

BELGISCHE STUDIE TER VERBETERING  
VAN DE ORALE ANTICOAGULANTIATHERAPIE  
(BISOAT)

**Een gerandomiseerd klinisch onderzoek**

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

De behandeling met anticoagulantia is niet zonder risico. Een juiste dosering is vaak van cruciaal belang. Deze studie gaat na hoe de anticoagulantia-therapie door huisartsen kan worden verbeterd aan de hand van verschillende interventies. Opleiding, een website, informatiebrochures, maar ook training in het gebruik van het CoaguChek™-toestel en computergeassisteerd advies werden ingevoerd om de anticoagulantia-therapie te verbeteren. Deze interventies hadden een duidelijke positieve invloed op het beleid, hoewel het computergeassisteerd advies minder goed door de huisartsen werd opgevolgd dan verwacht.

De voorbije jaren nam de interesse voor het beleid met orale anticoagulantia toe. Dit komt vooral door de bewezen effectiviteit van orale anticoagulantia in de preventie van het cerebrovasculair accident (CVA) bij patiënten met voorkamerfibrillatie (AF) <sup>1,2</sup>.

Het risico met orale anticoagulantia-therapie is echter hoog: afwijkingen van de therapeutische range zijn een belangrijke oorzaak van therapiefalen met mogelijk trombo-embolie en bloedingen tot gevolg <sup>3-5</sup>. Volgens de Britse aanbevelingen over orale anticoagulantia zou ten minste 50% van de resultaten van de patiëntenpopulatie niet meer dan 0,5 INR-units mogen afwijken van de streefwaarde en 80% niet meer dan 0,75 INR-units <sup>6</sup>. De kwaliteit van anticoagulatie is deels afhankelijk van het zorgmodel <sup>7</sup>. In Nederland volgen anticoagulatieklinieken de therapie op <sup>8</sup>. Met dit zorgmodel zitten patiënten 63,5% van de tijd in het streefbereik <sup>9</sup>. De VS en het VK hebben een gemengd systeem, waarbij de anticoagulatiedosering

door ofwel anticoagulatieklinieken ofwel door huisartsen wordt voorgeschreven <sup>7,10,11</sup>.

In Duitsland, Frankrijk en België begeleiden vooral huisartsen orale anticoagulantia-therapie <sup>12-14</sup>. Studies in deze landen tonen dat patiënten respectievelijk 33% en 64%, 69%, 58% en 49,5% van de tijd binnen het streefbereik waren <sup>12-16</sup>. Gepaste educatie en ondersteunende hulpmiddelen zouden tot een verhoogde kwaliteit van anticoagulatie kunnen leiden <sup>17</sup>.

Het doel van deze klinische studie was om de kwaliteit van het anticoagulatiebeleid door de huisartsen te verbeteren en het effect van de verschillende interventies te vergelijken.

**Meerzijdige opleiding en ondersteuning verbeteren de kwaliteit van het orale anticoagulatiebeleid significant**

**Methode**

**Populatie**

Alle 255 huisartsen voor wie het klinische laboratorium van het Medisch Centrum voor Huisartsen in Tessenderlo de INR's in veneus bloed bepalen, werden uitgenodigd om deel te nemen. In totaal namen 96 huisartsen (38%) deel. Ze werden hergroepeerd in 66 huisartsenpraktijken, waarvan 44 solopraktijken.

**Opzet**

Tijdens het eerste, retrospectieve onderdeel van de studie werden voor een periode van zes maanden de tijd binnen het INR-bereik en het aantal nevenwerkingen gerelateerd aan anticoagulatie bepaald. Tijdens de volgende zes maanden ontvingen de artsen educatie en de praktijken werden gerandomiseerd in vier groepen (zie figuur 1). Hetzelfde laboratorium bepaalde de INR-waarden voor de groepen A, B, C en D. De huisartsen bezorgden bijkomende patiëntgerelateerde informatie. Het ethisch comité van het Universitair Ziekenhuis van Leuven keurde de studie goed. Alle deelnemende artsen tekenden een toestemmingsformulier (informed consent).

**Randomisatie**

Men zou verschillen in kwaliteit kunnen veronderstellen naargelang de ervaring van de arts met orale anticoagulan-

DIT ARTIKEL VERSCHIEEN REEDS ONDER DE OORSPRONKELIJKE TITEL: CLAES N, BUNTINX F, VIJGEN J, ARNOUT J, ET AL. THE BELGIAN IMPROVEMENT STUDY ON ORAL ANTICOAGULATION THERAPY: A RANDOMIZED CLINICAL TRIAL. *EUR HEART J* 2005;26:2159-65. DIT ARTIKEL WERD VERTAALD EN INGEKORT, EN KREEG TOESTEMMING VOOR PUBLICATIE VAN DE AUTEURS EN VAN DE UITGEVER VAN *EUROPEAN HEART JOURNAL*.

tia en het praktijktype (solo- of groepspraktijk)<sup>18</sup>. Om on-evenwichtigheden te vermijden werden de 66 huisartsenpraktijken verdeeld in vier verschillende groepen op basis van gestratificeerde randomisatie<sup>19</sup>. Zes verschillende strata van huisartsenpraktijken werden gedefinieerd op basis van het aantal patiënten op anticoagulantia ( $\geq 5$  patiënten, 6-14 patiënten,  $\geq 15$  patiënten) en het type praktijk (solo- of groepspraktijk). Deze zes strata (genummerde containers met kaarten) werden vervolgens blind verdeeld over de vier interventiegroepen, door een staflid van de universiteit: uit de eerste container werd een kaart getrokken en in box A gelegd, de volgende kaart in box B, C, D, A, B, enzovoort. Dezelfde procedure werd gevolgd voor de andere vijf containers.

### Interventies

#### BASISINTERVENTIE

Elke groep ontving een basisinterventie: een meerzijdige opleiding rekening houdend met de basisprincipes van Grol<sup>20</sup>. Alle huisartsen volgden daarbij eenzelfde interactieve training. Een samenvatting van de richtlijnen werd afgedrukt op de voorpagina van een folder die anticoagulatiedossiers bevatten. De Britse richtlijnen over orale anticoagulatie werden daarbij als referentie gebruikt<sup>6</sup>. De huisartsen ontvingen ook informatiebrochures over anticoagulatie voor hun patiënten. Een website met aanbevelingen, studieontwerp en algemene informatie werd gecreëerd. Elke twee maanden informeerde een nieuwsbrief de huisartsen over het verloop van de studie en verzocht hen om de anticoagulatiedossiers ter controle toe te zenden.

#### Goed om weten

Meerzijdige opleiding (en ondersteuning) verbetert de kwaliteit van het anticoagulatiebeleid in de huisartsenpraktijk resulterend in een hoger percentage in het streefbereik en minder INR's boven 5. Deze kwaliteitsverbetering heeft een daling van het aantal trombo-embolische complicaties en bloedingen tot gevolg. Wel opgepast, het risico op complicaties stijgt bij patiënten onder orale anticoagulantia op hoge leeftijd of met perifere vasculair lijden.

#### FEEDBACK

Elke twee maanden ontvingen de huisartsen van groep B feedback over de prestatie van hun praktijk vergeleken met de totale groep B en met de criteria die in de aanbevelingen werden voorgesteld<sup>6,21</sup>.

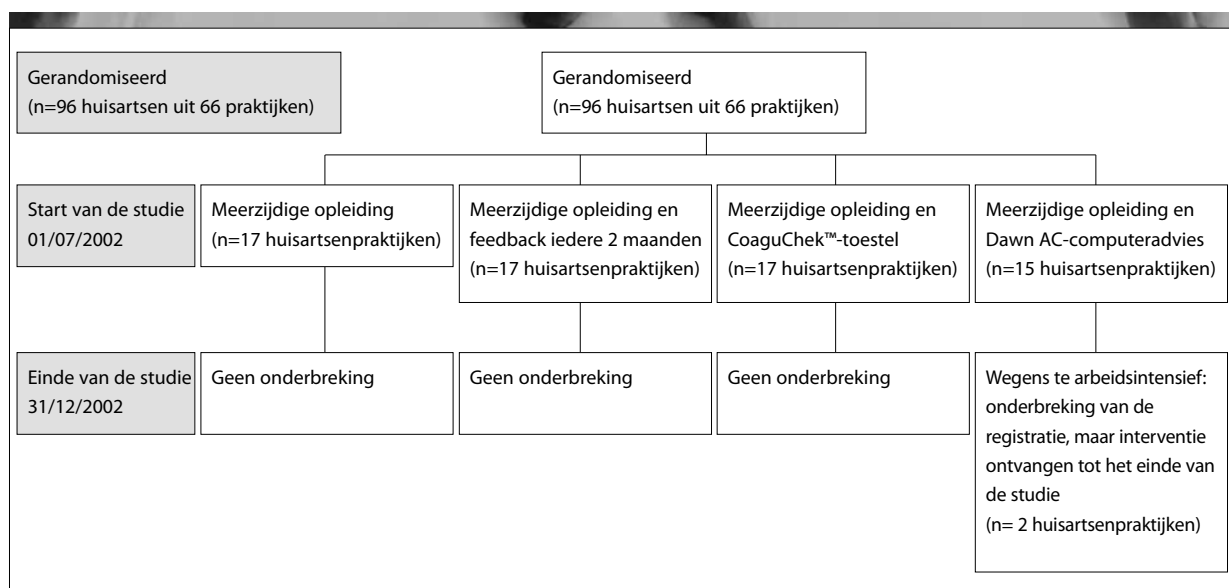
#### COAGUCHEK™-TOESTEL

Voor de start van de studie werden de artsen getraind in het gebruik van het CoaguChek™-toestel om ter plaatse de INR te bepalen met behulp van capillair bloed<sup>22,23</sup>. Elke drie maanden voerde het klinisch laboratorium een elektronische kwaliteitscontrole uit van het toestel.

#### DAWN AC-COMPUTER GEASSISTEERD ADVIES

De huisarts deed een bloedafname en verzond het bloedstaal naar het laboratorium voor een INR-bepaling. De patholoog voerde de INR in het Dawn AC-computerprogramma waardoor er een computerprotocol gegenereerd werd: een voorstel voor de dosis(aanpassing) en een nieuwe datum

Figuur 1: Stroomdiagram van het studieverloop.



voor een bloedafname<sup>24</sup>. Na validatie van dit protocol door de patholoog werd het gefaxt naar de huisarts. Huisartsen waren vrij om dit advies op te volgen gezien de therapeutische vrijheid.

#### UITKOMSTMATEN

De primaire uitkomstmaat was de kwaliteit van het anticoagulatiebeleid, gedefinieerd als de proportie tijd dat de INR-waarden binnen het streefbereik was. Deze werd gedefinieerd als binnen 0,5 en 0,75 INR-eenheden van de gekozen doel-INR van 2,5 of 3,5. Secundaire uitkomstmaten waren het aantal trombo-embolische complicaties en het aantal bloedingen, gedefinieerd volgens de Europese Atriale Fibrillatie Studiegroep<sup>25</sup>.

#### PATIËNTEN

Enkel patiënten die minstens 28 dagen met orale anticoagulantia werden behandeld, werden geïncludeerd (steady state)<sup>26</sup>. Patiënten die hun anticoagulatetherapie niet verder konden zetten wegens een chirurgische ingreep tijdens de studie, werden uitgesloten.

#### GEGEENSVERZAMELING

Patiëntengegevens werden prospectief verzameld via het gebruik van anticoagulatiedossiers die systematisch door de huisartsen werden aangevuld. Deze dossiers werden elke twee maanden door een medische studiecoördinator verzameld en gesuperviseerd. Als een trombo-embolische nevenwerking of een bloeding werd gerapporteerd, werden bevestigende documenten (hospitaalverslag, radiologische opnames, enzovoort) opgevraagd. De INR van de patiënten uit groep C werden systematisch door de artsen in deze dossiers genoteerd; deze van groep A, B en D werden aan het laboratorium opgevraagd.

#### STATISTISCHE ANALYSE

Een poweranalyse werd uitgevoerd om de haalbaarheid van de studie te beoordelen. Verschillende scenario's toonden aan dat minstens veertig huisartsen (op basis van de veronderstelling van gemiddeld tien patiënten op orale anticoagulantia per huisarts) nodig waren om met een power van 80% een verschil in tijd binnen het bereik aan te tonen tussen de vier groepen (geanticipeerde tijd binnen het bereik van respectievelijk 40, 50, 50 en 80%). De INR-resultaten werden geregistreerd en de INR-persoonstijd werd berekend als de tijd dat een patiënt binnen een vooraf bepaald INR-interval blijft volgens de Rosendaalmethode, waarbij

een lineaire toename of afname tussen twee opeenvolgende INR-bepalingen wordt verondersteld<sup>27</sup>.

Een lineair mixed model werd uitgewerkt om het percentage binnen het INR-streefbereik per interventiegroep te vergelijken. In hetzelfde model werd een vergelijking tussen het prospectieve deel en retrospectieve deel van de studie uitgevoerd. Met behulp van een (multivariate) regressie-analyse werd het effect van covariabelen op dit percentage binnen het streefbereik en op het voorkomen van eventen onderzocht. Voor alle analyses werd alfa gelijkgesteld aan 5%. Alle analyses werden uitgevoerd met het statistische pakket SAS<sup>TM</sup> (versie 8.2). Voor een subgroep van patiënten uit groep D werden de relaties tussen de gemiddelde deviatie in datum van bloedname, de gemiddelde deviatie in dosering en het percentage tijd binnen het streefbereik onderzocht met behulp van Spearman-correlaties.

#### Resultaten

##### Patiënten

Van 936 patiënten op orale anticoagulantia werden 834 patiënten (455 mannen en 379 vrouwen) in de studie ingesloten. Eenennegentig patiënten die een chirurgische interventie met onderbreking van hun anticoagulantia therapie ondergingen gedurende de studieperiode, werden uit de analyse geweerd.

Patiënten werden enkel geselecteerd na een opstartperiode van minstens 28 dagen (met exclusie van nog 11 patiënten tot gevolg). De gemiddelde leeftijd was 70,2 jaar (+/- 11,9). Bij patiënten met anticoagulatie omwille van AF (51,5%), ter preventie van arteriële trombo-embolie (15%), ter behandeling van diepveneuze trombose (8%) of voor longembolie (9%), bedroeg de INR-doelwaarde 2,5.

Bij patiënten met anticoagulatie omwille van een mechanische prosthetische hartklep (16%) of omwille van het antifosfolipidesyndroom (0,5%), bedroeg de INR-doelwaarde 3,5. In totaal werd 85% geanticoaguleerd met behulp van fenprocoumon, 9% met acenocoumarol en 6% met warfarine. De risicofactoren voor CVA en het optreden van trombo-embolische complicaties of bloedingen waren als volgt: 423 patiënten hadden hypertensie, 121 diabetes mellitus, 205 een beroerte of een transiënt ischemische aanval (TIA) in de voorgeschiedenis, 132 perifeer vaatlijden, 227 congestief hartfalen, 129 een myocardinfarct in de voorgeschiedenis, 262 kleplijden, 43 met een geschiedenis van maligniteit en 129 patiënten waren rokers.

**Het gebrek aan verbeterde prestaties met computergegenereerd advies was onverwacht**

**Proportie tijd dat de INR-waarden in het bereik waren****INR-WAARDEN**

De mediane follow-up was 4,8 maanden (Q1-Q3: 3-5,5). De mediaan van het aantal geanticoaguleerde patiënten per praktijk was 12 (Q1-Q3: 6,5-15). Er werden 6 303 INR-waarden genoteerd met een mediaan aantal tests per patiënt per maand van 1,5 (Q1-Q3: 1,2-2,1). Er werden in totaal 104 365 therapiedagen geobserveerd. Er was geen significant verschil tussen de vier groepen naargelang het aantal tests per patiënt per maand, het percentage patiënten met verandering in therapie of het percentage patiënten met minstens 1 INR <2 (zie tabel 1). Tussen de interventiegroepen werd een significant verschil gezien in het percentage patiënten met minstens 1 INR >5 ( $p=0,009$ ). Een significante daling in het percentage patiënten met een INR >5 werd gevonden na de implementatie van de interventies ( $p=0,019$ ).

**PERCENTAGE TIJD BINNEN HET BEREIK**

De zes maanden durende retrospectieve analyse toonde aan dat de patiënten van de praktijken, toegekend aan de groepen A, B, C en D, respectievelijk 55, 49, 46 en 44% van de tijd binnen 0,5 INR-eenheden van het streefbereik zaten. Er was geen significant verschil tussen de vier groepen in het percentage binnen 0,5 INR-eenheden van het bereik

( $p=0,50$ ) of binnen 0,75 INR-eenheden van het bereik ( $p=0,70$ ). Na implementatie van de verschillende interventies was groep A 63% van de tijd binnen 0,5 INR-eenheden van het bereik, groep B 60%, groep C 57% en groep D 55% (zie tabel 1). Er was geen significant verschil tussen de vier groepen in het percentage binnen het 0,5 streefbereik ( $p=0,13$ ) of binnen het 0,75 streefbereik ( $p=0,12$ ). Voor beide streefwaarden was het percentage van tijd binnen het bereik significant hoger tijdens de interventies dan tijdens de basismeting ( $p<0,0001$ ; tabel 1). Figuren 2 en 3 stellen de verandering ten opzichte van de basismeting voor per huisartsenpraktijk, voor respectievelijk de twee streefbereiken en voor iedere interventiegroep. Er is geen bewijs dat de toenames ten opzichte van de basismeting verschillen tussen de interventiegroepen ( $p<0,8$  voor het 0,5 streefbereik en  $p<0,9$  voor het 0,75 streefbereik).

**LAGE COMPLIANCE DOOR COMPUTEREGENEREERD ADVIES**

Het gebrek aan verbeterde prestaties met computergegenererd advies was onverwacht (vergeleken met het verwachte scenario in de poweranalyse). Een mogelijke reden zou het negeren van het computeradvies door de huisarts kunnen zijn. In een poging deze hypothese te verifiëren, werd een subanalyse uitgevoerd op 764 observaties van 129 patiënten uit groep D voor wie de gegevens het meest com-

Tabel 1: Primaire uitkomstmaten na verschillende interventies.

Interventiegroep (aantal therapiedagen)		Basismeting (n=92 566)	A (n=21 799)	B (n=30 476)	C (n=26 614)	D (n=25 476)	p	p'	p''
Gemiddeld % (SE) tijd in streefbereik	0,5 INR-eenheden van het doel	49 (1,4)	63 (2,5)	60 (2,2)	57 (2,2)	55 (2,3)	0,13	<0,0001	0,80
	0,75 INR-eenheden van het doel	79 (1,4)	80 (2,4)	78 (2,3)	74 (2,2)	73 (2,3)	0,12	<0,0001	0,90
% (SE) patiënten met minstens	1 INR <2	44 (2,2)	45 (4,6)	45 (4,3)	45 (4,1)	41 (4,3)	0,86	0,67	0,74
	1 INR >5	21 (1,9)	15 (3,1)	7 (1,8)	9 (2,2)	19 (3,4)	0,009	0,019	0,28
Beleid met anticoagulantia	Mediaan <sup>a</sup> aantal testen/patiënt/maand	2 (0,06)	1,7(0,1)	1,7(0,1)	1,7(0,1)	1,6(0,1)	0,88	<0,001	0,58
	% patiënten (SE) met therapieveranderingen	onbekend	70 (6,9)	74 (6,4)	85 (4,4)	65 (7,7)	0,11	onbekend	onbekend

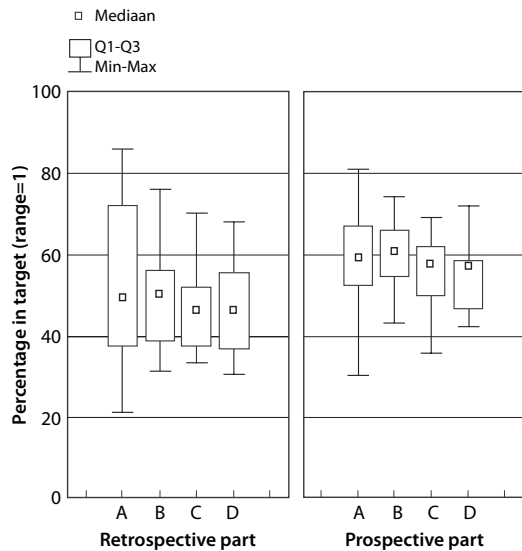
P = p-waarde voor het testen van verschillen tussen de groepen A, B, C, D in het prospectieve deel van de studie

P' = p-waarde voor het testen van algemene verschillen tussen basismeting en het prospectieve deel van de studie

P'' = p-waarde voor het testen van de interactie tussen groep en verschil basismeting – prospectieve deel van de studie

<sup>a</sup> Bekomen na transformatie van de geschatte gemiddelden van de logaritmisches getransformeerde waarden

Figuur 2: Percentage van resultaten per huisartsenpraktijk binnen 0,5 INR-eenheden van de streefwaarde gedurende de retrospectieve (basismeting) en prospectieve delen van de studie.durende de retrospectieve (basismeting) en prospectieve delen van de studie.



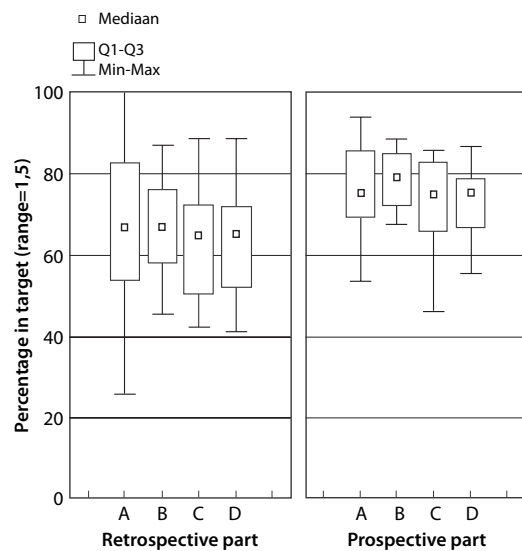
Groep	Toename van % in streefbereik	95% BI
A	8	2,0 - 13,5
B	9	4,0 - 13,5
C	11	6,0 - 16,5
D	11	5,5 - 16,5

pleet waren. De gemiddelde deviatie in datum van bloedafname en de gemiddelde deviatie in dosering werden per patiënt berekend. De mediaan voor de deviaties in datum was 7,5 dagen (IQR=6,4 dagen) en de mediaan voor de deviaties in dosering was 7,1% (IQR=16,5%). Er was een significante negatieve correlatie tussen de gemiddelde deviatie in dagen van het vooropgestelde beleid en het percentage binnen het streefbereik (Spearman -0,285; p=0,001). Er was ook een significante negatieve correlatie tussen de gemiddelde deviatie van de vooropgestelde dosering en het percentage binnen het streefbereik (Spearman -0,217; p=0,015).

**Incidentie van complicaties**

De algemene incidentie van mineure bloeding was 12,2 per honderd patiëntjaren (zie tabel 2). De algemene incidentie van majeure bloeding was 4,9 per honderd patiëntjaren (drie waren fataal). De incidentie van trombo-embolische complicaties was 5,94 per honderd patiëntjaren (14 waren fataal). Bij het nagaan van de aanwezigheid van een complicatie (onafhankelijk van het type complicatie) werd

Figuur 3: Percentage van resultaten per huisartsenpraktijk binnen 0,75 INR-eenheden van de streefwaarde gedurende de retrospectieve (basismeting) en prospectieve delen van de studie.



Groep	Toename van % in streefbereik	95% BI
A	10	4,5 - 15,5
B	10	6,0 - 15
C	12	7,0 - 17
D	12	6,5 - 17,5

geen significant verschil gevonden tussen de vier groepen (p=0,07). Er was geen significant verband tussen de mate van voorkomen van complicaties en hypertensie, diabetes mellitus, CVA of TIA in de voorgeschiedenis, congestief hartfalen, myocardinfarct, kleplijden, rookgewoonte, perifere vaatlijden of een voorgeschiedenis van maligniteit. Er was een significante positieve relatie tussen de leeftijd en het voorkomen van een complicatie (p=0,0003) met een verhoging van 4,5% per bijkomend jaar (HR=1,045; 95% BI: 1,02-1,07).

**Bespreking**

**Resultaten van de verschillende interventies**

De klinische doelstelling van orale anticoagulatie is het voorkomen van trombo-embolische gebeurtenissen zonder bloedings- en trombo-embolische complicaties ten gevolge van de therapie. Deze studie had twee doelstellingen: enerzijds de kwaliteit van het beleid met orale anticoagulantia door de huisarts verbeteren door verschillende interventies te implementeren en anderzijds het effect van de verschil-

Tabel 2: Secundaire uitkomstmaten na verschillende interventies.

Interventiegroep (aantal therapiedagen)		Basismeting (n=92 566)	A (n=21 799)	B (n=30 476)	C (n=26 614)	D (n=25 476)	p
Aantal verwikkelingen	Mineure bloeding	33	6	14	11	4	0,28
	Majeure bloeding	12	3	4	5	2	0,78 <sup>a</sup>
	Trombo-embolische verwikkelingen	9	4	6	4	6	0,83 <sup>a</sup>
	Overlijden t.g.v. andere oorzaak	2	0	2	3	0	0,09 <sup>a</sup>

p = p-waarde voor het testen van verschillen tussen de groepen A, B, C, D in het prospectieve deel van de studie

<sup>a</sup> Tengevolge van een gebrek aan gebeurtenissen werd er geen frailty ('zwakte')-term toegevoegd in het model

lende interventies onderling te vergelijken. De implementatie van de verschillende interventies resulteerde in een significante toename in het percentage tijd binnen 0,5 en 0,75 INR-eenheden van het streefbereik. Er was echter geen significant verschil tussen de vier interventiegroepen. De basisinterventie deed het percentage binnen het streefbereik met acht procent toenemen. Patiënten met een INR-streefwaarde van 2,5 waren significant vaker binnen het bereik dan de patiënten met een INR-streefwaarde van 3,5. Er was geen significant verschil in optreden van verwikkelingen tussen de vier groepen. Op groep C (point-of-care testing van de INR met behulp van een CoaguChek™-toestel) na, voerde één klinisch labo alle INR-analyses uit. In de CoaguChek™-groep werd de controle van veneuze staalname niet uitgevoerd, wegens vroegere validatiestudies met dit toestel en om verwarring bij de huisarts te vermijden<sup>22,23</sup>. Een controle op mogelijke inclusiebias door de deelnemende huisartsen (participatiegraad: 38%) toonde geen significant verschil in de distributie van de INR van de patiënten van de deelnemende artsen en de patiënten van de niet-deelnemende huisartsen, alle bepaald door hetzelfde laboratorium.

#### Combinatie CoaguChek™ en computergeassisteerde monitoring

Het is echter bij dit type van studies moeilijk om een 'studie-effect' als een belangrijke bijdrage tot deze verbeterde kwaliteit uit te sluiten<sup>28</sup>. Hoewel we weten dat arts- en patiënteducatie belangrijk is om kwaliteit te verbeteren, waren we verbaasd dat point-of-care testing

of gecomputeriseerde hulp bij de dosering geen significant voordeel gaf in vergelijking met meerzijdige educatie al dan niet aangevuld met feedback. Er was wel neiging tot een hogere toename van het percentage binnen het streefbereik voor de CoaguChek™-groep en de groep met de computergeassisteerde monitoring. Het combineren van deze twee interventies zou kunnen leiden tot een nog beter resultaat. Fitzmaurice et al.<sup>29</sup> combineerden het gebruik van de CoaguChek™ en de computergeassisteerde monitoring in een door verpleging geleide anticoagulantiekliniek in de eerste lijn. Deze auteurs vonden een tijd binnen het streefbereik van 69%. In onze studie was het percentage in het bereik voor beide interventies afzonderlijk gelijk aan respectievelijk 57 en 55%.

#### Incidentie van bloedingen en trombo-embolie

De incidentie van majeure bloeding was vergelijkbaar met data uit een meta-analyse van 33 studies<sup>30</sup>. In die studie was de incidentie van majeure bloeding 7,2 per honderd patiëntjaren (96% BI 7,19-7,24) en het hoogst gedurende de eerste drie maanden van de therapie, om vervolgens te verminderen tot 2,7 per honderd patiëntjaren (96% BI 2,71-2,77). In onze studie werden enkel gebeurtenissen na de eerste 28 dagen van de therapie ingesloten.

De incidentie van trombotische gebeurtenissen in onze studie is hoger dan gerapporteerd in twee beschikbare observationele studies (gaande van 3,5 tot 3,9 per honderd

**De gebruikers van het CoaguChek™-toestel bleken het meest tevreden over de interventie en de meerwaarde ervan voor hun praktijk**

**Door educatie en het leveren van informatie over het risico van anticoagulantitherapie werden de huisartsen conservatiever voor hogere INR's**

patiëntjaren)<sup>5,29</sup>. Door educatie en het leveren van informatie over het risico van anticoagulatietherapie werden de huisartsen conservatiever voor hogere INR's, aange- toond door een significante afname van het percentage patiënten met ten minste 1 INR >5. Er werd geen verandering gevonden in het aantal patiënten met ten minste 1 INR <2.

#### Interventies op maat van de huisarts

Actieve educatie en informatiebrochures verbeteren de kwaliteit van het klinisch handelen van huisartsen<sup>20</sup>. Onze basisinterventie werd georganiseerd, rekening houdend met de meerzijdige benadering van Grol voor het veranderen van de klinische praktijk door het focussen op interne en externe invloeden, namelijk interactieve bijscholing in kleine groep, op evidentie gebaseerde richtlijnen met aandacht voor de specifieke noden van onze huisartsen, teambuilding met behulp van een nieuwsbrief en patiëntgeoriënteerde interventies. Verscheidene studies suggereren dat feedback met vergelijkingen tussen collega's de klinische praktijk van huisartsen verbeteren<sup>21,31</sup>. Na het verzenden van een vragenlijst naar alle deelnemende huisartsen, bleken de gebruikers van het CoaguChek™-toestel het meest tevreden over de interventie en de meerwaarde ervan voor hun praktijk<sup>32</sup>.

#### Tijdroevend computeradvies

Er werd een discrepantie gevonden tussen de gepubliceerde en onze resultaten met de Dawn AC-computer. Poller et al. bereikten met het gebruik van dit programma 68% in het bereik voor de stabilisatieperiode en 70% in de gestabiliseerde periode<sup>24</sup>. Een mogelijke verklaring zou kunnen zijn dat in ons model het computerprogramma centraal gelokaliseerd was. In de studie van Poller werden de computergegenereerde dosering direct naar de patiënten gestuurd, na validatie van het protocol door een patholoog.

In onze setting werd het computerprotocol, na validatie door een bioloog, naar de huisartsen gestuurd. De huisartsen waren vrij om dit advies op te volgen. Door het uitvoeren van een subanalyse vonden we een hoge mate van non-compliance, wat door verschillende factoren kan worden verklaard: een gebrek aan vertrouwen in het computerprogramma, autonomie van de huisarts, beperking van het Dawn AC-computerprogramma dat enkel functioneert in de stabiele fase en niet bij een INR onder de 1,5 en boven 5, het model van organisatie van het computergeassisteerde advies, enzovoort. De negatieve correlatie tussen de deviaties en het percentage in het bereik duidt erop dat dit

wantrouwen in het computerprogramma onterecht was. Als de arts het computeradvies niet volgde, moest dit aan de patholoog gecommuniceerd worden en in het pro-

gramma ingebracht worden om het volgende computeradvies te berekenen. Deze elementaire communicatie ontbrak echter vaak, omdat dit als te tijdrovend werd beschouwd. In deze groep stopten twee huisartsenpraktijken hun deelname wegens te arbeidsintensief. Het zou de voorkeur kunnen verdienen

om de huisarts onmiddellijke toegang tot het computerprogramma te geven, via een connectie met zijn globaal medisch dossier, om dit zorgmodel efficiënter en minder tijdrovend te maken.

**Verscheidene studies suggereren dat feedback met vergelijkingen tussen collega's de klinische praktijk van huisartsen verbeteren**

#### Besluit

**Deze studie heeft aangetoond dat huisartsen formeel getraind en ondersteund zouden moeten worden bij de supervisie van orale anticoagulantiatherapie. In eerste instantie zou meerzijdige educatie aangeboden moeten worden. Een nieuw model met het CoaguChek™-toestel en de directe toegang voor huisartsen tot computergeassisteerd advies zou een groter voordeel kunnen bieden. Dit moet verder onderzocht worden.**

#### 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. Vermeylen zijn verbonden aan het Centrum voor Moleculaire en Vasculaire Biologie van de Katholieke Universiteit Leuven;

S. Fieuws 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.

#### 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. We willen ook 4S Information Systems Ltd bedanken voor het aanleveren van het computerprogramma en Roche Diagnostics voor het lenen van de CoaguChek™-toestellen. Deze studie werd mee mogelijk gemaakt door de Futura Medica Award van de Voorzorgskas.

**S u m m a r y****The Belgian Improvement Study on Oral Anticoagulation Therapy: a randomized clinical trial**

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

**Aims:** In Belgium, general practitioners (GPs) mainly manage oral anticoagulation therapy. To improve the quality of oral anticoagulation management by GPs and to compare different models and interventions, a randomized clinical trial was performed.

**Methods and results:** Stratified randomization divided 66 GP-practices into four groups. A 6-month retrospective analysis assessed the baseline quality. In the prospective study, each group received education on oral anticoagulation, anticoagulation files, and patient information booklets (groups A, B, C, and D). Group B additionally received feedback every 2 months on their anticoagulation performance; group C determined the international normalized ratio (INR) with a CoaguChek device in the doctor's office or at the patient's home; and group D received Dawn AC computer assisted advice for adapting oral anticoagulation. For the different groups, the time spent in target INR range (Rosendaal's method) and adverse events related to anticoagulation were determined and compared with the same quality indicators at baseline. There was a significant increase in per cent of time within 0.5 INR from target, from 49.5% at baseline to 60% after implementing the different interventions. However, neither the per cent in target range nor the event rates differed among the four groups.

**Conclusion:** The interventions significantly improved the quality of management of oral anticoagulation by Belgian GPs, mainly as a result of an education and support programme.

**MeSH**

**Anticoagulants/administration & dosage**  
**International Normalized Ratio**  
**Thromboembolism/prevention & control\***

**L i t e r a t u r e**

- 1 Benavente O, Hart R, Koudstaal P, Laupacis A, McBride R. 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 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.
- 6 Guidelines on oral anticoagulation: third edition. *Br J Haematol* 1998;101: 374-87.
- 7 Ansell JE. Anticoagulation management as a risk factor for adverse events: grounds for improvement. *J Thromb Thrombolysis* 1998;5:S13-S8.
- 8 Breukink-Engbers WG. Monitoring therapy with anticoagulants in The Netherlands. *Semin Thromb Hemost* 1999;25:37-42.
- 9 Gadisseur AP, Breukink-Engbers WG, van der Meer FJ, van den Besselaar AM, et al. 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;163:2639-46.
- 10 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.
- 11 Rose PE, Fitzmaurice D. New approaches to the delivery of anticoagulant services. *Blood Rev* 1998;12:84-90.
- 12 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.
- 13 Ruivard M, Berger C, Achaïbi A, et al. Physician compliance with outpatient oral anticoagulant guidelines in Auvergne, France. *J Gen Intern Med* 2003;18:903-7.
- 14 Claes N, Buntinx F, Vijgen J, Arnout J, Vermynen J, Fieuws S, Van Loon H. Quality assessment of oral anticoagulation in Belgium, as practiced by a group of GPs. *Acta Cardiol* 2005;60:247-52. [vertaald in *Huisarts Nu* 2007; 36:191-6.]
- 15 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* 1999;281:145-50.
- 16 Mermans D. Anticoagulatie in de huisartsenpraktijk, een evaluatie. *Huisarts Nu* 2001;2:4-9.
- 17 Schulman S. Clinical practice. Care of patients receiving long-term anticoagulant therapy. *N Engl J Med* 2003;349:675-83.
- 18 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.
- 19 Schulz KF, Grimes DA. Generation of allocation sequences in randomized trials: chance, not choice. *Lancet* 2002;359:515-9.
- 20 Grol R. Implementatie, effectieve verandering in de patiëntenzorg. Elsevier Gezondheidszorg, 2001.
- 21 Buntinx F, Knottnerus JA, Crebolder HF, Seegers T, et al. Does feedback improve the quality of cervical smears? A randomized controlled trial. *Br J Gen Pract* 1993;43:194-8.



- 22 Van den Besselaar AM, Breddin K, Lutze G, Parker-Williams J, et al. Multicenter evaluation of a new capillary blood prothrombin time monitoring system. *Blood Coagul Fibrinolysis* 1995;6:726-32.
- 23 Douketis JD, Lane A, Milne J, Ginsberg JS. Accuracy of a portable international normalization ratio monitor in outpatients receiving long-term oral anticoagulant therapy: comparison with a laboratory reference standard using clinically relevant criteria for agreement. *Thromb Res* 1998; 92:11-7.
- 24 Poller L, Shiach CR, MacCallum PK, Johansen AM, Munster AM, Magalhaes A, Jespersen J. Multicentre randomised study of computerised anticoagulant dosage. European Concerted Action on Anticoagulation. *Lancet* 1998;352:1505-9.
- 25 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.
- 26 Hausteijn KO. Pharmacokinetic and pharmacodynamic properties of oral anticoagulants, especially phenprocoumon. *Semin Thromb Hemost* 1999; 25:5-11.
- 27 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.
- 28 Harrison JC. The hawthorne effect and its impact on chronic stuttering. [www.mcguirenorge.com/hawthorn](http://www.mcguirenorge.com/hawthorn) 2004:1-23.
- 29 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.
- 30 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.
- 31 Jamtvedt G, Young JM, Kristoffersen DT, et al. Audit and feedback: effects on professional practice and health care outcomes. *Cochrane Database Syst Rev* 2003;3:CD000259.
- 32 Claes N, Buntinx F, Vijgen J, Arnout J, Vermeylen J, Van Loon H. Ervaringen tijdens de 'Belgian Improvement Study on Oral Anticoagulation Therapy (BISOAT-studie)'. *Tijdschrift voor geneeskunde* 2005;61:841-7.