



Universiteit
Leiden
The Netherlands

Improving the quality of oral anticoagulant therapy

Gadisseur, A.P.A.

Citation

Gadisseur, A. P. A. (2006, June 21). *Improving the quality of oral anticoagulant therapy*. Retrieved from <https://hdl.handle.net/1887/4455>

Version: Corrected Publisher's Version

License: [Licence agreement concerning inclusion of doctoral thesis in the Institutional Repository of the University of Leiden](#)

Downloaded from: <https://hdl.handle.net/1887/4455>

Note: To cite this publication please use the final published version (if applicable).

CHAPTER 9

NEDERLANDSE SAMENVATTING
(DUTCH SUMMARY)

Samenvatting

Orale antistollingsmiddelen hebben de geneeskunde bezig gehouden sinds het begin der tijden. Hippocrates (400 voor Christus) stelde voor het bloed “dunner” te maken door aderlatingen of door het drinken van witte wijn, zeker bij vrouwen met weinig menstrueel bloedverlies. Sommige extracten van planten werden ook aangeraden als “bloedverduunners”.

Galenus (100 na Christus) geloofde in de stelling van Hippocrates dat het bloed in sommige patiënten “te vezelig” was, en hij stelde voor rabarber te gebruiken om diarree uit te lokken en dit zou op zijn beurt het bloed “verdunnen”. Aderlatingen, bloedzuigers, zure vruchten en heldere wijnen werden ook aangeraden.

Later in de geschiedenis namen chirurgijnen hun toevlucht tot nog vreemdere behandelingen om het bloed te verdunnen, zoals mummiepoeder. In 1751 verklaarde Theophile de Bordeu, lijfarts van Lodewijk XV, alle ooit voorgestelde bloedverduuners te hebben bestudeerd en geen enkele te hebben gevonden die ook echt werkte. Dit betekende het einde van de meer excentrieke behandelingen en de geneeskunde nam haar toevlucht tot het aderlaten.

Ontdekking van de coumarines als antistollingsmiddelen

De geschiedenis van de ontdekking en ontwikkeling van de coumarine antistollingsmiddelen begon in 1921 toen een boer in North-Dakota (USA), 80 kalveren onthoornde waarna deze allemaal dood-

bloedden. Dit was typisch voor een bloedingprobleem bij vee dat zich in die jaren voordeed in de Verenigde Staten. Het eerste wetenschappelijke verslag verscheen in 1924. Frank Schofield ontdekte dat de koeien enkel bloedden als ze beschimmeld zoet klaver (*Melilotus Alba* of *Melilotus officinalis*) te eten kregen. Gedurende droogteperiodes in het midwesten van de Verenigde Staten konden de boeren enkel nog zoet klaver groeien in de arme, droge grond, en de koeien aten de bittere plant. De bittere smaak was te wijten aan de coumarines in de plant.

Het bloedingprobleem bleef zich voordoen in de jaren 1920 en vroege jaren 1930. In 1933 deed Karl Link aan de Universiteit van Wisconsin onderzoek naar de ziekte bij het vee en in 1939 kon zijn team de “antistollende” stof isoleren. Bijna een jaar later kon de structuur van de stof, die “dicoumarol” werd genoemd, worden achterhaald.

In 1941 werd dicoumarol voor het eerst gebruikt in de Mayo Clinic (Rochester, Minnesota, USA) ter preventie van trombose na chirurgische operaties. De vermindering in het aantal tromboses was dramatisch en drie maanden later werden de bevindingen al gepubliceerd. Kort nadien werd dicoumarol gebruikt in de hele wereld ter preventie en behandeling van tromboseproblemen. In 1942 werd ontdekt dat vitamine K kon worden gebruikt om het antistollend effect teniet te doen.

Er werden 150 stoffen gelijkaardig aan dicoumarol geproduceerd, niet zozeer omdat men zocht naar een beter antistollingsmiddel, maar naar een meer effectief rattengif. In 1948 werd een stof gevonden die 10 maal krachtiger was dan dicoumarol, en ook nog wateroplosbaar. Dit product werd “Warfarine” genoemd naar de Wisconsin Alumni Research Foundation (WARF) die een groot deel van het onderzoek financierde.

In 1955 werd President Dwight Eisenhower van de Verenigde Staten één van de eerste bekende personen die warfarine gebruikten toen hij het middel kreeg na een hartinfarct. Hij kreeg een constante dosis van 35mg/week en hij zou het blijven gebruiken tot zijn dood. De warfarine werd slechts enkele malen onderbroken in verband met een operatie voor een darmobstructie en een galblaasverwijdering. De orale antistollingsbehandeling zou hem echter niet beschermen tegen verscheidene nieuwe hartinfarcten en een herseninfarct (of 'beroerte').

Warfarine is sindsdien niet alleen een zeer effectief rattengif gebleken maar tevens het belangrijkste orale antistollingsmiddel voor mensen geworden.

Werking van de coumarine antistollingsmiddelen

Coumarine antistollingsmiddelen werken door het verstoren van de productie van zgn. Vitamine-K afhankelijke stollingseiwitten door de lever. Vitamine K is noodzakelijk om deze eiwitten de mogelijkheid te geven te binden met fosfolipiden op de trombocyten (bloedplaatjes) en de cellen van de vaatwand. De lever gebruikt hierbij vitamine K dat wordt omgezet van Vitamine K hydroquinone naar Vitamine K epoxide. Verschillende enzymes zetten dan het Vitamine K epoxide om via het vitamine K quinone naar het Vitamine K hydroquinone zodat het opnieuw door de lever kan gebruikt worden bij de productie van de stollingseiwitten.

Deze laatste enzymes die het vitamine K als het ware recycleren, zijn het doelwit van de coumarine antistollingsmiddelen zoals warfarine (Coumadin®, Marevan®), acenocoumarol (Sintrom®) en fenprocoumon (Marcoumar®).

Farmacokinetiek van de coumarines en hun interacties

De meest gebruikte coumarine antistollingsmiddelen zijn warfarine (Coumadin®, Marevan®), acenocoumarol (Sintrom®) and fenprocoumon (Marcoumar®). Warfarine is het meest gebruikte coumarine in de wereld, voornamelijk in de Engels sprekende landen en in Scandinavië, terwijl acenocoumarol en fenprocoumon vooral in de andere landen in West-Europa worden gebruikt. Het werkingsmechanisme is hetzelfde voor de drie producten maar ze hebben verschillende farmacokinetiek. Fenprocoumon werkt het langste met een halfwaardetijd van ongeveer 140 uur; warfarine heeft een halfwaardetijd van 40 uur en acenocoumarol is de kortstwerkende met een halfwaardetijd van ongeveer 11 uur. Alle drie worden vlot opgenomen door de darmen, wat nauwelijks beïnvloed wordt door de aanwezigheid van voedsel, met maximale concentraties in het bloed na ongeveer 90 minuten. Ze worden verwerkt in de lever en uitgescheiden door de nieren.

De coumarines werken door het verstoren van het vitamine K gebruik, en daardoor wordt het effect op de stolling beïnvloed door het vitamine K gehalte van het voedsel. Belangrijke interacties bestaan ook met andere medicijnen, waarvan sommige het effect van de coumarines nog versterken, terwijl andere het effect juist verminderen. Ook het lichaamsmetabolisme en de aanwezigheid van andere aandoeningen hebben een effect op de werking van de coumarines.

Opvolgen van het coumarine antistollingseffect

Een antistollingsbehandeling met coumarines dient goed gecontroleerd te worden omdat er maar een relatief smalle therapeutisch marge bestaat tussen te veel en te weinig antistollend effect. Bij te weinig antistolling is er een verhoogd risico op trombose, terwijl bij een teveel aan antistolling er een duidelijk verhoogde kans is op belangrijke bloedingen. Veelvuldige controles zijn ook nodig vanwege de sterke invloeden van dieet, medicatie en ziektes op het effect van de coumarines.

De laboratoriumtest die het meest gebruikt wordt om het coumarine effect te kwantificeren is de Prothrombine Tijd (PT). Het probleem met deze test is dat laboratoria er verschillende reagentia voor gebruiken waardoor de resultaten van verschillende laboratoria slecht met elkaar te vergelijken zijn. Om dit op te lossen werd in 1983 door de World Health Organization (WHO) een systeem geïntroduceerd om de PT te standaardiseren en internationaal vergelijkbaar te maken. Dit systeem heet de International Normalized Ratio (INR) en in dit systeem worden alle reagentia gecalibreerd tegenover een internationale standaard en hun gevoeligheid wordt uitgedrukt aan de hand van de International Sensitivity Index (ISI). Op deze manier kan iedere Prothrombine Tijd omgerekend worden tot een INR alsof de originele test werd gedaan met het WHO standaard reagens.

Het invoeren van de INR heeft het niet alleen mogelijk gemaakt om vergelijkbare testresultaten te verkrijgen, maar heeft er ook toe geleid dat richtlijnen konden worden opgesteld over de optimale therapeutische antistollingswaarden, de zgn. INR-streefwaar-

den. Deze streefwaarden hebben als doel de antistollingsbehandeling effectiever en veiliger te maken. De streefwaarden kunnen ook aangepast worden aan de indicatie voor de antistolling. Hoewel de streefwaarde 2.0 – 3.0 INR (lage intensiteit) nu aangeraden wordt in de meeste klinische situaties, worden toch voor sommige omstandigheden meer intensieve (INR 3.0 – 4.0) of heel lage intensiteit (INR beneden 2.0) gehanteerd. In Nederland zijn de streefwaarden opgesteld door de Federatie Nederlandse Trombosediensten (FNT) INR 2.5 – 3.5 en 3.0 – 4.0.

In Nederland wordt de antistollingsbehandeling uitgevoerd door een systeem van regionale trombosediensten die verantwoordelijk zijn voor het afnemen van bloed van de patiënten, het bepalen van de PT/INR en het opstellen van doseerschema's voor alle patiënten op orale antistolling. Dit gespecialiseerde systeem volgt meer dan 90% van alle patiënten in Nederland die op antistolling staan, wat neer komt op ongeveer 300.000 patiënten per jaar. Ondanks dit gespecialiseerde systeem, intensieve laboratorium kwaliteitscontroles en dosisaanpassingen door ervaren artsen met behulp van speciaal daarvoor ontworpen computerprogramma's, blijkt een belangrijk deel van de patiënten toch gedurende lange periodes buiten hun INR-streefwaarden te zijn, en dit is op zijn beurt weer verantwoordelijk voor trombose- of bloedingcomplicaties. Niettemin is aangetoond dat de aanwezigheid van gespecialiseerde antistollingsklinieken in verschillende landen heeft geleid tot een duidelijke verbetering in de kwaliteit van de orale antistollingsbehandeling.

In de laatste jaren is het concept van "patiënt zelfmanagement" van orale antistolling in de belangstelling gekomen; het doel hiervan is zowel de kwaliteit van de

behandeling te verbeteren als de kwaliteit van leven. Door zelfmanagement wordt de patiënt bevrijd van de last om naar een huisarts, laboratorium, ziekenhuis, antistollingskliniek of trombosedienst te gaan voor een veneuze bloedafname om de PT te bepalen, wat noodzakelijk is voor de aanpassing van de coumarinedosis. Initieel werden draagbare toestellen voor de bepaling van de PT/INR ontwikkeld voor gebruik door gezondheidswerkers maar dit evolueerde vlug tot het zelf testen door de patiënt, met de bepaling van de dosis coumarines door een arts aan de hand van de door de patiënt zelf verkregen testuitslag. Al snel ontwikkelde dit zich tot volledig zelfmanagement waar de patiënt niet alleen thuis de PT/INR bij zichzelf bepaalde, maar aan de hand hiervan ook zelf de dosis coumarines regelde. In de landen waar dit systeem het eerst werd uitgeprobeerd, zoals Duitsland, Scandinavië en de Verenigde Staten, leidde dit tot een duidelijke verbetering in de kwaliteit van de antistollingszorg. Gezien de standaard van antistollingszorg in Nederland al hoog was in vergelijking met de omringende landen door het systeem van regionale trombosediensten, was er geen duidelijke noodzaak over te gaan naar een systeem van patiënt zelftesten en zelfmanagement. Dit verklaart waarom deze manier van werken in de antistollingszorg pas later in Nederland werd ingevoerd.

Indicaties voor coumarine antistollingsbehandeling

Een antistollingsbehandeling met coumarines wordt gestart voor de behandeling en preventie van trombose. Een dergelijke behandeling kan voor een korte of lange periode zijn, in sommige gevallen zelfs levenslang.

Veneuze trombose (VT), waaronder Diepe Veneuze Trombose (DVT) en longembolie (LE), is een veel voorkomende oorzaak van ziekte en zelfs overlijden. Het jaarlijkse voorkomen van DVT in de algemene bevolking wordt geschat tussen de 48 en 162 per 100.000 personen, en het voorkomen van longembolie op 23 – 51/100.000 per jaar. Hoewel veel voorkomend en potentieel dodelijk is VT grotendeels te vermijden. Gebruik van de coumarine antistollingsmiddelen is effectief gebleken in het verminderen van het voorkomen van DVT en longembolie, en in het verminderen van het aantal overlijdens door deze aandoeningen.

De onmiddellijke bedoeling van een antistollingsbehandeling voor een acute trombose is het voorkómen van uitbreiding van de trombus, preventie van potentieel fatale longembolie, en vermindering van de symptomen en klachten van de trombose. Op langere termijn is de behandeling bedoeld voor preventie van een tweede trombose, een vermindering van het risico op een post-trombotische syndroom, en preventie van pulmonale hypertensie.

Atriumfibrilleren (AF) is de meest voorkomende hartritmestoornis. Het is zeldzaam voor de leeftijd van 60 jaar maar nadien stijgt de frequentie snel met de toenemende leeftijd zodat meer dan 8% van de personen boven de 80 jaar atriumfibrilleren vertonen. Het risico op een herseninfarct (beroerte) is vervijfvoudigd in patiënten met AF, en zelfs meer dan 18 maal verhoogd in patiënten met AF en een reumatisch hartklepgebrek. Ongeveer 24% van alle herseninfarcten in patiënten boven de 80 jaar zijn te wijten aan atriumfibrilleren. De effectiviteit van orale antistollingsmiddelen in de preventie van een herseninfarct bij atriumfibrilleren werd bevestigd in verschillende grote studies en het gunstige effect bleek groter dan dat van aspirine.

De plaats van orale antistolling in preventie van hartinfarcten is nog steeds onduidelijk. Verschillende onderzoekers hebben hiernaar gekeken en de intensiteit van de behandeling en de kwaliteit van de monitoring bleken van groot belang. Latere onderzoeken hebben een duidelijk voordeel door orale antistolling aangetoond, met een vermindering in de kans op overlijden en nieuwe infarcten, met wederom een voordeel dat groter bleek dan dat van aspirine.

Ondanks verbeteringen in het ontwerp van hartkunstkleppen en in de monitoring van orale antistolling, blijft het optreden van kleptrombose en embolie een ernstige complicatie bij patiënten na hartklepvervangings. Het risico op trombose en embolie is kleiner bij uit biologisch materiaal vervaardigde kunstkleppen ('biokleppen'). Hoewel er geen gerandomiseerde onderzoeken zijn waarin orale antistolling vergeleken werd met placebo, wordt het algemeen aanvaard dat orale antistolling de frequentie van embolie kan verminderen, en dat dit dan ook levenslang moet worden gegeven bij patiënten met mechanische hartklepprothesen, bij patiënten met biologische klepprothesen die ook aan atriumfibrilleren lijden, en ook bij patiënten met een hartkleplijden die bijkomende risicofactoren voor embolie hebben.

Orale antistolling wordt al meer dan 50 jaar gebruikt voor de preventie van beroertes maar het gebruik hiervan is nog steeds omstreden. In een aantal lopende klinische onderzoeken worden verschillende intensiteitsniveaus van orale antistolling vergeleken, soms in combinatie met plaatjesaggregatiemmers, in allerlei groepen patiënten. De combinatie van zeer lage intensiteit antistolling met aspirine wordt tegenwoordig veel bestudeerd in een poging om effectiviteit te balanceren met een laag risico op bloedingscomplicaties.

Bloedingscomplicaties van coumarine antistolling

De belangrijkste complicatie van de antistollingsbehandeling is het optreden van bloedingen, die licht, ernstig of zelfs fataal kunnen zijn. De kans op een ernstige bloeding bij orale antistolling bedraagt 1 á 2% per jaar voor patiënten die goed ingesteld zijn binnen hun INR streefwaarden. De duur van de antistollingsbehandeling en de intensiteit zijn bepalend voor het risico op bloedingen. Er is een duidelijke toename van het risico met stijgende leeftijd vanaf 60 jaar en met stijgende INR waarden. Het risico op bloedingscomplicaties is ook duidelijk hoger wanneer orale antistolling wordt gecombineerd met het gebruik van aspirine, of bij patiënten met bijkomende aandoeningen, en in het bijzonder hart-, lever-, nier- of cerebrovasculair lijden.

Veel onderzoek met als doel het aantal bloedingscomplicaties te verminderen zonder verlies van effectiviteit van de behandeling, was erop gericht zowel de optimale duur als de optimale intensiteit van een orale antistollingsbehandeling vast te stellen, en ook het monitoren van de behandeling te verbeteren om zowel onder-antistolling als overantistolling te vermijden.

Samenvatting van dit proefschrift

De onderzoeken die in dit proefschrift worden beschreven, werden uitgevoerd om manieren te vinden waarmee een orale antistollingsbehandeling meer efficiënt, veiliger, en minder belastend voor de patiënt kan worden gemaakt.

Keuze van coumarine

Een van de manieren om de kwaliteit van orale antistolling te verbeteren, is te kijken naar de medicijnen die hiervoor gebruikt worden. De coumarines die al een aantal decennia gebruikt worden, verschillen voornamelijk in hun halfwaardetijd. Acenocoumarol (Sintrom®) heeft een halfwaardetijd van 11 uur, warfarine (Dicoumadin®, Marevan®) van ongeveer 40 uur, en fenprocoumon (Marcoumar®) van 140 uur. In het verleden zijn vergelijkende studies op het gebied van kwaliteit van antistolling vooral gedaan tussen het kortwerkende acenocoumarol (Sintrom®) en het medium-langwerkende warfarine (Coumadin®, Marevan®), waarbij het langer werkende coumarine als beste naar voren kwam. Dit heeft ons ertoe gebracht om een vergelijking te maken tussen het kortstwerkende coumarine, acenocoumarol ($t_{1/2}$ = 11 uur) en het langst-werkende coumarine, fenprocoumon ($t_{1/2}$ = 140 uur).

In hoofdstuk 2 van dit proefschrift beschrijven we een retrospectief onderzoek waarbij 288 patiënten behandeld met acenocoumarol werden vergeleken met 288 patiënten behandeld met fenprocoumon. Deze patiënten werden speciaal geselecteerd uit de bestanden van de trombosedienst, zodat er paren gevormd werden die vergelijkbaar waren wat betreft de indicatie voor orale antistolling, leeftijd, geslacht, datum van start van de behandeling en de duur van de behandeling, maar verschilden in het gebruikte coumarine. Deze 456 patiënten met in totaal 7245 INR controles leverden een totale observatietijd van 230 patiëntjaren. De kwaliteit van de orale antistolling, berekend over de hele behandelperiode, was hoger in de patiënten met fenprocoumon; hierbij werd

gekeken naar het aantal INR controles binnen de streefwaarden (fenprocoumon: 42.7%, acenocoumarol: 36.5%, verschil: 6.1%, CI_{95} van het verschil: 3.0 - 9.3%). Fenprocoumon was eveneens superieur wanneer werd gekeken naar de tijd die de patiënten doorbrachten in het INR streefgebied (fenprocoumon: 46.6%, acenocoumarol: 41.6%, verschil: 5.0%, CI_{95} van het verschil: 1.3 - 8.6%). Na de initiële 6 weken van de behandeling waarna men zou verwachten dat de behandeling stabiel was ingesteld, werden de verschillen groter (verschil: 6.1%, CI_{95} : 1.8 - 10.4%). Om uit te sluiten dat dit resultaat het gevolg was van een grotere ervaring met fenprocoumon in de Trombosedienst Leiden werd de studie herhaald op een kleinere groep patiënten (2 groepen van 51 patiënten) van de Trombosedienst Roosendaal waar acenocoumarol het meest gebruikte anticoagulans was. Deze analyse bevestigde echter de resultaten ten voordele van fenprocoumon, zoals werd gevonden in de grotere studie.

In hoofdstuk 3 beschrijven we een andere vergelijkende studie over de kwaliteit van orale antistolling met acenocoumarol en fenprocoumon. In deze studie werd een andere analysemethode gebruikt om meer dan 22.000 patiënten in 6 Nederlandse trombosediensten te analyseren. De INR controles van de patiënten met fenprocoumon waren binnen de therapeutische streefwaarden voor ongeveer 50% van de tijd vergeleken met 43% voor acenocoumarol (OR= 1.32, CI_{95} = 1.24-1.41). Bovendien werd gevonden dat patiënten met fenprocoumon 15% minder bezoeken aan de trombosediensten moesten brengen en meer stabiele INR waarden vertoonden. Deze resultaten waren gelijk in alle 6 trombosediensten.

Uit onze eigen vergelijkende studies tussen acenocoumarol en fenprocoumon en

de studies die acenocoumarol en warfarine hebben vergeleken, kan geconcludeerd worden dat het gebruik van langer-werkende coumarines resulteert in een hoger percentage van de tijd binnen de INR streefwaarden. Zeer interessant zou een vergelijking zijn tussen de twee langer-werkende coumarines onderling, warfarine and fenprocoumon.

Patiënt zelfmanagement

Zoals bij diabetes mellitus is de methode van patiënt zelfmanagement nu ook in gebruik genomen bij de orale antistollingsbehandeling. Nadat de technologie beschikbaar werd waardoor patiënten zelf hun INR thuis konden bepalen aan de hand van een vingerprik, werd in verschillende landen volledig patiënt zelfmanagement uitgetoetst als een alternatief voor de bestaande wijze waarop de antistollingspatiënten werden geregeld.

Het systeem van patiënt zelfmanagement werd het eerst ingevoerd in landen zonder een gestructureerd systeem van antistollingsklinieken, en daardoor een lage kwaliteit van antistollingsbehandeling, en dit resulteerde in een duidelijke verbetering van de kwaliteit. Hoofdstuk 4 van dit proefschrift beschrijft het grote gerandomiseerde onderzoek dat wij in twee trombosediensten (Leiden-Lichtenvoorde) uitvoerden om de effecten van zelftesten door de patiënt, volledig patiënt zelfmanagement en het trainen van de patiënten te bestuderen ten opzichte van de kwaliteit verzekerd door het bestaande systeem van regionale trombosediensten in Nederland. Vier patiëntengroepen werden geanalyseerd; hiervan was één groep patiënten zich niet bewust van deelname aan het onderzoek studie en deze

groep weerspiegelde het bestaande systeem (deze patiënten werden behandeld volgens de gebruikelijke behandelingswijze van de trombosedienst). De drie andere groepen werden volledig opgeleid voor patiënt zelfmanagement maar werden vervolgens gerandomiseerd voor zelfmanagement, voor zelftesten van de INR met doseren door de trombosediensten of voor het terugkeren naar het bestaande systeem. De reden voor de eerder genoemde routinematig behandelde controlegroep naast deze laatste groep, is dat de selectie voor de training en de opleiding tot grotere bewustwording zouden kunnen leiden, met ook betere behandelingseffecten bij de reguliere behandeling. Hoewel in Nederland het systeem van regionale trombosediensten een hoge kwaliteit van de orale antistollingsbehandeling garandeert, deden de patiënten die de behandeling zelf regelden het niet slechter dan de patiënten van wie de INR door de trombosediensten werd geregeld. Dit onderzoek, samen met een in het Academisch Medisch Centrum uitgevoerd onderzoek, is van doorslaggevend belang geweest voor de invoering van het systeem van patiënt zelfmanagement van orale antistolling in Nederland. Het onderzoek heeft ook de basis gelegd voor het praktische systeem voor selectie, training en management van de patiënten dat in gebruik is gekomen nadat het systeem van patiënt zelfmanagement algemeen, en vergoed door de ziektekostenverzekering, werd ingevoerd.

Hoofdstuk 5 van dit proefschrift beschrijft een onderzoek naar het effect van patiënt zelfmanagement op de levenskwaliteit van patiënten onder orale antistolling. Dit onderzoek werd uitgevoerd binnen het gerandomiseerde onderzoek dat werd beschreven in hoofdstuk 4. Onze resultaten geven aan dat patiënt zelfmanagement van orale antistolling ook een verbetering geeft van de levens-

kwaliteit in vergelijking met het bestaande systeem van regionale trombosediensten. Dit kan worden gezien aan het verhoogde gevoel van tevredenheid met de behandeling en een vermindering van de perceptie van de nadelen, stress, of inbreuk op het sociale leven die de behandeling met zich meebrengt. Overigens geven de resultaten ook aan dat de algemene tevredenheid met de behandeling door de trombosediensten zoals gemeld door patiënten in Nederland duidelijk hoger ligt dan deze eerder gerapporteerd over patiënten in Duitsland.

Paracetamol

Orale antistolling door coumarines wordt sterk beïnvloed door het innemen van andere medicijnen. Pijnstillers zijn hierbij belangrijk omdat acetylsalicylzuur en niet-steroidale anti-inflammatoire medicatie (NSAID) de bloedingsneiging versterken door te interfereren met de plaatjesaggregatie. Paracetamol wordt routinematig geadviseerd door de trombosediensten als een veilige pijnstiller en koortswerend middel. Er ontstond onrust in antistollingskringen toen publicaties verschenen dat gebruik van paracetamol zou leiden tot een stijging van de INR. Deze resultaten kwamen uit een retrospectieve analyse van patiënten die pijnstilling behoefden, zodat er discussie ontstond over de oorzaak van de verhoogde INR: de pijnstiller, of de indicatie voor de pijnstilling.

Hoofdstuk 6 beschrijft een dubbelblind gerandomiseerd onderzoek waarin 31 patiënten op coumarine antistolling, in dit geval fenprocoumon (Marcoumar®) werden gerandomiseerd voor placebo, voor 1500mg paracetamol per dag, of voor 3000mg paracetamol per dag gedurende 14 dagen gedurende een stabiele fase van de INR. De INR werd gecon-

troleerd op dag 1, 8, 15, 22 en 29. Het onderzoek werd opgezet om te kijken naar het eigen effect van paracetamol op de INR, zonder dat hierbij een verstoring was door een onderliggende reden (bv. koorts, verkoudheid) waarvoor de paracetamol werd genomen. Er was een algemene stijging van de INR van 0.46 op dag 8 in beide paracetamol groepen onafhankelijk van de dosis. Op dag 15 was er geen verschil tussen placebo en paracetamol bij de dosis van 1500mg per dag, en dit bleef het geval in de twee weken na de inname van deze medicatie. Er was een kleine verdere stijging van de INR in de groep met 3000mg paracetamol per dag op dag 15 (+0.22) en in de twee weken na de inname van de medicatie. Deze bevindingen, met hooguit zeer geringe effecten van paracetamol op de INR, deden ons concluderen dat aanhoudend innemen van paracetamol (acetaminophen) door patiënten onder orale antistollingstherapie op zichzelf geen klinisch belangrijke INR stijgingen geeft, en dat eerder gerapporteerde stijgingen vooral het gevolg waren van ziekte toestanden die de inname van paracetamol noodzaakten. In dit opzicht moet er een verschil gemaakt worden tussen de patiënten die paracetamol innemen voor klachten waarbij geen INR veranderingen zullen worden verwacht, zoals hoofdpijn, en patiënten die het innemen als koortswerend middel waarbij door een onderliggende infectie waarschijnlijk wel INR stijgingen zullen worden gezien. Hoewel de paracetamol niet de reden zal zijn van de INR stijging, is er wel reden deze laatste patiënten nauwgezet te observeren.

Kwaliteit van de behandeling en het risico op recidief

De INR streefwaarden weerspiegelen een evenwicht tussen aan de ene kant een aanvaardbaar risico op trombose en aan de andere kant een aanvaardbaar risico op bloedingscomplicaties. Zelfs binnen de INR streefwaarden is er een verhoogde kans op ernstige bloedingscomplicaties. De INR streefwaarden zijn vastgesteld op basis van een groot aantal onderzoeken, waarbij de analyse doorgaans gebaseerd werd op de vooropgestelde INR streefwaarden, en niet op de daadwerkelijk behaalde INR waarden. Het was onze bedoeling om te bestuderen welke minimale INR waarden daadwerkelijk dienen te worden aangehouden om recidief trombose te vermijden.

Hoofdstuk 7 beschrijft onze analyse van de kwaliteit van de orale antistollingsbehandeling in de Leiden Thrombophilia Study (LETS), een patiënt-controle onderzoek naar risicofactoren voor veneuze trombose. Wij onderzochten 266 patiënten met een totale observatieduur van 2495 patiëntjaren. Gedurende de follow-up werden 58 recidieven gezien (cumulatieve recidief percentage van 21.8% over 9 jaar). De gemiddelde INR gedurende de initiële therapie bedroeg 2.90, waarbij 90% van de tijd was doorgebracht boven een INR van 2.0, en zelfs bijna 40% boven een INR van 3.0. Door deze hoge kwaliteit van de orale antistolling waren we niet in staat om een cruciale ondergrens aan de INR waarden om trombose recidieven te vermijden, vast te stellen. Patiënten die door de artsen beschouwd werden als meer risicovol voor een recidief trombose, waarschijnlijk wanneer er geen uitlokkende factoren voor

de trombose konden worden vastgesteld, of wanneer trombofiliefactoren gevonden waren, werden gemiddeld langer behandeld met een wat hogere gemiddelde INR.

Conclusie

De onderzoeken die zijn beschreven in dit proefschrift werden opgezet om te bestuderen hoe de kwaliteit van orale antistollingsbehandeling verder kan worden verbeterd.

Moeten we ons beperken tot het gebruik van slechts eenzelfde coumarine indien deze medicatie resulteert in het hoogste percentage van tijd binnen de INR streefwaarden? Uit onze en andere onderzoeken is het duidelijk geworden dat de langer-werkende coumarines beter zijn in dit opzicht, maar zij waren onvoldoende groot om conclusies te trekken of dit ook daadwerkelijk leidde tot minder trombose recidieven en minder bloedingsproblemen. Grotere onderzoeken dienen deze aspecten in de toekomst verder te bestuderen.

Patiënt zelfmanagement van orale antistolling lijkt een goede manier om de kwaliteit van de behandeling te verbeteren, zeker in landen waar er geen gestructureerd systeem van regionale antistollingsklinieken of trombosediensten bestaat. De verbetering in kwaliteit in vergelijking met de hoge standaard van kwaliteit geleverd door de trombosediensten in Nederland is klein, maar het is duidelijk geworden dat er ook een aanzienlijke verbetering is van de levenskwaliteit door het systeem van patiënt zelfmanagement. Beide onderzoeken betreffende patiënt zelfmanagement vervat in dit proefschrift zijn cruciaal geweest in het opzetten van de wijze van behandeling in Nederland.

De bezorgdheid over het routinematig adviseren van paracetamol als een veilige

pijnstillend en koortswerend middel bij patiënten met orale antistolling, is verminderd door het gerandomiseerde onderzoek waarbij patiënten verschillende doseringen van paracetamol of placebo ontvingen. Uit dit onderzoek bleek dat vooral aandacht moet worden gegeven aan de effecten op de INR van de onderliggende oorzaak voor het innemen van paracetamol, meer dan aan de inherente effecten van de medicatie zelf op de INR.

We zijn niet in staat gebleken een cruciale INR ondergrens om trombose recidieven te vermijden, te definiëren, door de hoge kwaliteit van de antistollingszorg in onze patiëntenpopulatie. Met goed management van de orale antistollingsbehandeling voor diep veneuze trombose aan de hand van de internationale richtlijnen, kan het optreden van recidieven niet verklaard worden door het falen van de behandeling, en zal dit zijn oorsprong vinden in onderliggende factoren en omstandigheden. Verdere ontwikkelingen zullen gericht zijn op het verbeteren van het management zelf, dus het verbeteren van de tijd die de patiënten doorbrengen binnen de INR streefwaarden, eerder dan aan de streefwaarden zelf. De daadwerkelijk bereikte INR boven de 2.0 houden voor de hele behandelingsperiode zal maximaal beschermen tegen mogelijke recidief trombose. Indien dit doel kan worden behaald, zullen verdere verfijningen van het management er toe leiden om het aantal bloedingscomplicaties door orale antistolling te reduceren.