

# Opvolging van een anticoagulatietherapie

**Duiding:** P. Chevalier, Centre Académique de Médecine Générale, Université Catholique de Louvain

**Referentie:** Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. Optimal warfarin management for the prevention of thromboembolic events in patients with atrial fibrillation: a systematic review of the clinical evidence. November 2011, Volume 1, Issue 2a.

## Klinische vraag

Welke zijn de voor- en nadelen van het opvolgen van een anticoagulatietherapie door gespecialiseerde anticoagulatiediensten versus de gebruikelijke zorg bij volwassenen die gedurende lange tijd warfarine krijgen? Is er één vorm van gespecialiseerde anticoagulatiedienst superieur aan een andere?

## Achtergrond

Bij veel patiënten is een anticoagulerende behandeling gedurende lange periodes noodzakelijk. De maatschappelijke kostprijs van de behandeling en de opvolging is hoog. Onder meer uit Canadees onderzoek is gebleken dat patiënten met het hoogste risico van een (nieuwe) trombo-embolische gebeurtenis, vaak geen anticoagulerende behandeling kregen<sup>1</sup>. Dat gebeurt dikwijls omwille van een ongegronde vrees voor bloedingen (zonder contra-indicaties). In deze systematische review evalueren de auteurs het nut van beschikbare, gespecialiseerde anticoagulatiediensten. Deze evaluatie kan belangrijk zijn om voorschrijvers te overtuigen van het potentiële voordeel van deze diensten in termen van morbi-mortaliteit.

## Samenvatting van de studie

### Methodologie

Systematische review, geen meta-analyse mogelijk

### Geraadpleegde bronnen

- MEDLINE (1946 tot 2011), Embase (1980 tot 2011), Cochrane Library (2011, Issue 5)
- opzoeken van Health Technology Assessments (HTA), systematische reviews, meta-analyses, RCT's en niet-gerandomiseerde studies (januari 2006 tot mei 2011)
- raadpleging van de grijze literatuur (niet commercieel gepubliceerde literatuur) via [www.cadth.ca/resources/grey-matters](http://www.cadth.ca/resources/grey-matters), referentielijsten van de behouden publicaties, betrokken experts en firma's.

### Geselecteerde studies

- inclusie van 27 publicaties: 1 HTA, 8 systematische reviews of meta-analyses (11 tot 67 geïncludeerde studies), 6 RCT's en 12 niet-gerandomiseerde studies (40 tot 13 052 patiënten).

### Bestudeerde populatie

- volwassenen onder langdurige warfarinebehandeling (focus op patiënten met voorkamerfibrillatie, maar ook gemengde populaties van patiënten met veneuze trombo-embolie, longembolus of diepe veneuze trombose)
- interventie: gespecialiseerde dienst voor het opvolgen van de anticoagulatiebehandeling (verschillende mogelijkheden: anticoagulatiedienst verbonden aan een ziekenhuis, anticoagulatiedienst in de eerste lijn, point-of-care testing en dosis-aanpassing door apotheker buiten het ziekenhuis, zelfcontrole en zelfbehandeling door de patiënt op basis van point-of-care test); vergelijking van de interventies onderling en vergelijking met gebruikelijke zorg (opvolging en aanpassing door de behandelende arts)
- exclusie: studies met focus op patiënten met mechanische hartklep of met kinderen, narratieve reviews of editoria's, studies die reeds in een geïncludeerde HTA, systematische review of meta-analyse zijn opgenomen, systematische reviews waarvan alle geïncludeerde studies in een recentere systematische review of meta-analyse zijn opgenomen.

### Uitkomstmeting

- uitkomstmaten: TTR (Time in Therapeutic Range) (percentage correcte INR-waarden binnen het therapeutisch interval: 2,0 - 3,0), TIA, CVA, ischemisch CVA, hemorragisch CVA, syste-

mische embolie, hemorragie, mineure bloeding, majeure bloeding, fatale bloeding, intracraniale bloeding, gastro-intestinale bloeding, kwaliteit van leven, overlijden.

### Resultaten

- gespecialiseerde anticoagulatiedienst versus gebruikelijke ambulante zorg (zes systematische reviews en vijf studies): betere TTR, geen significant verschil voor hemorragische gebeurtenissen, trombo-embolie of overlijden (behalve in de niet-gerandomiseerde studies)
- zelfcontrole en zelfbehandeling door de patiënt versus andere gespecialiseerde anticoagulatiedienst of versus de gebruikelijke zorg: lagere mortaliteit en minder trombo-embolische gebeurtenissen, geen significant verschil voor incidentie van hemorragieën in de reviews, geen verschil met TTR in de groep met gespecialiseerde anticoagulatiedienst en betere TTR dan in de groep met gebruikelijke zorg (1 HTA), geen overeenkomstige resultaten in de andere studies, verbetering van de kwaliteit van leven in 15 van de 25 studies die opgenomen zijn in de reviews (+ 2 andere studies)
- andere vergelijkingen: dosering via elektronisch programma versus manuele dosering door een deskundige leidt tot een betere TTR (3 studies), maar zonder significant verschil voor trombo-embolieën, bloedingen en aantal overlijdens.

### Besluit van de auteurs

De auteurs besluiten dat gespecialiseerde anticoagulatiediensten de tijd van de INR binnen de streefwaarde (2,0-3,0) verbeteren in vergelijking met gebruikelijke zorg. Naargelang de studie-opzet gaat deze verbetering echter niet gepaard met een vermindering van hemorragieën, trombo-embolieën of nood aan bijkomende medische zorgen. Zelfcontrole en zelfbehandeling hebben een variabel effect op de TTR en op de incidentie van klinische gebeurtenissen. Over het algemeen vermindert door deze interventie de incidentie van trombo-embolieën en verbetert de kwaliteit van leven zonder weerslag op de incidentie van hemorragieën. Elektronisch gestuurde dosering gaat gepaard met een betere TTR in vergelijking met manuele dosering door een medisch deskundig team, maar niet met een vermindering van de ongewenste effecten.

**Financiering van de studie:** Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH)

**Belangenconflicten van de auteurs:** de auteurs verklaren geen belangenconflicten te hebben.

### Methodologische beschouwingen

De auteurs zochten uitgebreid in de literatuur (meerdere bronnen) en selecteerden de studies op basis van duidelijke, vooraf vastgelegde criteria (aard van de populatie, interventie, comparator, uitkomstmaten, studie-opzet). Eén auteur extraheerde de gegevens en een tweede verifieerde ter bevestiging. De auteurs evalueerden de kwaliteit van de verschillende publicaties aan de hand van gevalideerde en voor het soort studie geschikte vragenlijsten. Op basis hiervan stelden ze vast dat de meeste geïncludeerde studies talrijke methodologische beperkingen hadden: randomisatiemethode niet beschreven, geen **concealment of allocation** beschreven, studie-uitval soms niet vermeld, geen enkele studie met een **intention to treat analyse**, mogelijke **verstorende factoren**, power zelden berekend of de nodige power niet bereikt. Omwille van een te grote heterogeniteit tussen de verschillende studies, konden de auteurs geen meta-analyse uitvoeren. Daarom plaatsten ze de resultaten van verschillende reviews en van studies die niet opgenomen waren in een review, gewoon naast elkaar. Gepoolde resultaten ontbreken. Dat hypothekeert de waarde van dit artikel.

### Interpretatie van de resultaten

Niettegenstaande er geen meta-analyse mogelijk was, besluiten de auteurs dat een gespecialiseerde anticoagulatiedienst tot een betere TTR leidt dan de gebruikelijke zorg. Alle reviews en niet-gerandomiseerde studies die de TTR evalueerden, waren op dat vlak unaniem. Voor dezelfde vergelijking vermeldden de auteurs dat er geen significant verschil was voor majeure hemorragische gebeurtenissen, trombo-embolieën of overlijden, behalve in niet-gerandomiseerde studies. Vier van de zes reviews en vier van de vijf niet-gerandomiseerde studies vermeldden geen enkel resultaat voor deze criteria en slechts één studie gaf een gunstig resultaat voor de drie bovengenoemde criteria. Behalve voor de TTR waren de resultaten weinig solide om besluiten te kunnen formuleren. Voor de evaluatie van zelfcontrole en zelfbehandeling gebruikten de auteurs de resultaten van zes systematische reviews, twee RCT's en drie niet-gerandomiseerde studies die deze interventie vergeleken met opvolging in een anticoagulatiedienst, en van twee niet-gerandomiseerde studies die deze interventie vergeleken met de gebruikelijke zorg. De resultaten voor de TTR kwamen niet overeen, zelfs niet tussen de reviews. Klinische gebeurtenissen waren in de meeste publicaties niet vermeld. Het is dus moeilijk om besluiten te formuleren. De gewogen gemiddelde TTR bedroeg 59,9% voor gespecialiseerde anticoagulatiediensten versus 56,3% voor gebruikelijke zorg. Ter vergelijking: een studie met 395 patiënten (gemiddelde leeftijd 74 jaar,  $\pm 9,6$ ) in de Belgische huisartspraktijk stelde een TTR vast van 53% (en van 69% bij INR-marges van 1,5 tot 3,25)<sup>2</sup>.

### Resultaten in perspectief

Het hemorragische risico, maar ook het risico van trombo-embolie hangen zeer sterk samen met de monitoring en het strikte behoud van de INR binnen de streefwaarden<sup>3,4</sup>, wat ook reeds aan bod kwam in Minerva<sup>5</sup>. In 2011 verscheen een studie die niet in het hier besproken onderzoek opgenomen is<sup>6</sup>. Men volgde in 67 verschillende Zweedse centra 19391 patiënten op die warfarine kregen voor voorkamerfibrillatie (64%), veneuze trombo-embolie (19%) of hartkleplijden (13%). De TTR bij alle patiënten bedroeg 76,2%. Dit resultaat uit de praktijk was dus beter dan de resultaten die we zien in verschillende studies. Per jaar behandeling bedroeg de frequentie van hemorragieën 2,6% zowel bij alle patiënten als specifiek bij de patiënten met voorkamerfibrillatie, terwijl de frequentie van veneuze of arteriële trombo-embolie 1,7% bedroeg (1,4% bij voorkamerfibrillatie). In een andere

studie (2011) volgde men gedurende gemiddeld 350 dagen 250 Canadese patiënten op met een INR binnen de streefwaarde en zonder wijziging van de dosis in de voorbije zes maanden<sup>7</sup>. Deze studie toonde aan dat een INR-controle om de 12 weken even veilig is als een controle om de 4 weken (geen verschil voor majeure hemorragieën of voor trombo-embolische gebeurtenissen) en niet inferieur is voor het behoud van de streefwaarde: TTR van 74,1% (SD 18,8%) bij controle om de 4 weken en TTR van 71,6% (SD 20,0%) bij controle om de 12 weken. Andere studies moeten deze resultaten nog bevestigen.

In 2012 verscheen in de Lancet een meta-analyse over het effect van zelfmonitoring bij anticoagulatie<sup>8</sup>. De auteurs vergeleken zelfcontrole of zelfbehandeling (aanpassing van de dosis) met een controlegroep (behandelende arts, anticoagulatiedienst). Ze konden de individuele patiëntgegevens bekomen van 11 RCT's die voldeden aan de inclusiecriteria (6417 patiënten en 12800 patiëntjaren). Gezien het hier om zelfcontrole en zelfbehandeling gaat, zal deze onderzoekspopulatie wellicht selectiever zijn dan de algemene populatie onder anticoagulatie. Deze meta-analyse van overigens goede methodologische kwaliteit toonde aan dat zelfcontrole tot een gunstiger effect leidde dan de interventie van de controlegroepen: significante vermindering van het aantal trombo-embolische gebeurtenissen (HR 0,51; 95% BI van 0,31 tot 0,85), maar geen significant verschil voor majeure hemorragieën (HR 0,88; 95% BI van 0,74 tot 1,06) of voor overlijden (HR 0,82; 95% BI van 0,62 tot 1,09).

### Besluit Minerva

Dit systematisch literatuuroverzicht vat op een correcte manier de resultaten samen van reviews en recentere (al of niet gerandomiseerde) studies. Omwille van de tegenstrijdige resultaten, de afwezigheid van informatie over klinische gebeurtenissen en de klinische heterogeniteit tussen de studies, is er geen betrouwbaar besluit mogelijk. Het enige mogelijke besluit is dat de INR-streefwaarden bij volwassenen beter behouden blijven bij opvolging door een gespecialiseerde anticoagulatiedienst dan door de gebruikelijke zorg.

### Voor de praktijk

De Belgische aanbeveling over orale anticoagulatetherapie door de huisarts raadt aan om bij een onderhoudsbehandeling minstens om de vier weken de INR te controleren (GRADE 2C), en frequenter bij 75-plussers, zeker in het geval van co-morbiditeit en polyfarmacie<sup>9</sup>. De aanbeveling doet geen uitspraak over zelfcontrole door de patiënt, maar vermeldt wel dat richtlijnen hierover hoog op de verlanglijst van de Belgische patiëntenvereniging staan. In de aanbeveling stelt men in het geval van onderhoudsbehandeling een algoritme van dosisaanpassing voor in functie van de INR, met vermelding van de mogelijke voor- en nadelen en de beperkingen (het nut van een algoritme in vergelijking met gebruikelijke zorg is niet onderbouwd). De hier besproken systematische review met zijn belangrijke beperkingen stelt deze aanbevelingen niet in vraag. De recentste meta-analyse van goede methodologische kwaliteit en op basis van individuele patiëntgegevens<sup>9</sup> spoort aan om het nut en de haalbaarheid van zelfcontrole van de INR en van zelfbehandeling van de anticoagulatetherapie beter te onderzoeken in de Belgische context

Referenties: zie [www.minerva-ebm.be](http://www.minerva-ebm.be)