

DE KWALITEIT VAN ORALE ANTICOAGULATIETHERAPIE

Een cross-sectionele studie in 66 Vlaamse huisartsenpraktijken

N. CLAES, F. BUNTINX, J. VIJGEN, J. ARNOUT, J. VERMYLEN, S. FIEUWS, H. VAN LOON

Van 737 patiënten die werden behandeld met orale anticoagulantia werden in deze retrospectieve analyse de INR-waarden bepaald. Omdat behandeling met orale anticoagulantia bepaalde risico's inhoudt, wilde men het verband nagaan tussen het optreden van incidenten en het voorkomen van perifeer vasculaire aandoeningen. Uit de proportie van de tijd dat de INR-waarden binnen de vooraf bepaalde therapeutische range vielen, bleek er grote variantie te bestaan tussen de verschillende huisartsenpraktijken. En dit terwijl met de toenemende vergrijzing orale anticoagulatietherapie meer aandacht verdient.

Door de bewezen effectiviteit van orale anticoagulantia in de preventie van cerebrovasculair accident (CVA) bij atriumfibrilleren is de laatste jaren het gebruik ervan toegenomen en is er meer belangstelling voor het orale anticoagulatiebeleid^{1,2}.

Het risico van deze therapievorm blijft desondanks hoog wegens de smalle therapeutische range, de verschillen tussen patiënten en de wisselende kwaliteit van zorg. Een afwijking buiten de therapeutische range kan complicaties zoals embolen en bloedingen veroorzaken. Cannegieter et al. stelden een toegenomen risico op embolen en bloedingen vast bij een INR hoger of lager dan 2,5-4,9³. Van der Meer et al. vonden dat het risico op een majeure bloeding met 42% toenam voor elke bijkomende stijging van een eenheid van de INR-waarde⁴.

Volgens de richtlijnen moet 50% van de INR-waarden binnen de therapeutische range van 0,5 INR-waarden van de streefwaarde liggen en 80% van de INR-waarden zou niet

meer dan 0,75% INR-waarden van de streefwaarde moeten liggen⁵. Verschillende studies vonden ook een toename van bloedingen met de stijgende leeftijd van de patiënt en een verband tussen de frequentie van bloedingen en de aard van het gebruikte coumarinederivaat⁴.

De kwaliteit van de opvolging van de door de arts ingestelde behandeling is een derde risicofactor voor het optreden van complicaties. In Nederland gebeurt de follow-up door trombosediensten⁶. In het Verenigd Koninkrijk is er een gemengd systeem en wordt de therapie vaker door het ziekenhuis opgevolgd dan door de huisarts^{7,8}. In

Duitsland gebeurt de opvolging van de anticoagulatietherapie voornamelijk door de huisarts⁹. Dit is ook het geval in België. De huisarts prikt veneus bloed in zijn praktijk of bij de patiënt thuis. De bloedanalyse gebeurt in een extern laboratorium. Na de bepaling van de INR-waarde krijgt de patiënt informatie over de aanbevolen dosis antico-

agulantia voor de volgende dagen of weken. Een retrospectieve studie met 15 huisartsen in Antwerpen toonde aan dat 58% van de INR-waarden binnen de therapeutische range van 2-3 (streefwaarde INR 2,5) lag en 68% tussen 1,75-3,25¹⁰.

Het doel van deze cross-sectionele studie is een analyse van de kwaliteit van de orale anticoagulatietherapie en onderzoek naar de kwaliteitsbeïnvloedende variabelen.

Methode

Onderzoekspopulatie

Aan 255 huisartsen die hun bloedstalen voor analyse naar het klinisch laboratorium voor huisartsen in Tessenderlo stuurden, werd medewerking aan de studie gevraagd: 96 huisartsen (of 38%) namen deel. Deze groep bestond uit 71 mannen en 25 vrouwen. Er werden 3 sessies georganiseerd met als doel de huisartsen te trainen in het invullen van het anticoagulatiedossier van patiënten. Tijdens deze sessies werd het doel van de studie uitgelegd. De deelnemende huisartsen waren gemiddeld 18,6 jaar (SD +/-9,3)

In Duitsland gebeurt de opvolging van de anticoagulatietherapie voornamelijk door de huisarts. Dit is ook het geval in België

DIT ARTIKEL VERSCHIEEN REEDS ONDER DE OORSPRONKELIJKE TITEL: CLAES N, BUNTINX F, VIJGEN J, ARNOUT J, ET AL. QUALITY ASSESSMENT OF ORAL ANTICOAGULATION IN BELGIUM, AS PRACTICED BY A GROUP OF GENERAL PRACTITIONERS. *ACTA CARDIOL* 2005;60:247-52. DIT ARTIKEL WERD VERTAALD EN INGEKORT, EN KREEG TOESTEMMING VOOR PUBLICATIE VAN DE AUTEURS EN VAN DE UITGEVER VAN *ACTA CARDIOLOGICA*.

eerder afgestudeerd. Van deze groep hadden 44 huisartsen een solopraktijk en 52 werkten in een groepspraktijk (samenwerking met minstens 1 collega). De groepspraktijken telden mee als één entiteit. Volgens deze definitie werden 66 huisartsenpraktijken opgenomen in de studie.

Studieopzet

De studie bestond uit een retrospectieve analyse van de INR-waarden die door de deelnemende huisartsen werden aangevraagd tussen 1 november 2001 en 13 april 2002. De primaire uitkomstmaat was de kwaliteit van de orale anticoagulatietherapie. Kwaliteit werd gedefinieerd als de proportie van de tijd dat de INR-waarden binnen de therapeutische range vielen. De secundaire uitkomstmaten waren het aantal embolen en bloedingen. De complicaties werden ingedeeld volgens de ernst en gedefinieerd volgens de bepalingen van de *European Atrial Fibrillation Trial*¹¹. De INR-waarden werden verzameld bij het laboratorium van Tessenderlo. Medische informatie werd retrospectief verzameld bij de huisartsen.

Volgende variabelen werden onderzocht: de INR-waarden, de proportie van de tijd dat de INR-waarden binnen de therapeutische range vielen, de indicatie voor anticoagulatibehandeling, het type anticoagulantia, de leeftijd, het geslacht, risicofactoren voor CVA en het voorkomen van embolen en bloedingen. Het ethisch comité van de Katholieke Universiteit Leuven heeft zijn goedkeuring gegeven voor de start van de studie. In overeenstemming met het Belgische recht werd de studie voorgelegd aan de commissie voor de bescherming van de privacy.

Patiënten

Het laboratorium in Tessenderlo stelde via de computer een lijst op van alle patiënten van de deelnemende huisartsen die tijdens de studieperiode meer dan één INR-bepaling lieten uitvoeren. Deze lijst werd naar de huisarts gestuurd. Aan de huisarts werd gevraagd voor iedere patiënt een anticoagulatiedossier in te vullen. Alle dodelijke, ernstige en mineure bloedingen, trombo-embolische complicaties of hospitalisaties tijdens de studieperiode moesten in het anticoagulatiedossier worden genoteerd. Patiënten in een opstartperiode (28 dagen) van orale anticoagulatietherapie werden niet geïncludeerd. Patiënten die tijdens de studie hun anticoagulatibehandeling wegens een heelkundige ingreep moesten stopzetten, werden eveneens geëxcludeerd.

Analyse

De INR-waarden werden geregistreerd en de proportie van de tijd dat de INR-waarden binnen de vooraf bepaalde therapeutische range vielen werd berekend door middel van *Rosendaals* algoritmes, waarbij een lineaire toename of daling tussen twee opeenvolgende INR-waarden wordt verondersteld¹².

Er werd gebruik gemaakt van lineaire modellen om het verband te onderzoeken tussen verschillende covariabelen en de proportie van de tijd dat de INR-waarden binnen de vooraf bepaalde therapeutische range vielen¹³. Om de invloed van de behandelende huisarts te kennen, werd deze in het model toegevoegd als willekeurig effect. De alfa-waarde in deze studie bedroeg 5%. Alle analyses werden uitgevoerd met het statistische pakket SASTM (versie 8.2.), met de procedure PROC MIXED voor lineaire modellen.

Resultaten

Algemene kenmerken

Van de 816 mogelijke patiënten werden er 737 opgenomen in de studie. Van hen was 54% man (n=401) en 46% vrouw (n=336). Bij 79 patiënten was er een exclusiecriteria aanwezig. De gemiddelde leeftijd van de patiënten was 69 jaar (SD +/-12). De risicofactoren voor een embolus of bloedingen waren respectievelijk: hypertensie (n=396), diabetes mellitus (n=114), CVA of TIA in de voorgeschiedenis (n=170), perifere vasculair lijden (n=122), hartfalen (n=220), myocardinfarct in de voorgeschiedenis (n=120), hartklepziekte (n=243), kwaadaardige malformatie in de voorgeschiedenis (n=43) en roken (n=118). Van de patiënten met een INR-streefwaarde van 2,5 kregen er 383 een anticoagulatietherapie ter preventie van een embolus bij voorkamerfibrillatie, 67 voor diepe veneuze trombose en 58 voor een longembolus (zie tabel 1). Van de patiënten met een INR-streefwaarde van 3,5, kregen 128 patiënten een anticoagulatietherapie wegens een mechanische hartklep en 5 wegens het antifosfolipidensyndroom.

Zeshonderdachtentwintig patiënten werden behandeld met fenprocoumon, 63 patiënten met acenocoumarol en 38 patiënten kregen warfarine. Bij 8 patiënten was het anticoagulans onbekend.

De gemiddelde follow-up per patiënt bedroeg 4,1 maanden. Er werden 5 890 INR-waarden verzameld met een gemiddelde van 8 INR-waarden per patiënt

Proportie tijd INR-range

INR-WAARDEN

De gemiddelde follow-up per patiënt bedroeg 4,1 maan-

den. Er werden 5 890 INR-waarden verzameld met een gemiddelde van 8 INR-waarden per patiënt (Interkwartiele Range of IQR 5-10). Het gemiddeld aantal tests per maand per patiënt was 2,6 (IQR 1,3-2,3).

PROPORTIE TIJD INR-RANGE

In totaal werden 92 566 therapiedagen geteld. Op 50,6% hiervan (46 857 therapiedagen) vielen de INR-waarden binnen 0,5 INR-eenheden van de streefwaarde. Op 66,7% (61 772 therapiedagen) vielen de INR-waarden binnen 0,75 INR-eenheden van de streefwaarde. Voor een INR-streefwaarde van 2,5 vielen 52,7% van de INR-waarden tussen 2 en 3 en 68,2% tussen 1,75 en 3,25. Voor een INR-streefwaarde van 3,5 lagen 41,9% van de INR-waarden tussen 3 en 4 en 60,3% tussen 2,27 en 4,25. De *figuur* toont de distributie van de INRs: voor een INR-streefwaarde van 2,5 viel 8,7% van de INR-waarden onder de therapeutische range en 38,5% boven de therapeutische range; 2,8% van de INR-waarden was hoger dan 5. Voor een INR-streefwaarde van 3,5 lag 46,7% van de INR-waarden onder de therapeutische

range en 11,3% boven de therapeutische range. Twee procent van de INR-waarde was hoger dan 5.

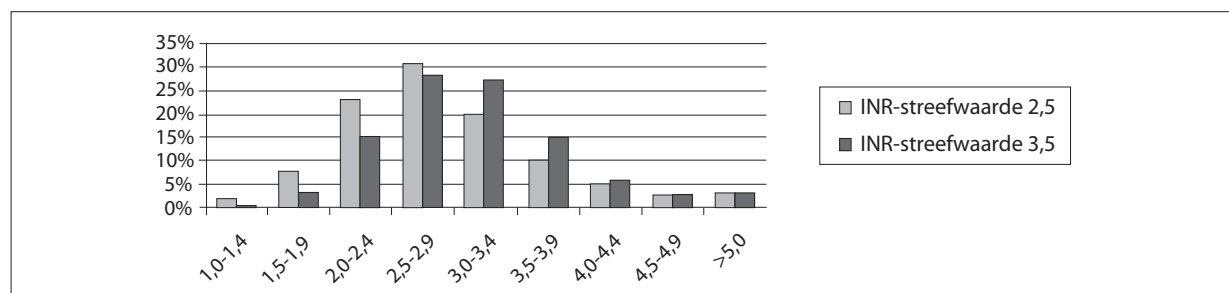
RELATIE PROPORTIE TIJD INR-RANGE EN COVARIABELEN

In de enkelvoudige analyse (zonder correctie voor andere parameters) bleek er geen significant verband te bestaan tussen het aandeel van de tijd dat de INR-waarden binnen de therapeutische range vielen en de leeftijd van de patiënten ($p=0,98$), het type huisartsenpraktijk (solopraktijk of groepspraktijk) ($p=0,67$), het type anticoagulantia (fenprocoumon, acenocoumarol, warfarine) ($p=0,47$). Wel was er een significant verband met de INR-streefwaarde (2,5 of 3,5) ($p<0,0001$) en het geslacht van de patiënt ($p=0,026$). Een multiële regressieanalyse toonde dat patiënten met een INR-streefwaarde van 2,5 op 12% meer dagen binnen de 0,5 INR-eenheden van de streefwaarden bleven dan patiënten met een INR-streefwaarde van 3,5 (95% BI 6,3-17,5). Mannen vielen 5% meer dagen binnen 0,5 INR-eenheden van de streefwaarde dan vrouwen (95% BI 0,7-9,2) (*zie tabel 2*). De behandelende huisarts verklaarde 11,2% van de variantie in

Tabel 1: Aantal patiënten per indicatie voor orale anticoagulantiebehandeling bij de huisarts.

INR-streefwaarde	Indicatie voor orale anticoagulatatie	Aantal patiënten (%)
2,5	Voorkamerfibrilatie	383 (52,0%)
	Preventie van arterieel embool	96 (13,0%)
	Diepe veneuze trombose	67 (9,0%)
	Longembol	58 (8,0%)
3,5	Mechanische hartklep	128 (17,3%)
	Antifosfolipidensyndroom	5 (0,7%)

Figuur: Proportie van de tijd binnen INR-ranges.



Tabel 2: Proportie therapiedagen in 0,5 en 0,75 INR-range van de INR-streefwaarde.

	INR-streefwaarde	Proportie tijd binnen 0,5 INR-waarden van INR-streefwaarde (95% BI)	Proportie tijd binnen 0,75 INR-waarden van INR-streefwaarde (95% BI)
	2,5	51,0% (47,6-54,3)	66,5% (62,9-70,0)
	3,5	39,0% (33,5-44,4)	57,0% (51,3-62,6)
Geslacht	Man	47,0% (42,8-51,1)	64,0% (59,6-68,3)
	Vrouw	42,0% (37,6-46,3)	59,0% (54,4-63,5)

proportie van de tijd binnen de streefwaarde. Gelijkaardige resultaten werden gevonden voor de 0,75 INR-range.

COMPLICATIES

Tabel 3 toont het aantal embolen en bloedingen. De incidentie van mineure bloedingen bedroeg 13 per 100 patiëntjaren. Er waren 14 majeure bloedingen, waarvan 3 met fatale afloop (incidentie 5,5 per 100 patiëntjaren). In de logistische regressieanalyse werd geen significante relatie gevonden tussen het voorkomen van embolen of bloedingen en hypertensie, diabetes mellitus, voorafgaande CVA of TIA, congestief hartfalen, een voorafgaand myocardinfarct, een hartklepaandoening, kwaadaardige malformatie of roken. Er was wel een significant verband tussen perifeer vasculair lijden en het voorkomen van embolen en bloedingen ($p=0,014$) ($OR=2,173$; 95% BI 1,173-4,4021).

Tabel 3: Aantal complicaties: embolen en bloedingen.

	Aantal incidenten (n=56)
Sterfte door cardiovasculaire ziekte	5
Niet fataal CVA	4
Niet-fataal myocardinfarct	0
Systemisch embool	0
Fatale bloeding	3
Majeure bloeding	9
Mineure bloeding	33

Bespreking

Geslacht en leeftijd

In deze studie stelden we vast dat op ongeveer de helft van de therapiedagen de INR-waarde binnen 0,5 INR-eenheden van de INR-streefwaarde viel (66,7% binnen 0,75 INR-eenheden van de INR-streefwaarde). Een analyse van de distributie van de INR-eenheden toonde aan dat de resultaten suboptimaal zijn voornamelijk voor patiënten met een INR-streefwaarde van 3,5. Deze patiënten werden vaak onderbehandeld. Hieruit kunnen we concluderen dat de dosis anticoagulantia voor hen niet optimaal was. In de proportie INR-waarden hoger dan 5 werd geen verschil gevonden tussen patiënten met INR-doelwaarde 2,5 en 3,5. Uit onze analyse blijkt dat mannen

iets vaker binnen de streefwaarden vallen dan vrouwen. De behandelende huisarts verklaarde 11,2% van de variantie. Verder stelden we vast dat de incidentie van majeure bloeding 5,5 per 100 patiëntjaren bedroeg (en 3,5 per 100 patiëntjaren voor trombo-embolische complicaties). Er zijn meer incidenten op hogere leeftijd en in geval van perifeer vasculair lijden.

Sterke en zwakke punten van het onderzoek

Een sterk punt van deze studie was dat alle INR-waarden in een enkel labora-

torium werden bepaald. Een controle van de mogelijke inclusiebias van de deelnemende huisartsen vertoonde geen verschil in de distributie ($p=0,7$) van de INR-waarden tussen patiënten van de deelnemende huisartsen en patiënten van niet-deelnemende huisartsen. Een ander sterk punt is ook het feit dat op voorhand de lijst met alle patiënten bij wie INR-bepalingen werden verricht in het laboratorium werd samengesteld. Zo voorkwam men dat patiënten werden gemist.

Een beperking van deze studie is dat de informatie retrospectief uit de patiëntendossiers van de deelnemende huisartsen werd verzameld. De analyse van een mogelijk verband tussen de risicofactoren en een incident is bijgevolg alleen exploratief. Andere beperkingen zijn het feit dat de verzameling van de incidenten gebeurde op vrijwillige basis en onvolledig kan zijn, vooral voor mineure incidenten, en dat er geen betrouwbare informatie over andere ingenomen medicatie beschikbaar is.

Variatie tussen huisartsenpraktijken

De proportie van de tijd waarin de INR zich binnen een interval van 0,5 INR-eenheden van de INR-doelwaarde bevond was 50%, zoals voorgesteld in de richtlijnen⁵. De proportie van de tijd dat de INR-waarde zich binnen 0,75 INR-eenheden van de INR-streefwaarde bevond was echter suboptimaal in vergelijking met de richtlijnen: 66% in plaats van 80%³.

Er was een grote variantie tussen de huisartsenpraktijken voor de proportie van de tijd dat de INR-waarden in

de vooraf bepaalde therapeutische range vielen. De kwaliteit van de anticoagulatetherapie blijkt echter niet af te hangen van het type praktijk (solo- of groepspraktijk) en ook niet van het aantal patiënten met een anticoagulatiebehandeling per praktijk. Dit stemt overeen met de con-

Een analyse van de distributie van de INR-eenheden toonde aan dat de resultaten suboptimaal zijn voornamelijk voor patiënten met een INR-streefwaarde van 3,5

Mannen vielen 5% meer dagen binnen 0,5 INR-eenheden van de streefwaarde dan vrouwen

clusie dat solohuisartsenpraktijken niet slechter presteren dan groepspraktijken¹⁴.

Significante verbanden

De incidentie van majeure bloedingen bedroeg 5,5 per 100 patiëntjaren. De incidentie van majeure bloedingen in deze studie is hoger dan in andere studies. Een meta-analyse toonde een incidentie van majeure bloedingen van 2,7 per 100 patiëntjaren (95% BI 2,71-2,77)¹⁵. Het staat vast dat het risico op bloedingen toeneemt als de INR-waarde boven de therapeutische range van 2,5-4,9 valt^{3,4}. De incidentie van embolen is niet significant verschillend van de gevonden incidentie in andere observationele studies (3,5-3,9 per 100 patiëntjaren)^{16,17}. In de huidige studiepopulatie werd geen significant verband gevonden tussen hypertensie en het voorkomen van bloedingen. Mogelijke verklaringen hiervoor zijn een te kleine studiepopulatie of inclusie van patiënten met een goed gecontroleerde hypertensie. Er werd wel een significant verband vastgesteld tussen leeftijd en het voorkomen van incidenten. Palareti et al. toonden aan dat het relatieve risico voor bloedingen 1,75 is voor patiënten ouder dan 70 jaar en voor tromboembolische complicaties 1,62^{17,18}. De huidige studie bevestigt eerder onderzoek wat het verband betreft tussen het optreden van incidenten en het voorkomen van perifere vasculair lijden en complicaties^{17,18}.

Besluit

Een vergelijking van de huidige resultaten met de literatuur toont aan dat de kwaliteit van de orale anticoagulatietherapie door de huisarts suboptimaal is. Momenteel zijn nieuwe modellen van zorgverstreking in ontwikkeling om te voldoen aan de toenemende eisen van een ouder wordende populatie. Het aantal oudere patiënten met voorkamerfibrillatie neemt toe en het risico op CVA's wordt sterk gereduceerd door een anticoagulatietherapie. Een beter zorgmodel voor de orale anticoagulatiebehandeling, zoals richtlijnen, feedback, point-of-care monitoring, computergeleide monitoring, kan de kwaliteit van de orale anticoagulatiebehandeling door Belgische huisartsen verhogen.

Dankwoord

Deze studie was alleen mogelijk dankzij de gedreven inzet van bioloog F. Frenay, de deelnemende huisartsen en het laboratorium voor huisartsen van Tessenderlo. Wij zijn hen dan ook zeer dankbaar. Deze studie werd mede mogelijk gemaakt door de Futura Medica Award van de Voorzorgskas.

AUTEURS

N. Claes is als huisarts verbonden aan de Universiteit Hasselt;

F. Buntinx is huisarts en professor aan het Academisch Centrum voor Huisartsgeneeskunde van de Katholieke Universiteit Leuven en de capaciteitsgroep Huisartsgeneeskunde van de Universiteit Maastricht;

J. Vijgen is verbonden aan de afdeling Cardiologie van het Virga Jesse-ziekenhuis in Hasselt;

J. Arnout en J. Vermylen zijn verbonden aan het Centrum voor Moleculaire en Vasculaire Biologie van de Katholieke Universiteit Leuven;

S. Fieuwis is verbonden aan het Centrum voor Biostatistiek van de Katholieke Universiteit Leuven;

H. Van Loon is verbonden aan het Academisch Centrum voor Huisartsgeneeskunde van de Katholieke Universiteit Leuven.

S u m m a r y

Quality assessment of oral anticoagulation in Belgium, as practiced by a group of general practitioners

CLAES N, BUNTINX F, VIJGEN J, ARNOUT J, VERMYLEN J, FIEUWIS S, VAN LOON H.

Objective: In Belgium oral anticoagulation therapy is mainly supervised by general practitioners (GPs). This study aims to evaluate the quality of management of oral anticoagulation by Belgian GPs and to verify the relation between time in range and a set of potentially influencing co-variables.

Methods: In a retrospective cross-sectional study, involving 66 GP-practices, the INR-values obtained over a 6-month period were analysed. All INR-values were determined by a single clinical laboratory and additional medical information was provided by the GPs. Linear mixed models have been used to model the patient-specific percentage INR in target as a function of different co-variables.

Results: 737 patients were included in the study. Patients who underwent a surgical intervention with an interruption of the anticoagulation during the study were excluded. Patients were only included after the initial starting-up period. 5 890 INR-values were obtained. A

total of 92,566 days of therapy was evaluated. 50% of the day values were within 0.5 INR-units from target (and 66% within 0.75 INR-units from target). In a multiple regression model, a significant relation between the percentage of time in range and the target INR (2.5 or 3.5) and the gender of the patient was shown. The incidence rate for major bleeding was 5.5/100 patient years (and 3.5/100 patient years for thrombo-embolic events).

Conclusion: The quality of management of oral anticoagulation by the GPs in Belgium is suboptimal. It is unknown whether interventions such as guidelines, feedback, point-of-care monitoring and computer-assisted anticoagulation monitoring could improve the results.

MeSH

**International Normalized Ratio
Physician's Practice Patterns
Quality Assurance, Health Care**

L i t e r a t u u r

- 1 Benavente O, Hart R, Koudstaal P, et al. Oral anticoagulants for preventing stroke in patients with non-valvular atrial fibrillation and no previous history of stroke or transient ischemic attacks. *Cochrane Database Syst Rev* 2000;2:CD001927.
- 2 Evans A, Kalra L. Are the results of randomized controlled trials on anticoagulation in patients with atrial fibrillation generalizable to clinical practice? *Arch Intern Med* 2001;161:1443-7.
- 3 Cannegieter SC, Rosendaal FR, Wintzen AR, van der Meer FJ, et al. Optimal oral anticoagulant therapy in patients with mechanical heart valves. *N Engl J Med* 1995;333:11-7.
- 4 van der Meer FJ, Rosendaal FR, Vandenbroucke JP, Briet E. Bleeding complications in oral anticoagulant therapy. An analysis of risk factors. *Arch Intern Med* 1993;153:1557-62.
- 5 Guidelines on oral anticoagulation: third edition. *Br J Haematol* 1998;101:374-87.
- 6 Breukink-Engbers WG. Monitoring therapy with anticoagulants in The Netherlands. *Semin Thromb Hemost* 1999;25:37-42.
- 7 Pell JP, McIver B, Stuart P, et al. Comparison of anticoagulant control among patients attending general practice and a hospital anticoagulant clinic. *Br J Gen Pract* 1993;43:152-4.
- 8 Rose PE, Fitzmaurice D. New approaches to the delivery of anticoagulant services. *Blood Rev* 1998;12:84-90.
- 9 Morsdorf S, Leipnitz G, Pindur G, Schenk JF, et al. Improved therapeutic safety of oral anticoagulant therapy in Germany: the Saarland model. *Semin Thromb Hemost* 1999;25:49-55.
- 10 Mermans D. Anticoagulatie in de huisartsenpraktijk: een evaluatie. *Huisarts Nu* 2001;2:4-9.
- 11 Optimal oral anticoagulant therapy in patients with nonrheumatic atrial fibrillation and recent cerebral ischemia. The European Atrial Fibrillation Trial Study Group. *N Engl J Med* 1995;333:5-10.
- 12 Rosendaal FR, Cannegieter SC, van der Meer FJ, Briet E. A method to determine the optimal intensity of oral anticoagulant therapy. *Thromb Haemost* 1993;69:236-9.
- 13 Littell RC, Milliken GA, Stroup WW, Wolfinger RD. SAS systems for fixed models. Cary NC: SAS Institute Inc., 1996.
- 14 Hippisley-Cox J, Pringle M, Coupland C, et al. Do single handed practices offer poorer care? Cross sectional survey of processes and outcomes. *BMJ* 2001;323:320-3.
- 15 Linkins LA, Choi PT, Douketis JD. Clinical impact of bleeding in patients taking oral anticoagulant therapy for venous thromboembolism: a meta-analysis. *Ann Intern Med* 2003;139:893-900.
- 16 Fitzmaurice DA, Hobbs FD, Murray ET, Holder RL, et al. Oral anticoagulation management in primary care with the use of computerized decision support and near-patient testing: a randomized, controlled trial. *Arch Intern Med* 2000;160:2343-8.
- 17 Palareti G, Manotti C, D'Angelo A, Pengo V, et al. Thrombotic events during oral anticoagulant treatment: results of the inception-cohort, prospective, collaborative ISCOAT study: ISCOAT study group (Italian Study on Complications of Oral Anticoagulant Therapy). *Thromb Haemost* 1997;78:1438-43.
- 18 Palareti G, Leali N, Coccheri S, Poggi M, et al. Bleeding complications of oral anticoagulant treatment: an inception-cohort, prospective collaborative study (ISCOAT). Italian study on complications of oral anticoagulant therapy. *Lancet* 1996;348:423-8.