (1, 16, 17).

Het antistollingseffect vermindert bij rokers en bij hypothyroïdie (1, 16).

Methodiek: kwaliteitsverbetering en onderzoek

In mijn opleidingspraktijk is er een ontoereikende registratie van de relevante gegevens van de VKA-patiënten in het EMD. Dit stelde ik vast bij het opzoeken van de nodige informatie over deze VKA-patiëntenpopulatie. Verder is het dan ook logisch dat meer gedetailleerde informatie over deze patiënten zoals geneesmiddeleninteracties of vermoedelijke oorzaken van INR-ontsporingen zeker niet in het EMD terug te vinden zijn, waardoor verder onderzoek hiernaar niet mogelijk was. Recent onderzoek besluit dat goed gestructureerd en gecodeerd noteren in het EMD onontbeerlijk is voor gegevensuitwisseling. Er werd ook aangetoond dat de EMD-mogelijkheden niet altijd optimaal worden benut: de invoer van gegevens gebeurt niet op een voldoende gestandaardiseerde manier (5).

Op welke manier kan deze registratie verbeterd worden? Een aantal voorstellen lijken haalbaar aangezien de meeste EMD-systemen beschikken over verschillende mogelijkheden om aandachtspunten in het dossier van de patiënt op te slaan (voorgeschiedenis, risicofactoren, allergiëen, intoleranties, actieve problemen, enz.) en beschikken vaak ook over een voorschrijfprogramma dat waarschuwt voor medicamenteuze interacties (zie verder in de tekst).

Omdat in de huisartsenpraktijk quasi alle medicatie potentieel kan interageren met VKA, is het voor de huisarts onmogelijk om dit enorme aantal geneesmiddelen uit het hoofd te kennen. Een elektronische beslissingsondersteuning bij het voorschrijven van medicatie bij de VKA-patiënten kan dan een dankbaar hulpmiddel zijn voor de huisarts.

In overleg met de praktijkopleiders werd de dagdagelijkse opvolging van de OAC-therapie en de registratie van de relevante gegevens in het EMD besproken. Het vastgestelde probleem van ondermaatse EMD-registratie werd opgemerkt en beschouwden we als één van de verbeterpunten (zie verder in de tekst). Het is namelijk zo dat in bijna alle kwaliteitsbevorderende projecten in de huisartsenpraktijk een correcte registratie belangrijk en essentieel is om goed te kunnen meten. Door het meten wordt juist duidelijk wat de kwaliteit van het onderzochte deel van het zorgproces is. Meten is dus een zeer belangrijk instrument voor de verbetering van de kwaliteit (27).

Praktijkverbeterende maatregelen (interventie)

Opstellen van VKA-dossier en EMD-registratie

Recente masterthesissen huisartsgeneeskunde onderzochten de mogelijkheden om de EMD-registratie van de gegevens van VKA-patiënten te verbeteren (2, 3). Om de registratie van de VKA-patiënten in mijn opleidingspraktijk te verbeteren stelde ik op basis van gegevens uit het EMD (in Medidoc© via statistische functies op basis van voorgeschreven medicatie: Sintrom®, Marevan® en Marcoumar®) een VKA-dossier (zie Bijlage 1) op volgens het voorbeeld in de masterthesis van Vincent Joret (2).

Aan de hand van het patiëntenoverzicht in het VKA-dossier, werden de elektronische dossiers van al deze patiënten terug opgezocht en nader bekeken. Er werd vastgesteld dat er een aantal relevante gegevens ontbraken in het EMD. Eerst en vooral werd de indicatie voor VKA-therapie duidelijk en gecodeerd geregistreerd voor iedere patiënt. De belangrijke persoonsgegevens zoals geslacht, geboortedatum en leeftijd werden wel goed in elk dossier teruggevonden. Andere relevante gegevens werden ook aangevuld: de comorbiditeiten, de INR-streefwaarde en -bereik, de duur van de behandeling, of de INR-waarde werd bepaald door het laboratorium of gemeten werd door het Coaguchek XS™ toestel (15) van een van de artsen (POC-methode).

Gebruik van anticoagulatieschema

In het EMD-programma van de praktijk (Medidoc©) is er een anticoagulatieschema (zie Bijlage 2) voorzien waarin de arts op een eenvoudige en overzichtelijke manier de dag- en weekdosis (uitgedrukt in aantal tabletten) van de VKA kan bijhouden en waarin automatisch de INR-waarden worden geregistreerd. Zo kan de arts bij telefonisch contact met de VKA-patiënt snel de dosis aanpassen op basis van de laatste INR-waarde en de huidige dosis VKA. Bij eventuele uitschieters van de INR-waarden kan de vermoedelijke reden ook genoteerd worden in de kolom 'Commentaar'. Er is ook een koppeling (Evidence Linker) voorzien naar de richtlijn van Domus Medica: 'Orale anticoagulatietherapie door de huisarts' zodat *evidence based* informatie over OAC-therapie zonder veel omwegen onmiddellijk beschikbaar is voor de behandelende arts.

Deze mogelijkheden werden in de praktijk besproken en na een aantal maanden werd het gebruik ervan geëvalueerd. Het bleek dat de mogelijkheden niet altijd optimaal werden benut omwille van tijdsdruk al dan niet in combinatie met het vergeten te gebruiken.

Onderzoek van de kwaliteit van de OAC-therapie

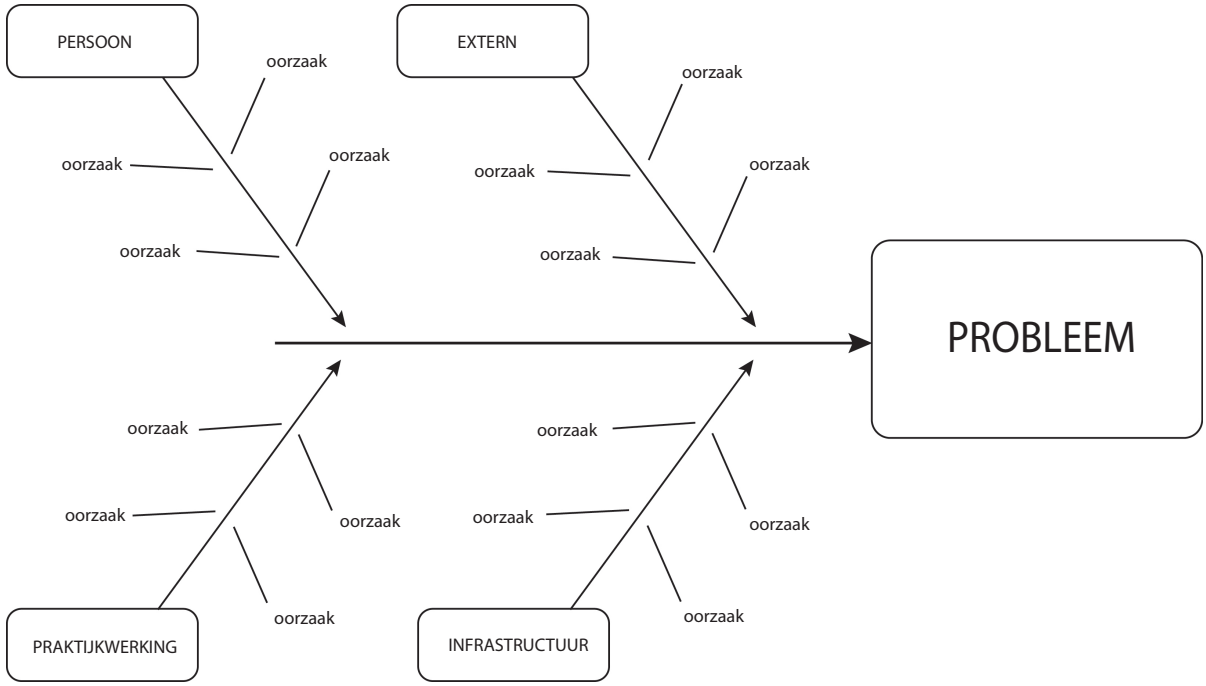
Om een idee te krijgen van de kwaliteit van de anticoagulatietherapie in de huisartsenpraktijk moeten we dit meten. Er zijn verschillende manieren om dit te meten, maar de meest correcte manier is volgens de methode van Rosendaal (zie verder in de tekst) met een berekening van de *time in therapeutic range* (TTR). In veel studies is er namelijk een goede correlatie aangetoond tussen een toegenomen TTR en de reductie van majeure bloedingen of trombo-emboliëen (1).

Om deze TTR-berekeningen te maken maakte ik gebruik van een internetgebaseerd computerprogramma (INR Pro©). Dit programma verwerkte de nodige gegevens die ingevoerd waren in een speciaal Excel-sjabloondocument. In dit sjabloon verzamelde ik volgende gegevens per VKA-patiënt: de testdatum en de waarde van de INR-bepaling (verkregen uit het EMD of via het klinisch laboratorium), een identificatienummer (patient ID), naam, geboortedatum en geslacht van de patiënt, de boven- en ondergrens van het INR-bereik, de diagnose of indicatie voor VKA-therapie, de merknaam van de VKA en of het een laboratoriumtest of een zelftest (m.b.v. een Coaguchek XS™ toestel (15)) betrof. Het is ook de bedoeling om een vergelijking te maken van de TTR-waardes tussen 2 periodes: een eerste periode van 6 maanden voor het begin van mijn stage zal vergeleken worden met een tweede periode van 6 maanden tijdens mijn stage. Hiervoor maakte ik per periode 1 Excel-sjabloondocument op de manier zoals hierboven werd beschreven. Daarna werd er per periode via INR Pro© een rapport gemaakt van de berekende TTR-waarde per patiënt en gemiddelde TTR-waarde voor alle patiënten (zie Bijlage 3). De resultaten worden verderop besproken (zie Resultaten en discussie).

Visgraatanalyse

Om een duidelijkere kijk op alle aspecten van het probleem van geneesmiddeleninteracties bij VKA-patiënten te krijgen, werd met de praktijkopleiders volgens de Ishikawatechniek een visgraatanalyse (zie Figuur 3) gemaakt van dit probleem (27).

Vanuit 4 perspectieven (persoon, extern, praktijkwerking en infrastructuur) werden verschillende oorzaken geïdentificeerd en besproken. De invulling van dit schema volgt verderop (zie Resultaten en discussie)



Figuur 3: voorbeeld van een visgraatdiagram (27)

Vergelijkend onderzoek van EMD-softwaretoepassingen

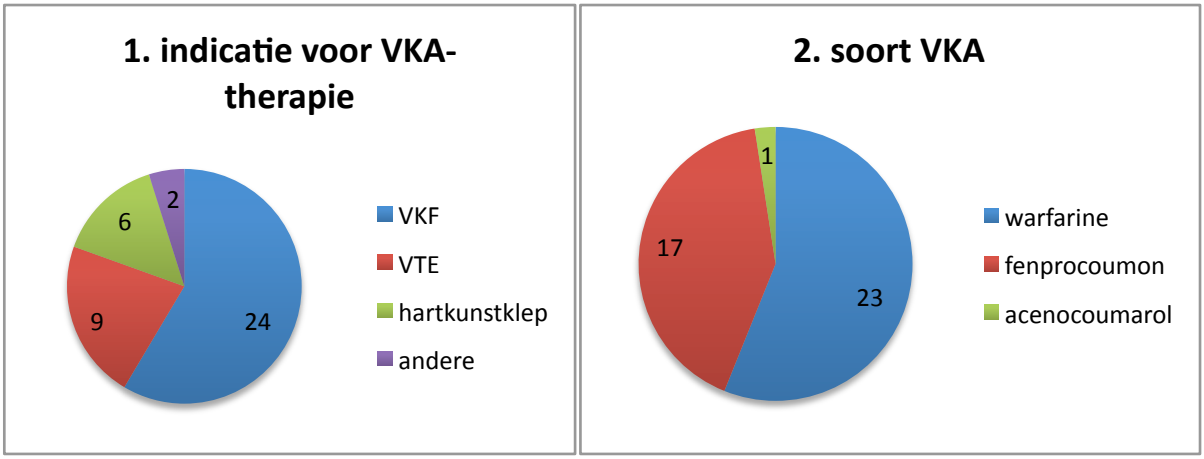
Het EMD is een belangrijk hulpmiddel bij het signaleren van potentiële geneesmiddeleninteracties met VKA. Een aantal EMD-programma's bevat geïntegreerde software voor medicatiebewaking en beschikt over de mogelijkheid te waarschuwen bij potentiële geneesmiddeleninteracties. Er bestaat ook een aparte voorschrijfmodule voor huisartsen (namelijk Prescribe®) die eveneens beschikt over een module voor interactiewaarschuwing tussen voorgeschreven geneesmiddelen.

In België zijn er veel verschillende EMD-programma's in gebruik (zie Bijlage 4), maar de de helft van de EMD-markt wordt ingenomen door slechts een 4-tal programma's: Windoc©, Medidoc©, Health One© en Accrimed© (zie Bijlage 5). In deze thesis worden de EMD-systemen die beschikken over een waarschuwingssysteem voor geneesmiddeleninteracties getest.

Resultaten en discussie

Bespreking van de VKA-patiëntenpopulatie (zie Bijlage 1)

In totaal telde de opleidingspraktijk op het moment van opstellen van het VKA-dossier 41 patiënten die VKA nemen. 21 hiervan zijn mannen (51%) en 20 zijn vrouwen (49%). Vier vijfde (80% of 33/41) van deze personen is ouder dan 60 jaar, terwijl 8 personen jonger zijn dan 60 (20% of 8/41). De meest frequente indicatie voor VKA-therapie is VKF (zie grafiek 1): 24 patiënten (58%) nemen om deze reden orale anticoagulantia. Veneuze trombo-embolische ziekten (hieronder verstaan we: diepe veneuze trombose, longembolie en portatrombose) zijn de tweede meest voorkomende indicatie; namelijk bij 9 van de 41 patiënten (22%). Hartklepprothesen (bij deze patiëntenpopulatie aorta- en mitralisklepprothesen) zijn een indicatie voor VKA-therapie bij 6 van de 41 patiënten (15%). Twee patiënten (5%) hebben een minder courante indicatie, namelijk: één patiënt lijdt aan Primaire Pulmonale Hypertensie (PPH) en de andere aan een verhoogd tromboserisico na een femoropopliteale bypassingreep (Fempop Bypass). Er is ook één patiënt die zowel VKF heeft als hartkunstkleppen (aorta- en mitralisklepprothese): deze patiënt werd bij de indicatie hartklepprothese gerekend. Meer dan de helft (56% of 23/41) van de patiënten neemt Marevan® (warfarine) en 42% (17/41) neemt Marcoumar® (fenprocoumon). Slechts één patiënt (2%) neemt Sintrom® (acenocoumarol) (zie grafiek 2). De INR-controles gebeuren bij ruim twee derde van de patiënten (68% of 28/41) via een venapunctie en het medisch laboratorium. 13 patiënten (32%) worden door de huisarts op hun INR-waarde gecontroleerd via een Point Of Care (POC)-methode met een Coaguchek XS™ toestel (15).



Grafiek 1: aantal patiënten volgens indicatie voor VKA-therapie (getallen in het taartdiagram zijn absolute aantallen)
Grafiek 2: aantal patiënten per soort VKA (getallen in het taartdiagram zijn absolute aantallen)

Berekening van Time in Therapeutic Range (TTR)

De belangrijkste vraag die zich stelt is of in de VKA-patiëntenpopulatie van deze praktijk voldaan is aan de Britse richtlijnen voor kwaliteit van OAC-therapie (14)? Volgens deze richtlijnen is er sprake van een optimale regeling van de INR wanneer 50% van de gemeten INR-waarden in de VKA-patiëntenpopulatie maximaal 0,5 eenheden van de streef-INR afwijkt (INR-bereik 2,0 – 3,0) en 80% van de INR-waarden maximaal 0,75 eenheden van de streef-INR afwijkt (INR-bereik 1,75 – 3,25). Dit is de traditionele methode om de TTR te berekenen (zie verder in de tekst). Recenter werd deze richtlijn strenger gemaakt: de tijd in bereik (*time in range* berekend volgens de methode van Rosendaal) van 0,5 en 0,75 INR-eenheden boven en onder de streef-INR moet respectievelijk 60% en 80% zijn (28). De reden hiervoor is dat de TTR volgens de Rosendaal methode nu als relevanter wordt beschouwd dan enkel de proportie van INR-waarden in het bereik (TTR volgens traditionele methode) en klinische ervaring heeft uitgewezen dat dit doel haalbaar is (29).

De TTR-waarden van 2 periodes (eerste periode: eerste 6 maanden van 2011 en tweede periode: eerste 6 maanden van 2012) worden met elkaar vergeleken (zie Bijlage 3). Om een eerlijke vergelijking te maken, werden daarom enkel de 24 patiënten die in beide geselecteerde periodes minstens 2 INR-bepalingen hadden gekregen geïncludeerd in de berekening van de TTR-waarden. In de eerste periode was er een totaal van 208 INR-metingen bij deze 24 patiënten, wat neerkomt op gemiddeld 8,7 metingen per patiënt. In de tweede periode was het totaal aantal INR-metingen 185 op 24 patiënten, dus een gemiddelde van 7,7 metingen per patiënt. Aan de hand van deze gegevensverzameling berekende het computerprogramma INR Pro© de TTR op 3 verschillende manieren:

1. de Rosendaal methode (of lineaire interpolatiemethode): aangenomen dat de INR-waarde lineair stijgt of daalt tussen 2 opeenvolgende metingen, wordt per behandeldag (*therapeutic day)* een INR-waarde berekend. Daarna wordt de verhouding gemaakt van het aantal behandeldagen dat de INR-waarde in bereik was over het totaal aantal behandeldagen. (29)
2. de traditionele methode: verhouding van het aantal INR-waarden binnen het bereik over het totaal aantal INR-metingen
3. de cross-sectionele methode: aantal VKA-patiënten waarvan de laatste INR-waarde in bereik was t.o.v. het totaal aantal VKA-patiënten

Verbetering van TTR na kwaliteitsverbeterende maatregelen?

Door deze 2 periodes te vergelijken (voor en na de interventie) kan men de kwaliteit van de orale anticoagulatietherapie vergelijken en een eventuele trend observeren (zie Tabel 1 en Bijlage 3). Zoals verwacht, waren er geen significante verschillen tussen beide periodes (t-test leverde steeds p-waardes > 0,05).

INR-bereik 2,00 – 3,00	**1e semester 2011**	**1e semester 2012**
Rosendaal methode (TTR)	59,18 %	58,92 %
Traditionele methode	50,00 %	56,76 %
Cross-sectionele methode	37,50 %	50,00 %
INR-bereik 1,75 -3,25	**1e semester 2011**	**2e semester 2012**
Rosendaal methode (TTR)	74,30 %	72,33 %
Traditionele methode	64,90 %	68,65 %
Cross-sectionele methode	54,17 %	83,33 %

Tabel 1: berekende gemiddelde *time in therapeutic range* (TTR)-waarden in beide periodes en per INR-bereik volgens de:

- **Rosendaal methode: verhouding van aantal behandeldagen waarbij INR-waarde in bereik valt op totaal aantal behandeldagen**
- **Traditionele methode: verhouding van het aantal INR-metingen in bereik op het totaal aantal INR-metingen**
- **Cross-sectionele methode: verhouding van de laatste INR-metingen in bereik op het aantal VKA-patiënten**

Bovenstaande tabel (zie Tabel 1) is een weergave van de gemiddelde TTR-waarden die berekend werden op 3 verschillende manieren (de Rosendaal methode, de traditionele methode en de cross-sectionele methode). De berekening van de Rosendaal TTR-waarde wordt gezien als de meest waarheidsgetrouwe (29). De traditionele TTR-waarde heeft namelijk als nadeel dat het aantal INR-metingen buiten het streefbereik kunstmatig wordt verhoogd. Dit komt omdat de behandelende arts nieuwe INR-waarden zal laten bepalen bij de VKA-patiënt tot deze waarden terug in bereik zijn (3).

Er is in beide perioden voldaan aan het 1e criterium voor een optimale regeling van de INR, namelijk meer dan 50% van de patiëntenpopulatie wijkt maximaal 0,5 eenheden af van de streef-INR (59,18 % en 58,92 % berekend volgens de Rosendaal methode). Maar aan het 2e criterium is niet voldaan, namelijk minder dan 80 % van de patiëntenpopulatie wijkt maximaal 0,75 eenheden af van de streef-INR (74,30 % en 72,33 % berekend volgens de Rosendaal methode).

Als de TTR-waarden berekend volgens de Rosendaal methode en de traditionele methode van beide periodes vergeleken worden, is er geen trend van verbetering te zien in de waarden van de 2e periode t.o.v. de 1e (zie Tabel 1).

Statistische analyse met een t-test leverde zoals verwacht geen significante verschillen tussen beide periodes (zie Tabel 2). Een langere studieduur en grotere steekproef zullen nodig zijn om een statistisch significant effect te kunnen observeren.

p-waarden	Rosendaal TTR	Traditionele TTR
2011-2012: INR 2,00-3,00	0,85	0,73
2011-2012: INR 1,75-3,25	0,74	0,97

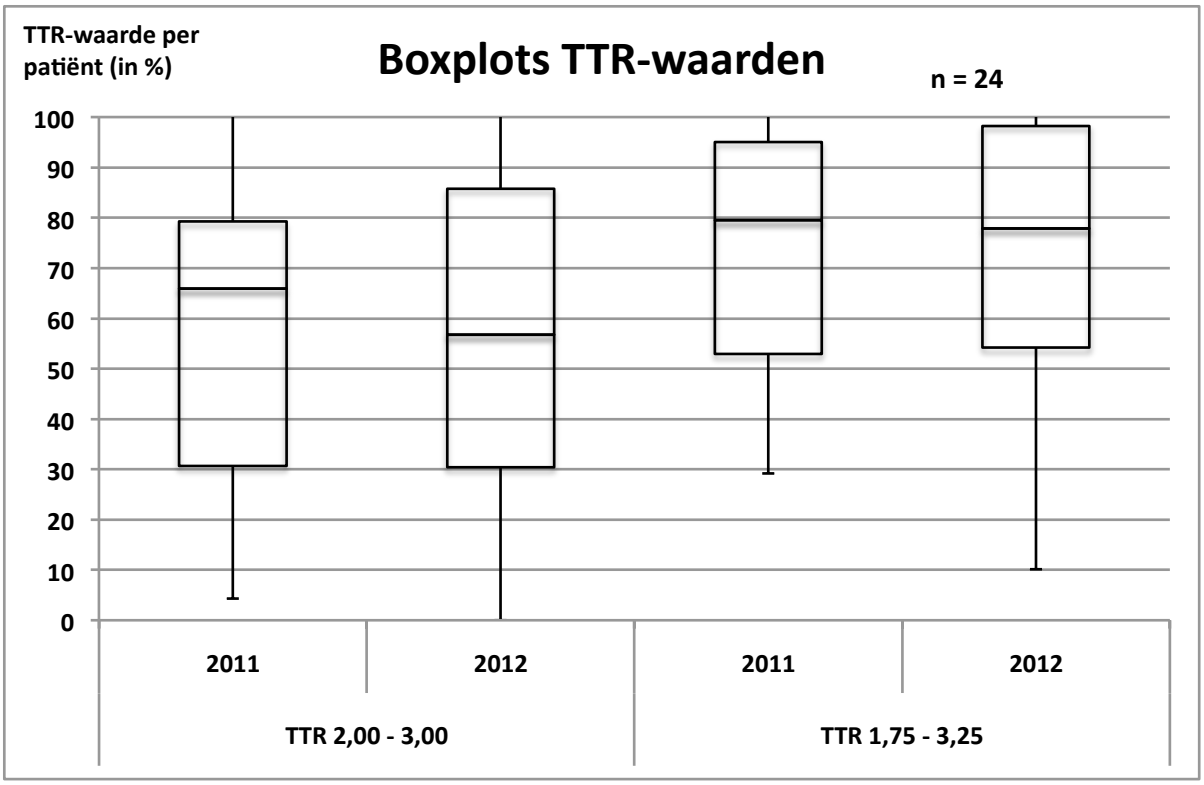
Tabel 2: p-waarden volgens t-test in Excel 2008 for Mac

Met behulp van Excel 2008 for Mac werden onderstaande statistische kengetallen voor een boxplot berekend (zie Tabel 3).

Statistische kengetallen boxplots				
	TTR 2,00 - 3,00		TTR 1,75 - 3,25	
	2011	2012	2011	2012
Minimum	4,31	0,00	29,19	10,14
Eerste kwartiel (Q1)	30,67	30,46	52,98	54,16
Mediaan	65,94	56,80	79,50	77,88
Tweede kwartiel (Q3)	79,29	85,81	95,09	98,25
Maximum	100,00	100,00	100,00	100,00

Tabel 3: statistische kengetallen boxplot

In onderstaande boxplots (zie Grafiek 3) worden de individuele TTR-waarden volgens de Rosendaal methode van beide periodes op een grafische manier weergegeven.



Grafiek 3: boxplots van de individuele TTR-waarden (n = 24 patiënten) in beide periodes (2011 en 2012) en beide INR-bereiken (2,00-3,00 en 1,75-3,25). Dit is een grafische weergave van metingen, waarbij de mediaan wordt omgeven door de *box* met de kwartielen (de 25^{e} en de 75^{e} percentielen) die met een lijn is verbonden met de uiterste waarden van de metingen. De *box* vertegenwoordigt 50 % van de waarnemingen) (30).

Wegens de geringe steekproefgrootte zijn de verschillen in spreiding van de boxplots statistisch niet significant. Onderstaande interpretatie van de boxplots is dus ook te beschouwen als statistisch niet significant.

Wat betreft de TTR-waarden tussen 2,00 en 3,00 voor beide periodes: In de 2^{e} periode (2012) zijn de waardes meer gespreid en ligt de mediaan lager. Dit kan men interpreteren als een globaal minder goede INR-regeling bij de VKA-patiënten ten opzichte van de 1^{e} periode. De interkwartielafstand van de 1^{e} periode (48,62) is kleiner dan deze van de 2^{e} periode (55,35).

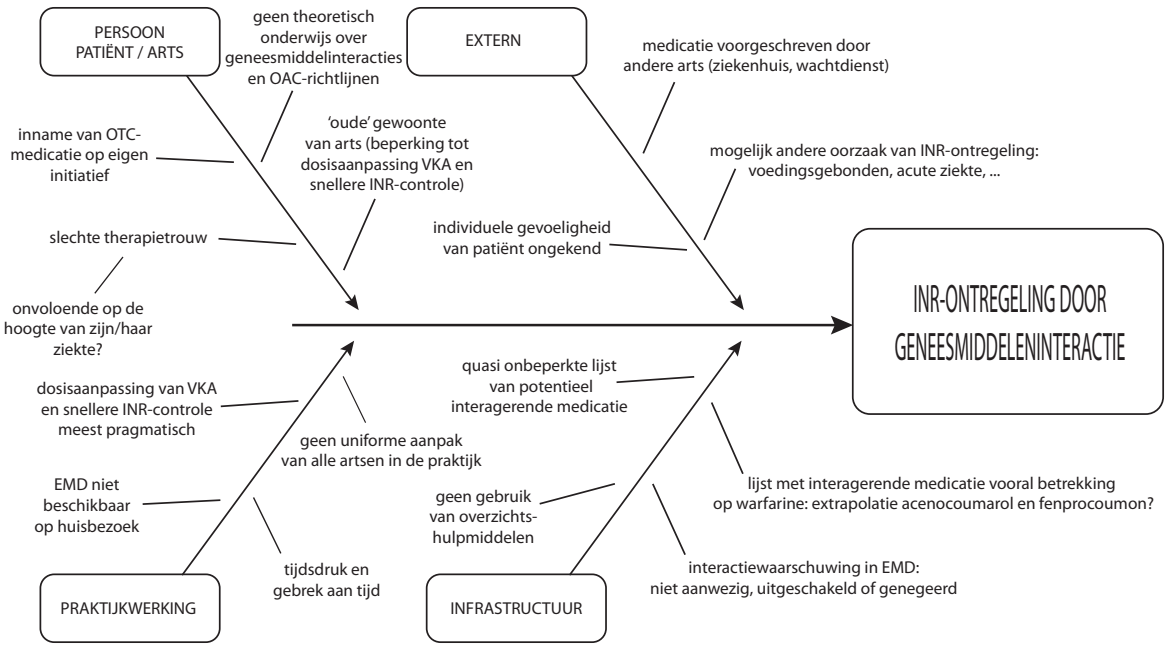
Wat betreft de TTR-waarden tussen 1,75 en 3,25 voor beide periodes: Ook hier is in de 2^{e} periode de spreiding van de waardes groter. De mediaan verschilt bijna niet met deze van de eerste periode. De minimumwaarde ligt wel veel lager dan in de 1^{e} periode. De interkwartielafstand van de 1^{e} periode (42,11) is quasi gelijk aan deze van de 2^{e} periode (44,09).

TTR-waarden in verschillende patiëntengroepen

Met INR Pro© werden ook de TTR-waarden in verschillende groepen van patiënten berekend. De gemiddelde TTR-waarden per groep worden weergegeven in een tabel in de bijlage (zie Bijlage 6).

Dit laat toe om de TTR-waarden van verschillende subgroepen binnen de grotere groep van VKA-patiënten met elkaar te vergelijken. Hieruit kunnen bepaalde trends gehaald worden. Statistisch significante verschillen zijn hier niet te verwachten omwille van het gering aantal patiënten.

Visgraatanalyse: INR-ontregeling door geneesmiddeleninteractie



Figuur 4: visgraatanalyse van het probleem: INR-ontregeling door geneesmiddeleninteractie

Bovenstaand schema identificeert veel punten als verschillende oorzaken van INR-ontregeling door een geneesmiddeleninteractie. De punten onder het perspectief 'Extern' kunnen we weinig of niet beïnvloeden. De punten onder de 3 andere perspectieven kunnen relatief eenvoudig verbeterd worden: bijscholing van artsen, educatie van patiënten, taakdelegatie binnen de huisartsenpraktijk, time-management, efficiënter gebruik maken van elektronische hulpmiddelen, betere registratie in het EMD en een beter overzicht van de VKA-patiëntenpopulatie, ...

Het is duidelijk dat niet één specifieke maatregel tot een kwaliteitsverbetering van de OAC-therapie zal leiden, maar dat een aanpak op meerdere vlakken zal resulteren in een verbetering in de kwaliteit van de zorg voor de VKA-patiënt. Multigefaceteerde educatie is de drijvende factor in kwaliteitsverbetering van de OAC-therapie (6).

Vergelijkend onderzoek van EMD-softwaretoepassingen en voorschrijfmodule

Via het eHealth-platform publiceert de federale overheid iedere 2 jaar een lijst van erkende EMD-programma's (zie Bijlage 4). De verschillende EMD-programma's die er op de markt zijn, worden getest op diverse criteria (31) en op basis hiervan goedgekeurd door de Nationale Commissie Geneesheren - Ziekenfondsen. De huisartsen die een EMD-programma gebruiken uit de lijst van gehomologeerde programma's kunnen van het RIZIV een premie ontvangen van ongeveer 800 EUR per jaar (bedrag voor 2012-2013).

Deze lijst van gehomologeerde programma's bevat 17 EMD-pakketten voor 2012-2013, waarvan er een aantal vooral in het Franstalige landsgedeelte worden gebruikt en dus verder buiten beschouwing worden gelaten. Uit een enquête van het RIZIV blijkt dat bijna de helft (49 %) van de huisartsen gebruik maakt van een EMD-programma uit de top 3. Deze top 3 bestaat achtereenvolgens uit: Windoc© (21 %), Health One© (15 %) en Medidoc© (13 %) (32).

Het is de bedoeling om in dit masterproject een aantal van de EMD-programma's die gebruikt worden door de Vlaamse huisartsen te onderwerpen aan een praktische test. De test zal betrekking hebben op de interactiewaarschuwing voor een geneesmiddeleninteractie met orale anticoagulantia. Eerst wordt een lijst (zie Tabel 4) gemaakt van al de programma's die in de Vlaamse huisartsenpraktijken het meest gebruikt worden, waarbij ook een onderscheid wordt gemaakt tussen de programma's die wel en diegene die niet beschikken over een interactiewaarschuwingssysteem. Daarna worden de EMD-programma's die wel beschikken over een interactiewaarschuwingssysteem onderworpen aan een praktische test. Deze test zal bestaan uit het voorschrijven van een NSAID (bvb: diclofenac) bij een patiënt die warfarine (Marevan®) neemt. Dit is een combinatie van geneesmiddelen die vermeden moet worden (1). De interactiewaarschuwing die zou moeten optreden tussen deze 2 geneesmiddelen wordt nadien verder geëvalueerd aan de hand van volgende criteria:

- Is de waarschuwing duidelijk en overzichtelijk (met vermelding van effect en mechanisme en wordt deze waarschuwing automatisch weergegeven)?

- Is er een onderverdeling in ernstigheidsgraad van interactie (bvb.: laag, matig en hoog)?
- Is de interactiewaarschuwing correct onderbouwd (m.a.w. is ze gebaseerd op een betrouwbare, recente bron en wordt deze referentie aangegeven)?
- Wordt er een advies gegeven of alternatieve medicatie gesuggereerd?
- Wordt het maken en afdrukken van een voorschrift geweigerd door het systeem?

De resultaten worden hieronder in een overzichtstabel weergegeven (zie Tabel 4).

EMD- / Voorschrijf-programma	**Interactie-waarschuwing**	**Duidelijk en overzichtelijk?**	**Ernstigheidsgraad?**	**Correct onderbouwd? (referenties?)**	**Advies en/of alternatief?**	**Voorschrift geweigerd?**
Vlaanderen						
Health One	Ja	Ja	Ja (afhankelijk van instelling)	Ja	Ja	Nee
Medidoc	Ja	Ja	Ja (1-2-3)	Ja	Ja	Nee
Accrimed	Ja	Ja	Ja (1-2-3)	Ja	Ja	Nee
MedSoft	Ja	Ja	Ja (1-2-3)	Ja	Ja	Nee
Omniwin	Ja	Ja	Ja (1-2-3)	Ja	Ja	Nee
Medigest	Ja	Ja	Ja (1-2-3)	Ja	Ja	Nee
SoSoeMe	Ja	Ja	Ja (1-2-3)	Ja	Ja	Nee
Prodoc	Nee	-	-	-	-	-
Windoc	Nee	-	-	-	-	-
Wallonië*						
Epicure Soft	Ja					
iCure	Ja					
Medinote	?					
Mediwin	?					
Pricare	Nee	-	-	-	-	-
Socrate Medical 9.0	Nee	-	-	-	-	-
Omnipro	Nee?	-	-	-	-	-
Le Généraliste	Nee	-	-	-	-	-
Voorschrijfprogramma						
Prescribe	Ja	Ja	Nee (aan of uit)	Geen referenties	Ja	Nee

Tabel 4: overzicht van de verschillende EMD-programma's en een afzonderlijk voorschrijfprogramma voor geneesmiddelen gebruikt door huisartsen in België

*** de producenten van onderstaande EMD-programma's werden via e-mail gecontacteerd met de vraag of hun programma beschikt over een waarschuwingssysteem voor geneesmiddeleninteracties. Vraagtekens wijzen op onbeantwoorde vragen of onbetrouwbare informatie.**

Besluit

Beperkingen van deze thesis

Wegens de kleine VKA-patiëntenpopulatie binnen één huisartsenpraktijk (41 patiënten in VKA-dossier) en de lage incidentie van klinisch relevante geneesmiddeleninteracties met VKA, is er onvoldoende statistische 'power' om significante vaststellingen te doen in deze populatie.

De bedoeling van deze thesis is om de registratie van gegevens in het EMD onder de aandacht te brengen en om te onderzoeken wat collega-huisartsen handige en praktische oplossingen vinden om de zorg voor de VKA-patiënten te verbeteren, meer in het bijzonder op het vlak van geneesmiddeleninteracties. Sinds de komst van het internet is wereldwijd zeer veel wetenschappelijke informatie binnen direct handbereik gekomen, maar de fragmentatie van informatie is vaak een probleem dat veel tijdsverlies kan veroorzaken. Ook in het EMD van de huisarts is dit het geval: de verschillende programma's bieden veel mogelijkheden om medische gegevens op te slagen om later terug te gebruiken, maar vaak zijn de gegevens die men op een bepaald moment nodig heeft niet gecentraliseerd en kost het de arts tijd en moeite om in een kort tijdsbestek de nodige informatie te vergaren. Op het vlak van geneesmiddeleninteracties met VKA komt hier nog bij dat er een niet-limitatieve lijst van medicatie is die interageert met deze VKA. Het is onmogelijk voor de arts om al deze geneesmiddelen uit het hoofd te kennen zodat een elektronische ondersteuning hierin zeer handig kan zijn. Daarom beschikken sommige EMD-systemen over een voorschrijfmodule waarbij waarschuwingen worden gegeven bij mogelijke interacties van geneesmiddelen die de arts wil voorschrijven bij een VKA-patiënt.

Verder onderzoek

Hopelijk kan deze thesis een aanmoediging zijn om de registratie van de relevante gegevens in het EMD bij de VKA-patiënten in de huisartsenpraktijk te verbeteren en helpen bij het vergroten van de bekendheid en het gebruik van de richtlijnen over OAC-therapie. In de toekomst kan dit eventueel leiden tot een grootschaliger onderzoek dat over verschillende huisartsenpraktijken (en dus een grote groep VKA-patiënten) is gespreid en uitgevoerd wordt om de impact op de kwaliteit van de OAC-therapie te observeren.

Deze thesis wil tot slot ook een pleidooi zijn om de kwaliteit van de OAC-therapie in de huisartsenpraktijk regelmatig te evalueren. Meten is weten, dus aan de hand van de TTR-berekening

kan de huisarts nuttige observaties doen over de kwaliteit van de anticoagulatietherapie in zijn of haar VKA-patiëntenpopulatie. Hierbij moet uiteraard wel rekening gehouden worden met het grote aantal factoren die invloed kunnen uitoefenen op het resultaat. Een aantal factoren kan de arts niet beïnvloeden. In de toekomst kan een praktische oplossing voor de huisarts een softwaretoepassing zijn die geïntegreerd is in zijn EMD-systeem, waarbij alle relevante gegevens van de VKA-patiënt gecombineerd worden en de kwaliteitsparameters (TTR-waarden) automatisch berekend kunnen worden. Hierin schuilt zeker een uitdaging voor de producenten van EMD-software die op hun beurt misschien kunnen aangemoedigd worden als de overheidsinstanties deze softwaretoepassing tot de EMD-homologatiecriteria willen rekenen.

Conclusies

- De kwaliteit van de OAC-therapie in deze huisartsenpraktijk is suboptimaal. De vooropgestelde kwaliteitscriteria werden niet behaald. Er is dus ruimte voor verbetering, maar praktijkverbeterende maatregelen konden voorlopig geen verbetering in de kwaliteit teweegbrengen. Mogelijke verklaringen hiervoor zijn dat de studiepopulatie te klein was, dat een kwaliteitsverbetering zich pas na langere tijd zal weerspiegelen in de INR-waarden, dat de praktijkverbeterende maatregelen een aanpassing vergen in de werkwijze van de artsen en dat deze aanpassing meer tijd nodig heeft. De Belgian Improvement Study on Oral Anticoagulant Therapy (BISOAT-studie) (6) toonde reeds aan dat multigefaceteerde educatie de drijvende factor is in de kwaliteitsverbetering van de OAC-therapie. Het is dus vooral een combinatie van praktijkverbeterende maatregelen die zal leiden tot een kwaliteitsverbetering dan één alleenstaande maatregel.
- Een nauwkeurige EMD-registratie van de relevante gegevens over VKA-patiënten is belangrijk. Gegevens als de indicatie, voorgeschiedenis, risicofactoren, interfererende medicatie en ziektetoestanden, dosis en posologieschema worden genoteerd zodat deze belangrijke informatie snel beschikbaar is en gebruikt kan worden in de beslissingen die de arts of een collega neemt i.v.m. dosisaanpassingen die veelal tijdens een telefonisch contact met de VKA-patiënt gebeuren.
- Een overzicht van de VKA-patiënten (VKA-dossier) is een handig instrument in de dagelijkse huisartsenpraktijk dat tegemoet komt aan het probleem van versnipperde gegevens en het hieruit voortvloeiende tijdverlies. De belangrijkste patiëntengegevens worden hierdoor in één overzicht beschikbaar.

- Elektronische beslissingsondersteuning bij medicamenteuze interacties is een handig hulpmiddel bij het voorschrijven van medicatie in het EMD, maar is bij veel huisartsen weinig bekend en wordt daardoor onderbenut. Een aantal EMD-voorschrijfmodules beschikken over een interactiewaarschuwingssysteem van goede kwaliteit, indien dit systeem goed werd geconfigureerd door de gebruiker. In Vlaanderen maken veel artsen ook gebruik van een apart softwareprogramma voor het maken van medicatievoorschriften. Dit programma beschikt ook over een waarschuwingssysteem voor geneesmiddeleninteracties, maar is in vergelijking met dit van de EMD-systemen kwalitatief minder goed. Het blijft evenwel belangrijk dat de voorschrijvende arts waakzaam is als eindverantwoordelijke.

Referenties

1. Michels J, Demulder A, Dirven K, Goossens M, Janssen A, Jochmans K, Mermans D. Aanbeveling voor goede medische praktijkvoering: Orale anticoagulatietherapie door de huisarts. Huisarts Nu 2010;39:S1-S36.
2. Joret V. Systematiseren van de opvolging van de patiënten onder orale antistollingstherapie in twe huisartsen duopraktijken [master-na-masterthesis voor de opleiding huisartsgeneeskunde], mei 2009.
3. Heyvaert G. Verbeteren van de INR-controle aan de hand van het Elektronisch Medisch Dossier: een praktijkverbeterend project. [master-na-masterthesis voor de opleiding huisartsgeneeskunde], 2011.
4. Schalekamp T, Smit C, van Geest-Daalderop JH, de Vries-Goldschmeding H, de Boer A. Discrepancies between medication records of anticoagulation clinics and pharmacy records. Pharmacoepidemiol Drug Saf. 2006 Nov;15(11):823-8.
5. Van der Stighelen V, Burggraeve P, Geudens L, Van Pottelbergh H, Baeten R, Claessens H, Cornelis E, Pauwels L. ICT-tools en gebruik van EMD door de huisarts: hefbomen en barrières bij het gebruik van EMD en elektronische communicatie door huisartsen. Gepubliceerd op donderdag 7 februari 2013. Beschikbaar op: http://www.domusmedica.be/documentatie/onderzoeksdossiers/ict-tools-en-emd.html [geraadpleegd op 10 februari 2013]
6. Claes N. Quality improvement of the management of oral anticoagulation by Belgian general practitioners. Leuven: Acco;2005.
7. Opdekamp H. Orale anticoagulatietherapie in de huisartsenpraktijk: een behoeftepeiling bij patiënten en collega huisartsen. [master-na-masterthesis voor de opleiding huisartsgeneeskunde], 2012.
8. Lenders E. Patiënten met een onregelmatige follow-up onder anticoagulantie: hoe kan de huisarts de opvolging verbeteren? [master-na-masterthesis voor de opleiding huisartsgeneeskunde], 2012.
9. Babiychuk Y. Beschrijving van de regeling van orale anticoagulatietherapie bij patiënten uit de regio Dendermonde bij opname in het ziekenhuis. Registratie van inname van interagerende medicatie. [master-na-masterthesis voor de opleiding huisartsgeneeskunde], 2012.
10. Michels J, Goethals M, Mermans D, Avonts D. Eerste opvolgrapport: Aanbeveling voor goede medische praktijkvoering: Orale anticoagulatietherapie door de huisarts. Gepubliceerd op donderdag 19 januari 2012. Beschikbaar op: http://www.domusmedica.be/documentatie/richtlijnen/overzicht/anticoagulatietherapie.html [geraadpleegd op 27 april 2013]
11. van Dolder BD, van Geest-Daalderop JHH, van't Land RP, Levi MM, Piersma-Wichers G. De kunst van het doseren: richtlijn, leidraad en informatie voor het doseren van vitamine K-antagonisten. 2e editie. Voorschoten: Federatie van Nederlandse trombosediensten;2011.
12. Ansell J, Hirsch J, Hylek E, Jacobson A, Crowther M, Palareti G. Pharmacology and management of the vitamin K antagonists: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th edition). Chest 2008;133:160-198.
13. Keeling D, Baglin T, Tait C, Watson H, Perry D, Baglin C, Kitchen S, Makris M. Guidelines on oral anticoagulation with warfarin: fourth edition. Br J Haematol. 2011 Aug;154(3):311-24.
14. Baglin TP, Rose PE. Guidelines on oral anticoagulation: 3rd edition. Br J Haematol. 1998;101:374-84.
15. Producten: Coaguchek XS™ / Technische specificaties [webpagina op internet]. c2011 [laatst gewijzigd: 27 augustus 2007; geciteerd: 26 december 2012]. Beschikbaar op:

http://www.coaguchek.com/be/index.php?target=/nl/professionals/producten/coaguchek_xs/2
16. Malotaux JM, uitgever. Gecommentarieerd geneesmiddelenrepertorium 2012. 25e editie. Gent: Belgisch Centrum voor Farmacotherapeutische Informatie;2012.
17. Arnout J, Vermylen J. Labo mailing nr. 122 Orale anticoagulatie en INR. Leuven: Dienst Bloedings- en vaatziekten;2000.
18. Standaard Afhandeling coumarine-interacties: Commissie interacterende medicatie coumarines (Federatie van Nederlandse trombosediensten, Wetenschappelijk Instituut Nederlandse Apothekers van de KNMP en de Stichting Health Base (SHB)). FNT 2011.
19. Flockhart DA. Drug Interactions: Cytochrome P450 Drug Interaction Table. Indiana University School of Medicine (2007). http://medicine.iupui.edu/clinpharm/ddis/table.aspx. Accessed [27 april 2013].
20. Rang HP, Dale MM, Ritter JM, Flower RJ. Rang and Dale's Pharmacology. 6th edition. London, Elsevier 2007. p338-339.
21. Rose PE. Audit of anticoagulant therapy. J Clin Pathol. 1996 Jan;49(1):5-9.
22. Schalekamp T. Omgaan met geneesmiddeleninteracties. Geneesmiddelenbulletin. 1997 Aug;31(8). Beschikbaar op: http://gebu.artsennet.nl/Archief/Tijdschriftartikel/Omgaan-met-geneesmiddeleninteracties.htm [geraadpleegd op 9 februari 2013]
23. Verhovsek M, Bahareh M, Crowther MA, Kennedy C, Dolovich L, Campbell G, Wang L, Papaioannou A. Quality of anticoagulation and use of warfarin-interacting medications in long-term care: a chart review. BMC Geriatrics. 2008 July;8:13. Beschikbaar op: http://www.biomedcentral.com/1471-2318/8/13 [geraadpleegd op 9 februari 2013]
24. Stockley's drug interactions: a source book of adverse interactions, their mechanisms, clinical importance and management. 8th edition. Baxter, Karen (Editor). London: Pharmaceutical Press, 2008.
25. Micromedex® Healthcare Series [Internet database]. Greenwood Village, Colo: Thomson Healthcare. Updated periodically.
26. Medscape Multi-Drug Interaction Checker. Beschikbaar op: http://reference.medscape.com/drug-interactionchecker [geraadpleegd op 27 april 2013]
27. Grauwels D, Seuntjens L, Vanden Bussche P. Dokteren met kwaliteit. 1e druk. Antwerpen, Standaard Uitgeverij NV, 2008. p24-25.
28. Baglin TP, Keeling DM, Watson HG. Guidelines on oral anticoagulation (warfarin): third edition – 2005 update. Br J Haematol. 2006 Feb;132(3):277-85.
29. Rosendaal FR, Cannegieter SC et al. A method to determine the optimal intensity of oral anticoagulant therapy. Thromb Haemost. 1993 Mar 1;69(3):236-9.
30. van Driel M, Chevalier P. Verklarende woordenlijst Evidence-Based Medicine: verzameling van de belangrijkste epidemiologische en statistische termen in Evidence-Based Medicine. 3e herziene druk. Gent, Minerva vzw, 2008.
31. eHealth FOD Volksgezondheid. Registratie van de medische softwarepakketten. Beschikbaar op: https://www.ehealth.fgov.be/nl/registratie-van-de-medische-softwarepakketten [geraadpleegd op 9 februari 2013]
32. RDQ, Dienst Geneeskundige Verzorging RIZIV op vraag van Medicomut. Enquête informatisering praktijkvoerende huisartsen. 2007 Jun. Beschikbaar op: http://www.riziv.fgov.be/care/nl/doctors/promotion-quality/study_computer/index.htm [geraadpleegd op 17 maart 2013]

Bijlagen

1. Voorbeeld van een VKA-dossier
2. Anticoagulatieschema Medidoc©
3. Dataverzameling van TTR-waarden berekend door INR Pro©
4. Lijst van goedgekeurde EMD-programma's door het RIZIV voor 2012-2013
5. Enquête informatisering huisartsen
6. Gemiddelde TTR-waarden in verschillende groepen van VKA-patiënten

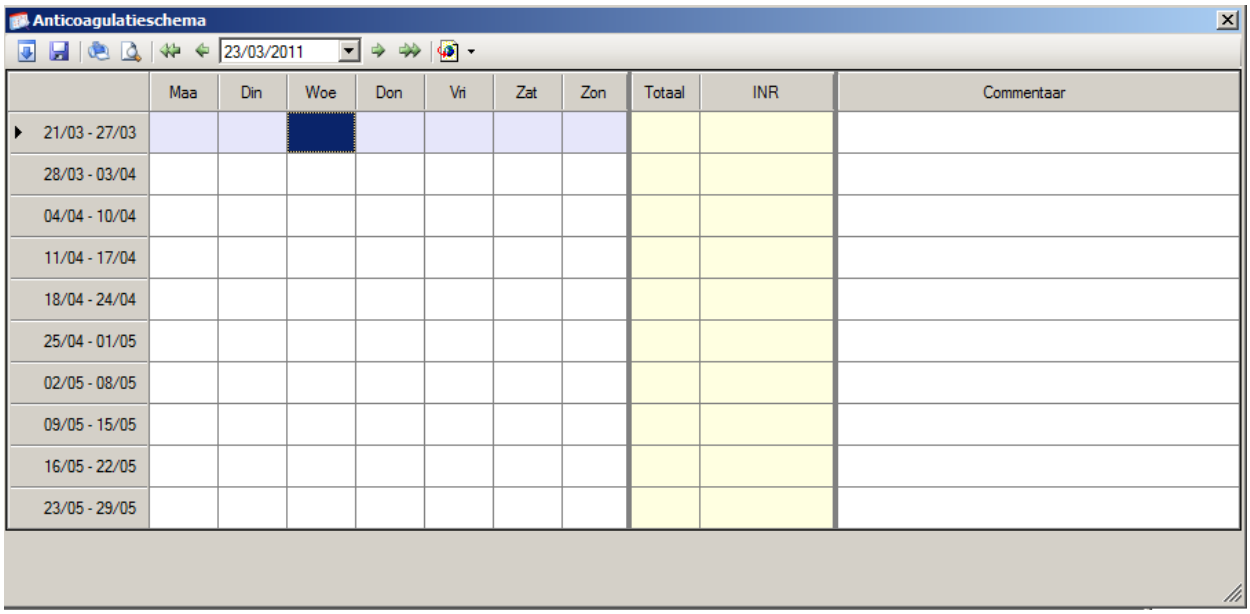
Bijlage 1: Voorbeeld van een VKA-dossier

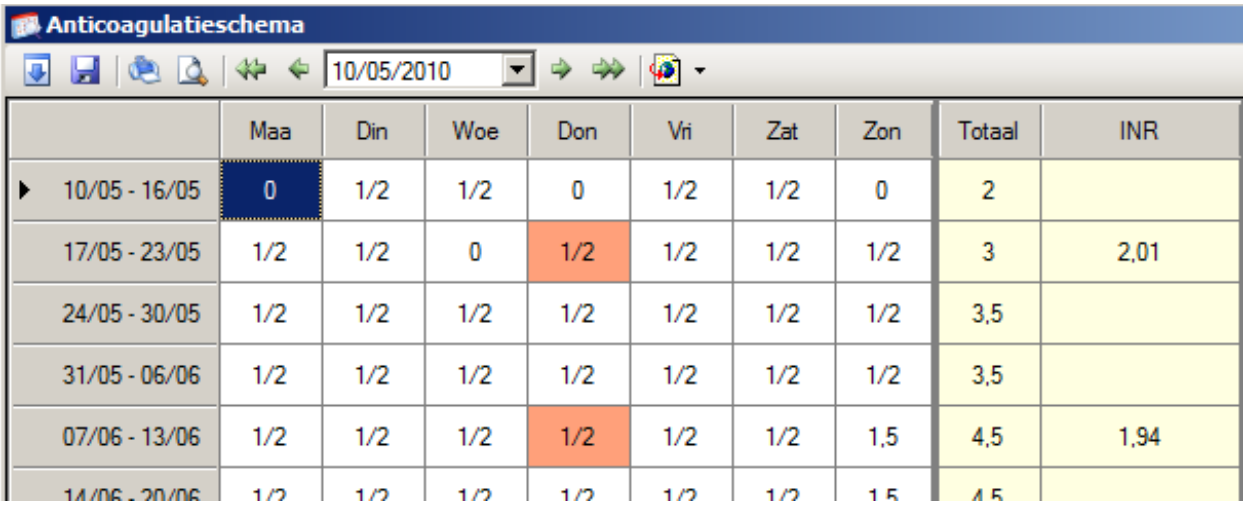
Nr	Naam, Voornaam	Geslacht	Geboortedatum	Leeftijd	Orale anticoagulantia	Indicatie	Week / Dagdosis	Opmerkingen
1	X1, Y1	V	24-06-28	84	Marevan	VKF		RVT: ander labo
2	X2, Y2	V	29-08-28	84	Marevan	VKF		RVT: ander labo
3	X3, Y3	V	11-06-32	80	Marevan	VKF		
4	X4, Y4	V	7-06-35	78	Marevan	VKF		Coaguchek
5	X5, Y5	V	11-11-75	37	Marcoumar	MIKK		
6	X6, Y6	M	1-07-28	84	Sintrom	VKF		
7	X7, Y7	M	28-01-59	54	Marevan	DVT + LE		
8	X8, Y8	V	16-06-33	79	Marevan	VKF		
9	X9, Y9	V	17-07-28	84	Marevan	VKF		Coaguchek
10	X10, Y10	V	4-07-30	82	Marcoumar	DVT		
11	X11, Y11	M	8-10-31	81	Marevan	AOKK		
12	X12, Y12	M	23-04-55	58	Marevan	PPH?		
13	X13, Y13	V	21-09-31	81	Marcoumar	VKF		
14	X14, Y14	M	8-04-41	72	Marcoumar	VKFlutter		
15	X15, Y15	M	3-08-40	72	Marevan	VKF		
16	X16, Y16	M	30-01-36	77	Marcoumar	AOKK		Coaguchek
17	X17, Y17	M	4-11-36	76	Marcoumar	Femoropoplitealе bypass		Coaguchek
18	X18, Y18	M	5-02-34	79	Marevan	VKF		Coaguchek
19	X19, Y19	V	17-12-52	60	Marcoumar	AOKK, MIKK, VKF		Coaguchek
20	X20, Y20	M	22-10-41	71	Marcoumar	VKF		
21	X21, Y21	V	20-06-37	75	Marcoumar	VKF		
22	X22, Y22	V	26-11-26	86	Marevan	VKF		
23	X23, Y23	M	9-01-42	71	Marcoumar	AOKK		Coaguchek
24	X24, Y24	M	8-04-58	55	Marcoumar	DVT (heterozygoot factor V Leiden)		Coaguchek
25	X25, Y25	M	16-01-16	97	Marevan	LE		
26	X26, Y26	M	12-03-43	70	Marevan	VKF		
27	X27, Y27	V	18-11-58	54	Marevan	LE		
28	X28, Y28	V	1-06-79	33	Marevan	DVT		
29	X29, Y29	V	5-03-33	80	Marevan	LE (heterozygoot factor V Leiden)		Coaguchek
30	X30, Y30	M	16-12-46	66	Marevan	VKF		
31	X31, Y31	M	25-05-35	78	Marcoumar	VKF		
32	X32, Y32	M	16-02-42	71	Marcoumar	VKF		
33	X33, Y33	V	1-03-28	85	Marevan	VKF		
34	X34, Y34	V	6-03-44	69	Marcoumar	VKF		
35	X35, Y35	V	9-06-39	73	Marevan	VKF		RVT: ander labo
36	X36, Y36	M	26-11-43	69	Marcoumar	AOKK		andere HA?
37	X37, Y37	M	20-09-51	61	Marevan	VKF		Coaguchek
38	X38, Y38	M	19-01-47	66	Marevan	VKF		Coaguchek
39	X39, Y39	V	1-08-74	38	Marcoumar	Portatrombose		
40	X40, Y40	M	30-06-66	46	Marevan	DVT + LE		Coaguchek, OAC tot eind aug. 2012
41	X41, Y41	V	10-05-43	70	Marcoumar	VKF		Coaguchek

Gebruikte afkortingen

VKF: voorkamerfibrillatie
VKFlutter: voorkamerflutter
DVT: diepe veneuze trombose
LE: longembolie
PPH: primaire pulmonale hypertensie
AOKK: aortakunstklep
MIKK: mitraliskunstklep

Bijlage 2: Anticoagulatieschema Medidoc©





	Maa	Din	Woe	Don	Vri	Zat	Zon	Totaal	INR
10/05 - 16/05	0	1/2	1/2	0	1/2	1/2	0	2	
17/05 - 23/05	1/2	1/2	0	1/2	1/2	1/2	1/2	3	2,01
24/05 - 30/05	1/2	1/2	1/2	1/2	1/2	1/2	1/2	3,5	
31/05 - 06/06	1/2	1/2	1/2	1/2	1/2	1/2	1/2	3,5	
07/06 - 13/06	1/2	1/2	1/2	1/2	1/2	1/2	1,5	4,5	1,94
14/06 - 20/06	1/2	1/2	1/2	1/2	1/2	1/2	1,5	4,5	

Bijlage 3: Individuele en berekende TTR-waarden door INR Pro©

TTR (2,00-3,00) 1e semester 2011

Preferred Methods for Calculating Therapeutic Time in Range [Generated 2/16/2013]

INR Range expanded by **0.0**

Patient Name	Days In Range	Total Days	Pred% In Range	Visits In Range	Total Visits	% In Range	% Low	% High	Last Visit in date range	In Range?
1	67	124	54.00%	3	8	37.50%	25.00%	37.50%	5/30/2011	LOW
2	114	156	73.39%	5	9	55.56%	0.00%	44.44%	6/15/2011	HIGH
3	44	154	28.65%	1	7	14.29%	28.57%	57.14%	6/23/2011	HIGH
4	88	91	96.15%	4	5	80.00%	20.00%	0.00%	4/4/2011	LOW
5	49	161	30.26%	2	7	28.57%	71.43%	0.00%	6/21/2011	LOW
6	133	168	79.00%	11	13	84.62%	15.38%	0.00%	6/24/2011	GOOD
7	37	127	29.21%	1	6	16.67%	16.67%	66.67%	6/1/2011	GOOD
8	133	168	79.29%	9	14	64.29%	7.14%	28.57%	6/24/2011	GOOD
9	106	154	68.68%	3	7	42.86%	14.29%	42.86%	6/16/2011	HIGH
10	32	69	46.80%	2	8	25.00%	50.00%	25.00%	6/16/2011	LOW
11	80	151	52.99%	4	6	66.67%	33.33%	0.00%	6/6/2011	LOW
12	114	114	100.00%	5	5	100.00%	0.00%	0.00%	5/6/2011	GOOD
13	7	170	4.31%	2	9	22.22%	77.78%	0.00%	6/29/2011	LOW
14	144	154	93.39%	5	6	83.33%	0.00%	16.67%	6/16/2011	GOOD
15	43	139	30.81%	5	16	31.25%	50.00%	18.75%	6/16/2011	GOOD
16	125	169	73.90%	5	7	71.43%	14.29%	14.29%	6/22/2011	GOOD
17	17	84	20.70%	0	5	0.00%	80.00%	20.00%	6/27/2011	LOW
18	114	142	80.26%	4	6	66.67%	16.67%	16.67%	6/16/2011	GOOD

19	18	93	19.55%	2	11	18.18%	27.27%	54.55%	6/23/2011	HIGH
20	109	133	81.65%	4	8	50.00%	37.50%	12.50%	5/31/2011	HIGH
21	64	91	69.84%	1	2	50.00%	0.00%	50.00%	4/20/2011	HIGH
22	133	168	79.29%	7	11	63.64%	9.09%	27.27%	6/20/2011	GOOD
23	106	168	63.19%	5	8	62.50%	0.00%	37.50%	6/20/2011	HIGH
24	84	166	50.82%	14	24	58.33%	4.17%	37.50%	6/21/2011	LOW

24 patients found in report

INR In Range % (Rosendaal) = **59.18%**
[1,961 days in therapeutic range, out of 3,314 total therapeutic days]

INR In Range % (Traditional - Percent of Visits in Range) = **50.00%**
[104 visits within range, out of 208 total visits]

INR In Range % (Cross-Section) = **37.50%**
[9 patients had their last visit (during this time frame) within range, out of 24 total patients]

TTR (1,75-3,25) 1e semester 2011

Preferred Methods for Calculating Therapeutic Time in Range [Generated 2/16/2013]

INR Range expanded by **0.25**

Patient Name	Days In Range	Total Days	Pred% In Range	Visits In Range	Total Visits	% In Range	% Low	% High	Last Visit in date range	In Range?
1	94	124	75.73%	6	8	75.00%	0.00%	25.00%	5/30/2011	GOOD
2	123	156	79.03%	5	9	55.56%	0.00%	44.44%	6/15/2011	HIGH
3	62	154	40.20%	3	7	42.86%	0.00%	57.14%	6/23/2011	HIGH
4	91	91	100.00%	5	5	100.00%	0.00%	0.00%	4/4/2011	GOOD
5	85	161	52.59%	3	7	42.86%	57.14%	0.00%	6/21/2011	LOW
6	168	168	100.00%	13	13	100.00%	0.00%	0.00%	6/24/2011	GOOD
7	67	127	53.11%	2	6	33.33%	16.67%	50.00%	6/1/2011	GOOD

8	160	168	95.15%	12	14	85.71%	0.00%	14.29%	6/24/2011	GOOD
9	127	154	82.30%	5	7	71.43%	0.00%	28.57%	6/16/2011	HIGH
10	47	69	68.84%	3	8	37.50%	37.50%	25.00%	6/16/2011	LOW
11	120	151	79.23%	5	6	83.33%	16.67%	0.00%	6/6/2011	LOW
12	114	114	100.00%	5	5	100.00%	0.00%	0.00%	5/6/2011	GOOD
13	53	170	30.97%	3	9	33.33%	66.67%	0.00%	6/29/2011	LOW
14	154	154	100.00%	6	6	100.00%	0.00%	0.00%	6/16/2011	GOOD
15	67	139	48.42%	7	16	43.75%	43.75%	12.50%	6/16/2011	GOOD
16	139	169	81.99%	6	7	85.71%	0.00%	14.29%	6/22/2011	GOOD
17	25	84	29.19%	1	5	20.00%	80.00%	0.00%	6/27/2011	LOW
18	135	142	95.07%	5	6	83.33%	0.00%	16.67%	6/16/2011	GOOD
19	32	93	34.70%	3	11	27.27%	18.18%	54.55%	6/23/2011	HIGH
20	113	133	85.07%	5	8	62.50%	37.50%	0.00%	5/31/2011	GOOD
21	91	91	100.00%	2	2	100.00%	0.00%	0.00%	4/20/2011	GOOD
22	153	168	91.32%	9	11	81.82%	0.00%	18.18%	6/20/2011	GOOD
23	134	168	79.76%	6	8	75.00%	0.00%	25.00%	6/20/2011	HIGH
24	108	166	65.33%	15	24	62.50%	4.17%	33.33%	6/21/2011	LOW

24 patients found in report

INR In Range % (Rosendaal) = **74.30%**
[2,462 days in therapeutic range, out of 3,314 total therapeutic days]

INR In Range % (Traditional - Percent of Visits in Range) = **64.90%**
[135 visits within range, out of 208 total visits]

INR In Range % (Cross-Section) = **54.17%**
[13 patients had their last visit (during this time frame) within range, out of 24 total patients]

TTR (2,00-3,00) 1e semester 2012

Preferred Methods for Calculating Therapeutic Time in Range [Generated 2/16/2013]

INR Range expanded by **0.0**

Patient Name	Days In Range	Total Days	Pred% In Range	Visits In Range	Total Visits	% In Range	% Low	% High	Last Visit in date range	In Range?
1	76	147	51.61%	5	10	50.00%	30.00%	20.00%	6/18/2012	GOOD
2	150	159	94.11%	5	7	71.43%	14.29%	14.29%	6/18/2012	HIGH
3	114	133	85.73%	4	6	66.67%	0.00%	33.33%	5/31/2012	HIGH
4	59	104	56.28%	4	6	66.67%	33.33%	0.00%	6/12/2012	LOW
5	122	145	84.22%	4	6	66.67%	33.33%	0.00%	6/12/2012	LOW
6	165	168	98.09%	10	11	90.91%	0.00%	9.09%	6/22/2012	GOOD
7	83	149	55.48%	2	6	33.33%	16.67%	50.00%	6/1/2012	HIGH
8	108	168	64.25%	8	13	61.54%	15.38%	23.08%	6/22/2012	LOW
9	5	140	3.79%	1	6	16.67%	0.00%	83.33%	6/7/2012	GOOD
10	30	121	24.68%	2	6	33.33%	50.00%	16.67%	5/24/2012	GOOD
11	84	139	60.55%	4	6	66.67%	33.33%	0.00%	5/23/2012	GOOD
12	114	114	100.00%	5	5	100.00%	0.00%	0.00%	5/30/2012	GOOD
13	133	154	86.05%	5	8	62.50%	25.00%	12.50%	6/6/2012	LOW
14	22	162	13.32%	0	10	0.00%	30.00%	70.00%	6/21/2012	HIGH
15	39	147	26.33%	2	6	33.33%	0.00%	66.67%	5/31/2012	GOOD
16	101	140	72.00%	4	6	66.67%	0.00%	33.33%	6/20/2012	GOOD
17	50	168	29.91%	4	9	44.44%	22.22%	33.33%	6/25/2012	GOOD
18	41	133	30.64%	4	7	57.14%	14.29%	28.57%	6/5/2012	GOOD
19	60	154	39.15%	2	9	22.22%	33.33%	44.44%	6/7/2012	HIGH

20	72	126	57.32%	2	5	40.00%	20.00%	40.00%	6/5/2012	HIGH
21	0	48	0.00%	0	2	0.00%	100.00%	0.00%	2/23/2012	LOW
22	76	168	45.04%	3	9	33.33%	66.67%	0.00%	6/18/2012	LOW
23	137	156	87.92%	3	4	75.00%	25.00%	0.00%	6/21/2012	GOOD
24	175	175	100.00%	22	22	100.00%	0.00%	0.00%	6/28/2012	GOOD

24 patients found in report

INR In Range % (Rosendaal) = **58.92%**
[2,014 days in therapeutic range, out of 3,418 total therapeutic days]

INR In Range % (Traditional - Percent of Visits in Range) = **56.76%**
[105 visits within range, out of 185 total visits]

INR In Range % (Cross-Section) = **50.00%**
[12 patients had their last visit (during this time frame) within range, out of 24 total patients]

TTR (1,75-3,25) 1^{e} semester 2012

Preferred Methods for Calculating Therapeutic Time in Range [Generated 2/16/2013]

INR Range expanded by **0.25**

Patient Name	Days In Range	Total Days	Pred% In Range	Visits In Range	Total Visits	% In Range	% Low	% High	Last Visit in date range	In Range?
1	101	147	68.51%	6	10	60.00%	20.00%	20.00%	6/18/2012	GOOD
2	159	159	100.00%	7	7	100.00%	0.00%	0.00%	6/18/2012	GOOD
3	133	133	100.00%	6	6	100.00%	0.00%	0.00%	5/31/2012	GOOD
4	91	104	87.87%	5	6	83.33%	16.67%	0.00%	6/12/2012	GOOD
5	135	145	93.40%	5	6	83.33%	16.67%	0.00%	6/12/2012	LOW
6	168	168	100.00%	11	11	100.00%	0.00%	0.00%	6/22/2012	GOOD
7	113	149	76.00%	3	6	50.00%	16.67%	33.33%	6/1/2012	GOOD
8	147	168	87.65%	9	13	69.23%	7.69%	23.08%	6/22/2012	GOOD

9	14	140	10.14%	2	6	33.33%	0.00%	66.67%	6/7/2012	GOOD
10	49	121	40.19%	3	6	50.00%	33.33%	16.67%	5/24/2012	GOOD
11	116	139	83.63%	4	6	66.67%	33.33%	0.00%	5/23/2012	GOOD
12	114	114	100.00%	5	5	100.00%	0.00%	0.00%	5/30/2012	GOOD
13	150	154	97.66%	7	8	87.50%	0.00%	12.50%	6/6/2012	GOOD
14	35	162	21.57%	1	10	10.00%	30.00%	60.00%	6/21/2012	HIGH
15	44	147	29.83%	2	6	33.33%	0.00%	66.67%	5/31/2012	GOOD
16	112	140	79.75%	5	6	83.33%	0.00%	16.67%	6/20/2012	GOOD
17	95	168	56.55%	5	9	55.56%	11.11%	33.33%	6/25/2012	GOOD
18	73	133	54.98%	4	7	57.14%	14.29%	28.57%	6/5/2012	GOOD
19	98	154	63.83%	3	9	33.33%	22.22%	44.44%	6/7/2012	HIGH
20	94	126	74.61%	3	5	60.00%	20.00%	20.00%	6/5/2012	GOOD
21	12	48	25.00%	1	2	50.00%	50.00%	0.00%	2/23/2012	LOW
22	87	168	51.71%	4	9	44.44%	55.56%	0.00%	6/18/2012	GOOD
23	156	156	100.00%	4	4	100.00%	0.00%	0.00%	6/21/2012	GOOD
24	175	175	100.00%	22	22	100.00%	0.00%	0.00%	6/28/2012	GOOD

24 patients found in report

INR In Range % (Rosendaal) = **72.33%**
[2,472 days in therapeutic range, out of 3,418 total therapeutic days]

INR In Range % (Traditional - Percent of Visits in Range) = **68.65%**
[127 visits within range, out of 185 total visits]

INR In Range % (Cross-Section) = **83.33%**
[20 patients had their last visit (during this time frame) within range, out of 24 total patients]

Bijlage 4: Lijst van goedgekeurde medische softwarepakketten door het RIZIV (31)

Registratie van medische softwarepakketten voor huisartsen: de lijst van goedgekeurde medische softwarepakketten voor december 2011 ligt inmiddels vast.

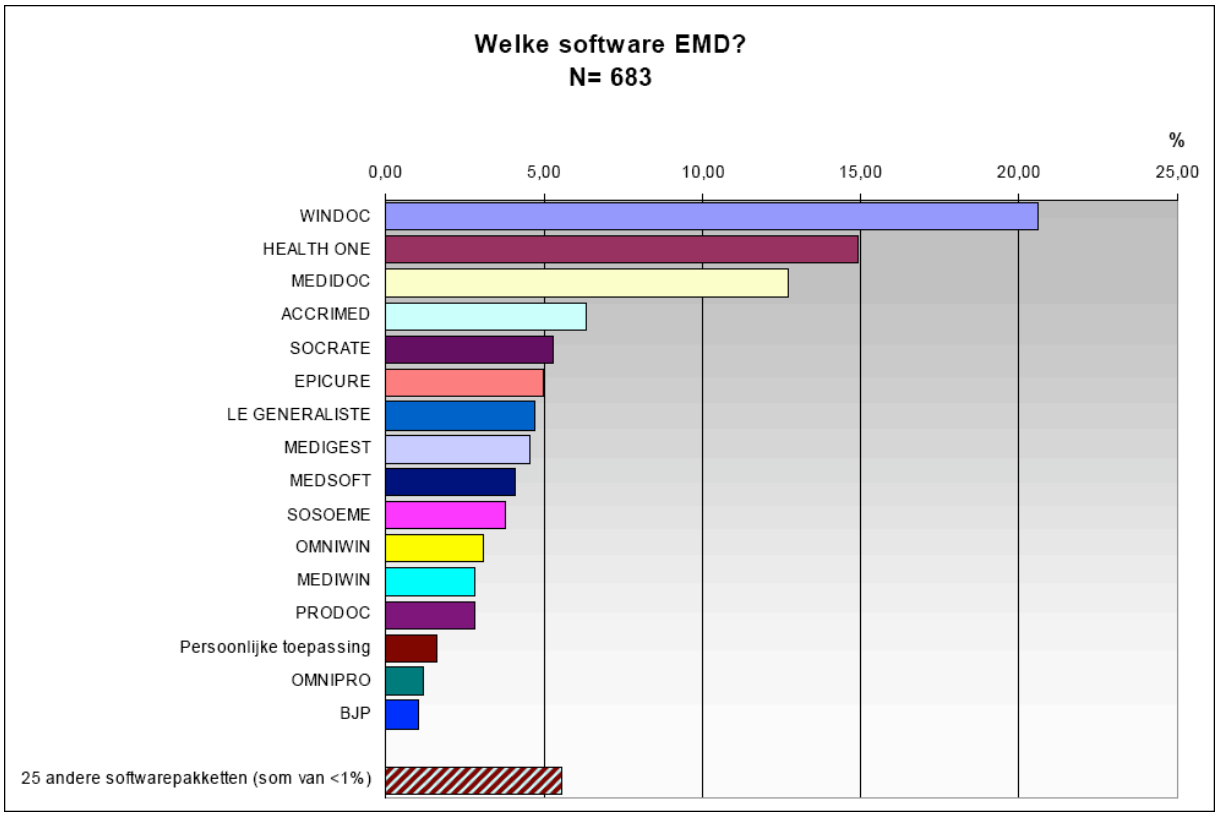
Eén van de opdrachten van het eHealth-platform bestaat uit de registratie van softwarepakketten voor het beheer van elektronische patiëntendossiers. Zoals bepaald in het koninklijk besluit van 6 februari 2003, kan de gebruiker die een softwarepakket gebruikt dat beantwoordt aan de vastgelegde registratiecriteria, een premie ontvangen. Deze registratiecriteria werden vastgelegd door het eHealth-platform in nauwe samenwerking met de vertegenwoordigers van de huisartsen en van de openbare instellingen (RIZIV en FOD Volksgezondheid) na raadpleging van de vertegenwoordigers van de softwareproducenten. De criteria werden goedgekeurd door de Nationale Commissie Geneesheren-Ziekenfondsen (20 algemene criteria + de integratie van een gemeenschappelijk migratieformaat, het GP software Migration Format). Het eHealth-platform heeft de verantwoordelijkheid om na te gaan of de softwarepakketten aan deze criteria voldoen. Er werden dus verschillende onderzoekssessies gehouden in 2010 en 2011. Wij hebben het genoegen u de lijst met de 17 softwarepakketten mee te delen die alle testen voor de twintig geselecteerde criteria goed doorstaan hebben (de test over de import van het gemeenschappelijk migratieformaat, het GP software Migration Format, is hierbij niet inbegrepen).

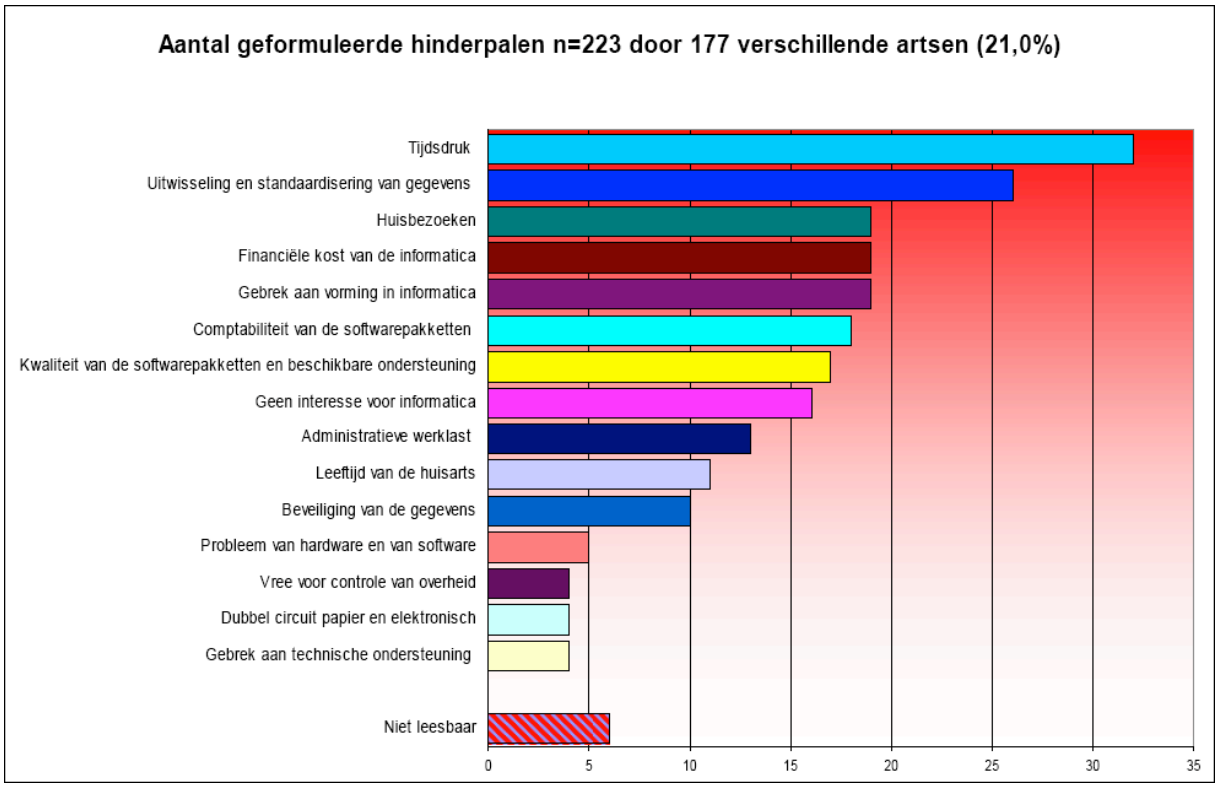
Naam van het softwarepakket	Naam van de firma	Geteste versie
HealthOne	**Health Data Management Partners SA/NV**	**Health One v7.2.0**
EpicureSoft	*MedicalSoft Sprl*	*Epicuresoft v15*
MediDoc	**Corilus Vlaanderen**	**MediDoc 7.2**
OmniWin	**Corilus Vlaanderen**	**Omniwin 19.3.0**
MedSoft	**Corilus Vlaanderen**	**MedSoft 3.0**
Accrimed	**Corilus Vlaanderen**	**Accrimed 6.7.3**
SoSoeme	**Corilus Vlaanderen**	**SoSoeMe v11.3**
Medigest	**Corilus Vlaanderen**	**Medigest 2011.2.1**
Le généraliste	*PC Sol*	*Le Généraliste 5.5070*
OmniPro	*MIMS*	*OmniPro 2.16.0.d*
Medinote	*The Virtuous Circle*	*MediNote 3.6*
Pricare	*FIGAC Asbl*	*Pricare 5.3*
Prodoc	**VZW Pro_doc gebruikers**	**Pro_Doc 4.1**
iCure	*Taktik*	*iCure 3.5.0*
MediWin	*Infodef*	*MediWin 4.37*
Socrate	*Socratem*	*Socrate Medical v9*
Windoc	**CompuGroup Medical Belgium bvba**	**WinDoc 8.8.**

(Opmerking: de EMD-programma's waarvan de naam in het **vet** is gedrukt worden vooral gebruikt door de Vlaamse huisartsen. De namen in *cursief* zijn de EMD-programma's die vooral in het Franstalige landsgedeelte worden gebruikt)

Deze lijst geldt voor 2012 en 2013. De gebruikers ervan kunnen dus genieten van een premie van +/- € 800 per jaar.

Bijlage 5: Enquête informatisering huisartsen (32)





Bijlage 6: Gemiddelde TTR-waarden in verschillende groepen van VKA-patiënten

TTR-waarden (%)		1e semester 2011						1e semester 2012					
		2,0 - 3,0			1,75 - 3,25			2,0 - 3,0			1,75 - 3,25		
Groep	Aantal patiënten	R	T	C	R	T	C	R	T	C	R	T	C
< 60 jaar	6	55,88	50,82	33,33	73,27	65,57	50,00	74,65	65,91	66,67	82,75	79,55	83,33
≥ 60 jaar	18	60,44	49,66	38,89	74,69	64,63	55,56	53,11	53,90	44,44	68,48	65,25	83,33
Vrouw	14	54,79	47,73	35,71	70,41	62,88	50,00	60,90	58,97	42,86	73,72	70,94	85,71
Man	10	66,52	53,95	40,00	80,81	68,42	60,00	55,87	52,94	60,00	70,19	64,71	80,00
Kunstklep	5	43,73	45,16	20,00	65,57	61,29	40,00	70,22	60,71	40,00	83,98	78,57	60,00
VKF	15	59,06	46,53	33,33	72,37	61,11	53,33	52,88	53,13	46,67	65,56	64,84	86,67
VTE	3	73,92	64,29	66,67	89,72	82,14	66,67	62,55	62,50	66,67	82,36	70,83	100,00
LABO	21	54,23	43,36	38,10	69,39	60,84	57,14	55,12	46,28	44,44	68,82	61,98	77,78
COAGUCHEK	8	67,25	64,62	62,50	84,73	73,85	62,50	71,95	76,56	75,00	83,14	81,25	100,00
Marcoumar	13	60,18	53,51	30,77	75,53	66,67	46,15	62,22	58,82	46,15	74,65	69,61	69,23
Marevan	10	55,01	39,51	40,00	69,00	56,79	60,00	50,10	48,61	50,00	66,12	62,50	100,00
Sintrom	1	79,00	84,62	100,00	100,00	100,00	100,00	98,09	90,91	100,00	100,00	100,00	100,00

LEGENDE	
R	Rosendaal methode
T	Traditionele methode
C	Cross-sectionele methode