Beschrijving van de regeling van orale anticoagulatietherapie bij patiënten uit de regio Dendermonde bij opname in het ziekenhuis.

Registratie van inname van interagerende medicatie.

Babiychuk Yuliya, UGent

Promotor: Prof. Dr. T. Christiaens, UGent

Co-promotor: Dr. S. Heytens, UGent

Master of Family Medicine

Masterproef Huisartsgeneeskunde

Inhoudstabel

Lijst van afkortingen I

Lijst van figuren II

Voorwoord 1

Abstract 3

Inleiding 4

I. Waarom gekozen voor dit thema? 4

II. Onderzoeksvraag 6

Literatuuronderzoek 7

I. Achtergrondinformatie 7

I.1 Vitamine K antagonisten 7

I.1.A Warfarine (Marevan) 8

I.1.B Acenocoumarol (Sintrom) 9

I.1.C Phenprocoumon (Marcoumar) 9

I.2 Indicaties van vitamine K antagonisten 10

I.2.A Behandeling en preventie van trombo-embolische aandoeningen 10

I.2.B Hartklepprothesen 10

I.2.C Voorkamerfibrillatie 11

I.3 Risico op bloeding 12

I.4 Monitoring 14

I.5 Farmacogenetica 15

I.6 Point-of-care testing 16

I.7 Mogelijke alternatieven 16

I.7.A Anti-aggregantia 17

I.7.B Experimentele therapie 18

II. Literatuurstudie 20
II.1 Zoekstrategie 20
II.2 Resultaten literatuurstudie 20
II.3 Besluit 23
Onderzoeksmethodiek 24
I. Registratie 24
II. Opzet van de studie 25
III. Statistische verwerking van de resultaten 26
Resultaten 27
I. Beschrijving van de populatie 27
II. Onderzoeksvragen 30
II.1 Koorts 30
II.2 Braken 30
II.3 Diarree 30
II.4 Nieuw gestarte medicatie 30
II.5 Chronische medicatie 31
II.6 Leeftijd 31
II.7 Reden van opname 31
Discussie 32
I. Vergelijking met andere studies 32
II. Beperkingen van de methodiek 36
III. Evaluatie en besluit 37
Referenties 39
Bijlage I 45
Bijlage II 47
Bijlage III 48

Bijlage IV 49

Bijlage V 51

Lijst van afkortingen

Lijst van afkortingen

ACT	Geactiveerde cefaline tijd
ALT	Alanine aminotransferase
AST	Aspartaat aminotransferase
$CHADS_2$	Cardiac failure, Hypertension, Age, Diabetes, Stroke
CHA_2DS_2-VASc	Cardiac failure, Hypertension, Age, Diabetes, Stroke, Vascular disease, Sex
CI	confidence interval
CVA	Cerebro-vasculair accident
CYP	Cytochroom P450
Gla-OC	Gla-osteocalcin
Glu-OC	Glu-osteocalcin
HAS-BLED	Hypertensie, abnormale lever- of nierfunctie, TIA/CVA, bloeding, labiele INR, Leeftijd boven 65jaar, medicatie of alcohol
INR	international normalized ratio
ISI	international sensitivity index
NAPQI	N-acetyl-pbenzo-quinone imine
OR	Odds ratio
PT	Protrombine tijd
PTT	partiële tromboplastine tijd
RR	relatieve risicoreductie
SNP	single nucleotide polymorphisms
TIA	Transient ischemic attac
TTR	time in therapeutic range
VKA	vitamine K antagonisten
VKF	ventrikel fibrillatie
VKOR	vitamin K oxide reductase
TT	Trombine tijd

Lijst van figuren

Lijst van figuren

FIGUUR 1: WERKINGSMECHANISME VAN COUMARINES. COUMARINES BLOKKEREN DE CONVERSIE VAN VITAMINE K EPOXIDE NAAR GEREDUCEERDE VITAMINE K..... 8

FIGUUR 2: $CHADS_2$ SCORE EN CVA INCIDENTIE.. 11

FIGUUR 3: KLINISCHE KARAKTERISTIEKEN DIE EEN DEEL UITMAKEN VAN DE HAS-BLED SCORE. 13

FIGUUR 4: VERDELING INGENOMEN ANTICOAGULANTIA VOLGENS MERKNAAM. 27

FIGUUR 5: VERDELING VAN PATIËNTEN MET THERAPEUTISCHE, SUB -EN SUPRATHERAPEUTISCHE INR WAARDEN 27

FIGUUR 6: VERDELING VAN DE PATIËNTEN VOLGENS REDEN VAN OPNAME..... 28

FIGUUR 7: FREQUENTIEVERDELING VAN DE HOEVEELHEID INGENOMEN MEDICATIE IN DE POPULATIE..... 29

Voorwoord

Voorwoord

Het voorwoord wordt vaak als eerste gelezen maar meestal op het laatst geschreven. Het is een teken dat twee jaar werk voor mijn ManaMa project hun einde naderen.

Hieronder volgen alle mensen die ik heel graag wil bedanken voor hun hulp bij het plannen, uitvoeren en schrijven van deze ManaMa.

Mijn patiëntenbestand ontstond in mijn eerste jaar toen ik als assistente werkte in het AZ Sint Blasius te Dendermonde. Hierbij wil ik zeer graag mijn dankbaarheid en appreciatie betuigen aan mijn collega's assistenten, namelijk Katrien De Block, Caroline Ivens en Jan De Pooter voor hun zeer geapprecieerde hulp bij het uitleggen aan en het includeren van patiënten.

Ik wil natuurlijk ook heel graag dank betuigen aan de diensthoofden van de afdelingen Interne Geneeskunde van het AZ Sint Blasius Dendermonde: Dr. Roland Pieters (Geriatrie), Dr. Geraedts (Cardiologie), Dr Van Zandweghe (Pneumologie) en Dr. Nelis (Gastro-Enterologie). Zonder hun toestemming en steun kon mijn onderzoek niet uitgevoerd worden.

Eens alle patiënten gegevens geregistreerd waren, begon het volgende deel van het ManaMa gebeuren: het destilleren van de resultaten uit de uitgebreide overvloed aan gegevens. Ik wil voor de hulp met deze taak graag uitgebreid mijn co-promotor Dr. Stefan Heytens bedanken die altijd de tijd vond om me te begeleiden bij het verwerken en schrijven van deze ManaMa. Hij maakte me ook wegwijs in de jungle der statistiek.

Graag bedank ik ook de medewerkers van de cel biostatistiek die de tijd hebben gevonden om onze statistische bewerkingen te controleren en ons hebben bijgestaan met raad en daad.

Ook mijn promotor Prof. Dr. T. Christiaens verdient een grote Dank U voor het helpen selecteren van het onderzoeksthema helemaal in het begin toen alles nog vaag en

ver weg leek. Ook Dank U voor uw hulp bij de problemen waar mijn co-promotor en ik niet direct aan uit geraakten: een frisse blik is vaak goud waard.

Als laatste, maar zeker niet het minst, wil ik mijn vriend Willem De Raeve bedanken voor zijn steun tijdens deze twee jaar als HAIO en voor zijn toewijding bij het nalezen van deze ManaMa op tijpfouten en rare zinsconstructies.

Ik wens U veel leesplezier.

Yuliya

Abstract

Abstract

Vitamine K antagonisten (VKA) zijn frequent voorgeschreven medicatie en hebben een bewezen indicatie bij diverse aandoeningen.
Tegelijkertijd is deze medicatie niet eenvoudig te hanteren. Frequente controles zijn noodzakelijk en onvoldoende regeling kan tot ernstige complicaties leiden (trombogeen of bloeding).
De doelstelling van mijn onderzoek is het identificeren van risicofactoren die tot een ontregelde INR kunnen leiden bij patiënten met VKA gebruik.
Volgens de huidige literatuur werd het meeste onderzoek gevoerd naar potentiële medicamenteuze interacties. Vaak zijn de gevonden literatuurgegevens ook tegenstrijdig. Over het risico op een ontregelde INR bij koorts, diarree of braken verschenen slechts een beperkt aantal studies. Een verband tussen reden van opname en INR ontregeling werd tot op heden niet bestudeerd.
In het AZ Sint Blasius te Dendermonde werd een observationeel cross-sectioneel onderzoek opgezet, gebaseerd op de ontslagbrieven van de patiënten. In totaal werden 102 patiënten die bij opname in het ziekenhuis VKA's innamen, bereid gevonden deel te nemen.
Het verband tussen niet therapeutische INR en 7 kandidaat risicofactoren werd onderzocht. Namelijk: koorts, braken, diarree, leeftijd, start van nieuwe medicatie, polyfarmacie en de reden van opname. Slechts één van de 7 onderzochte factoren bleek significant verband te houden met een niet therapeutische INR: recent opstarten van antibiotica. Twee andere risicofacroren - koorts en polyfarmacie - geven een relevant verschil: er zijn procentueel duidelijk meer ontregelde patiënten in de koorts groep en de niet-polyfarmacie groep. Dit verschil blijkt echter niet statistisch significant te zijn door het te lage aantal patiënten (onvoldoende power).
Meer onderzoek is noodzakelijk naar mogelijke risicofactoren en de mechanismen achter de vastgestelde interacties.
Aan artsen wordt een frequentere monitoring van de INR-waarde aangeraden bij elke verandering van de gezondheidstoestand van de patiënt en bij het opstarten of stoppen van interagerende medicatie om tijdig te kunnen bijsturen en complicaties te vermijden.

Inleiding

Inleiding

I. Waarom gekozen voor dit thema?

Mijn eerste jaar als HAIO werkte ik in het AZ Sint-Blasius Dendermonde op de verschillende afdelingen van interne geneeskunde. Van alle patiënten die via spoed of gepland opgenomen werden, namen een behoorlijk aantal anticoagulerende medicatie. Soms was de inname van deze medicatie mede oorzaak van de opname, zoals bijvoorbeeld bij patiënten met een gastro-intestinale bloeding onder coumarine-therapie. Soms vormde de inname van deze medicatie een probleem voor de chirurgen, die een nodige ingreep dienden uit te stellen tot normalisatie van de INR, om de kans op perioperatieve bloeding te minimaliseren. Soms stelde de inname van coumarines op zich geen probleem, maar bleek de INR bij opname gestoord te zijn.

Uit de vaststelling dat het hier gaat om frequent ingenomen medicatie die dan ook nog regelmatig oorzaak is van problemen, ontstond de idee om risicofactoren op te sporen die mede verantwoordelijk kunnen zijn voor de INR ontregeling en aldus voor eventuele complicaties.

Deze problematiek waarmee ik in het ziekenhuis geconfronteerd werd, interesseerde me extra omdat het hier eveneens gaat over een van de taken van de huisarts: opvolging van de INR en regeling van de anti-coagulantia-inname bij zijn patiënten.

In de ziekenhuissetting is een ontregelde INR vooral een probleem bij opname. Tijdens de opname wordt er regelmatig bloed afgenomen en kan er snel ingegrepen worden bij ontregeling van de INR. In de eerste lijn daarentegen gebeuren deze bloedafnames veel minder frequent en is het dus moeilijker snel een ontregelde INR op te sporen.

Daarom is dit onderzoek - hoewel uitgevoerd in een ziekenhuissetting - vooral relevant voor de huisartsenpraktijk. Het is een poging om kwetsbare groepen en situaties te identificeren die eventueel baat hebben bij frequentere controles van de INR om aldus sneller te kunnen reageren en eventuele complicaties te vermijden.

Tijdens mijn oriënterend opzoekingswerk vielen mij de recente aanbeveling van Domus Medica[2] en de nieuwe *guidelines* van de Europese Vereniging voor Cardiologie[1] op, die als inspiratiebron voor het opzetten van mijn onderzoek hebben gediend.
Verder leverde deze eerste zoektocht naar literatuur die specifiek handelde over interagerende factoren en momenten zeer weinig resultaten op. Wel vond ik veel verschillende artikels terug over allerlei mogelijke interacties tussen andere medicatie en vitamine K antagonisten (VKA). Maar een artikel dat specifieke risicomomenten voor de patiënt onder anticoagulerende therapie identificeert, kon ik niet terug vinden. Alles samen een goede reden om hierover een MaNaMa project te maken: enerzijds om beter te definiëren wat er reeds bekend is en anderzijds om risico-situaties beter te identificeren.

Patiënten die opgenomen worden in het ziekenhuis zijn meestal ziek en onwel (fysieke en mentale stress-situatie). Velen van hen hadden ziektesymptomen zoals koorts, diarree, braken . Bij een aantal werd door de huisarts reeds een behandeling ingesteld, al dan niet met medicatie die de INR mogelijks zou kunnen beïnvloeden. Aldus kwam ik tot de methodiek een overzicht van de opgenomen patiënten te maken en te kijken of er een verband zou kunnen zijn tussen hun symptomen, hun nieuw gestarte medicatie en de (ont)regeling van hun INR-waarde. Op die manier werd geprobeerd om een beter zicht te krijgen op risico-situaties die een intensievere monitoring van de anticoagulantiatherapie verantwoorden.

II. Onderzoeksvraag

Mijn onderzoek richt zich op het identificeren van factoren en momenten die een significante invloed hebben op de ontregeling van de INR bij patiënten die anticoagulerende medicatie innemen bij hun opname in het ziekenhuis, meer specifiek voor de diensten interne geneeskunde.

Met als doel om de kwetsbare groepen van patiënten en risicomomenten beter te kunnen identificeren, spitst mijn onderzoek zich toe op volgende subvragen:

1. Is er een verband tussen INR-regeling bij opname en de aanwezigheid van koorts op dat moment ?
2. Is er een verband tussen INR-regeling en aanwezigheid van braken bij opname?
3. Is er een verband tussen INR-regeling en aanwezigheid van diarree bij opname?
4. Is er een verband tussen INR-regeling bij opname en recent gestarte medicatie?
5. Is er een verband tussen INR-regeling en het totaal aantal in te nemen medicijnen? Zijn patiënten met polyfarmacie meer gevoelig voor ontregeling van de INR?
6. Is er een verband tussen INR-regeling bij opname en de leeftijd van de patiënten?
7. Is er een verband tussen INR-regeling bij opname en de reden van opname? Zijn er bepaalde diensten van interne waar men meer ontregeling van INR kan verwachten?

Deze vragen kunnen ons meer inzicht geven bij de controle en de regeling van de INR bij zieke patiënten die coumarines nemen. Kunnen er groepen van patiënten geïdentificeerd worden die gevoeliger zijn aan ontregeling en aldus baat hebben bij extra *monitoring* van hun INR-waarden?

Literatuuronderzoek

Literatuuronderzoek

I. Achtergrondinformatie

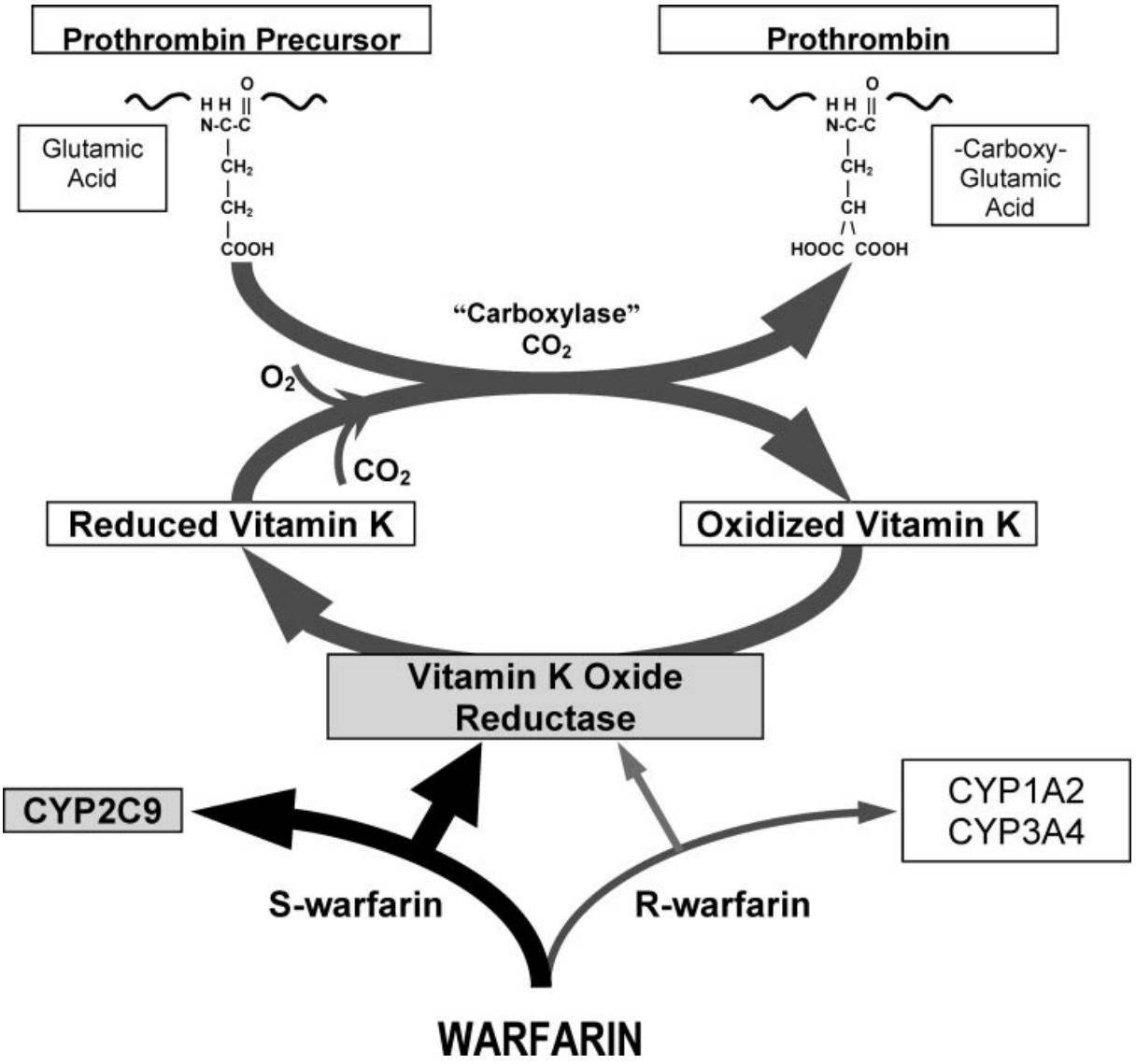
I.1 Vitamine K antagonisten

Vitamine K antagonisten (VKA's) zijn veel gebruikte medicatie. In Nederland zijn er 300.000 patiënten die deze medicatie innemen. Dit is 1 persoon op 60 inwoners[3]. In België wordt ongeveer 1% van de bevolking (ongeveer 100.000 patiënten) met VKA behandeld. De frequentie van ernstige bloedingen bij deze populatie varieert tussen 1,2 en 5,6% per jaar (of 1.200 tot 5.600 bloedingen per jaar) met een sterftecijfer van 0,5% tot 2,2%[4].

De vitamine K dependente stollingsfactoren II, VII, IX en X vereisen γ-carboxylatie voor hun stollingsactiviteit. In stollingsproteïnen is carboxylatie vereist voor calcium dependente conformatieverandering. Deze conformatieverandering verbetert de binding van de stollingsproteïnen aan cofactoren op fosfolipide oppervlakten.

Opdat de carboxylatie reactie zou kunnen doorgaan, moeten γ-glutamyl carboxylase, moleculaire zuurstof, koolstofdioxide en een gereduceerde vorm van vitamine K aanwezig zijn[5]. Een reductiereactie van Vitamine K epoxide naar een gereduceerde vorm, wordt bewerkstelligd door het Vitamine K Oxide Reductase (VKOR)[6]. VKA's bewerkstellingen hun anticoagulerend effect door interferentie met het VKOR-enzyme[6]. Door deze interferentie wordt de γ-carboxylatie van glutamaat residu's op de N-terminaal van de vitamine K dependente proteïnen gemoduleerd[5, 7-12]. Zie Figuur 1.

Behandeling met VKA's resulteert aldus in de vorming van deels of volledig gedecarboxyleerde proteïnen, waardoor deze een gedaalde stollingsactiviteit hebben[13, 14].



Figuur 1: Werkingsmechanisme van coumarines. Coumarines blokkeren de conversie van vitamine K epoxide naar gereduceerde vitamine K. Overgenomen van Ansell *et al.*[6]

I.1.A Warfarine (Marevan)

Warfarine is een racemisch mengsel van S-warfarine en R-warfarine. S-warfarine is drie maal werkzamer dan R-warfarine.

Warfarine wordt voor 99% opgenomen bij per orale toediening en gebonden aan plasmaproteïnen, vooral albumine. De maximale plasmaconcentratie aan warfarine wordt bereikt 90 minuten na orale inname[15, 16]. Warfarine heeft een halfwaardetijd van 36 tot 42 uur (R-warfarine 45uur, S-warfarine 29uur)[6]. Warfarine enantiomeren

stapelen zich op in de lever, waar ze worden gemetaboliseerd door verschillende processen. S-warfarine wordt voornamelijk gemetaboliseerd door het CYP2C9 enzym[17]. Bij de afbraak van R-warfarine zijn vooral CYP1A2 en CYP3A4 belangrijk[6].

De verhouding tussen de toegediende dosis van warfarine en het klinisch antwoord is afhankelijk van genetische en omgevingsfactoren, die de absorptie, farmacokinetiek en farmacodynamiek van warfarine kunnen beïnvloeden[6].

Ook hogere leeftijd, lage lichaamsoppervlakte en vrouwelijk geslacht geven aanleiding tot krachtigere werking van warfarine. Hierdoor is vermindering van de onderhoudsdosis met 8% voor elke decade en met 13% voor de standaard deviatie in lichaamsoppervlakte nodig[6].

I.1.B Acenocoumarol (Sintrom)

Acenocoumarol is een racemisch mengsel van R-acenocoumarol en S-acenocoumarol.
R-acenocoumarol heeft een halfwaardetijd van 9 uur en wordt voornamelijk gemetaboliseerd door CYP2C9 en CYP2C19. S-acenocoumarol heeft een halfwaardetijd van 30 minuten en de afbraak gebeurt door CYP2C9. R-acenocoumarol is de meest potente enantiomeer wegens een snellere klaring van S-acenocoumarol[18].

I.1.C Phenprocoumon (Marcoumar)

Phenprocoumon is een langwerkend medicijn, dat eveneens bestaat uit R- en S-enantiomeren.
Beide enantiomeren hebben een halfwaardetijd van 5,5 dagen en beiden worden gemetaboliseerd door CYP2C9. S-phenprocoumon is 1,5 tot 2 keer meer werkzaam dan R-phenprocoumon[19].

I.2 Indicaties van vitamine K antagonisten

I.2.A Behandeling en preventie van trombo-embolische aandoeningen

Hier betreft het de diepe veneuze trombose en het longembool. De incidentie van longembolen in Vlaanderen is 169 per 1000 patiëntenjaren, waarvan 75 per 1000 patiëntenjaren bij mannen en 94 per 1000 patiëntenjaren bij vrouwen[20]. De initiële behandeling met heparine wordt gevolgd door behandeling met vitamine K antagonisten. De duur van de behandeling is variabel. Bij een eerste episode van een trombo-embolisch proces met duidelijke reversibele risicofactoren of bij een trombose van idiopathische aard, wordt een behandeling gedurende 3 maanden aanbevolen. Bij de aanwezigheid van persisterende risicofactoren, spreekt men over een behandelingsduur van 6 maanden of langer. In geval van recidiverende trombo-embolische processen, wordt een behandeling van lange duur aanbevolen[21]. De streefwaarde voor de INR is tussen 2,0 en 3,0.

I.2.B Hartklepprothesen

Bij patiënten met een mechanische hartklepprothese is de toediening van vitamine K antagonisten levenslang geïndiceerd. Streefwaarden van de INR voor aorta-, tricuspidalis- en pulmonalisklepprothesen liggen tussen 2,0 en 3,0 en voor mitralisklepprothesen tussen 2,5 en 3,5[22].

Voor patiënten bij wie een biologische klep getransplanteerd werd, wordt behandeling met vitamine K antagonisten aanbevolen gedurende de eerste drie maanden na de ingreep, met een INR streefwaarde tussen 2,0 en 3,0. Nadien wordt de behandeling met een lage dosis acetylsalicylzuur verder gezet. Bij het bestaan van geassocieerde risicofactoren zoals trombo-embolische antecedenten, trombus in de linker voorkamer, dilatatie van de linker voorkamer, hartfalen of voorkamerfibrillatie, dient de behandeling met vitamine K antagonisten levenslang verdergezet te worden[22].

I.2.C Voorkamerfibrillatie

De incidentie van VKF in Vlaanderen bedraagt 984 per 1000 patiëntenjaren. 533/1000 patiëntenjaren voor mannen en 451/1000 patiëntenjaren voor vrouwen[20].

De behandeling wordt gestart in secundaire preventie na CVA/TIA, en bij de meeste patiënten ook in primaire preventie. Om te bepalen of een behandeling met vitamine K antagonisten dient opgestart te worden wordt de $CHADS_2$ score gebruikt. Bij een $CHADS_2$ score van meer of gelijk aan 2 is behandeling met vitamine K antagonisten geïndiceerd, tenzij er contra-indicaties bestaan[1]. Bij een $CHADS_2$ score kleiner dan 2 volstaat behandeling met anti-aggregerende medicatie.

$CHADS_2$ staat voor Cardiac failure (hartfalen), Hypertension (hypertensie), Age (leeftijd) > 75 jaar, Diabetes (diabetes), Stroke (TIA of CVA: 2 punten)[1]. Er bestaat een correlatie tussen de waarde van de $CHADS_2$ score en de incidentie van CVA (zie Figuur 2).

$CHADS_2$-score	Patiënten (n=1733)	Aangepaste CVA incidentie (% per jaar) (95% CI)
0	120	1.9 (1.2-3.0)
1	463	2.8 (2.0-3.8)
2	523	4.0 (3.1-5.1)
3	337	5.9 (4.6-7.3)
4	220	8.5 (6.3-11.1)
5	65	12.5 (8.2-17.5)
6	5	18.2 (10.5-27.4)

Figuur 2: $CHADS_2$ score en CVA incidentie. Overgenomen uit Camm *et al*[1].

Recent werd een uitbreiding van de $CHADS_2$ score ontwikkeld om nog preciezer te werk te kunnen gaan: CHA_2DS_2-VASc score. CHA_2DS_2-VASc staat voor **C**ardiac failure (harthalen), **H**ypertension (hypertensie), **A**ge (Leeftijd van 65 tot 75: 1 punt, >75: 2 punten), **D**iabetes (diabetes), **S**troke (TIA/CVA: 2 punten), **V**ascular disease

(vasculaire aandoeningen), **S**ex (geslacht, vrouw: 1 punt, man: 0 punten)[1]. Op basis van deze score wordt door de European Society for Cardiology aangeraden om vitamine K antagonisten te starten bij alle patiënten met VKF die >1 punt scoren, en bij de andere patiënten met VKF enkel acetylsalicylzuur op te starten[1].

I.3 Risico op bloeding

Overdosering van Vitamine K antagonisten doet het risico op bloeding stijgen. Voor de huisarts zijn volgens de Domus Medica aanbeveling volgende risicofactoren en relatieve contra-indicaties relevant[2]:

- bloedend gastro-intestinaal ulcus en ulcerohemorragische rectocolitis
- diabetische of hypertensieve retinopathie met fundusbloeding
- onvoldoende geregelde hypertensie(>110 mmHg diastolisch en >200 mmHg systolisch)
- chronische alcoholabusus
- leveraandoeningen en leverstuwing door hartfalen
- ernstige bloedarmoede
- vergevorderde kanker
- verhoogde bloedingsneiging (bij trombocytopenie <100 000/µL)
- ernstige nierinsufficiëntie: creatinine >2,26 mg/dl
- cognitieve problemen, dementie, doofheid en taalproblemen, waardoor onbekwaamheid tot begrijpen en aanvaarden van de noodzakelijke INR-controles
- frequent vallen (schedeltrauma)
- gebruik van NSAID's

Voor het inschatten van het bloedingsrisico, werd een bloedingsscore - HAS-BLED - ontwikkeld op basis van een cohorte van patiënten met VKF (zie Figuur 3). Deze bestaat uit:

- Hypertensie (ongecontroleerde systolische bloeddruk boven 160 mmHg)
- Abnormale lever of nierfunctie (chronische dialyse, niertransplant of serumcreatinine van meer dan 2,26 mg/dl, chronische leverziekte, bewijs van

gestoorde leverwerking met een bilirubine van meer dan 2 keer de normale waarde, samen met 3 keer meer de normale waarde van AST, ALT of alkalisch fosfatase)

- CVA of TIA
- Bloeding: ofwel voorgeschiedenis van bloeding ofwel verhoogd risico op bloeding
- Labiele INR: minder dan 60 % van de INR-metingen binnen de therapeutische marge
- Personen van meer dan 65 jaar
- Concomitant gebruik van NSAID's, anti-aggregantia of alcohol

Letter	Klinische karakteristiek	Punten
H	Hypertension	1
A	Abnormal renal and liver function (1 punt elk)	1 of 2
S	Stroke	1
B	Bleeding	1
L	Labile INRs	1
E	Elderly (age >65 years)	1
D	Drugs or alcohol (1 punt elk)	1 of 2

Figuur 3: Klinische karakteristieken die een deel uitmaken van de HAS-BLED score. Overgenomen uit Camm *et al*[1]

Bij patiënten die meer dan of gelijk aan 3 scoren, is extra aandacht en frequentere controle van de INR vereist[1].

De angst voor valpartijen en intracraniale bloeding wordt vaak als reden gebruikt om bij oudere patiënten geen vitamine K antagonisten op te starten. Recent onderzoek toont echter dat een patiënt meer dan 300 keer zou moeten vallen voordat het risico op bloeding het risico op een trombotisch CVA overstijgt[1].

I.4 Monitoring

PT (protrombine tijd) is de meest gebruikte test voor monitoring van therapie met vitamine K antagonisten. De PT correleert met een daling van de werkzaamheid van drie van de vier vitamine K dependente stollingsfactoren (II, VII, X). De concentraties van deze stollingsfactoren dalen onder invloed van warfarine en deze daling is proportioneel aan de halfwaardetijd van de respectievelijke stollingsfactoren[6].

De PT wordt gemeten door calcium en tromboplastine toe te voegen aan citraat plasma. Tromboplastines kunnen verschillen in hun gevoeligheid aan daling van vitamine K dependente stollingsfactoren. Een weinig gevoelig tromboplastine resulteert voor hetzelfde staal in een relatief kortere PT dan wanneer een zeer gevoelig tromboplastine wordt gebruikt. De gevoeligheid van een tromboplastine kan weergegeven worden aan de hand van zijn *international sensitivity index* (ISI)[6].

Gezien dit verschil in gevoeligheid van verschillende tromboplastines is de PT niet gestandaardiseerd en kunnen de resultaten van verschillende laboratoria niet rechtstreeks vergeleken worden. Om een gestandaardiseerde meting te bekomen, wordt een verhouding bepaald tussen de PT waarde van de patiënt en de gemiddelde PT waarde van een gezonde persoon: de *international normalized ratio* (INR)[6].

$$INR = (\text{patiënt PT}/\text{gemiddelde normale PT})^{ISI}$$

Voor patiënten met een trombo-embolie of een biologische hartklep hebben vier gerandomiseerde studies aangetoond dat er bij een INR tussen 2,0 en 3,0 een daling is van het risico op een klinisch belangrijke bloeding zonder daling van de werkzaamheid in vergelijking met hogere INR streefwaarden[23-26]. Er gebeurden geen rechtstreekse vergelijkingen tussen verschillende INR streefwaarden bij patiënten met VKF. Hier wordt eveneens een INR tussen 2,0 en 3,0 aanbevolen[2, 6].

Ook de tijdsduur dat de INR-waarde van patiënten zich in de therapeutische *range* (*Time in Therapeutic Range*: TTR) bevindt, is belangrijk. In klinische studies bevindt de INR-waarde van patiënten zich tot 60 à 65% van de tijd in de TTR. In de dagelijkse praktijk zou dit lager dan 50% kunnen zijn. Een TTR van minder dan 60%

zou de voordelen van vitamine K antagonisten volledig teniet kunnen doen[1]. Volgens een Britse richtlijn mag de INR minstens 50% van de tijd niet meer dan 0,5 eenheden van de streefwaarden afwijken en minstens 80% van de tijd niet meer dan 0,75 eenheden[27]. In Nederland wordt de therapie met vitamine K antagonisten meestal geregeld in een anticoagulatie kliniek, resulterend in een TTR van 63,5%[28]. In Duitsland, Frankrijk en België is het vooral de huisarts die de therapie regelt. In Duitsland wordt een TTR waargenomen van 33%[29] volgens de ene studie en 64% volgens een andere studie[30]. Voor Frankrijk wordt een resultaat geregistreerd van 69%[31]. België scoort tussen de 49,5% en 58%, afhankelijk van de studie[32, 33].

I.5 Farmacogenetica

Uit recente onderzoeken is duidelijk gebleken dat farmacogenetica een belangrijke rol speelt in de regeling van het farmacokinetisch en farmacodynamisch gedrag van warfarine. SNP's (*single nucleotide polymorphisms*) in het gen coderend voor CYP2C9 - dat verantwoordelijk is voor het metaboliseren van het belangrijkste enantiomeer van warfarine - kunnen significant het metabolisme van warfarine veranderen[34-37]. Dit heeft een invloed op de snelheid van bereiken van een therapeutische INR en op de dosis nodig om een therapeutische INR te handhaven. De best gedocumenteerde en meest voorkomende allelen, genaamd 2C9*2 en 2C9*3, zijn geassocieerd met een verminderde metabolisatie van S-warfarine, resulterend in het verlengen van halfwaardetijd van deze enantiomeer en dus ook een hogere INR[6].

Ook verscheidene mutaties in het gen coderend voor het VKOR enzym - het voornaamste doelproteïne van warfarine - zal leiden tot een enzym dat meer of minder gevoelig is voor de inhibitie door warfarine. Dit gen bevindt zich op de korte arm van chromosoom 16 en codeert voor een aantal isovormen die samen VKOR complex 1 (VKORC1) worden genoemd. Deze mutaties zijn waarschijnlijk de oorzaak van hereditair warfarine resistentie in sommige families[38-43].

Een andere mutatie die invloed heeft op de werkzaamheid van warfarine bevindt zich in het gen coderend voor factor IX propeptide. In dit gen worden twee *missense* mutaties beschreven die bij minder dan 1,5% van de wereldpopulatie voorkomen[6]. Door deze mutatie ontstaat er een selectieve daling van factor IX, echter zonder

verlenging van de gemeten PT[35]. Deze daling zou het risico op bloeding onder warfarine verhogen.

I.6 Point-of-care testing

Met de opkomst van betrouwbare en analytisch nauwkeurige *point-of-care* apparaten, is zelf-testen een mogelijkheid geworden[44, 45]. Patiënten kunnen zelf hun resultaten interpreteren en hun dosis aanpassen (*self-management*) of laten de aanpassing van hun dosis over aan de huisarts (*self-testing*). Dit is nog een thema voor uitgebreid onderzoek.

De INR van patiënten die aan *self-testing* doen, blijkt zich een groter deel van de tijd in de therapeutische *range* te bevinden. Recent onderzoek toont een significante daling van trombo-embolische complicaties in een *self-testing* groep aan. De beste resultaten voor daling van het risico op trombo-embolische processen werd aangetoond voor jonge mannen (< 55 jaar) met een kunstklep[46].

Er bestaat nog geen eenduidigheid over de effecten op de mortaliteit. De meta-analyse van Bloomfield *et al.* toont een significante daling van de mortaliteit aan[47]. Dit resultaat wordt echter niet bevestigd door de meta-analyse van Heneghan *et al.*[46]. Wel kon deze laatste meta-analyse een daling van de mortaliteit bij een kleine subgroep van zeer oude patiënten (> 85 jaar) aantonen[46]. Dit resultaat moet nog bevestigd worden.

Behalve een significant resultaat, is het ook belangrijk dat deze manier van werken kosteneffectief is. Op dit moment zijn ook deze resultaten nog tegenstrijdig. Een Britse studie bestempelt *self-testing* als waarschijnlijk niet meer kosteneffectief dan een anticoagulatie kliniek[48]. Een Canadese studie ziet *self-management* wél als een kosteneffectief alternatief[49].

I.7 Mogelijke alternatieven

Anticoagulatie-therapie heeft zijn nadelen. Het risico op bloeding stijgt met oplopende INR, waardoor regelmatige INR controles noodzakelijk zijn. Daarentegen is anticoagulatie-therapie bewezen werkzamer dan placebo in het voorkomen van trombo-embolische problematiek[1]. Een ander voordeel is dat er een antidotum

bestaat, namelijk vitamine K, dat bij alarmerend hoge INR waarden kan toegediend worden. Bij aanwezigheid van een bloeding is de werking van vitamine K echter te traag en moet *fresh frozen* plasma met stollingsfactoren toegediend worden[2].

Alternatieven voor anticoagulatie-therapie zijn anti-aggregantia en nieuwe nog experimentele producten.

I.7.A Anti-aggregantia

Er bestaan 8 onderzoeken die een vergelijking maken tussen therapie met anti-aggregantia en placebo met in totaal 4876 deelnemers, waarvan 488 een CVA/TIA hebben doorgemaakt[50]

Als enkel aspirine werd vergeleken met placebo of geen behandeling, werd een niet significante reductie van 19% (95% CI –1% tot –35%) in de incidentie van CVA opgemerkt. De gegevens wijzen op een absolute risico reductie van 0,8% in primaire preventie en 2,5% in secundaire preventie[1]. De dosis van toegediende aspirine varieerde uitgesproken in de verschillende studies van 50 mg tot 1300 mg per dag en er werd geen significant verschil tussen deze dosissen vastgesteld wat betreft studieresultaten. Farmacologisch gezien wordt bijna een volledige onderdrukking van de plaatjesactiviteit bereikt met 75 mg aspirine. Laag gedoseerde aspirine (<100 mg) is veiliger dan hoog gedoseerde aspirine (>300 mg), gezien het oplopende bloedingsriscio[1].

Indien alle onderzoeken met anti-aggregantia (aspirine en dipyridamole) samen worden bekeken, wordt een daling opgemerkt in de CVA incidentie met 22% (95% CI 6–35) in vergelijking met placebo of geen behandeling.

Vergelijking tussen VKA en aspirine therapie toont duidelijk de superioriteit van VKA met een RR van 39%[1]. De *Birmingham Atrial Fibrillation Treatment of the Aged* (BAFTA) studie bewijst eveneens de superioriteit van VKA (INR 2-3) ten opzichte van aspirine 75mg met een daling van intracraniale bloeding, klinisch significante arteriële embolie en van fatale of invaliderende CVA's (ischemisch of hemorragisch), zonder verhoogd risico op majeure bloedingen[51]. Echter als ook alle studies die gepubliceerd zijn voor BAFTA in rekening worden genomen, komt men voor VKA's op een dubbel

zo hoog risico op intracraniale bloeding in vergelijking met aspirine. De absolute risico stijging blijft echter beperkt tot 0,2% per jaar[50].

In de *Atrial fibrillation Clopidogrel Trial with Irbesartan for prevention of Vascular Events–Warfarin arm* (ACTIVE W) studie wordt aangetoond dat VKA superieur zijn ten opzichte van de combinatie van aspirine en clopidogrel (RR reductie van 40%; 95% CI 18–56) wat betreft vasculaire *events*. Er werd geen verschil waargenomen wat betreft bloedingen[52].

Combinaties van VKA en anti-aggregantia werden bestudeerd. Er werd geen daling van ischemische incidenten genoteerd, maar wel een duidelijke stijging van bloedingsincidenten. Bij patiënten onder VKA die toch een CVA doormaken onder hun therapie (INR tussen 2 en 3) kan eerder het opdrijven van de INR streefwaarde naar 3 - 3,5 overwogen worden in plaats van een anti-aggregerend medicijn toe te voegen[1].

I.7.B Experimentele therapie

Er bestaan 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 patiënten met niet-valvulair VKF geassocieerd met een of meerdere risicofactoren. De halfwaardetijd van dabigatran is 12 tot 14 uur. Dabigatran wordt niet via CYP-iso-enzymen gemetaboliseerd, maar is een substraat van het P-glycoproteïne. Dabigatran wordt vooral in ongewijzigde vorm via de nier uitgescheiden. Voor het evalueren van het anticoagulerend effect kan de meting van de geactiveerde cefalinetijd (ACT) gebruikt worden[53].

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[54].

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[53].

Rivaroxaban is een specifieke factor Xa inhibitor. Dit medicijn is geregistreerd in België voor de preventie van veneuze trombo-embolie bij patiënten met niet-valvulair VKF geassocieerd met een of meerder risicofactoren. De halfwaardetijd is ongeveer 7 tot 11 uur. Rivaroxaban wordt door het CYP3A4 enzym afgebroken, maar is ook een substraat van het P-glycoproteïne. Eén derde van de dosis van rivaroxaban wordt onveranderd via de nieren uitgescheiden. Voor de evaluatie van het anticoagulerend effect kan de partiële tromboplastine tijd (PTT) gebruikt worden[53].

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[55].

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[53].

II. Literatuurstudie

II.1 Zoekstrategie

Als startpunt maakte ik gebruik van de recente aanbeveling van Domus Medica[2] en de nieuwe *guidelines* van de Europese Vereniging voor Cardiologie[1].

In mijn zoektocht naar verdere informatie maakte vooral gebruik van Pubmed en The Web of Science. Als zoektermen gebruikte ik “anticoagulation therapy”, “supratherapeutic”, “subtherapeutic”, “overcoagulation”, “undercoagulation” and “nontherapeutic”.

Via de referenties in de gevonden artikels kon dan nog heel wat meer informatie gevonden worden

II.2 Resultaten literatuurstudie

De meerderheid van de gevonden artikels handelen over de mogelijke interacties tussen anticoagulatie-therapie en andere medicatie. In principe kan elk interagerend medicijn een verandering van INR geven bij het starten ervan.[56] Vaakst betreft het antibiotica[57-60] (vooral fluoroquinolones en amoxiclavulaanzuur), maar ook amiodarone, hoge dosissen van paracetamol (>3g/dag), hoge dosissen van methylprednisolone (>1g/dag), diclofenac, allopurinol en antineoplastische therapieën[61]. Voor een meer volledige lijst van interagerende medicatie, zie bijlage I.

Over andere risicofactoren dan medicatie werden minder artikels teruggevonden.

Shalansky *et al.*[62] voerden een longitudinale studie uit bij 171 patiënten tijdens hun ziekenhuisopname. Deze studie handelt vooral over alternatieve geneesmiddelen, maar vermeld ook diarree met een OR van 1,61 (95% CI 1,07-2,43) als risicofactor

voor verhoogde INR en verhoogde kans op bloeding. Koorts als risicofactor werd eveneens onderzocht, maar het resultaat was niet significant met een OR van 1,83 (95% CI 0,66-5,10). Ook oudere leeftijd bleek een significante risicofactor te zijn voor een bloeding (p = 0,04).

De case-control studie van Hylek *et al.*[63] beschrijft ook paracetamol en andere interagerende medicatie als belangrijke risicofactoren voor het oplopen van de INR naar 6 of meer. De OR voor de hoogste dosis paracetamol was 10 (95% CI 2,6-37,9) en voor nieuw gestarte medicatie 8,5 (95% CI, 2,9-24,7). Ook zij vermelden recent ontstane diarree als een risicofactor met een OR van 3,5 (95% CI 1,4-8,6). Koorts kwam meer bij de *cases* voor dan bij de *controls*, maar kon niet bevestigd worden als een onafhankelijke risicofactor.

Cavallari *et al.*[58] deden hun onderzoek bij *African-Americans* met vergelijking van een stabiele en een instabiele groep wat betreft INR regeling en maakten ook een vergelijking met *Caucasians*. De mediaan voor een niet therapeutische INR was 44%. Er waren 28 patiënten die een hogere proportie van instabiele INR's hadden. Deze 28 werden de instabiele groep, de rest (38 patiënten) werden ingedeeld bij de stabiele groep. Dit onderzoek beschrijft dat een significante hoeveelheid ($p < 0,01$) van de patiënten uit de instabiel geregelde groep meer dan 3 episodes van braken en diarree had gedurende de 12 maanden registratie. Braken en diarree bleken bij de *Caucasians* niet significant geassocieerd met instabiele INR's.

Cryder *et al*.[64] voerden een observationeel prospectief onderzoek dat gebeurde in een coagulatie kliniek. Voor zijn onderzoek gebruikte hij een overkoepelend begrip - 'verandering in de gezondheidsstatus' - om een aantal entiteiten samen te brengen. Onder de gezondheidsstatus worden gegroepeerd: koorts, diarree, opstoot hartfalen, leverziekte en verandering in de schildklierwerking. Deze entiteit had direct de hoogste voorspellende waarde voor een niet therapeutische INR met een OR van 9,5 (95% CI niet meegegeven). Bij 40,3% van de niet therapeutische INR-waarden kon geen duidelijke oorzaak aangegeven worden. Het feit dat er geen factoren waren om de INR te verstoren was een betere voorspeller van een therapeutische INR (86,2%) dan de aanwezigheid van interagerende factor voor het voorspellen van een niet-therapeutische INR (51,4%).

Het onderzoek van Cadiou *et al*.[65] gebeurde op de spoedafdeling. Dit case-control onderzoek toont dat er recent meer antibiotica gestart waren bij de *cases* dan bij de *controls* (12% vs. 1%; p=0,021). Het ging over penicilline (n=2), macroliden (n=2) en sulfamiden (n=3). Ook koorts kwam meer voor bij de cases (24% vs. 9%; p=0,018). Het gebruik van paracetamol toonde geen significant verschil tussen de *cases* en de *controls* met een OR van 0,88 (95% CI 0,259‑2,993). Diarree of braken werden in deze studie niet onderzocht. De mediane hoeveelheid dagelijks ingenomen medicijnen (chronische medicatie) was hoger bij de *cases* (5 [0-15]) dan bij de *controls* (4 [0-10]) met een p-waarde van 0,042. Van de opgenomen patiënten die bij opname meer dan 7 medicijnen kregen, waren 23% bij de *controls* en 24% bij de *cases* met p >0,05.

Wittkowsky *et al.*[66] voerden een retrospectief dossieronderzoek uit in een anticoagulatiekliniek met een totaal van 1020 patiënten. De belangrijkste reden van een te lage en een te hoge INR wordt in dit onderzoek als onbepaald bestempeld. Bij 29,7% en 43% van de patiënten met een te lage respectievelijk te hoge INR kon er geen reden aangeduid worden voor dit probleem. Ze hanteren ook een term ‘veranderde gezondheidsstatus’ met acuut hartfalen, veranderingen in de schildklierfunctie, diarree en koorts als criteria. ‘Veranderde gezondheidsstatus’ was met 15,9% de tweede belangrijkste risicofactor voor een supratherapeutische INR, na ‘onbepaald’.

Chatap *et al.*[67] voerden onderzoek in 2 geriatrische instellingen. Deze case-control studie toont aan dat volgende medicatie meer risico geeft op een verhoogde INR: amiodarone (p<0,004), paracetamol (p< 0,001), tramadol (p< 0,04), ofloxacine (p< 0,001) en lactulose (p< 0,001). Ook koorts (p< 0,001), malnutritie (p< 0,001), dehydratatie (p=0,006) en acute diarree (p< 0,001) geven een toegenomen risico op verhoogde INR.

Ribak *et al* [68] beschrijven leeftijd als een risicofactor voor een INR boven 5 in hun case-control studie met een verhoogd risico van 1.6 (1.12-2.28) per 10 jaar. Andere risico’s, volgens deze studie, zijn het gebruik van antibiotica, het stoppen van een chronische medicijn en onvoldoende kennis bij gebruik van VKA’s.

Froom *et al*.[69] beschrijven eveneens leeftijd als een belangrijke risicofactor voor verhoogde INR. Twee kleine case-control studies konden geen significantie op dit vlak aantonen, maar wel een neiging tot associatie[70, 71]. Van de drie opvolgstudies[72-74] vonden alleen Gladman *et al.*[73] een verhoogd risico bij ouderen. De studie van Froom *et al.* ging echter over een groter aantal patiënten dan de andere studies.

II.3 Besluit

De meeste in de literatuur teruggevonden onderzoeken bestuderen mogelijke farmacologische interacties. Verschillende studies spreken elkaar tegen en niet alle teruggevonden interacties zijn even sterk onderbouwd.

Veel minder is bekend over omstandigheidsvariabelen die een invloed kunnen hebben op de INR-regeling.
Risicofactoren waar alle studies het over eens zijn: recente aanpassingen van de VKA therapie, VKA therapie sinds minder dan 3 maand, fouten in de inname en dosering van de VKA en een voorgeschiedenis van niet therapeutische waarden.
Er worden ook andere mogelijke risicofactoren besproken: koorts, diarree, braken, leeftijd en polyfarmacie. Deze studies zijn beperkt van grootte en spreken elkaar soms tegen.
Over reden van opname als een risicofactor voor ontregelde INR werd geen literatuur gevonden.

Onderzoeksmethodiek

Onderzoeksmethodiek

I. Registratie

Alle patiënten die opgenomen waren op de diensten van interne geneeskunde, - namelijk cardiologie, pneumologie, gastro-enterologie, en geriatrie - en die op dat moment VKA's innamen werden geïncludeerd. De grootste groep werd opgenomen via de spoedopname. Een beperkt aantal waren gepland gehospitaliseerd.

De registratieperiode duurde 3 maanden: mei 2012 tot en met juli 2012. In deze periode werden 118 patiënten aangesproken over deelname aan mijn onderzoek. Daarbij kreeg ik hulp van mijn collega's assistenten die tijdens deze periode patiënten, opgenomen op de afdeling waar zij verantwoordelijk voor waren, aangesproken hebben en uitleg hebben gegeven over mijn onderzoek. Alle aangesproken patiënten kregen ook allemaal een brochure met uitleg over het onderzoek (bijlage II).

De reden om alleen te registreren op de diensten interne en niet in het hele ziekenhuis is tweeërlei:

- Praktische redenen. Als assistent interne had ik makkelijk toegang tot de dossiers van patiënten opgenomen op interne diensten. Voor de opsporing van te includeren patiënten kon ik op de hulp rekenen van mijn collega's assistenten interne.
- Het medisch dossier van de patiënten is op de diensten interne meestal inhoudelijk meer volledig dan op andere diensten; een voorwaarde om de benodigde informatie terug te vinden.

Uiteindelijk waren er 102 patiënten bereid om deel te nemen aan mijn onderzoek. Zij ondertekenden een *informed consent* (bijlage IV).

Na het verkrijgen van een *informed consent*, werd het dossier van de patiënt geraadpleegd om de informatie over zijn toestand bij opname, reden voor opname,

reden voor VKA inname, chronische en acute medicatie en INR bij opname te registreren.

Enkel de gegevens uit het medisch dossier van het AZ Sint-Blasius werden genoteerd. Er werden geen opvolggesprekken met de patiënten voorzien.

II. Opzet van de studie

Het betreft hier een cross-sectioneel observationeel onderzoek met als einddoel het opsporen van mogelijke risicofactoren voor niet therapeutische INR-waarden binnen een populatie patiënten die VKA's innemen op het moment van hun opname in het ziekenhuis.

Inclusiecriteria:

- Patiënten staan onder VKA therapie.
- Ze worden opgenomen in AZ Sint-Blasius te Dendermonde op de diensten cardiologie, pneumologie, gastro-enterologie of geriatrie.
- De patiënt is wilsbekwaam.

Exclusiecriteria:

- Minderjarige patiënten.
- Niet wilsbekwame personen.
- Patiënten die uit een ander ziekenhuis of ziekenhuisdienst getransfereerd werden.
- Patiënten die pas zeer recent opgestart waren met VKA therapie (nog nooit therapeutische INR bereikt).

III. Statistische verwerking van de resultaten

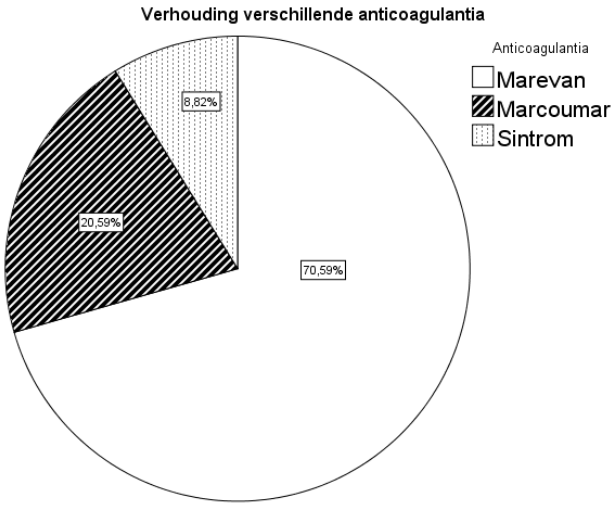
Om besluiten te kunnen trekken uit mijn gegevens werden een aantal statistische analyses uitgevoerd. Om de statistische significantie van de mogelijke verbanden te bepalen, maakte ik gebruik van de Pearson chi squared test en de Fisher exact test voor dichotome variabelen. Gezien de Pearsons chi squared test enkel de aanwezigheid van correlatie aanduidt, werden Cramer's V en Phi testen uitgevoerd om de sterkte van de correlatie te bepalen en uit te drukken.

Resultaten

Resultaten

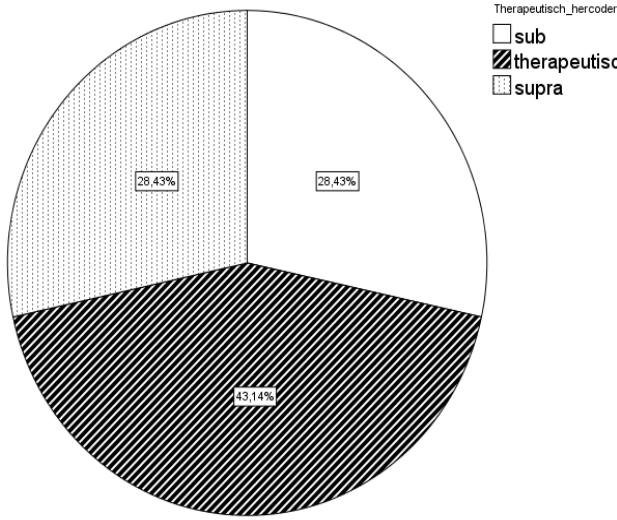
I. Beschrijving van de populatie

Er verklaarden zich 102 patiënten akkoord om mee te doen aan mijn studie. Het betreft 52 vrouwen en 50 mannen. De gemiddelde leeftijd in de deelnemende populatie bedraagt 78,9 jaar. De jongste deelnemer was 41 jaar, de oudste deelnemer had een leeftijd van 98 jaar.



Figuur 4: Verdeling ingenomen anticoagulantia volgens merknaam.

Wat types van anticoagulantia betreft, blijkt de meerderheid van de geïncludeerde patiënten Marevan (warfarine) te nemen (70,59%), gevolgd door Marcoumar (phenprocoumon) met 20,59%. Slechts 8,82% van de patiënten nam Sintrom (acenocoumarol) in.



Figuur 5: Verdeling van patiënten met therapeutische, sub -en supratherapeutische INR waarden

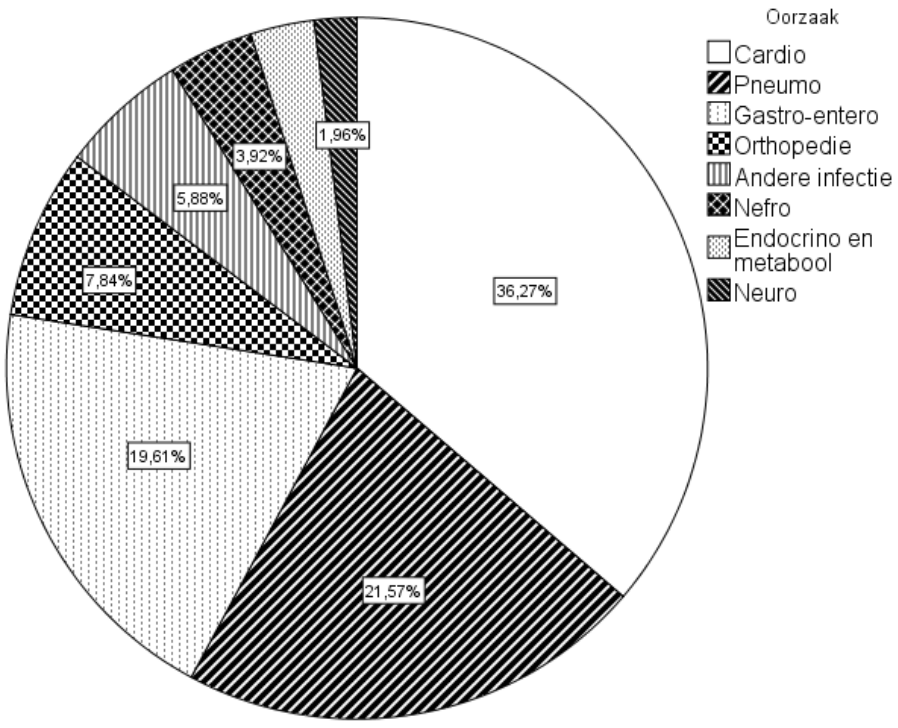
Van de 102 patiënten namen 86 hun anticoagulerende medicatie wegens VKF, 7 patiënten hadden een diagnose van longembool en bij 3 patiënten werd de diagnose van VKF én longembool weerhouden. Ook werden er 3 patiënten met een mechanische hartklep en 3 patiënten met een stollingsstoornis geïncludeerd.

Ook het percentage van goed geregelde patiënten ten opzichte van de patiënten met sub -of

supratherapeutische INR waarden werd berekend. Zo bleek dat 43% van de patiënten effectief een goed geregelde INR waarde hadden. Er waren evenveel sub- als supratherapeutisch geregelde patiënten; 28% voor beide groepen.

Van de 102 patiënten waren er 16 opgenomen met een bloeding. Van deze patiënten met een bloeding waren er vijf patiënten (31%) met een INR waarde lager dan 2, vijf patiënten (31%) met een INR tussen 2 en 3 (goed geregeld) en zes patiënten (37,5%) met supratherapeutische regeling van hun INR.

In Figuur 6 zien we de verdeling van de opgenomen patiënten volgens hun belangrijkste diagnose. Het grootste deel van hen (36%) werd opgenomen met een cardiologische problematiek. Andere belangrijke problemen waren pneumologisch (22%) en gastro-intestinaal (20%).



Figuur 6: Verdeling van de patiënten volgens reden van opname

Ook de hoeveelheid medicatie die de geïncludeerde patiënten dagelijks innamen, werd geregistreerd. Wanneer we de VKA niet in rekening brengen, was het laagste aantal medicijnen dat een patiënt innam 2 en het hoogste aantal 18, met een gemiddelde van 8. In onderstaande Figuur 7 zijn alle frequenties afgebeeld. Zestien patiënten namen minder dan 4 medicijnen. Alle anderen namen er 5 of meer en beantwoorden aldus aan de definitie van polyfarmacie.

Aantal ingenomen medicijnen	Frequentie	Procentueel	Cumulatief Procentueel
2	4	3,9	3,9
3	3	2,9	6,9
4	9	8,8	15,7
5	9	8,8	24,5
6	11	10,8	35,3
7	11	10,8	46,1
8	13	12,7	58,8
9	14	13,7	72,5
10	9	8,8	81,4
11	6	5,9	87,3
12	6	5,9	93,1
13	3	2,9	96,1
14	1	1,0	97,1
15	1	1,0	98,0
16	1	1,0	99,0
18	1	1,0	100,0
Totaal	**102**	**100,0**	

Figuur 7: Frequentieverdeling van de hoeveelheid ingenomen medicatie in de populatie

Recent gestarte medicatie werd eveneens geregistreerd. Er werd bij 30 van de 102 geïncludeerde patiënten een recente inname van nieuwe medicatie geregistreerd. Het betreft inname van NSAID's, paracetamol, colchicine, methylprednisolone, antibiotica, antischimmelpreparaten, amiodarone, tramadol, buprenorfine en allopurinol.

II. Onderzoeksvragen

II.1 Koorts

Er bestaat geen significant verband tussen koorts en niet therapeutische INR waarden. Van de patiënten zonder koorts was 55,1% niet therapeutisch geregeld, terwijl van de patiënten mét koorts 69,2% slecht geregeld was. Deze resultaten zijn echter statistisch niet significant (Chi^2=0,335).

II.2 Braken

Er kon geen verband tussen de aanwezigheid van braken bij opname en een ontregelde INR aangetoond worden. Het resultaat van de chi-squared test is niet significant (p = 0,116).

II.3 Diarree

De chi-squared test kon ook hier geen verband aantonen tussen een niet therapeutische INR en diarree (p = 0,25).

II.4 Nieuw gestarte medicatie

Uit mijn onderzoek blijkt dat paracetamol alleen geen invloed heeft op het ontregelen van de INR. Statistisch gezien waren er niet meer ontregelde patiënten bij de groep die recent gestart waren met paracetamol dan bij de groep die geen paracetamol genomen had (p = 0,077).

Een recente start van inname van antibiotica bleek wel significant, met een correlatie tussen niet therapeutische INR en antibiotica-inname (p=0,042).

Voor de groep van recent gestarte medicijnen waarvoor bekend is dat ze de INR kunnen ontregelen door interacties met VKA, werd ook een correlatietest uitgevoerd. Deze medicatie zijn: antibiotica, paracetamol, tramadol, buprenorfine, allopurinol, antischimmelpreparaten, amiodarone, NSAID's, methylprednisolone per os en colchicine. We merken geen verband tussen de start van deze medicatie en een niet therapeutische INR (Chi^2, p=0,057).

II.5 Chronische medicatie

Zoals hoger beschreven waren er 16 patiënten die minder dan 4 medicijnen innamen, de andere 86 patiënten nam er 5 of meer. De chi squared test toont een duidelijk verschil met 75% goed geregelde patiënten in de polyfarmacie groep en slechts 29% goed geregelde patiënten in de niet-polyfarmacie groep. Dit verschil blijkt echter niet significant te zijn (Chi^2, p=0,111).

II.6 Leeftijd

Na het uitvoeren van een statistische chi-sqaured test om het verband tussen leeftijd boven 75 jaar en een ontregelde INR te bestuderen, bleken de resultaten geen verband met elkaar te hebben, (p = 0,090).

II.7 Reden van opname

De redenen van opname werden onderverdeeld in 8 groepen. Vaak kwamen die groepen overeen met de respectievelijke dienst van hospitalisatie, behalve voor geriatrie waar patiënten met diverse pathologie opgenomen worden. Deze 8 groepen zijn: cardiologisch, pneumologisch, gastro-intestinaal, neurologisch, nefrologisch, orthopedisch, metabool en een groep ‘andere pathologie’. Er bleek geen correlatie te zijn tussen een ontregelde INR en de hoofdreden waarvoor deze patiënt in het ziekenhuis opgenomen was. (Chi^2, p= 0,201).

Discussie

Discussie

I. Vergelijking met andere studies

Uit mijn onderzoek blijkt dat koorts een risicofactor is voor ontregeling van de INR. Ondanks het feit dat er een relevant verschil is in percentage patiënten met koorts en zonder koorts dat een therapeutische INR heeft, was dit verschil niet statistisch significant. Dit kan veroorzaakt zijn door het klein aantal patiënten met koorts (13) tegenover het groter aantal zonder koorts (89). Shalansky *et al.*[62] konden eveneens geen verband aantonen. Zij onderzochten echter het risico op bloeding en niet de stijging van de INR. Bij Cryder *et al*.[64] was de factor koorts samen met andere gezondheidsproblemen verwerkt in hun factor 'veranderde gezondheidsstatus' en dit gaf een significant resultaat. Bij Witkowsky *et al.*[66] is 'veranderde gezondheidsstatus' de op een na belangrijkste risicofactor. Cadiou *et al.*[65] en Chatap *et al.*[67] beschrijven koorts als significante risicofactor. Een mogelijke verklaring voor deze interactie tussen koorts en de INR waarde is een verhoogde afbraak van de stollingsfactoren tijden de koortsperiode. Een andere mogelijkheid is dat de infectieuze toestand CYP enzymen inhibeert met een daling van de klaring en een stijging van de toxiciteit van de VKA's tot gevolg[75, 76].

Voor diarree kon geen significant verband aangetoond worden met INR ontregeling. Wat niet conform de gevonden literatuur is. Shalansky *et al.*[62] onderzochten het verband tussen diarree en bloeding. Ons onderzoek spitste zich toe op de niet therapeutische INR. Hun gegevens wijzen in de richting van een verband tussen diarree en het frequenter voorkomen van bloedingscomplicaties. Cavallari *et al*.[58], Chatap *et al.*[67] en Hylek *et al.*[63] benoemen diarree als oorzaak voor ontregelde INR en ook bij Cryder *et al.*[64] is diarree geïncludeerd in 'veranderde gezondheidsstatus', wat significant verband houdt met INR ontregeling.

Als mogelijke verklaring van een verhoogde INR bij diarree wordt de enterohepatische cyclus naar voor geschoven[77].

Er bleek geen significant verband te zijn tussen braken en een ontregelde INR. Cavallari *et al*.[58] is de enige andere studie die braken vermeldt. Zij onderzochten braken en diarree samen en vonden wel een significante relatie met een ontregelde INR. Uit dit onderzoek blijkt dat patiënten die gedurende één jaar meer dan drie keer een episode van diarree en/of braken hadden, meer kans maken om tot de groep van *cases* te behoren (langer niet therapeutisch vergeleken met de mediane duur). Het is mogelijk dat de significante bevindingen van Cavallari *et al.* vooral aan de factor 'diarree' te wijten zijn, daar deze ook in andere onderzoeken significant blijkt. Bovendien komen braken en diarree vaak als combinatie voor.

Uit mijn resultaten blijkt een significant verband tussen recent gestarte antibiotica en ontregelde INR. De opgezochte studies bevestigen dit resultaat[56, 57, 59, 60].

Een mogelijke verklaring voor deze interactie is de inhibitie van CYP enzymen door antibiotica. Zhang *et al.* onderzocht de vermoede interactie tussen amoxiclav en het CYP2C9 enzym, maar kon geen significante interactie aantonen[80].

Een andere verklaring stelt dat de ingenomen antibiotica veranderingen in de darmflora veroorzaken die de synthese van vitamine K door deze darmflora inhiberen[59]. Zhang *et al.*[80] spreekt ook deze theorie tegen: de vitamine K producerende darmflora bevindt zich voornamelijk in het colon, waar de absorptie van vitamine K zeer beperkt is. Men verwacht dus niet dat het effect van antibiotica op deze flora een significante invloed heeft op de totale vitamine K absorptie.

Om zijn stellingen te ondersteunen toonde Zhang *et al.* aan dat amoxiclav geen INR verhoging veroorzaakt bij patiënten zonder infectie[80].

Aldus is de infectie zelf een verklaring voor deze ontregeling. Tijdens infectieuze toestanden zou het CYP systeem geïnhibeerd worden met een daling van de klaring van de VKA's tot gevolg[75, 76]. De ontregeling door antibiotica zou dan maar een toevallige vaststelling zijn, daar deze slechts in geval van infectie worden toegediend. Verder onderzoek naar deze vraag is noodzakelijk.

Voornoemde studies stellen eveneens een significant verband vast tussen het gebruik van paracetamol en INR ontregeling [56, 57, 59, 60]. Dit wordt in mijn onderzoek niet bevestigd. Van zodra de patiënt paracetamol had ingenomen, werd dit in mijn studie geregistreerd. De andere studies onderzochten vooral hoge dosissen van paracetamol (meer dan 3g per dag). Het valt te verwachten dat er een zekere dosis paracetamol nodig is om een ontregelend effect op de INR te hebben.

Het interactiemechanisme met paracetamol is onduidelijk. Een aantal hypothesen worden wel naar voor geschoven. Een eerste beschrijft een CYP2C9-gemedieerde vermindering van de warfarine spiegels. Een andere theorie stelt dat de hepatotoxiciteit van paracetamol of een van zijn metabolieten een vermindering van de productie van stollingsfactoren door de lever veroorzaakt. Het onderzoek van Zhang *et al*[60]. kon echter geen van beide denkpistes bevestigen.

De theorie van Thijssen *et al.* stelt dat paracetamol en/of een van zijn metabolieten interfereert met de vorming van gecarboxileerde residu's op stollingsproteïnen (factoren II, VII, IX, X), proteïne C, proteïne S, matrix Gla-proteïne en osteocalcine (Gla-OC)[81, 82] en op deze manier de werking van VKA's beïnvloed. Ook deze theorie kon door Zhang *et al*. niet bevestigd worden[60]. Wel stelde hij vast dat de INR stijging onafhankelijk en significant gecorreleerd is met paracetamol én de plasmaconcentraties van stollingsfactoren II en VII[60].

Verder biochemisch onderzoek in deze richting is noodzakelijk.

Net zoals bij de theorie over het interagerend effect van antibiotica, wordt ook paracetamol vaak opgestart in geval van infectie. Dan stelt zich opnieuw de vraag of de INR ontregeling te wijten is aan de infectie of aan het effect van de paracetamol.

De resultaten tonen een relevant verschil in therapeutishe/ontgregelde INR tussen patiënten met polyfarmacie (inname van 5 of meer verschillende medicijnen) en patiënten die minder dan 5 verschillende medicijnen innemen. Dit verschil is echter niet significant. In mijn onderzoek kon ik dus geen verband aantonen tussen polyfarmacie en ontregelde INR. Een mogelijke verklaring daarvoor moet

waarschijnlijk terug gezocht worden in het geringe aantal niet-polyfarmacie patiënten (16) in vergelijking met de 86 polyfarmacie patiënten. Hierdoor heeft mijn onderzoek vermoedelijk te weinig *power* om significantie op dit vlak aan te tonen. Een studie met meer patiënten is nodig.

Cadiou *et al.*[65] stellen wel een verband met verhoging van de INR vast. Hun resultaten zijn gebaseerd op het gemiddeld aantal ingenomen medicijnen. Men verwacht dat VKA-dosering automatisch rekening houdt met de door de patiënt chronisch in te nemen medicatie, daar deze dosering steeds aangepast wordt op basis van de gemeten INR, die reeds het interagerend effect van de chronische medicatie includeert. Men kan veronderstellen dat de aanwezigheid van méér interagerende medicatie potentiële INR-ontregelingen meer uitgesproken maakt en zodus kan er toch een verband bestaan tussen polyfarmacie en acute INR ontregeling.

In mijn studie blijkt de leeftijd van de patiënt geen verband te houden met een ontregelde INR. Shalansky *et al.*[62] stellen vast dat oudere mensen meer kans hebben op een bloeding als complicatie van VKA-inname, zonder een uitspraak te doen over de INR-regeling bij deze mensen. De vastgestelde hogere incidentie van bloedingscomplicaties bij oudere patiënten kan ook verklaard worden door de hogere valfrequentie bij ouderen of door het algemeen meer voorkomen van pathologie bij oudere mensen (bv. gastro-intestinale bloedingen). Ribak *et al.*[68] en Froom *et al.*[69] beschrijven een correlatie tussen leeftijd en de kans op een verhoogde INR, maar ze worden tegen gesproken door andere (kleinere) studies[72, 74]. Patiënten van hogere leeftijd hebben een lagere dosis VKA's nodig wegens een gedaalde klaring van de VKA's.

Tot slot blijkt uit mijn onderzoek dat de reden van opname geen verband houdt met de kans op ontregeling van de INR. Over dit thema vond ik echter geen vergelijkbare studies.

II. Beperkingen van de methodiek

Mijn onderzoek is gebaseerd op papieren dossiers en niet op basis van een interview met de patiënt. Dit onderzoek staat of valt dus met de correctheid en de volledigheid van de in de medische dossiers genoteerde informatie.

Therapietrouw is een belangrijke – maar moeilijk te bestuderen – interagerende factor bij de INR-(ont)regeling. In mijn studie wordt ervan uitgegaan dat de in het dossier genoteerde medicatie ook effectief door de patiënt wordt ingenomen. Het is echter mogelijk dat de geïncludeerde patiënten de laatste dagen hun medicatie (inclusief VKA) niet of onvolledig innamen wegens ziekte.

De invloed van door de patiënt occasioneel ingenomen *over-the-counter* medicatie is moeilijk in te schatten, daar deze medicatie, supplementen, kruidenpreparaten of alternatieve middelen vaak niet door de patiënt vermeld worden.

Net als de meeste studies over dit thema, bestudeerde ik een niet therapeutische INR, terwijl dit eigenlijk een surrogaat eindpunt is. Echter is INR als eindpunt veel beter te bestuderen daar het gaat om een gestandaardiseerde, meetbare en vergelijkbare parameter. Er wordt in dit geval uitgegaan van het rechtstreekse verband tussen complicaties en ontregelde INR. Toch zijn er meer studies met het harde eindpunt ‘bloeding’ nodig, daar deze bepaalde verbanden vermoedelijk beter kunnen blootleggen. Een INR-ontregeling mét bloeding verdwijnt in de massa vastgestelde INR ontregelingen zonder enig gevolg. Studies met het eindpunt ‘bloeding’ dienen automatisch veel groter van opzet te zijn, gezien het relatief zeldzamere karakter van bloedingscomplicaties.

Mijn onderzoek gebeurde enkel op de diensten van interne geneeskunde en dus niet op orthopedie of neurologie, waardoor het gaat over een reeds geselecteerde populatie.

III. Evaluatie en besluit

Vitamine K antagonisten zijn frequent gebruikte medicatie. 1 op 100 Belgen neemt een dergelijke therapie en dient dus regelmatig zijn INR te laten controleren. Het is dan ook enigszins verrassend vast te stellen dat de kennis rond dit thema nog steeds vrij beperkt is.

Met mijn ManaMa heb ik verschillende interfererende risicofactoren trachten te identificeren. Ik was er me van bij het begin van bewust dat het zeer moeilijk zou zijn deze van elkaar los te zien, daar al deze factoren elkaar onderling beïnvloeden. Het is dan de uitdaging om door de macht van het getal toch bepaalde verbanden bloot te leggen. Uit mijn studie komt recent antibioticagebruik als significante risicofactor naar voor. Dit bevestigt resultaten uit andere studies. Tussen de goed geregelde en ontregelde groepen patiënten werden voor koorts en polyfarmacie relevante verschillen vastgesteld, maar de significantie kon niet aangetoond worden, vermoedelijk wegens de te lage *power* van deze studie. Niet minder belangrijk is dat ook vele factoren (zoals diarree, braken, leeftijd, chronische medicatie) als duidelijk niet significant naar voor komen. Dit komt niet steeds overeen met resultaten uit andere studies, doch hangt vaak samen met het al dan niet gebruiken van het concept ‘veranderde gezondheidsstatus’. In mijn studie blijkt eveneens dat de reden voor opname in het ziekenhuis geen voorspellende waarde heeft voor het al dan niet ontregeld zijn van de INR. Dit heeft als gevolg dat er in ziekenhuizen op dit vlak geen risicoselectie kan gebeuren. Hierover werden in de literatuur geen voorgaande studies terug gevonden.

Voornamelijk op farmacologisch vlak bestaat er reeds veel onderzoek naar risicofactoren voor INR-ontregeling, doch zijn deze onderzoeksresultaten vaak tegenstrijdig. Bovendien is niet steeds duidelijk welke van de bekomen resultaten ook klinisch relevant zijn en een invloed dienen te hebben op het voorschrijfgedrag van artsen. Veel minder is er bekend over andere risicofactoren zoals diarree, koorts, braken, leeftijd, reden van opname. Tijdens mijn literatuurstudie was het aantal beschikbare artikels over deze thema’s beperkt of kwam dit maar aan bod als bijzaak van een groter onderzoek. Er is dan ook nog steeds verder onderzoek nodig naar deze individuele risicofactoren en hun onderling verband. Zo stelt zich de vraag of

bepaalde medicatie op zich de oorzaak is van INR-ontregeling of dat net de pathologie waarvoor deze medicatie toegediend wordt de INR-ontregeling veroorzaakt. Het reeds bestaande farmacologisch onderzoek, dient verder onderzocht te worden en vooral in relatie met andere risicofactoren, daar deze niet los van elkaar kunnen gezien worden. Eens bepaalde risicofactoren geïdentificeerd zijn, dienen ook de exacte werkingsmechanismen ervan beter uitgeklaard te worden.

De meeste huidige onderzoeken vonden plaats bij patiënten van het Caucasische ras. Etniciteit als eventueel interagerende factor (metabolisatie) dient verder bestudeerd te worden.

Herhaald dient te worden dat INR slechts een surrogaat eindpunt is en dat als we het willen hebben over het klinisch belang van bepaalde risicofactoren, er meer studies nodig zijn met harde eindpunten, in casu bloedingscomplicaties, embolische processen en mortaliteit.

Als huisarts onthoud ik vooral het belang van tijdig identificeren van risicomomenten voor INR-ontregeling: verandering van de gezondheidstoestand van de patiënt en opstarten of stoppen van interagerende medicatie dienen te resulteren in een frequentere monitoring van de INR-waarde van de patiënt om aldus tijdig te kunnen bijsturen en complicaties te vermijden.

Momenteel komen er nieuwe alternatieven op de markt en wordt hun indicatiegebied uitgebreid. Doch is hun superioriteit aan VKA’s zeker nog niet bewezen en is er op heden nog een groot probleem wat betreft kosten-efficiëntie, waardoor er strikte terugbetalingscriteria gelden. Dit maakt dat het verdwijnen van de VKA’s nog zeker niet voor morgen is en dat we er intussen naar moeten streven de effecten van deze medicatie zoveel mogelijk te beheersen. In de (nabije) toekomst zal *self-testing* hier waarschijnlijk een belangrijke rol in spelen.

Referenties

Referenties

1. Camm AJ, Kirchhof P, Lip GY, Schotten U, Savelieva I, Ernst S, et al. Guidelines for the management of atrial fibrillation: the Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). European heart journal.31(19):2369-429.

2. J. Michels AD, K. Dirven, M. Goossens, A. Janssen, K. Jochmans, D. Mermans. Orale anticoagulatietherapie door de huisarts. Huisarts Nu. 2009;39(1):S1-S36.

3. Trombosediensten FvN. Standaard afhandeling cumarine-interacties. 2010.

4. RIZIV. Evaluatierapporten CTG. 2007.

5. Whitlon DS, Sadowski JA, Suttie JW. Mechanism of coumarin action: significance of vitamin K epoxide reductase inhibition. Biochemistry. 1978;17(8):1371-7.

6. Ansell J, Hirsh 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(6 Suppl):160S-98S.

7. Trivedi LS, Rhee M, Galivan JH, Fasco MJ. Normal and warfarin-resistant rat hepatocyte metabolism of vitamin K 2,3-epoxide: evidence for multiple pathways of hydroxyvitamin K formation. Archives of biochemistry and biophysics. 1988;264(1):67-73.

8. Stenflo J, Fernlund P, Egan W, Roepstorff P. Vitamin K dependent modifications of glutamic acid residues in prothrombin. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America. 1974;71(7):2730-3.

9. Stafford DW. The vitamin K cycle. J Thromb Haemost. 2005;3(8):1873-8.

10. Nelsestuen GL, Zytkovicz TH, Howard JB. The mode of action of vitamin K. Identification of gamma-carboxyglutamic acid as a component of prothrombin. The Journal of biological chemistry. 1974;249(19):6347-50.

11. Fasco MJ, Hildebrandt EF, Suttie JW. Evidence that warfarin anticoagulant action involves two distinct reductase activities. The Journal of biological chemistry. 1982;257(19):11210-2.

12. Choonara IA, Malia RG, Haynes BP, Hay CR, Cholerton S, Breckenridge AM, et al. The relationship between inhibition of vitamin K1 2,3-epoxide reductase and reduction of clotting factor activity with warfarin. British journal of clinical pharmacology. 1988;25(1):1-7.

13. Malhotra OP, Nesheim ME, Mann KG. The kinetics of activation of normal and gamma-carboxyglutamic acid-deficient prothrombins. The Journal of biological chemistry. 1985;260(1):279-87.

14. Friedman PA, Rosenberg RD, Hauschka PV, Fitz-James A. A spectrum of partially carboxylated prothrombins in the plasmas of coumarin-treated patients. Biochimica et biophysica acta. 1977;494(1):271-6.

15. Breckenridge A. Oral anticoagulant drugs: pharmacokinetic aspects. Seminars in hematology. 1978;15(1):19-26.

16. Kelly JG, O'Malley K. Clinical pharmacokinetics of oral anticoagulants. Clinical pharmacokinetics. 1979;4(1):1-15.

17. Miners JO, Birkett DJ. Cytochrome P4502C9: an enzyme of major importance in human drug metabolism. British journal of clinical pharmacology. 1998;45(6):525-38.

18. Godbillon J, Richard J, Gerardin A, Meinertz T, Kasper W, Jahnchen E. Pharmacokinetics of the enantiomers of acenocoumarol in man. British journal of clinical pharmacology. 1981;12(5):621-9.

19. Haustein KO. Pharmacokinetic and pharmacodynamic properties of oral anticoagulants, especially phenprocoumon. Seminars in thrombosis and hemostasis. 1999;25(1):5-11.

20. Department of general practice KUL. Intego-project. [Online]. 2011 [cited 2012 24/03]; Available from: http://www.intego.be.

21. Duur van de anticoagulerende behandeling in de secundaire preventie. Folia Pharmacotherapeutica. 2008;35(1).

22. Klepprothesen. Folia Pharmacotherapeutica. 2004;31(2).

23. Altman R, Rouvier J, Gurfinkel E, D'Ortencio O, Manzanel R, de La Fuente L, et al. Comparison of two levels of anticoagulant therapy in patients with substitute heart valves. The Journal of thoracic and cardiovascular surgery. 1991;101(3):427-31.

24. Hull R, Hirsh J, Jay R, Carter C, England C, Gent M, et al. Different intensities of oral anticoagulant therapy in the treatment of proximal-vein thrombosis. The New England journal of medicine. 1982;307(27):1676-81.

25. Saour JN, Sieck JO, Mamo LA, Gallus AS. Trial of different intensities of anticoagulation in patients with prosthetic heart valves. The New England journal of medicine. 1990;322(7):428-32.

26. Turpie AG, Gunstensen J, Hirsh J, Nelson H, Gent M. Randomised comparison of two intensities of oral anticoagulant therapy after tissue heart valve replacement. Lancet. 1988;1(8597):1242-5.

27. Guidelines on oral anticoagulation: third edition. British journal of haematology. 1998;101(2):374-87. Epub 1998/06/03.

28. Gadisseur AP, Breukink-Engbers WG, van der Meer FJ, van den Besselaar AM, Sturk A, Rosendaal FR. Comparison of the quality of oral anticoagulant therapy through patient self-management and management by specialized anticoagulation clinics in the Netherlands: a randomized clinical trial. Arch Intern Med. 2003;163(21):2639-46. Epub 2003/11/26.

29. Sawicki PT. A structured teaching and self-management program for patients receiving oral anticoagulation: a randomized controlled trial. Working Group for the Study of Patient Self-Management of Oral Anticoagulation. JAMA : the journal of the American Medical Association. 1999;281(2):145-50. Epub 1999/01/23.

30. Morsdorf S, Leipnitz G, Pindur G, Schenk JF, Erdlenbruch W, Krischek B, et al. Improved therapeutic safety of oral anticoagulant therapy in Germany: the Saarland model. Seminars in thrombosis and hemostasis. 1999;25(1):49-55. Epub 1999/05/18.

31. Ruivard M, Berger C, Achaibi A, Campagne C, Philippe P. Physician compliance with outpatient oral anticoagulant guidelines in Auvergne, France. Journal of general internal medicine. 2003;18(11):903-7. Epub 2003/12/23.

32. Claes N, Buntinx F, Vijgen J, Arnout J, Vermylen J, Fieuws S, et al. Quality assessment of oral anticoagulation in Belgium, as practiced by a group of general practitioners. Acta cardiologica. 2005;60(3):247-52. Epub 2005/07/08.

33. Mermans D. Anticoagulation in general practice, an evaluation. Huisarts Nu. 2001;2:4-9.

34. Herman D, Peternel P, Stegnar M, Breskvar K, Dolzan V. The influence of sequence variations in factor VII, gamma-glutamyl carboxylase and vitamin K epoxide reductase complex genes on warfarin dose requirement. Thrombosis and haemostasis. 2006;95(5):782-7. Epub 2006/05/06.

35. Mannucci PM. Genetic control of anticoagulation. Lancet. 1999;353(9154):688-9. Epub 1999/03/12.

36. Takahashi H, Echizen H. Pharmacogenetics of warfarin elimination and its clinical implications. Clinical pharmacokinetics. 2001;40(8):587-603. Epub 2001/08/29.

37. Veenstra DL, Blough DK, Higashi MK, Farin FM, Srinouanprachan S, Rieder MJ, et al. CYP2C9 haplotype structure in European American warfarin patients and association with clinical outcomes. Clinical pharmacology and therapeutics. 2005;77(5):353-64. Epub 2005/05/19.

38. D'Andrea G, D'Ambrosio RL, Di Perna P, Chetta M, Santacroce R, Brancaccio V, et al. A polymorphism in the VKORC1 gene is associated with an interindividual variability in the dose-anticoagulant effect of warfarin. Blood. 2005;105(2):645-9. Epub 2004/09/11.

39. Geisen C, Watzka M, Sittinger K, Steffens M, Daugela L, Seifried E, et al. VKORC1 haplotypes and their impact on the inter-individual and inter-ethnical variability of oral anticoagulation. Thrombosis and haemostasis. 2005;94(4):773-9. Epub 2005/11/08.

40. Harrington DJ, Underwood S, Morse C, Shearer MJ, Tuddenham EG, Mumford AD. Pharmacodynamic resistance to warfarin associated with a Val66Met substitution in vitamin K epoxide reductase complex subunit 1. Thrombosis and haemostasis. 2005;93(1):23-6. Epub 2005/01/05.

41. Li T, Chang CY, Jin DY, Lin PJ, Khvorova A, Stafford DW. Identification of the gene for vitamin K epoxide reductase. Nature. 2004;427(6974):541-4. Epub 2004/02/07.

42. Rieder MJ, Reiner AP, Gage BF, Nickerson DA, Eby CS, McLeod HL, et al. Effect of VKORC1 haplotypes on transcriptional regulation and warfarin dose. The New England journal of medicine. 2005;352(22):2285-93. Epub 2005/06/03.

43. Sconce EA, Khan TI, Wynne HA, Avery P, Monkhouse L, King BP, et al. The impact of CYP2C9 and VKORC1 genetic polymorphism and patient characteristics upon warfarin dose requirements: proposal for a new dosing regimen. Blood. 2005;106(7):2329-33. Epub 2005/06/11.

44. Fitzmaurice DA, Gardiner C, Kitchen S, Mackie I, Murray ET, Machin SJ, et al. An evidence-based review and guidelines for patient self-testing and management of oral anticoagulation. British journal of haematology. 2005;131(2):156-65. Epub 2005/10/04.

45. Szucs TD, Bramkamp M. Pharmacoeconomics of anticoagulation therapy for stroke prevention in atrial fibrillation: a review. J Thromb Haemost. 2006;4(6):1180-5. Epub 2006/05/19.

46. Heneghan C, Ward A, Perera R, Self-Monitoring Trialist C, Bankhead C, Fuller A, et al. Self-monitoring of oral anticoagulation: systematic review and meta-analysis of individual patient data. Lancet. 2012;379(9813):322-34. Epub 2011/12/06.

47. Bloomfield HE, Krause A, Greer N, Taylor BC, MacDonald R, Rutks I, et al. Meta-analysis: effect of patient self-testing and self-management of long-term anticoagulation on major clinical outcomes. Annals of internal medicine. 2011;154(7):472-82. Epub 2011/04/06.

48. Connock M, Stevens C, Fry-Smith A, Jowett S, Fitzmaurice D, Moore D, et al. Clinical effectiveness and cost-effectiveness of different models of managing long-term oral anticoagulation therapy: a systematic review and economic modelling. Health technology assessment. 2007;11(38):iii-iv, ix-66. Epub 2007/10/02.

49. Regier DA, Sunderji R, Lynd LD, Gin K, Marra CA. Cost-effectiveness of self-managed versus physician-managed oral anticoagulation therapy. CMAJ : Canadian Medical Association journal = journal de l'Association medicale canadienne. 2006;174(13):1847-52. Epub 2006/06/21.

50. Hart RG, Pearce LA, Aguilar MI. Meta-analysis: antithrombotic therapy to prevent stroke in patients who have nonvalvular atrial fibrillation. Annals of internal medicine. 2007;146(12):857-67. Epub 2007/06/20.

51. Mant J, Hobbs FD, Fletcher K, Roalfe A, Fitzmaurice D, Lip GY, et al. Warfarin versus aspirin for stroke prevention in an elderly community population with atrial fibrillation (the Birmingham Atrial Fibrillation Treatment of the Aged Study, BAFTA): a randomised controlled trial. Lancet. 2007;370(9586):493-503. Epub 2007/08/19.

52. Investigators AWGotA, Connolly S, Pogue J, Hart R, Pfeffer M, Hohnloser S, et al. Clopidogrel plus aspirin versus oral anticoagulation for atrial fibrillation in the Atrial fibrillation Clopidogrel Trial with Irbesartan for prevention of Vascular Events (ACTIVE W): a randomised controlled trial. Lancet. 2006;367(9526):1903-12. Epub 2006/06/13.

53. BCFI. Wat is de plaats van de nieuwe orale anticoagulantia bij voorkamerfibrillatie? Folia Pharmacotherapeutica. 2012;39(3):19-23.

54. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, Eikelboom J, Oldgren J, Parekh A, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. The New England journal of medicine. 2009;361(12):1139-51. Epub 2009/09/01.

55. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, Pan G, Singer DE, Hacke W, et al. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. The New England journal of medicine. 2011;365(10):883-91. Epub 2011/08/13.

56. Holbrook AM, Pereira JA, Labiris R, McDonald H, Douketis JD, Crowther M, et al. Systematic Overview of Warfarin and Its Drug and Food Interactions. Arch Intern Med. 2005;165(10):1095-106.

57. Penning-van Beest FJA, van Meegen E, Rosendaal FR, Stricker BH. Drug interactions as a cause of overanticoagulation on phenprocoumon or acenocoumarol predominantly concern antibacterial drugs. Clinical Pharmacology & Therapeutics. 2001;69(6):451-7.

58. Cavallari LH, Aston JL, Momary KM, Shapiro NL, Patel SR, Nutescu EA. Predictors of unstable anticoagulation in African Americans. Journal of thrombosis and thrombolysis. 2009;27(4):430-7. Epub 2008/06/20.

59. Baillargeon J, Holmes HM, Lin YL, Raji MA, Sharma G, Kuo YF. Concurrent use of warfarin and antibiotics and the risk of bleeding in older adults. The American journal of medicine. 2012;125(2):183-9. Epub 2012/01/25.

60. Zhang Q, Bal-dit-Sollier C, Drouet L, Simoneau G, Alvarez JC, Pruvot S, et al. Interaction between acetaminophen and warfarin in adults receiving long-term oral anticoagulants: a randomized controlled trial. European journal of clinical pharmacology. 2011;67(3):309-14. Epub 2010/12/31.

61. Verstuyft C, Robert A, Morin S, Loriot MA, Flahault A, Beaune P, et al. Genetic and environmental risk factors for oral anticoagulant overdose. European journal of clinical pharmacology. 2003;58(11):739-45. Epub 2003/03/14.

62. Shalansky S, Lynd L, Richardson K, Ingaszewski A, Kerr C. Risk of warfarin-related bleeding events and supratherapeutic international normalized ratios associated with complementary and alternative medicine: a longitudinal analysis. Pharmacotherapy. 2007;27(9):1237-47. Epub 2007/08/29.

63. Hylek EM, Heiman H, Skates SJ, Sheehan MA, Singer DE. Acetaminophen and other risk factors for excessive warfarin anticoagulation. JAMA : the journal of the American Medical Association. 1998;279(9):657-62. Epub 1998/03/13.

64. Cryder B, Felczak M, Janociak J, Dela Pena L, Allen S, Gutierrez P. Prevalent aetiologies of non-therapeutic warfarin anticoagulation in a network of pharmacist-managed anticoagulation clinics. Journal of clinical pharmacy and therapeutics. 2011;36(1):64-70. Epub 2011/01/05.

65. Cadiou G, Varin R, Levesque H, Grassi V, Benichou J, Tiret I, et al. Risk factors of vitamin K antagonist overcoagulation. A case-control study in unselected patients referred to an emergency department. Thrombosis and haemostasis. 2008;100(4):685-92. Epub 2008/10/09.

66. Wittkowsky AK, Devine EB. Frequency and causes of overanticoagulation and underanticoagulation in patients treated with warfarin. Pharmacotherapy. 2004;24(10):1311-6. Epub 2005/01/05.

67. Chatap G, Giraud K, Delay V, Cassereau C, Bastuji-Garin S, Vincent JP, et al. [Factors of therapeutic imbalance of antivitamins K and their haemorrhagic consequences in elderly]. Therapie. 2008;63(5):393-401. Epub 2009/01/22. Les facteurs de desequilibre therapeutique des antivitamines K et leurs consequences hemorragiques en pratique geriatrique.

68. Ribak G, Barak M, Froom P. Older age is risk for an international normalized ratio (INR) of 5 or more. Clinical laboratory. 2007;53(9-12):571-4. Epub 2008/02/09.

69. Froom P, Miron E, Barak M. Oral anticoagulants in the elderly. British journal of haematology. 2003;120(3):526-8. Epub 2003/02/13.

70. Hylek EM, Chang YC, Skates SJ, Hughes RA, Singer DE. Prospective study of the outcomes of ambulatory patients with excessive warfarin anticoagulation. Arch Intern Med. 2000;160(11):1612-7. Epub 2000/06/10.

71. Panneerselvam S, Baglin C, Lefort W, Baglin T. Analysis of risk factors for over-anticoagulation in patients receiving long-term warfarin. British journal of haematology. 1998;103(2):422-4. Epub 1998/11/25.

72. Copland M, Walker ID, Tait RC. Oral anticoagulation and hemorrhagic complications in an elderly population with atrial fibrillation. Arch Intern Med. 2001;161(17):2125-8. Epub 2001/09/26.

73. Gladman JR, Dolan G. Effect of age upon the induction and maintenance of anticoagulation with warfarin. Postgraduate medical journal. 1995;71(833):153-5. Epub 1995/03/01.

74. Wickramasinghe LS, Basu SK, Bansal SK. Long-term oral anticoagulant therapy in elderly patients. Age and ageing. 1988;17(6):388-96. Epub 1988/11/01.

75. Aitken AE, Richardson TA, Morgan ET. Regulation of drug-metabolizing enzymes and transporters in inflammation. Annual review of pharmacology and toxicology. 2006;46:123-49. Epub 2006/01/13.

76. Renton KW. Cytochrome P450 regulation and drug biotransformation during inflammation and infection. Current drug metabolism. 2004;5(3):235-43. Epub 2004/06/08.

77. Roberge RJ, Rao P, Miske GR, Riley TJ. Diarrhea-associated over-anticoagulation in a patient taking warfarin: therapeutic role of cholestyramine. Veterinary and human toxicology. 2000;42(6):351-3. Epub 2000/12/09.

78. Robinson DS, Benjamin DM, McCormack JJ. Interaction of warfarin and nonsystemic gastrointestinal drugs. Clinical pharmacology and therapeutics. 1971;12(3):491-5. Epub 1971/05/01.

79. Jahnchen E, Meinertz T, Gilfrich HJ, Kersting F, Groth U. Enhanced elimination of warfarin during treatment with cholestyramine. British journal of clinical pharmacology. 1978;5(5):437-40. Epub 1978/05/01.

80. Zhang Q, Simoneau G, Verstuyft C, Drouet L, Bal dit Sollier C, Alvarez JC, et al. Amoxicillin/clavulanic acid-warfarin drug interaction: a randomized controlled trial. British journal of clinical pharmacology. 2011;71(2):232-6. Epub 2011/01/12.

81. Thijssen HH, Soute BA, Vervoort LM, Claessens JG. Paracetamol (acetaminophen) warfarin interaction: NAPQI, the toxic metabolite of paracetamol, is an inhibitor of enzymes in the vitamin K cycle. Thrombosis and haemostasis. 2004;92(4):797-802. Epub 2004/10/07.

82. Furie B, Bouchard BA, Furie BC. Vitamin K-dependent biosynthesis of gamma-carboxyglutamic acid. Blood. 1999;93(6):1798-808. Epub 1999/03/09.

Bijlagen

Bijlage I

Afkomstig uit Holbrook, A. M. et al. Arch Intern Med 2005;165:1095-1106 _ENREF_47[56]

Table 3. Clinically Significant Interactions With Warfarin by Level of Causation and Drug Group

Level of Causation	Anti-infectives	Cardiovascular Drugs	Analgesics, Anti-inflammatories and Immunologics	CNS Drugs
		Potentiation		
I (Highly probable)	Ciprofloxacin[16] Cotrimoxazole[77] Erythromycin[78] Fluconazole[79] Isoniazid (600 mg/d)[80] Metronidazole[81] Miconazole oral gel[82] Miconazole vaginal suppositories[25] Voriconazole[28]	Amiodarone[62-67] Clofibrate[75] Diltiazem[20] Fenofibrate[22] Propafenone[87] Propranolol[88] Sulfinpyrazone (biphasic with later inhibition)[90-92]	Phenylbutazone[84,85] Piroxicam[86]	Alcohol (if concomitant liver disease)[64] Citalopram[19] Entacapone[21] Sertraline[27]
II (Probable)	Amoxicillin/clavulanate[123] Azithromycin[124] Clarithromycin[126] Itraconazole[127] Levofloxacin[128] Ritonavir[93] Tetracycline[150,151]	Acetylsalicylic acid[122] Fluvastatin[132] Quinidine[145] Ropinirole[146] Simvastatin[147]	Acetaminophen[17] Acetylsalicylic acid[122] Celecoxib[3] Dextropropoxyphene[128] Interferon[136] Tramadol[153]	Disulfiram[129] Choral hydrate[125] Fluvoxamine[133] Phenytoin (biphasic with later inhibition)[144]
III (Possible)	Amoxicillin[11] Amoxicillin/tranexamic rinse[176] Chloramphenicol[178] Gatifloxacin[186] Miconazole topical gel[193] Nalidixic acid[194] Norfloxacin[195] Ofloxacin[197] Saquinavir[201] Terbinafine[29]	Amiodarone-induced toxicosis[175] Disopyramide[183,184] Gemfibrozil[187] Metolazone[192]	Celecoxib[3] Indomethacin[188] Leflunomide[191] Propoxyphene[128] Rofecoxib[3] Sulindac[202] Tolmetin[205] Topical salicylates[199,200]	Felbamate[185]
IV (Highly improbable)	Cefamandole[214] Cefazolin[214] Sulfisoxazole[222]	Bezafibrate[213] Heparin[215]	Levamisole[217] Methylprednisolone[219] Nabumetone[220]	Fluoxetine/diazepam[35] Quetiapine[221]
		Inhibition		
I (Highly probable)	Griseofulvin[99,100] Nafcillin[101] Ribavirin[23] Rifampin[102,103]	Cholestyramine[37,98]	Mesalamine[32]	Barbiturates[93,94] Carbamazepine[95]
II (Probable)	Dicloxacillin[100,101] Ritonavir[103]	Bosentan[137]	Azathioprine[155]	Chlordiazepoxide[96]
III (Possible)	Terbinafine[28]	Telmisartan[211]	Sulfasalazine[209]	
IV (Highly improbable)	Cloxacillin[223] Nafcillin/dicloxacillin[226] Teicoplanin[228]	Furosemide[224]		Propofol[227]

Table 3. Clinically Significant Interactions With Warfarin by Level of Causation and Drug Group (cont)

Level of Causation	GI Drugs and Food	Herbal Supplements	Other Drugs
	Potentiation		
I (Highly probable)	Cimetidine[70-75] Fish oil[23] Mango[24] Omeprazole[83]	Boldo-fenugreek[18] Quilinggao[26]	Anabolic steroids[68,69] Zileuton[29]
II (Probable)	Grapefruit juice[135]	Danshen[127] Dong quai[130] Lycium barbarum L[140] PC-SPES[141]	Fluorouracil[131] Gemcitabine[134] Levamisole/fluorouracil[138] Paclitaxel[142] Tamoxifen[149] Tolterodine[152]
III (Possible)	Cranberry juice[179] Orlistat[198]	Danshen/methyl salicylate[182]	Acarbose[174] CMF (cyclophosphamide/ methotrexate/fluorouracil)[177] Curbicin[180] Danazol[181] Ifosphamide[189] Trastuzumab[206]
IV (Highly improbable)			Etoposide/carboplatin[215] Levonorgestrel[218]
	Inhibition		
I (Highly probable)	High vitamin K content foods/enteral feeds[106,107] Avocado (large amounts)[108]		Mercaptopurine[31]
II (Probable)	Soy milk[166] Sucralfate[104,105]	Ginseng[162]	Chelation therapy[159] Influenza vaccine[61] Multivitamin supplement[163] Raloxifene hydrochloride[164]
III (Possible)	Sushi containing seaweed[210]		Cyclosporine[207] Etretinate[208] Ubidicarenone[212]
IV (Highly improbable)		Green tea[225]	

Abbreviations: CNS, central nervous system; GI, gastrointestinal.

Bijlage II

Informatie voor de patiënt

Beschrijving van de regeling van orale anticoagulatietherapie van patiënten uit de regio Dendermonde bij opname in het ziekenhuis. Registratie van inname van interagerende medicatie.

Waar gaat het onderzoek over?

Het onderzoek waarvoor uw deelneming wordt gevraagd, wil de zorg voor patiënten, die bloedverdunnende medicatie (zoals Marcoumar, Marevan en Sintrom) nemen, verbeteren. Indien u bloedverdunnende medicatie inneemt, dient het effect daarvan regelmatig gecontroleerd worden. Dat gebeurt aan de hand van bloedafnames, waarmee de mate van bloed-ontstolling, de INR (International Normalized Ratio), wordt bepaald. De INR moet zich tussen bepaalde waarden bevinden. Indien de INR te hoog is, heeft een patiënt meer kans op bloeding gezien zijn bloed ‘te dun’ wordt. Anderzijds, indien de INR te laag is, bestaat de kans dat er klonters in het hart of de bloedvaten gevormd worden, omdat het bloed dan te dik is. Deze klonters kunnen gevaarlijk zijn indien ze in de hersenen of de longen terecht komen. Zowel te veel als te weinig stolling zijn situaties die artsen proberen te vermijden en daarom is nauwlettende opvolging van uw bloed een noodzaak. Wij willen de medische zorg verbeteren door onderzoek te voeren naar situaties waarin kans bestaat op ontregeling van de INR (INR te laag of te hoog). Wij vragen aan u om uw relevante medische gegevens voor dit onderzoek anoniem te mogen verwerken.

• *Wat betekent dit voor u?*

U bent onlangs opgenomen in het AZ Sint-Blasius Dendermonde op een van de diensten Hartziekten, Maag-Darm-ziekten, Longziekten of Ouderdomsziekten. Wij zouden, uitsluitend in het kader van deze studie, de medische gegeven van deze opname willen verwerken door uw ziekenhuisdossier in te kijken. Deze gegevens worden onherkenbaar gemaakt en volledig anoniem verwerkt. Op die manier wordt uw privacy strikt gerespecteerd. Er zal U niet gevraagd worden vragenlijsten in te vullen en er zullen geen extra onderzoeken uitgevoerd worden in het kader van dit onderzoek.

Bijlage III

Protocol

Beschrijving van de regeling van orale anticoagulatietherapie van patiënten uit de regio Dendermonde bij opname in het ziekenhuis. Registratie van inname van interagerende medicatie.

1. Aan Patiënt opgenomen in het AZ Sint-Blasius te Dendermonde op de diensten gastro-enterologie, pneumologie, geriatrie en cardiologie, die anticoagulerende medicatie nemen, wordt de toestemming gevraagd hun voor de studie relevante medische gegevens (anoniem) te mogen verwerken ten behoeve van het onderzoek. De patiënten worden vooraf zowel mondeling als schriftelijk op de hoogte gebracht van het doel en het verloop van de studie.
2. Na het bekomen van een informed consent van de patiënt wordt zijn dossier ingekeken. Gegevens over zijn huidige opname, zijn medicatiegebruik en zijn voorgeschiedenis, die verband houden met zijn antico gebruik, worden opgenomen in een dataset.
3. De dataset wordt anoniem verwerkt. Er worden verbanden gezocht tussen het medicatiegebruik, de reden van opname, eventuele aanwezigheid van koorts en INR (ont)regeling.
4. De resultaten van het onderzoek worden uiteengezet in een ManaMa werk.
5. De resultaten worden mondeling gepresenteerd aan de hand van een powerpoint presentatie voor een jury als een onderdeel van de beoordeling van de ManaMa.

Bijlage IV

INFORMED CONSENT

Toestemming om uw gegevens te gebruiken voor het project:
"Beschrijving van de regeling van orale anticoagulatietherapie van patiënten uit de regio Dendermonde bij opname in het ziekenhuis. Registratie van inname van interagerende medicatie."

In kader van haar master-na-masteropleiding huisartsgeneeskunde doet Dr. Babiychuk Yuliya een onderzoek bij patiënten die bloedverdunners gebruiken. Dit onderzoek gebeurt in een periode van 3 maand en onder toezicht van de Universiteit Gent.

• *Waar gaat het onderzoek over?*

Het onderzoek waarvoor uw deelneming wordt gevraagd, wil de zorg voor patiënten, die bloedverdunnende medicatie (zoals Marcoumar, Marevan en Sintrom) nemen, verbeteren. Indien u bloedverdunnende medicatie inneemt, dient het effect daarvan regelmatig gecontroleerd worden. Dat gebeurt aan de hand van bloedafnames, waarmee de mate van bloed-ontstolling, de INR (International Normalized Ratio), wordt bepaald. De INR moet zich tussen bepaalde waarden bevinden. Indien de INR te hoog is, heeft een patiënt meer kans op bloeding gezien zijn bloed 'te dun' wordt. Anderzijds, indien de INR te laag is, bestaat de kans dat er klonters in het hart of de bloedvaten gevormd worden, omdat het bloed dan te dik is. Deze klonters kunnen gevaarlijk zijn indien ze in de hersenen of de longen terecht komen. Zowel te veel als te weinig stolling zijn situaties die artsen proberen te vermijden en daarom is nauwlettende opvolging van uw bloed een noodzaak. Wij willen de medische zorg verbeteren door onderzoek te voeren naar situaties waarin kans bestaat op ontregeling van de INR (INR te laag of te hoog). Wij vragen aan u om uw relevante medische gegevens voor dit onderzoek anoniem te mogen verwerken.

• *Wat betekent dit voor u?*

U bent onlangs opgenomen in het AZ Sint-Blasius Dendermonde op een van de diensten Hartziekten, Maag-Darm-ziekten, Longziekten of Ouderdomsziekten. Wij zouden, uitsluitend in het kader van deze studie, de medische gegeven van deze opname willen verwerken door uw ziekenhuisdossier in te kijken. Deze gegevens worden gecodeerd en volledig anoniem verwerkt. Alleen uw behandelende arts kent die code. Op die manier wordt uw privacy strikt gerespecteerd. Er zal U niet gevraagd worden vragenlijsten in te vullen en er zullen geen extra onderzoeken uitgevoerd worden in het kader van dit onderzoek.

• *Werkt u mee?*

Mogen uw gegevens gebruikt worden in dit wetenschappelijk onderzoek?
De deelname aan de onderzoek vindt plaats op vrijwillige basis. U kan weigeren om deel te nemen aan de studie, en u kunt zich op elk moment terugtrekken uit de studie zonder dat u hiervoor een reden moet opgeven en zonder dat dit op enigerlei wijze een invloed zal hebben op uw verdere relatie en/of behandeling met de onderzoeker en/of behandelende arts.
Als u wenst deel te nemen vragen wij om onderstaand toestemmingsformulier te ondertekenen.

Er werd voor deze studie, conform de Belgische wet van 7 mei 2004, een verzekering afgesloten. Dit daar de wet voorschrijft dat voor elk wetenschappelijk onderzoek bij mensen een verzekering moet afgesloten worden, ook al houdt deze studie weinig of geen risico in voor de deelnemer.

Ik,
Naam …….
Adres …….
Plaats …….
begrijp dat in het kader van dit onderzoek mijn medische gegevens ingezameld en gecodeerd verwerkt worden, en ga hier vrijwillig mee akkoord.

Opgemaakt op ……/……/2011 te ……

Handtekening …….