

# Het gebruik van antithrombotica in vijf huisartspraktijken

E. HAMMINK  
M. HART  
A.W. HOES  
A. PRINS

Hammink E, Hart M, Hoes AW, Prins A. Het gebruik van antithrombotica in vijf huisartspraktijken. *Huisarts Wet* 1994; 37(4): 149-52, 159.

**Samenvatting** Om meer inzicht te krijgen in het gebruik van anticoagulantia en trombocytenaggregatieremmers (antithrombotica) in de huisartspraktijk, werd een onderzoek verricht onder de ruim 27.000 inwoners van Krimpen aan den IJssel. De frequentie van het gebruik van antithrombotica, gemeten aan de hand van apotheekgegevens, was 2,8 procent (95%-betrouwbaarheidsinterval 2,6-3,0 procent) en nam sterk toe met de leeftijd: van 0,1 procent bij 20-29-jarigen tot 19 procent bij 90-plussers. Mannen gebruikten vaker antithrombotica dan vrouwen. Van de totale groep werd 77 procent behandeld met acetylsalicylzuur, de overigen met cumarinederivaten. De huisarts schreef bijna uitsluitend trombocytenaggregatieremmers voor. Nadat in 1991 een farmacotherapeutisch overleg over het voorschrijven van antithrombotica had plaatsgevonden, werden trombocytenaggregatieremmers significant vaker en in een lagere dosering voorgeschreven. Gezien de snelle veranderingen met betrekking tot de indicatiestelling en dosering van antithrombotica is het belangrijk dat de huisarts op de hoogte blijft van de ontwikkelingen. Hierbij zou een NHG-Standaard Antithrombotica wellicht een rol kunnen spelen.

Rotterdams Universitair Huisartsen Instituut, Erasmus Universiteit Rotterdam, Postbus 1738, 3000 DR Rotterdam.  
E. Hammink, co-assistent; M. Hart, co-assistent; Dr. A.W. Hoes, arts-epidemioloog, tevens Instituut Epidemiologie en Biostatistiek; Prof.dr. A. Prins, hoogleraar huisartsgeneeskunde. Correspondentie: Prof.dr. A. Prins.

## Inleiding

De laatste jaren is er nogal wat veranderd met betrekking tot het voorschrijven van anticoagulantia en trombocytenaggregatieremmers (antithrombotica). Zo hebben verschillende trials uitgewezen dat antithrombotica in een lagere dosering vaak net zo effectief zijn als in een hogere dosering, terwijl het aantal complicaties van de therapie aanzienlijk daalt.<sup>1,2</sup> Momenteel wordt onderzoek gedaan naar nieuwe indicaties voor antithrombotica, zoals atriumfibrillatie en myocardinfarct.<sup>3-5</sup> Hierbij lijkt behandeling tot gunstige resultaten te leiden. Ook de mogelijkheid van primaire preventie van ischemische hartziekten door het gebruik van acetylsalicylzuur wordt onderzocht.<sup>6</sup>

Trombocytenaggregatieremmers veroorzaken in het algemeen minder complicaties, hebben minder contra-indicaties en zijn minder belastend voor de patiënt dan cumarinederivaten.<sup>7</sup> De effectiviteit van trombocytenaggregatieremmers is aange�oond voor enkele indicaties, waaronder transient ischaemic attack (TIA).<sup>1,8</sup>

De keuze tussen wel of niet behandelen is niet eenvoudig, en dat geldt ook voor de keuze tussen trombocytenaggregatieremmers en cumarinederivaten, en voor het bepalen van de juiste dosering. Er is wel veel onderzoek verricht naar het effect van antithrombotica op de cardiovasculaire morbiditeit en mortaliteit, maar daarbij werden uiteenlopende medicamenten en doseringen en verschillende eindpunten bestudeerd, zodat de uitkomsten moeilijk vergelijkbaar zijn.<sup>9</sup> Bij de indicatiestelling moet de voorschrijvende arts nauwkeurig de voordelen (vermindering van morbiditeit en mortaliteit) afwegen tegen de nadelen (verhoogde bloedingsneiging met complicaties, zoals een bloedig cerebro-vasculair accident (CVA) en gastro-intestinale bloedingen). Ook patiëntfactoren, zoals leeftijd, comorbiditeit en therapietrouw, spelen een belangrijke rol bij de keuze van het middel.<sup>10</sup>

Gezien de uitbreiding van de indicatiestelling van antithrombotica en de belangrijke taak van de eerste lijn bij de preventie van

hart- en vaatziekten, zal de huisarts in toenemende mate worden betrokken bij het initiëren en bewaken van de antithrombotische therapie. Tegen die achtergrond werd in 1991 in het gezondheidscentrum in Krimpen aan den IJssel overlegd tussen huisartsen en apothekers over aanpassing van het voorschrijfbeleid bij antithrombotica.

Wij verrichtten een onderzoek in de vijf huisartspraktijken van dit gezondheidscentrum met de volgende vraagstelling:

- Hoe vaak worden antithrombotica gebruikt in de huisartspraktijk?
- Voor welke indicaties worden deze middelen voorgeschreven?
- Wie is de initiële voorschrijver?
- Is er verschil in keuze en dosering van het medicament vóór en na het farmacotherapeutisch overleg van 1991?

## Methoden

Het onderzoek vond plaats in de vijf huisartspraktijken in Krimpen aan den IJssel, met respectievelijk 7200, 5400, 4100, 6400 en 4600 patiënten. Drie praktijken beschikten ten tijde van het onderzoek over een elektronisch huisartsinformatiesysteem. Alle praktijken werken samen met twee apotheken, die beide geautomatiseerd zijn.

Antithrombotische therapie werd door ons gedefinieerd als het dagelijks gebruik van cumarinederivaten (Sintrom, Marcoumar) of acetylsalicylzuunderivaten (Aspirine, Ascal) voor een periode van meer dan 14 dagen. De volgende categorieën werden uitgesloten:

- patiënten die acetylsalicylzuur uitsluitend als antiphlogisticum, antipyreticum en/of analgeticum gebruikten;
- middelen met enige trombocytenaggregatieremmende werking (zoals andere NSAID's) die echter zelden of nooit als trombocytenaggregatieremmers werden voorgeschreven;
- middelen als dipyridamol (Persantin), die een zeer beperkte indicatie hebben, en alleen voorgeschreven worden in combinatie met anticoagulantia; in onze populatie gebruikten slechts 11 personen Persantin.

Aan de hand van de apotheekgegevens werd nagegaan welke patiënten in de periode van 1 oktober 1992 t/m 31 december 1992 antithrombotica hadden gebruikt. Vervolgens werden via het huisartsinformatiesysteem of via groene kaart en specialistenbrieven de volgende gegevens verzameld:

- oorspronkelijke en huidige indicatie(s);
- startmedicatie en -dosering, en huidige medicatie en dosering;
- initiële voorschrijver.

Elk dossier en elke specialistenbrief werd door een van de twee onderzoekers bestudeerd. Bij twijfel vond overleg plaats, en een enkele maal werd de hulp van de huisarts ingeroepen. Bij meer dan één huidige of start-indicatie werden alle indicaties genoteerd.

De frequentie van het gebruik van antithrombotica naar leeftijd en geslacht werd berekend aan de hand van gegevens uit het bevolkingsregister per 1 november 1992.

De verschillen tussen het voorschrijfbeleid vóór en na het farmacotherapeutisch overleg in 1991 werden getoetst met de chi-kwadraattoets. De gegevens werden verwerkt en geanalyseerd met SPSS/PC+.

## Resultaten

### Frequentie

In totaal 788 patiënten gebruikten antithrombotica, wat overeenkomt met 2,8 procent van de populatie (95%-betrouwbaarheidsinterval 2,6-3,0 procent). De frequentie van het gebruik van antithrombotica bleek sterk toe te nemen met de leeftijd, en het middel werd vaker voorgeschreven aan mannen (*tabel 1*). De gemiddelde leeftijd van de gebruikers was 68 jaar.

Van de totale groep gebruikte 24 procent cumarinederivaten en 77 procent trombocytenaggregatieremmers. Acht patiënten gebruikten zowel een cumarinederivaat als acetylsalicyzuur. De frequentie van het gebruik van acetylsalicyzuur

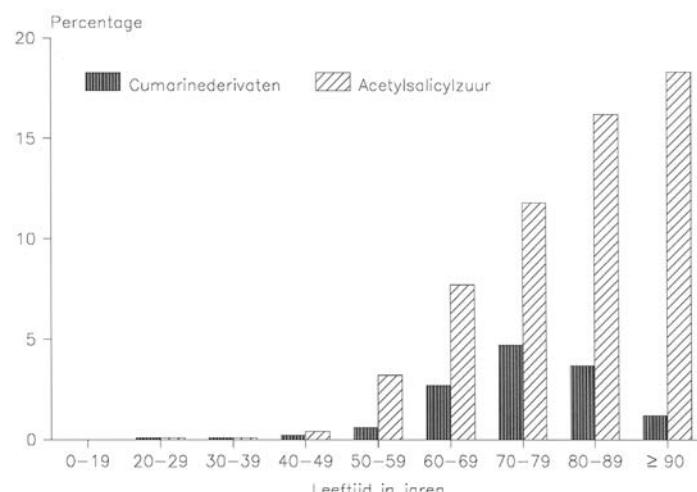
**Tabel 1 Gebruik van antithrombotica naar leeftijd en geslacht. Percentages**

Leeftijd in jaren		Totaal	Mannen	Vrouwen
0-19	(n= 7419)	0,0	0,0	0,0
20-29	(n= 3861)	0,1	0,1	0,1
30-39	(n= 3717)	0,2	0,1	0,3
40-49	(n= 4522)	0,7	0,8	0,5
50-59	(n= 3460)	3,8	5,6	2,0
60-69	(n= 2694)	10,3	13,7	6,9
70-79	(n= 1345)	15,6	20,3	12,1
80-89	(n= 562)	19,9	21,7	19,1
≥90	(n= 83)	19,3	10,0	22,2
≥40	(n=12666)	6,1	7,6	4,8
≥65	(n= 3132)	15,3	18,8	12,7
Totaal	(n=27663)	2,8	3,4	2,4

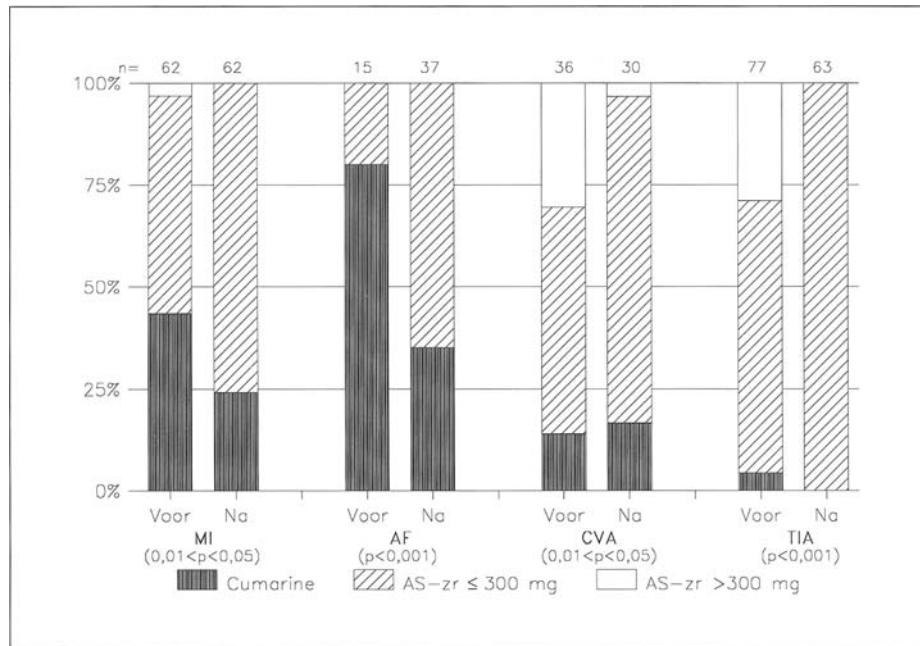
**Tabel 2 Huidige antithrombotische therapie naar geslacht. Percentages**

Therapie	Mannen n=467	Vrouwen n=329
Carbasalaatcalcium 38, acetylsalicyzuur 80 odd, carbasalaatcalcium 100 mg odd	35	49
Carbasalaatcalcium 100, acetylsalicyzuur 80 mg	38	27
Carbasalaatcalcium 200, acetylsalicyzuur 80 mg 2dd	1	1
Carbasalaatcalcium 300 mg	2	2
Carbasalaatcalcium 600 mg	0,2	0
Acenocoumarol, fenprocoumon	26	21

Zeven mannen en één vrouw gebruikten zowel acetylsalicyzuur als een cumarinederivaat.  
odd = om de dag één; 2dd = tweemaal daags één.



**Figuur 1 Het gebruik van cumarinederivaten en acetylsalicyzuur naar leeftijd**



**Figuur 2 Indicatie en startdosering antithrombotica vóór en na 1 januari 1991**

MI = myocardinfarct; AF = atriumfibrillatie; CVA = cerebrovasculair accident; TIA = transient ischaemic attack; AS-zr = acetylsalicyzuur.

neemt toe met de leeftijd, terwijl het gebruik van cumarinederivaten op hogere leeftijd lijkt af te nemen (*figuur 1*). Bij vrouwen werd vaker een lage dosis acetylsalicyzuur voorgeschreven (30-50 mg), bij mannen juist vaker een hogere dosis (80 mg) (*tabel 2*). Dit verschil verdween echter bij correctie voor de verschillen in indicatie; bij vrouwen was de indicatie vooral TIA, bij mannen myocardinfarct.

### Indicaties

Van de 788 patiënten waren er 69 die twee startindicaties hadden, en 163 met twee of meer huidige indicaties (140 met twee, 18 met drie en 5 met vier huidige indicaties).

De indicaties waarvoor antithrombotica voornamelijk werden voorgeschreven, waren bij de mannelijke patiënten myocardinfarct, TIA en angina pectoris; bij vrouwelijke patiënten ging het vooral om TIA, atriumfibrilleren en CVA (*tabel 3*).

### Initiële voorschrijver

De initiële voorschrijver was in 27 procent van de gevallen de huisarts, in de overige gevallen een specialist (cardioloog 50 procent, neuroloog 18 procent, chirurg 13 procent en oogarts 10 procent, overige 9 procent).

De huisarts schreef in 96 procent van de gevallen trombocytenaggregatieremmers voor, de specialist in 69 procent van de gevallen. De indicaties waarvoor de huisarts voorschreef, waren voornamelijk TIA (42 procent), angina pectoris (10 procent), atriumfibrilleren (10 procent) en perifere vaataandoeningen (9 procent). In acht gevallen schreef de huisarts carbasalaatcalcium 38 mg voor op grond van vage klachten, zoals 'flauwte', 'zwaar gevoel' in de benen en spierpijn. Dit waren alle eenmalige recepten voor 15 dagen door één huis-

**Tabel 3 Huidige indicaties voor antithrombotica naar geslacht. Percentages**

Indicatie	Totaal n=788	Mannen n=460	Vrouwen n=328
Myocardinfarct	18	24	9
Atriumfibrillatie	12	12	13
Angina pectoris	12	15	9
Coronary artery bypass grafting	7	11	2
Percutane transluminale coronair angioplastiek	3	5	1
Klepgebrek	3	3	3
Klepprothese	3	3	2
Overige hartziekten	4	5	4
CVA	11	10	12
TIA	19	16	23
Perifere vaataandoening	6	6	7
Arteriële ingrepen	4	5	2
Aneurysma	0,3	0,4	0
Diepe veneuze trombose, longembolie	4	2	6
Varicosis/flebitis	2	0,2	4
Andere thrombi/embolieën, stollingsstoornissen	1	1	1
Vaatafwijking oog	8	5	12
Orthopedische prothese	2	1	4
Primaire preventie	2	2	2
Niet nader te classificeren	3	1	6
Geen indicatie meer aanwezig	1	1	1

Overige hartziekten: aneurysma cordis, decompensatio cordis, cardiomyopathie, dilatatio cordis, pacemaker, thrombus cordis.

Arteriële ingrepen: non-coronaire bypassoperatie, percutane transluminale angioplastiek, vaatprothese.

Niet nader te classificeren: paralyse, maligniteit, duizeligheid, dementie.

TIA inclusief total global amnesia, amaurosis fugax en plotselinge tijdelijke doofheid.

arts, verstrekt vanuit de gedachte ‘baat het niet dan schaadt het niet’.

### Veranderingen na het farmacotherapeutisch overleg

Bij de vergelijking van de startindicatie voor en na 1 januari 1991 werden de 69 dubbele startindicaties beide in de vergelijking opgenomen. Bij 16 patiënten lukte het niet de startindicatie te achterhalen: 8 patiënten die vóór 1 januari 1991 en 8 patiënten die na die datum met antithrombotica waren begonnen. Deze 16 patiënten zijn niet opgenomen in de vergelijking.

Bij de belangrijkste indicaties bleek een significante verandering in het voorschrijven van antithrombotica te zijn opgetreden (*figuur 2*). Voor de indicaties myocardinfarct en atriumfibrillatie was vooral een verschuiving van cumarinederivaten naar acetylsalicyzuur te zien. Verder was er een verlaging van de dosis acetylsalicyzuur voor alle indicaties, met name bij CVA en TIA.

### Beschouwing

De gevonden aantalen gebruikers van antithrombotica zullen redelijk nauwkeurig zijn, gezien de goede registratie van het medicijngebruik in de twee apotheken. Het is evenwel mogelijk dat een klein aantal patiënten antitrombotische medicatie bij een apotheek buiten Krimpen aan den IJssel betreft.

De leeftijd/geslachtsverdeling van onze populatie komt goed overeen met de landelijke verdeling.<sup>11</sup> Of de gevonden aantalen gebruikers van antithrombotica overeenkomen met de frequentie van het gebruik van antithrombotica in Nederland, is moeilijk te zeggen, omdat – voor zover ons bekend – vergelijkbaar onderzoek ontbreekt.

Opvallend is de opgetreden verandering na het farmacotherapeutisch overleg. Het is echter onjuist deze veranderingen zonder meer toe te schrijven aan het farmacotherapeutisch overleg, aangezien er in ons onderzoek geen controlegroep, bestaande uit vergelijkbare praktijken waar dergelijk overleg niet had plaatsgevonden, was opgenomen. Derhalve kunnen ook andere

factoren, zoals het verschijnen van publicaties op dit gebied aan de waargenomen veranderingen in het voorschrijfbeleid hebben bijgedragen.

De communicatie tussen de voorschrijvende specialist en de huisarts liet soms te wensen over. Zo werd de duur van de therapie in de specialistenbrief vaak niet vermeld, terwijl deze vooral voor cumarinederivaten van belang is.

Het gelijktijdig gebruik van cumarinederivaten en acetylsalicyzuur (bij 8 patiënten) is geen gewoonte, maar wordt door sommige specialisten zinvol geacht.<sup>12 13</sup> Het voorschrijven van trombocytenaggregatiemmers voor een periode van 15 dagen of korter lijkt weinig effectief; wellicht dat in deze gevallen een placebo-effect werd beoogd.

Antithrombotica, met name salicylaten, worden veelvuldig voorgeschreven, vooral bij oudere patiënten. Gezien de snelle veranderingen in de indicatiestelling en dosering van antithrombotica, is het van belang dat de huisarts op de hoogte blijft van de ontwikkelingen. Daarbij zou een NHG-Standaard Antithrombotica wellicht een rol kunnen spelen.

### Literatuur

- 1 The Dutch TIA Trial Study Group. A comparison of two doses of aspirin (30 mg vs 283 mg a day) in patients after a transient ischemic attack or minor ischemic stroke. *N Engl J Med* 1991; 325: 1261-6.
- 2 Ezekowitz MD, Bridgers SL, James KE, et al. Warfarin in the prevention of stroke associated with nonrheumatic atrial fibrillation. *N Engl J Med* 1992; 327: 1406-12.
- 3 Lowe GDO. Antithrombotic treatment and atrial fibrillation. *Br Med J* 1992; 305: 1445-6.
- 4 ISIS 2 (Second International Study of Infarct Survival) Collaborative group. Randomised trial of intravenous streptokinase, oral aspirin, both or neither among 17187 cases of suspected acute myocardial infarction: ISIS 2. *Lancet* 1988; ii: 349-60.
- 5 Azar AJ. Therapeutic achievement with long-term oral anticoagulants in post-myocardial infarction patients [Dissertatie]. Rotterdam: Erasmus Universiteit Rotterdam, 1993.
- 6 Brügmann J, Van der Meer J, De Graeff PA, Lie KI. Toepassing van acetylsalicyzuur in de cardiologie. *Hartbulletin* 1990; 21: 238-43.
- 7 Petersen P, Godtfredsen J, Boysen G, et al. Placebo-controlled, randomised trial of warfarin and aspirin for prevention of thromboembolic complications in chronic atrial fibrillation: the Copenhagen AFA-SAK study. *Lancet* 1989; i; 175-9.
- 8 Easton JD. Antiplatelet therapy in the prevention of stroke. *Drugs* 1991; 42 (suppl 5): 39-50.
- 9 Van Zuilen EV. Anticoagulantia bij niet-reumatisch atriumfibrilleren. *Ned Tijdschr Geneesk* 1991; 135: 2204-8.

Vervolg op pag. 159.

### Abstract

**Hammink E, Hart M, Hoes AW, Prins A.** The use of antithrombotic therapy in five general practices. *Huisarts Wet* 1994; 37(4): 149-52, 159.

To assess the frequency of the use of antithrombotic therapy (i.e. anticoagulants and platelet aggregation inhibitors) in general practice, a study was performed among the more than 27,000 residents of Krimpen aan den IJssel. The frequency of use of antithrombotic therapy, as determined by pharmacy records, was 2.8 percent (95% confidence interval 2.6-3.0 percent). The use of antithrombotics clearly increased with advancing age: from 0.1 percent in those aged 20 to 29, to 19.3 percent in those aged 90 years or over. Men were more often on antithrombotic therapy than women. Of those prescribed antithrombotic agents, 77 per cent used acetylsalicylic acid and the others used coumarine derivatives. The general practitioner usually prescribed salicylates. After a farmacotherapeutic meeting dealing with the prescription of antithrombotics was held in 1991, platelet aggregation inhibitors were prescribed more often and in lower dosages than before. Antithrombotic therapy, notably acetylsalicylic acid, is commonly prescribed, especially in the elderly. Since the indication for and the dosages of antithrombotic therapy are rapidly changing, it is of importance that general practitioners are informed of recent developments. Perhaps, a NHG Standard Antithrombotic Therapy could fulfil this need.

**Key words** Anticoagulants; Antithrombotic therapy; Aspirin; Family practice.

**Correspondence** Prof.dr. A. Prins, Department of General Practice, Erasmus University Rotterdam, PO Box 1738, 3000 DR Rotterdam, The Netherlands.

- we try to achieve? J Fam Pract 1991; 33: 343-4.
- 46 Anoniem. Voedingsadvies bij diabetes mellitus. Utrecht, Centraal Begeleidingsorgaan voor de Intercollegiale Toetsing, 1993.
- 47 Drent ML, Van der Veen EA. Acarbose bij de behandeling van niet van insuline afhankelijke diabetes mellitus; een nieuw principe. Ned Tijdschr Geneeskd 1992; 136: 308-10.
- 48 Cromme PVM. Glucose tolerance in a typical Dutch community [Dissertatie]. Amsterdam: Vrije Universiteit, 1991.
- 49 Yudkin JS, Alberti KG, McLarty DG, Swai AB. Impaired glucose tolerance. Br Med J 1990; 301: 397-402.
- 50 Hurwitz B, Goodman C, Yudkin J. Prompting the clinical care of non-insulin dependent diabetic patients in an inner city: one model of community care. Br Med J 1993; 306: 624-30.
- 51 De Jong PTVM. Screening op diabetische retinopathie. Ned Tijdschr Geneeskd 1993; 137; 1701-5.
- 52 Anoniem. Consensus Diabetische Retinopathie. Utrecht, Centraal Begeleidingsorgaan voor de Intercollegiale Toetsing, 1991.
- 53 Stern MP, Patterson JK, Haffner SM, et al. Lack of awareness of hyperlipidemia in type II diabetes in a community survey. JAMA 1989; 262: 360-4.

## Het gebruik van antithrombotica in vijf huisartspraktijken

Vervolg literatuur pag. 152

- 10 Brigden ML. Oral anticoagulant therapy. Newer indications and an improved method of monitoring. Postgrad Med 1992; 91: 285-96.
- 11 Centraal Bureau voor de Statistiek. Statistisch Jaarboek 1993. Den Haag: Sdu, 1993.
- 12 Farmacotherapeutisch Kompas 1993. Amstelveen: Centrale Medisch Pharmaceutische Commissie van de Ziekenfondsraad, 1993.
- 13 Ridker PM, Hebert PR, Fuster V, Hennekens CH. Are both aspirin and heparin justified as adjuncts to thrombolytic therapy for acute myocardial infarction? Lancet 1993; 341: 1574-7.