



Patiëntrelevantie en Validatieprocedure

***Het patiëntenperspectief op de behandeling
met orale antistollingsmiddelen bij
atriumfibrilleren***

Patiëntrelevantie en Validatieprocedure

***Het patiëntenperspectief op de behandeling
met orale antistollingsmiddelen bij
atriumfibrilleren***



Patiëntrelevantie en Validatieprocedure

Het patiëntenperspectief op de behandeling met orale antistollingsmiddelen bij atriumfibrilleren



Het patiëntenperspectief op de behandeling met orale antistollingsmiddelen bij atriumfibrilleren.

Volgnummer: Rapport 2012-05

***J.R.B.J. Brouwers, J.M.L. Hendriks, H. van Laarhoven, C.M. van der Ree,
E. Visser, M.H.G.A. van Woerkom***

Datum: 23 mei 2012

ISBN: 9789491526008

©Europe-ExPro

Europe-ExPro identificeert vraagstukken waarbij de vaststelling van relevante verschillen tussen een bestaande behandeling en een nieuwe behandeling, specifieke inbreng en expertise van experts behoeft. Voor dit doel faciliteert Europe-ExPro expertprocedures. Een expert procedure omvat een specifiek medisch of farmaceutisch vraagstuk dat door een groep van experts op het betreffende gebied wordt beoordeeld. Met betrekking tot het vraagstuk beoogt de groep van experts een gevalideerd standpunt voort te brengen over de relevante verbeteringen (relevantie) van een nieuwe behandeling (medisch- en/of farmaceutisch) ten opzichte van een bestaande behandeling. Dit standpunt kan een klinisch perspectief hebben, een gezondheidseconomisch perspectief of een patiëntenperspectief. Op basis hiervan spreken we respectievelijk van een klinische relevantie-, economische relevantie- of patiëntrelevantie- en validatieprocedure.

Het standpunt van de expert groep wordt vastgelegd in een rapport voor extern gebruik.

In dit rapport wordt vanuit het patiëntenperspectief onderzocht of relevante verschillen bestaan tussen de nieuwe antistollingsmiddelen en de standaardtherapie met Vitamine K Antagonisten (VKAs/cumarines) bij de indicatie atriumfibrilleren.

Voor meer informatie over deze expertprocedure kunt u in Nederland contact opnemen met Christiaan Caanen (tel. +31 6 5437 2520).



EXPERT PROCEDURES ON CLINICAL, ECONOMIC, AND PATIENT RELEVANCE

Europe-Expro, division of MH PRONK Health Care Consultancy GmbH
Zeppelinstraße 73
D-81669 München, Duitsland
Tel.: +49 1717577031
E-mail: info@europe-expro.eu

Expertgroep



Kernleden expertgroep:

J(Koos).R.B.J. Brouwers, em. Hoogleraar, klinisch farmacoloog UMC Utrecht- Geriatrie- Ephor

Ele Visser, Directeur Patiëntenacademie, Den Haag

Expert leden:

Drs. Jeroen M.L. Hendriks, PhD student/Gezondheidswetenschapper/Verpleegkundig specialist, Cardiologie en CAPHRI Maastricht University Medical Center

Hans van Laarhoven, Beleidsadviseur, De Hart&Vaatgroep, Den Haag

Cor M. van der Ree, Huisarts, Dronten

Drs. Menno H.G.A. van Woerkom, Adviseur, Instituut voor Verantwoord Medicijngebruik (IVM), Utrecht

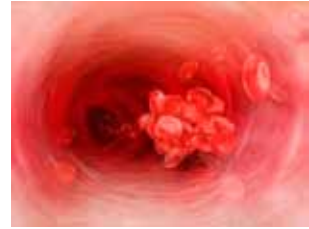
Adviseurs:

Drs. H.I. (Hilda) Paans-Wubbolts, Beleidsadviseur, Zorgverzekeraars Nederland (ZN), Zeist

Dr. A.M. (Marco) W. Alings, Cardioloog, Amphia Ziekenhuis, Breda

Samenvatting

De kennis van de zorgverlener en van de patiënt zelf tellen onvoldoende mee wanneer beslist moet worden of een nieuwe behandeling in het verzekerde basispakket zou moeten worden opgenomen.



Essentiële aspecten voor het welslagen van een behandeling zoals gebruiksgemak, grotere toepasbaarheid, zelfmanagement, en welbevinden worden wel belicht, maar niet meegewogen. Evenmin spelen praktijkervaringen van patiënten en zorgverleners een rol in het beoordelingsproces.

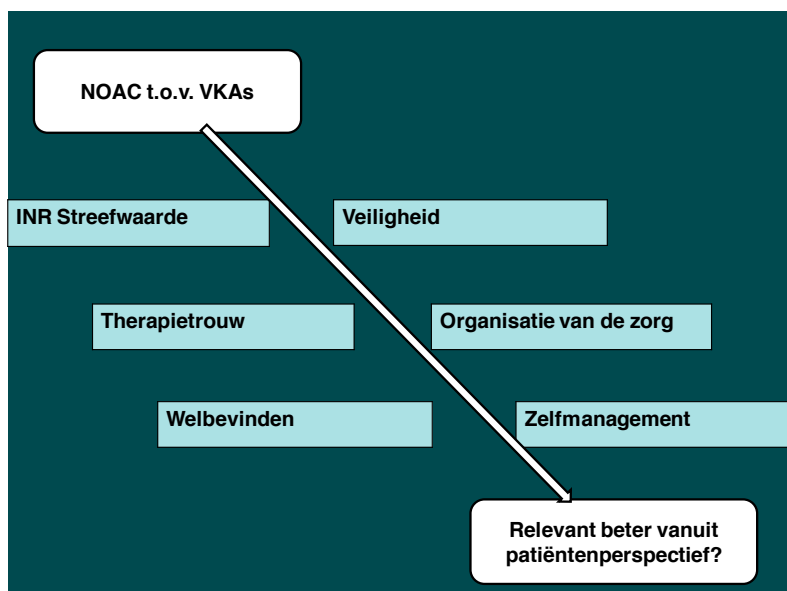
Het patiëntenperspectief als item voor beleidspolitieke beslissingen wordt internationaal als relevant beschouwd (Hansen et al. 2011). Patiëntenparticipatie wordt in toenemende mate gezien als een betekenisvolle schakel in zowel plaatsbepaling (richtlijn) als in de directe toepassing van een geneesmiddel in de patiëntenzorg (De Rijk et al. 2011, Schipper et al. 2012).

Patiëntenperspectief is echter een te amorf begrip en de diverse patiënten-aspecten kennen doorgaans geen kwalitatieve- of kwantitatieve maat en geen norm waarlangs de relevantie van het patiënten-aspect kan worden vastgesteld. De selectie van patiëntenrelevante aspecten van een behandeling en de vaststelling van maten en normen voor relevantie, maakt het mogelijk om op basis van gegevens uit de wetenschappelijke literatuur en praktijkervaring van zorgverleners en patiënten, deze patiënten-aspecten te valideren op relevantie.

Op deze wijze kan door deskundigen op het gebied van patiënten-aspecten het patiëntenperspectief geconcretiseerd worden in kwalitatieve- en/of kwantitatieve objectiveerbare criteria. Indien dergelijke criteria bij gebruik van een nieuwe behandeling relevant verbeteren, dan dienen deze verbeteringen te worden meegewogen in de beoordeling voor opname van de behandeling in het verzekerde basispakket.

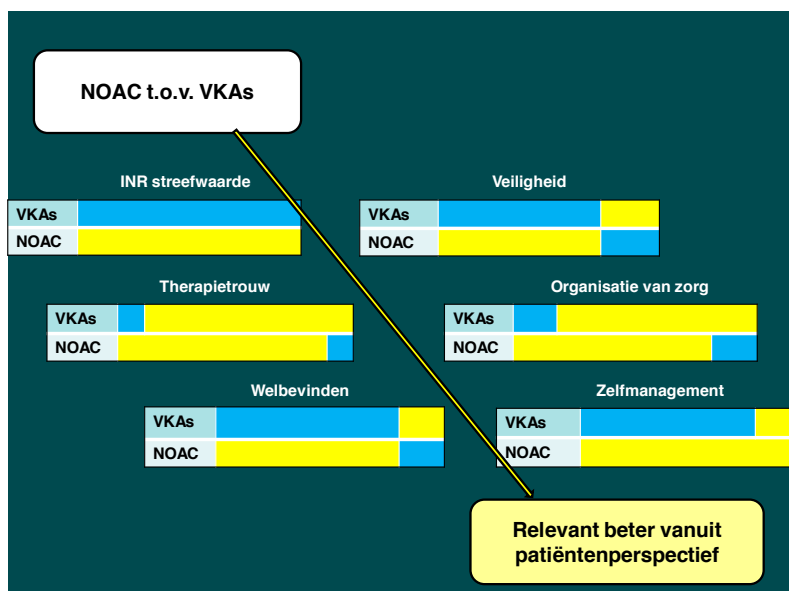
De in dit rapport gepresenteerde PatiëntenRelevantie en ValidatieProcedure (PRVP) op het domein “behandeling met nieuwe orale antistollingsmiddelen bij patiënten met atriumfibrilleren (AF)” wordt door de opstellers van dit rapport, bij uitstek gezien als een instrument om relevante patiënten-aspecten te laten meewegen in de beoordeling van de nieuwe antistollingsmiddelen in het verzekerde basispakket. Immers, deze behandeling in het bijzonder heeft grote impact voor de patiënt, omdat het in principe een levenslange en risicovolle therapie is, met name voor oudere en kwetsbare patiënten.

In deze procedure zijn zes patiënten-aspecten als kerngebied benoemd en beoordeeld op relevantie. De kerngebieden worden in onderstaand schema weergegeven.



Van elk genoemd kerngebied wordt geëvalueerd of de verandering die teweeg wordt gebracht door de nieuwe behandeling, voor de patiënt een relevante verbetering is ten opzichte van de standaardbehandeling. Onder 'de patiënt' wordt een populatie vergelijkbare individuen beschouwd. Van het kerngebied wordt de 'patiëntrelevantie' uitgewerkt en gevalideerd. Op basis van de uitkomsten van de kerngebieden tezamen wordt de hypothese 'de behandeling met de nieuwe antistollingsmiddelen is vanuit patiëntenperspectief relevant beter ten opzichte van de huidige behandeling met vitamine K antagonisten', bevestigd of verworpen.

Deskundigen op het gebied van patiënten-aspecten hebben geoordeeld dat op vier van de zes kerngebieden relevante verbeteringen te zien zijn bij de doorsnee patiëntenpopulatie met AF wanneer zij de nieuwe orale antistollingsmiddelen gebruiken in plaats van VKAs. De overige twee kerngebieden worden als gelijkwaardig beoordeeld. Een verbetering van tenminste >10% wordt door de expertgroep gedefinieerd als een relevante verbetering. De verbeteringen zijn uitgedrukt in een verbetering op een schaal van 0-100%. De verbeteringen in vier van de zes kerngebieden bedragen $\geq 50\%$. Vanuit het perspectief van de doorsnee patiëntenpopulatie met AF is dit een relevante verbetering.



Omdat bij een beoordeling uitgegaan wordt van de doorsnee patiënt is het van belang voor ogen te houden dat patiëntentypologie een belangrijke determinant is voor de uiteindelijke keuze van de behandeling. Inzicht en keus in behandelopties is voor patiënten van groot belang om de therapie te doen welslagen (Nemerovski et al. 2011).

Trefwoorden: Geneesmiddelbeoordeling, Patiëntrelevantie, Patiëntenparticipatie, Antistolling, Atriumfibrilleren.

Betrokken organisaties

Dit rapport is mede mogelijk gemaakt met inbreng en steun van het Expertise Centrum voor Farmacotherapie bij ouderen (Ephor), Patiënten Academie, Instituut voor Verantwoord Medicijngebruik (IVM), Nederlandse Vereniging van Hart en Vaat Verpleegkundigen en De Hart&Vaatgroep.



Financiële steun zonder inhoudelijke inbreng is verleend door Boehringer Ingelheim (Alkmaar), Bayer (Mijdrecht), Bristol-Myers Squibb (Woerden) en Pfizer (Capelle a/d IJssel).

Inhoudsopgave

Expertgroep

Samenvatting

Betrokken organisaties

1.	Rationale expertprocedure	12
2.	Doelstelling PatiëntRelevantie en ValidatieProcedure	13
3.	Methoden.....	14
3.1	Hypothese	14
3.2	Kerngebieden.....	15
3.3	Experts	17
3.4	Procedure.....	18
4.	Informatie orale antistollingsmiddelen.....	21
5.	Uitwerking en resultaten kerngebieden	27
5.1	Coördinaten kerngebied 1: INR streefwaarde	27
5.1.2	Uitwerking.....	27
5.1.3	Conclusie Relevantie kerngebied 1: INR streefwaarde.....	30
5.2	Kerngebied 2: Veiligheid	31
5.2.1	Coördinaten kerngebied 2: Veiligheid	31
5.2.2	Uitwerking.....	31
5.2.3	Conclusie relevantie kerngebied 2: veiligheid	36
5.3.	Kerngebied: Therapietrouw	36
5.3.1.	Coördinaten Kerngebied 3: Therapietrouw	36
5.3.2	Uitwerking.....	37
5.3.3	Conclusie relevantie kerngebied 3: therapietrouw	43
5.4	Kerngebied 4: Organisatie in de zorg	44
5.4.1	Coördinaten kerngebied 4	44

5.4.2	Uitwerking.....	44
5.4.3	Conclusie kerngebied 4: Organisatie van de zorg	47
5.5	Kerngebied 5: welbevinden	48
5.5.1.	Coördinaten kerngebied 5: Welbevinden	48
5.5.2	Uitwerking.....	48
5.5.3	Conclusie kerngebied 5: welbevinden	54
5.6	Kerngebied 6: Zelfmanagement.....	55
5.6.1	Coördinaten kerngebied 6	55
5.6.2	Uitwerking.....	55
5.6.3	Conclusie kerngebied 6: zelfmanagement	58
6.	Conclusie en Discussie.....	59
7.	Geraadpleegde literatuur.....	61

Afkortingen

ACTA	Academisch Centrum Tandheelkunde Amsterdam
ACCP	American College of Chest Physicians
AF	Atrium fibrilleren
ASA	Acetosal, acetylsalicylzuur
CBG	College ter Beoordeling van Geneesmiddelen (Utrecht)
CFH	Commissie Farmaceutisch Hulp (onafhankelijk adviescommissie CVZ-Diemen)
COXIB	COX-2 selectieve NSAID
CVA	Cerebrovasculair Accident (hersenvloeding of herseninfarct)
CVZ	College voor Zorgverzekeringen (Diemen)
CFH	Commissie Farmaceutische Hulp van het CVZ
DVT	Diepe Veneuze Trombose
Ephor	Expertise Centrum voor Pharmacotherapie bij Ouderen (UMC Utrecht-geriatrie)
EMA	European Medicines Agency (Londen)
FNT	Federatie Nederlandse Trombosediensten
IGZ	Inspectie Gezondheidszorg
IVM	Instituut voor Verantwoord Medicijngebruik (Utrecht)
ITTR	Tijd waarin de INR waarde in het therapeutisch bereik ligt
LE	Longembolie
LESA	Landelijke Eerstelijns Samenwerking Afspraken
NICE	National Institute for Clinical Excellence (Verenigd Koninkrijk)
NOAC	Nieuwe orale anticoagulantia (hier: apixaban, dabigatran, rivaroxaban)
NZa	Nederlandse Zorgautoriteit (Utrecht)
PPSB	Vierstollingsfactorenconcentraat (protrombinecomplex; Cofact®, Beriplex®)
PRVP	Patiënten-Relevantie en ValidatieProcedure
RIVM	Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu
TARs	Trombocyten aggregatieremmers (acetosal, clopidogrel etc.)
TEC	Trombo-Embolische Complicatie
TIA	Transient Ischemic Attack
VKA(s)	Vitamine K antagonist(en) (hier: warfarine, fenprocoumon, acenocoumarol)
VWS	Ministerie van Volksgezondheid, Welzijn en Sport (Den Haag)



1. Rationale expertprocedure

De maatschappij stelt hoge eisen aan de kwaliteit van het ontwikkeltraject en aan het beoordelingsproces voor toelating van geneesmiddelen. Is een middel toegelaten volgens de geldende registratieprocedure (CBG-EMA) dan volgt nog een tweede procedure om te bepalen of het middel in het verzekerde basispakket wordt opgenomen. Deze beoordeling wordt op basis van een verzoek van de minister van VWS en/of de NZa (Nederlandse Zorgautoriteit) aan het College voor Zorgverzekeringen (CVZ) voorgelegd. Het CVZ adviseert vervolgens hierover, meestal op basis van een CFH advies. De keus voor toelaten van een behandeling of toepassing van een nieuw geneesmiddel in het basispakket wordt bepaald op basis van de balans effectiviteit-veiligheid aangevuld met farmaco-economische data.

In het proces tot toelating van een geneesmiddel aan het verzekerde basispakket is weinig aandacht voor patiëntrelevante aspecten zoals zelfmanagement, gebruiksgemak, welbevinden en toepasbaarheid van de behandeling. Ook praktijkervaringen en kennis van patiënten en zorgverleners spelen doorgaans geen of een zeer bescheiden rol in dit proces.

Het ontbreken van een tijdig beschikbaar standpunt of richtlijn van de zorgverlener en het ontbreken van vastgestelde relevante patiënten-aspecten maakt het voor beoordelingsautoriteiten moeilijker om zelf de relevante verbeteringen en daarmee de plaats en waarde van een nieuwe, doorgaans duurdere behandeling vast te stellen. Ondanks hogere uitgaven voor de zorg kan een nieuwe behandeling op macro-economische schaal wel degelijk kosteneffectief zijn (Gage et al. 2011; Pink et al. 2011). Soms vallen die opbrengsten buiten het Budget Kader Zorg (de VWS begroting voor zorguitgaven) en worden dan niet altijd meegewogen. Barrières in de bekostiging van een nieuwe behandeling in het zorgpakket werken vertragend op de acceptatie in de dagelijkse praktijk en remmen de opname in richtlijnen.

Het patiëntenperspectief als item voor gezondheidspolitieke beslissingen wordt internationaal als relevant beschouwd (Hansen et al. 2011). Patiëntenparticipatie wordt in toenemende mate gezien als een betekenisvolle schakel in zowel plaatsbepaling (richtlijn) als in de directe toepassing van een geneesmiddel in de patiëntenzorg (De Rijk et al. 2011, Schipper 2012).

In de literatuur wordt een opzet waarin diverse criteria gebruikt worden om de waarde van een behandeling te beoordelen aangeduid met 'multi-criteria decision support' (Dolan et al. 2010).

De rationale van de hier beschreven expertprocedure is, dat naast vaststelling en validatie van klinisch relevante verbeteringen, ook vaststelling en validatie van patiëntrelevante verbeteringen van een nieuwe behandeling ten opzichte van de bestaande behandeling(en) bij uitstek een taak is voor betrokken zorgverleners en patiënten. Immers de grootste inhoudelijke expertise ligt bij de zorgverleners en de patiënten.

Door het initiëren en faciliteren van expertprocedures over medisch-farmaceutische vraagstukken bevordert Europe-ExPro de tijdige inbreng van de expertise van zorgverleners en de tijdige inbreng van de relevante patiënten-aspecten vanuit het patiëntenperspectief. Europe-ExPro stelt deze expertise in het publieke domein beschikbaar.

2. Doelstelling PatiëntRelevantie en ValidatieProcedure

Het doel van de hier beschreven procedure is het kunnen betrekken van relevante patiënten-aspecten in het proces tot toelating van een nieuw geneesmiddel aan het verzekerde basispakket.

De PatiëntRelevantie en ValidatieProcedure is in die zin een essentiële aanvulling op de klassieke wijze van beoordeling van een nieuwe behandeling. In deze procedure worden de relevante verschillen tussen een nieuwe en een bestaande behandeling vanuit het patiëntenperspectief beoordeeld.

Klinische relevantie en gezondheidseconomische aspecten, die moeten een belangrijke rol (blijven) spelen in het ontwikkelproces van richtlijnen en toelating tot het verzekerde basispakket. Daarnaast zien wij de toepassing van deze patiëntrelevantie en validatieprocedure op het domein ***“behandeling met nieuwe orale antistollingsmiddelen bij patiënten met atriumfibrilleren”*** als een goede mogelijkheid om de kwalitatieve- en/of kwantitatieve maten voor patiëntrelevantie te definiëren en te valideren. Hierna te noemen de “Expertprocedure”.

Het standpunt van de Expertgroep wordt vastgelegd in een openbaar rapport voor belanghebbenden en belangstellenden, zoals beroepsvereniging(en), patiëntenvereniging(en) en instanties op het gebied van volksgezondheid. Uitdrukkelijk vragen wij ontvangers van het rapport om commentaar of aanvullingen. De gegevens uit het rapport worden gepubliceerd en beschikbaar gesteld in het publieke domein.

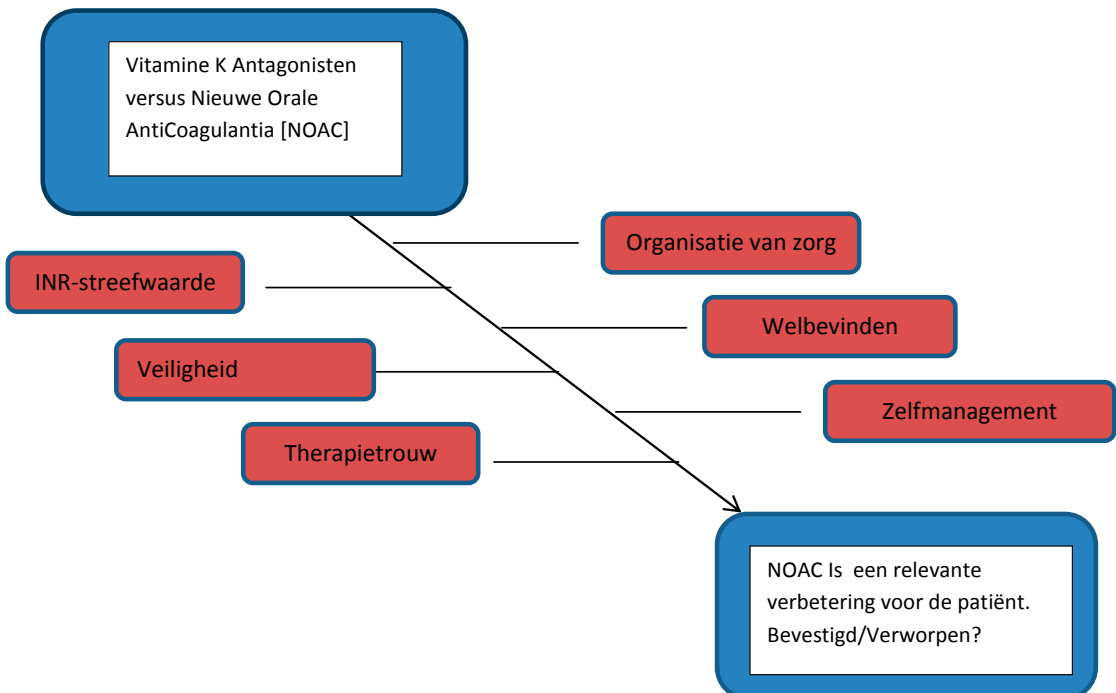
3. Methoden

In dit hoofdstuk wordt de procedure voor patiëntrelevantie en validatieprocedure op het domein “nieuwe orale antistollingsmiddelen” beschreven. De referentiebehandeling voor de nieuwe orale antistollingsmiddelen (directe trombineremmers en Factor Xa remmers) zijn de klassieke orale antistollingsmiddelen: de Vitamine K Antagonisten (VKAs).



3.1 Hypothese

De hypothese is dat ‘de behandeling met de nieuwe antistollingsmiddelen vanuit patiëntenperspectief relevant beter is ten opzichte van de huidige behandeling met vitamine K antagonist’. Deze hypothese wordt getoetst vanuit een aantal nader te bepalen kerngebieden die voor de patiënt relevant zijn. De kerngebieden zijn na plenair overleg door de twee kernleden binnen de groep van de experts gedefinieerd. Er zijn 6 kerngebieden geformuleerd, welke in onderstaand schema weergegeven worden. Van elk genoemd kerngebied, wordt geëvalueerd of de verandering die teweeg wordt gebracht door de nieuwe behandeling, voor de patiënt een relevante verbetering is ten opzichte van de standaardbehandeling. Onder ‘de patiënt’ wordt een populatie vergelijkbare individuen verstaan. Van het kerngebied wordt de ‘patiëntrelevantie’ uitgewerkt en gevalideerd. Op basis van de uitkomsten van de kerngebieden tezamen wordt de hypothese bevestigd of verworpen.



3.2 Kerngebieden

In het kader van de expertprocedure hebben de experts vanuit het patiëntenperspectief de volgende relevante kerngebieden geïdentificeerd: INR streefwaarde, veiligheid (veilige toepasbaarheid), therapietrouw, organisatie van zorg, welbevinden en zelfmanagement. Voor deze kerngebieden moet worden vastgesteld of deze gebieden een relevant verschil demonstreren tussen de bestaande orale antistollingsbehandeling (VKAs) en de nieuwe orale anticoagulantia (NOAC). Aan de hand van een vooraf gedefinieerde hypothese wordt getoetst of het gevonden verschil tussen de twee behandelingen relevant is of niet. Daartoe wordt per kerngebied een maat en een bijbehorende waarde gedefinieerd. In het toetsingsproces door de experts worden de bevindingen tevens gevalideerd. Het proces wordt nader beschreven in sectie 'procedure'.

Kerngebied 1: INR streefwaarde (VKAs - meten=weten – bloeding- en stollingsrisico)

-Maat:	Het behalen van het behandeldoel= voorkomen ischemisch CVA of andere TEC.
-Waarde:	Hoeveelheid patiënten (percentage) dat het behandeldoel behaalt.
-Hypothese:	Is door toepassen NOAC zonder gebruik van een maat zoals 'streefwaarde INR' hetzelfde behandeldoel haalbaar?
-Relevante Verbetering:	Het behalen van hetzelfde behandeldoel door gebruik te maken van een behandeling welke niet zoals bij VKAs gecontroleerd moet worden met behulp van een INR streefwaarde.

Kerngebied 2: Veiligheid

-Maat:	Veilige toepasbaarheid.
-Waarde:	Welk percentage patiënten wordt belemmerd in de toepasbaarheid bij inname door factoren als interactiepotentieel, comorbiditeit en voedingspatroon?
-Hypothese:	Neemt de veilige toepasbaarheid door NOAC toe?
-Relevante Verbetering:	Een meerderheid van de patiënten hoeft bij inname geen rekening te houden met toepasbaarheid (veiligheidsaspecten als voedingspatroon, interactiepotentieel en comorbiditeit).

Kerngebied 3: Therapietrouw

- Maat: Complexiteit inname.
- Waarde: Mate van eenvoud inname.
- Hypothese: Neemt de complexiteit van de inname af?
- Relevante Verbetering: Wijziging complexiteit inname.

Kerngebied 4: Organisatie van zorg

- Maat: Complexiteit van zorg.
- Waarde: Aantal betrokken disciplines.
- Hypothese: Neemt de complexiteit van de zorg af? (bijv. minder afstemming en overdracht, zorg dichter rond de patiënt?)
- Relevante Verbetering: Het aantal schakels in de ketenzorg (overdracht momenten) neemt af.

Kerngebied 5: Welbevinden

- Maat: Het dagelijkse functioneren.
- Waarde: Mate van vrijheid in dagelijkse activiteiten (bijv. werk, reizen, vakantie).
- Hypothese: De mate van welbevinden van patiënten met AF ten aanzien van het gebruik van orale antistollingsmiddelen is sterk afhankelijk van de subjectieve beleving van de patiënt?
- Relevante Verbetering: Toename in welbevinden door vrijheid in dagelijks functioneren.

Kerngebied 6: Zelfmanagement

-Maat:	Zelfmanagen van het antistollingsregime.
-Waarde:	Aantal patiënten bij wie zelfmanagement mogelijk is of is toegenomen.
-Hypothese:	De mate van zelfmanagement ten aanzien van het antistollingsregime is toegenomen door gebruik NOAC?
-Relevante Verbetering:	Grotere controle over eigen handelen en tijd.

De kerngebieden zijn in expert-koppels uitgewerkt, en interdisciplinair gevalideerd.

3.3 Experts

De experts zijn afkomstig uit de gezondheidszorg en hebben direct of indirect te maken met patiënten-aspecten. Zij hebben allen specifieke ervaring in 'antistollingsbehandeling' en zijn veelal onderdeel van een organisatie die zich met dit onderwerp bezig houdt. De volgende instanties hebben afgevaardigden voor dit project geleverd:

Ephor, Utrecht Expertise Centrum Pharmacotherapie bij Ouderen verbonden aan de afdeling Geriatrie van het Universitair Medisch Centrum Utrecht (www.ephor.nl)

Patiënten Academie, Den Haag (www.patiëntenacademie.nl)

Instituut voor Verantwoord Medicijngebruik, Utrecht (IVM) (www.medicijngebruik.nl)

De Hart&Vaatgroep, Den Haag (www.hartenvaatgroep.nl)

Nederlandse Vereniging voor Hart en Vaat Verpleegkundigen (secretariaat@NVHVV.nl)

Huisartsengeneeskunde

Voorts zijn deskundigen geraadpleegd op het gebied van:

- Trombosediensten
- Epidemiologie & Methodologie van onderzoek van hart-vaatziekten
- Zorgverzekeringen
- Cardiologie, in het bijzonder atriumfibrilleren

3.4 Procedure

Het validatieproces valt in de volgende onderdelen te onderscheiden.

1. Wetenschappelijk literatuur op gestructureerde wijze verzamelen
 - EBM (evidence based medicine)-perspectief: oordeel op basis van (wetenschappelijke) publicaties, en
 - PBM (practice based medicine)-perspectief: oordeel op basis van praktijkervaringen artsen, patiënten en andere experts/instanties.
 - Patient based medicine (PaBM) is het patiënten (gebruikers) perspectief: Is het behandeldoel van de patiënt beter te realiseren, zowel medisch/farmaceutisch, als ook individueel, sociaal maatschappelijk (zingeving); eigen autonomie kan versterkt worden door minder zorgafhankelijkheid en betere participatie in school, werk; kwaliteit van leven neemt toe. In dit project beogen we de patiëntrelevantie te valideren. De kerngebieden die worden onderzocht zijn deels gebaseerd op de Kwaliteit In Zorg Basisset kwaliteitscriteria (KIZ 2010). *(Deze Basisset Kwaliteitscriteria is een product van het programma Kwaliteit in Zicht, waarin de Diabetesvereniging Nederland (DVN), de Astma Fonds/Longpatiëntenvereniging, de Reumapatiëntenbond, de Vereniging Spierziekten Nederland (VSN), De Hart&Vaatgroep, Nederlandse Federatie van Kankerpatiëntenorganisaties (NFK), het Zorgbelang Nederland en de Nederlandse Patiënten Consumenten Federatie samenwerken om zorg te realiseren die (nog) beter aansluit bij de eisen en wensen van patiënten.)*
2. Analyse en interpretatie van de informatie
3. Formulering van een bij het kerngebied behorende maat, waarde en 'relevantie maat '
4. Uitwerking en voorlopige uitkomsten vaststellen
5. Methodologische verdieping
6. Voorlopige conclusies formuleren
7. Voorlopige eindconclusie relevantiemaat kerngebied/validatie
8. Conceptverslag van alle kerngebieden

In dit stadium wordt deskundig peer review gevraagd aan twee adviserende experts: een cardioloog en een zorgverzekeringsdeskundige. Deze experts zullen vanuit het klinische perspectief en zorgverzekeraar perspectief relevante feedback geven op de bevindingen vanuit het patiënten perspectief.

9. Eindconclusies en eindrapport expertgroep

De onderdelen 1 tot en met 8 worden in expert-koppels uitgewerkt; stap 9 wordt door de kernleden van de expertgroep uitgewerkt. Gedurende de stappen 2 tot en met 6 wordt door het koppel van experts input en commentaar uit de eigen achterban gevraagd.

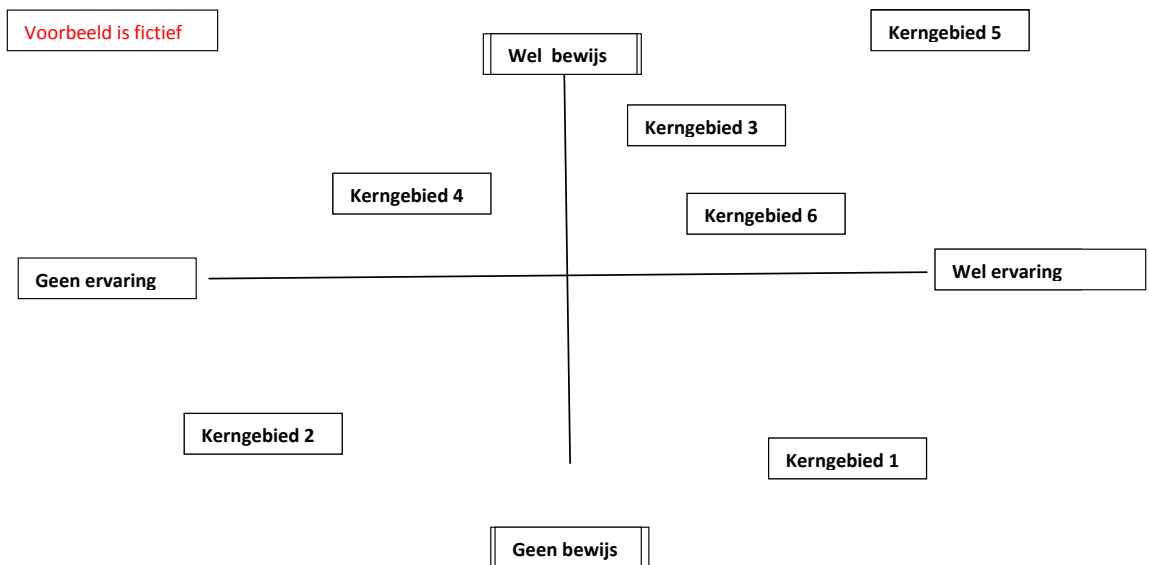
Weergave “Hardheid relevantie”

Patiëntrelevantie is methodologisch niet alleen op wetenschappelijke (Evidence Based Medicine) wijze vast te stellen omdat een groot deel van de relevantie voortkomt vanuit de in (jarenlange) dagelijkse praktijk (meer subjectief) ervaren patiënt voor/nadelen. Overigens geldt dit ook voor de vaststelling van klinische relevantie. Slechts vanuit de expertise van behandelaren en vanuit de expertise van deskundigen, welke direct te maken hebben met patiënten en het patiëntenperspectief, kan uiteindelijk een relevante verbetering van een specifieke parameter tot norm worden gesteld. Met andere woorden, een norm voor relevantie, kan slechts met aanwezigheid van ervaringsdeskundigheid worden vastgesteld.

Methodologisch is het derhalve aangewezen de patiëntrelevantie voor elk kerngebied vast te stellen met input vanuit Evidence Based Medicine (EBM), Practice Based Medicine (PrBM) en Patient Based Medicine (PaBM) (input/beschikbare informatie). In de literatuur wordt een opzet waarin diverse criteria om de waarde van een behandeling of geneesmiddel te beoordelen aangeduid met ‘multi-criteria decision support’ (o.a. Dolan et al. 2010).

Afhankelijk van de kwantiteit en kwaliteit van de beschikbare informatie per categorie ‘Evidence Based Medicine’ (EBM), ‘Practice Based Medicine’ (PrBM) en ‘Patient Based Medicine’ (PaBM), zal de onderbouwing van de patiëntrelevantie mogelijk niet voor alle kerngebieden even ‘hard’ zijn.

De hardheid van de kerngebieden afzonderlijk kan gevisualiseerd worden in onderstaande (voorbeeld) matrix.



Het expertteam gezamenlijk is het aangewezen forum om een uitspraak te doen over:

- De hardheid van de conclusie met betrekking tot de zes kerngebieden (patiëntrelevantie en validatie per kerngebied),

EN

- de hardheid van de overall conclusie met betrekking tot de hypothese dat de behandeling met de nieuwe orale antistollingsmiddelen (directe trombineremmers en factor Xa remmers) vanuit patiëntenperspectief een meerwaarde heeft ten opzichte van de huidige behandeling met vitamine K antagonist.

4. Informatie orale antistollingsmiddelen

De toepassing van de orale antistollingsmiddelen is in deze analyse uitsluitend gericht op patiënten met atriumfibrilleren (AF).

Als orale antistollingsmiddelen voor de indicatie AF worden in Nederland gebruikt: acetylsalicylzuur (bij laag risicopatiënten), of VKAs (acenocoumarol of fenprocoumon). Patiënten die VKAs krijgen voorgeschreven worden begeleid door een trombosedienst in verband met de risico's verbonden aan VKA-gebruik en de noodzaak tot goede antistolling binnen het therapeutisch INR bereik. In Nederland doet ca. 10-20% aan zelfcontrole met of zonder het zelf doseren.

De nieuwe ACCP richtlijn (Guyatt et al. 2012) acht het toepassen van acetylsalicylzuur voor de indicatie AF ook bij laag risicopatiënten met AF niet toereikend en met een te groot risico op bloedingen. Reden waarom acetylsalicylzuur in deze rapportage verder niet wordt genoemd.

De NOAC onderscheiden zich omdat controle op de instelling met behulp van laboratorium onderzoek niet nodig is. Inmiddels is met de NOAC in Nederland ervaring opgedaan bij de indicatie postoperatieve trombose profylaxe bij electieve heup/knieoperaties. Voor die indicaties worden de NOAC kortdurend toegediend: 2-6 weken. De middelen zijn inmiddels in de meeste westerse landen ook geregistreerd voor de behandeling van diepe veneuze trombose (DVT). Gepubliceerde gegevens voor longembolie zijn beschikbaar voor rivaroxaban. De registratie voor toepassing bij AF is op dit moment toegekend aan dabigatran en rivaroxaban, de registratie voor apixaban wordt in de loop van 2012 verwacht. Toepassing van orale antistolling bij AF heeft grote impact voor de patiënt, omdat het in principe een therapie voor het leven is. Inzicht en keus in de behandelopties is voor patiënten van groot belang om de therapie te doen welslagen en de veiligheid te borgen (Nemerovski et al. 2011)

Beschikbare orale anticoagulantia in Nederland:

VKAs: *acenocoumarol, fenprocoumon*.

NOAC: directe trombineremmer: *dabigatran*, FXa remmers: *rivaroxaban, apixaban*.

NOAC worden gebruikt voor de volgende indicaties:

- In de 1^e en 2^e lijn: voorkomen van een trombo-embolie bij atriumfibrilleren (AF).
- In de 2^e lijn: postoperatieve trombose profylaxe bij knie-heupoperaties.
- In de 1^e en 2^e lijn: behandeling en profylaxe van (recidief) diepe veneuze trombose (DVT).

Onderzoek voor toepassing bij Acute Coronaire Syndromen is afgerond voor apixaban en rivaroxaban en nog lopend voor dabigatran. De onderzoeksresultaten voor de verschillende middelen zijn niet eensluidend.

Onderstaande analyse beperkt zich tot het effect op de zorg van de toepassing van een NOAC bij atriumfibrilleren (AF). Als referentie preparaten worden de VKAs gebruikt.

Om het behandel doel VKAs versus NOAC weer te geven zijn de gepubliceerde vergelijkende prospectieve studies toereikend: RE-LY (Connolly et al. 2009), Rocket AF (Patel et al. 2011) en Aristotle (Granger et al. 2011). Genoemde prospectieve gecontroleerde klinisch studies zijn opgezet

als 'non-inferiority' studies. Alle studies zijn samengevat in een artikel van ten Cate et al. 2011. En in de figuren hieronder.

In dit rapport wordt geen voorkeur uitgesproken voor één van de NOAC

Een voorlopige analyse bij de indicatie AF (RE-LY, ROCKET AF, Aristotle) laat zien dat:

Dabigatran is in effectiviteit op de primaire uitkomstmaat ischemisch- of bloeding CVA of een systemische embolie bij een dosering van 110 2x daags niet ondergeschikt aan warfarine, en bij een dosering van 150 mg 2x daags superieur aan warfarine. Dabigatran geeft bij een dosering van 110 2x daags significant minder ernstige bloedingen, en bij een dosering van 150 mg 2x daags evenveel ernstige bloedingen. Beide doseringen dabigatran geven significant minder hersenbloedingen. (Connolly et al 2009). Aanpassing van de dosering bij verminderde nierfunctie is nodig. Bij ouderen vanwege het geringe risico op ernstige bloedingen een NOAC t.a.v. VKA geadviseerd in een dosering van 2 dd 110mg. De uitkomsten van de RE-LY studie wordt door klinische experts als relevant beoordeeld.

Dit is reden geweest voor opname van dabigatran in de recente gezaghebbende ACCP guideline voor non-valvulair AF (Guyatt et al. 2012) en in de NICE Guideline 2012.

RE-LY: Dabigatran 110 mg BID



NEJM 2009;351:1139-1151; NEJM 2010;353:1875-1876

Fig. 1: Resultaten effectiviteit en bijwerkingen dabigatran 2dd 100mg bij AF.

RE-LY: Dabigatran 150 mg BID

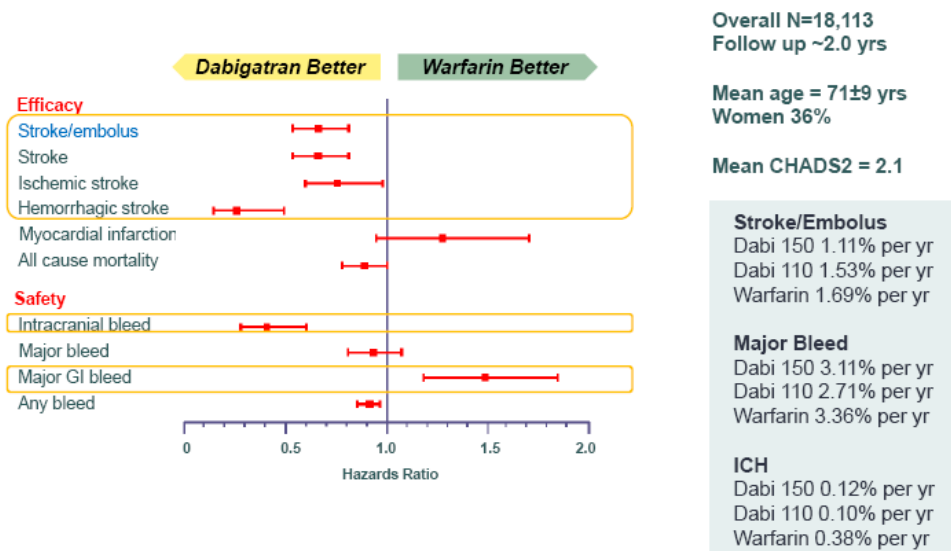
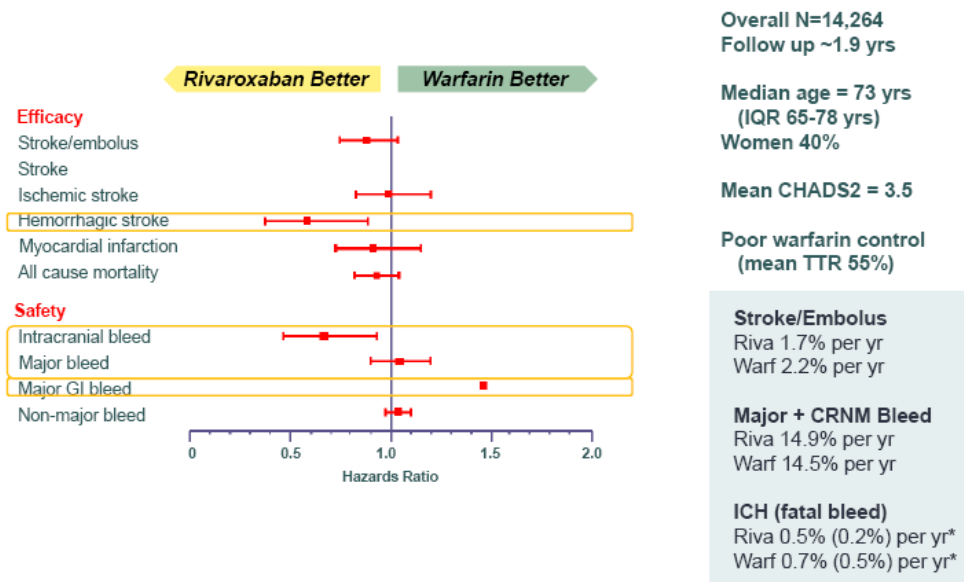


Fig. 2: Resultaten effectiviteit en bijwerkingen dabigatran 2dd 150mg bij AF.

Rivaroxaban 20mg 1 x daags is in effectiviteit niet ondergeschikt aan warfarine op de primaire uitkomstmaat ischemisch CVA of systemische embolie. In het rivaroxaban onderzoek zijn veel meer patiënten met hoge leeftijd, co-morbiditeit en risicofactoren (hogere CHADS2 score) geïnccludeerd dan in de dabigatran en apixaban studies (Patel et al. 2011). De uitkomstmaat voor veiligheid gaf significant minder hersenbloedingen. De behandelresultaten van de ROCKET-AF studie wordt door klinisch experts als relevant beoordeeld, ondanks iets meer gastroïntestinale bloedingen in de rivaroxaban groep. (De Caterina et al. 2012). Aanpassing van de dosering bij sterk verminderde nierfunctie is nodig.

ROCKET-AF: Rivaroxaban

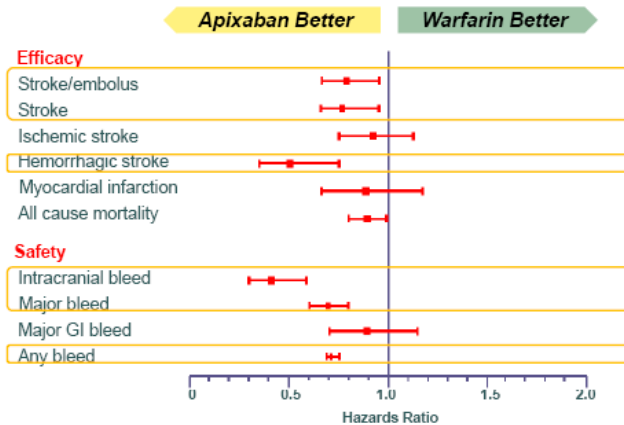


NEJM 2011;365:883-891

Fig. 3: Resultaten effectiviteit en bijwerkingen 1 dd 20mg rivaroxaban.

Apixaban 5mg 2 dd (in lage dosering 2dd 2.5 mg voor leeftijd >80 jaar, gewicht <60 kg of serumcreatinine > 133 mmol/l) heeft in termen van effectiviteit significante meerwaarde t.o.v. VKA (zie fig. 3). Apixaban geeft significant grote bloedingen en minder hersenbloedingen resp. 0,33 % apixaban/jaar vs 0,80% voor warfarine per jaar. De klinische resultaten van de ARISTOTLE studie wordt door klinische experts als relevant beoordeeld (De Caterina et al, 2012). Aanpassing van de dosering bij sterk verminderde nierfunctie is nodig.

ARISTOTLE: Apixaban



N=18,201
Follow up ~1.8 yrs

Median age = 70 yrs
(IQR 63-76 yrs)
Women 35%

Mean CHADS2 = 2.1

AnyStroke/Embolus
Apix 1.27% per yr*
Warf 1.60% per yr

Major Bleed
Apix 2.13% per yr*
Warf 3.09% per yr

ICH
Apix 0.24% per yr*
Warf 0.47% per yr

NEJM 2011;365:981-992

Fig. 4: Resultaten effectiviteit en bijwerkingen 2 dd 5mg (en 2,5mg) apixaban.



Tabel 1: Vergelijking verschillende NOAC

Eigenschappen	Rivaroxaban	Apixaban	Dabigatran(etexilaat)
Target	Factor Xa	Factor Xa	Trombine
Toediening	Oraal	Oraal	Oraal
Pro-drug	Nee	Nee	Ja
Biologische beschikbaarheid %	80-100	50	6,5
Tijd tot maximum bloedstolling (uur)	1-4	1-4	0,5-2
Halfwaardetijd T1/2 (uur)	5-13	8-15	12-17
Toedieningsfrequentie	1dd	2dd	1dd of 2dd
Geneesmiddelinteracties	CYP3A4 remmer PgP remmers TARs	CYP3A4 remmer PgP remmers TARs	PPIs TARs
Uitscheiding nier:	Ja, ~66%	Ja, ~ 25%	Ja, ~ 80%
Veiligheid Zwangerschap	Nee	Nee	Nee
Metabolisme afhankelijk polymorfe CYP enzymen	Nee	Nee	Nee

5. Uitwerking en resultaten kerngebieden

5.1 Coördinaten kerngebied 1: INR streefwaarde

Kerngebied 1: INR streefwaarde (VKAs - meten=weten - bloeding & stollingsrisico)

-Maat:	Het behalen van het behandeldoel= voorkomen ischemisch CVA of andere TEC.
-Waarde:	Hoeveelheid patiënten (percentage) dat het behandeldoel behaalt.
-Hypothese:	Is door toepassen NOAC zonder gebruik van een maat zoals 'streefwaarde INR' hetzelfde behandeldoel haalbaar?
-Relevante Verbetering:	Het behalen van hetzelfde behandeldoel door gebruik te maken van een behandeling welke niet zoals bij VKAs gecontroleerd moet worden met behulp van een INR streefwaarde.

5.1.2 Uitwerking

De maat

VKAs

De monitoring waarmee 'de maat'=INR wordt bepaald is alleen van toepassing op VKAs. De huidige internationaal geaccepteerde streefwaarde voor boezemfibrilleren is 2-3 INR (Guyatt et al. 2012). In Nederland is de streefwaarde hoger dan internationaal aanbevolen, namelijk 2,5-3,5 INR, met aanvullend een ruimere therapeutisch gebied 2-3,5 INR. Deze waarden worden aanbevolen door de Nederlandse Federatie van Trombosediensten. De argumentatie voor deze afwijkende streefwaarde en therapeutische range betreft het zoveel mogelijk voorkomen van onderbehandeling, dat wil zeggen voorkomen een INR<2, beneden de effectiviteitsgrens. Uit de samenvatting van het jaarverslag van de Federatie Nederlandse Trombosediensten (FNT) 2010, kan worden afgeleid dat bij alle trombosediensten de INR bij chronische patiënten (behandelduur >3 maanden) de INR >70% binnen de therapeutische range 2-3,5 INR lagen, met een mediaan van 78,5%. In wetenschappelijk onderzoek ten behoeve van registratie van geneesmiddelen, zoals voor de NOAC, wordt de internationaal geaccepteerde INR streefwaarde "tijd binnen therapeutisch gebied" (ITTR) van 2-3 aangehouden voor de vergelijkende behandeling: de VKA warfarine. Nederland wijkt als enige land in de wereld hier vanaf met name om onderbehandeling te voorkomen. Hiermee zijn de Nederlandse percentages niet 1:1 te vergelijken met de INR waarden in de internationale studies waarin warfarine met NOAC is vergeleken. De internationaal gerapporteerde waarden voor ITTR liggen doorgaans tussen 60-75%. Deze verschillen (range 60-75%) hebben te maken met kwaliteit van doseren van de trombosediensten, selectie van patiënten, de methode van de ITTR bepaling en impliciete en expliciete afwijkingen van de target waarden (mathematisch model, stabiel ingestelde patiënten versus starters (Ageno et al. 2012). Als gouden standaard voor het mathematisch model voor rapportage wordt de door Rosendaal (Leiden) ontwikkelde "lineaire interpolatie methode"

internationaal als gouden standaard gezien. In de rapportage van de Nederlandse Federatie van Trombosediensten worden patiënten in de instelfase (3 maanden) uit de statistieken weggelaten. Een analyse van Veeger et al. (2012 submitted) bij 3.700 starters op VKA bij AF/DVT/LE patiënten geeft ITTRs van 61% (2-3). Nederlandse INR, gemeten als percentage van de tijd binnen de internationale therapeutische range (INR 2-3), van circa 50% werden gerapporteerd in een analyse afkomstig uit 30 verschillende centra in Nederland (commentaar bij de RACE-II studie van Gelder 2010). De Nederlandse getallen wijken af van de internationale vanwege eerder genoemde andere uitgangspunten voor INR streef- en therapeutische INR waarden. Toch kan men wel een beeld vormen door vergelijking van de Nederlandse centra die deel hebben genomen aan de internationale studies met warfarine (RE-LY vlg. met dabigatran en de ARISTOTELES vergelijking met apixaban).

Andere variabelen bij gebruik van VKA zijn: de kwaliteit van de trombosedienst. De verschillen tussen het gemiddelde “binnen streef INR bereik” tussen trombosediensten onderling is 10-20%. Voorts varieert de “binnen streef INR bereik” aanzienlijk wanneer in de regio van de betreffende trombosedienst fenprocoumon of voornamelijk acenocoumarol wordt gebruikt (Rombouts et al. 2009). De Trombosediensten wijten dit aan de mate van ervaring met een VKA. Daar waar de meeste ervaring mee is worden de beste ITTRs bereikt.

NOAC

De NOAC onderscheiden zich omdat controle op de instelling met behulp van laboratorium onderzoek niet nodig is.

We kunnen de vraag of met de nieuwe middelen zonder controle van de instelling, het behandeldoel even goed is te realiseren alleen op grond van het behalen van het behandeldoel beoordelen. Daartoe worden de klinische uitkomsten bekeken.

Het behandeldoel

Het doel van de behandeling met antistollingsmiddelen is preventie van CVA en systemische embolie. Het ischemisch CVA en de systemische embolie vallen onder de ernstigste complicaties van atriumfibrilleren. Orale antistollingsmiddelen zijn daarom bij patiënten met een verhoogd risico op deze complicaties geïndiceerd. Tegelijkertijd echter wordt met deze behandeling het risico geïntroduceerd van ernstige bloedingen, waaronder intracraniële bloedingen. Intracraniële bloedingen worden beschouwd als de meest ernstige bijwerking. De effectiviteit van de behandeling moet daarom worden afgewogen tegen het risico op ernstige bloedingen en in het bijzonder intracraniële bloedingen.

De FNT vermeld in haar jaarverslag 2010: 4.781 gerapporteerde ernstige bloedingen op 378.629 patiënten. In die rapportage is geen onderscheid gemaakt naar de specifieke groep van circa 270.000 patiënten met atriumfibrilleren. Het percentage fatale bloedingen in de totale groep was 0,16% (n=621 aanzienlijk meer dan in 2009 n=488 waarschijnlijk door betere rapportage). Het gerapporteerde aantal grote bloedingen en fatale bloedingen uit de veldregistratie is naar verwachting kleiner dan het aantal werkelijke incidenten omdat een deel van de patiënten buiten het gezichtsveld van de trombosediensten raken of geen signaal van de behandelaars krijgen. Zo wordt bij

oudere patiënten die overlijden door een CVA doorgaans niet nagegaan of de CVA door een trombose of juist een bloeding is veroorzaakt, dit geldt vooral ook patiënten met een progressief ongunstig beloop die in een verpleeghuis worden opgenomen. Voor diagnose van type CVA is een MRI/CT nodig. Doorgaans wordt geen toestemming voor obductie gevraagd na overlijden.

In een meta-analyse worden de gepoolde data van 8 belangrijke klinische studies met VKA gebruikers voor verschillende indicaties vergeleken. Het bleedingsrisico voor VKAs bedroeg 1,4-3,4% per jaar. De spreiding komt door verschil in definities van grote bloedingen in de diverse onderzoeken. Het percentage hersenbloedingen onder VKA bedroeg 0,33-0,8%. VKAs wordt vanwege de ernst, de hoogte en de regionale variatie van het bleedingsrisico in de literatuur als een risicovolle therapie aangemerkt (Wysowski et al. 2007).

Maatregelen zijn nodig om bleedingscomplicaties te voorkomen. De verplichte introductie van HAS-BLED en CHA2DS2VASc score in het medisch dossier van de patiënt en bij de overdracht van klinische gegevens kan hieraan een bijdrage leveren voor zowel VKAs als NOAC. Uit onderzoek van Van der Meer et al. (2011) blijkt dat bij het gebruik van zelfmeetapparatuur en zelf doseren met begeleiding via internet het aantal trombotische complicaties verlaagd wordt in vergelijking met de reguliere begeleiding. Dit wordt mogelijk verklaard doordat de therapietrouw in die groep beter is en de INR bovengrens minder vaak wordt overschreden.

Tabel 2: Therapeutisch doel

Klinische maten	Vitamine K antagonist Acenocoumrol/ Fenprocoumon	Factor Xa remmers Rivaroxaban/ Apixaban	Thrombine remmer Dabigatran
Surrogaat parameter	INR	Metten niet nodig gemodificeerde PT mogelijk (Barrett 2012)	Metten niet nodig: Mogelijk: aPTT(kwalitatief), HemoClot [®] (semi-kwantitatief)
Therapeutische Range	in Nederland per trombosedienst verschillend, alle >70% bij streefgebied INR 2,0-3,5 Internationaal in warfarine studies 60-70% bij streefgebied INR 2-3	Nvt,	Nvt,
Harde uitkomst maat	Effectiviteit vs Grote bloedingen	Effectiviteit vs Grote bloedingen	Effectiviteit vs Grote bloedingen

De klinische uitkomsten bij gebruik van NOAC laten in vergelijking met de VKA warfarine gelijkwaardige of superieure effectiviteit zien in het optreden van CVA of systemische embolie, bij een significant lager risico op intracranieële bloedingen.

Er mag derhalve geconcludeerd worden dat een tenminste gelijk behandelgoal met NOAC wordt bereikt zonder de monitoring die nodig is bij VKAs. Dit wordt beschouwd als een relevante verbetering vanuit het perspectief van de patiënt.

Over de wel/niet noodzaak van monitoren wordt veel gesproken, vooral in ‘trombosedienstkringen’ waar het adagium ‘meten is weten’ bij uitstek geldt. Meten van effecten van de NOAC kan vooral van belang zijn in acute situaties (interventies, bloeding), of om de oorzaak van het optreden van een thrombo-embolisch complicatie vast te stellen, bijvoorbeeld gelegen in therapieontrouw. Dit geldt overigens ook voor andere met NOAC vergelijkbare antistollingsbehandelingen zoals plaatjesremmers. Voor dergelijke vergelijkbare therapieën is nooit een monitoring systeem opgezet, noch voor controle van complicaties, noch voor controle van therapietrouw. Derhalve zouden de NOAC niet onderscheidend benaderd hoeven te worden.

Wel gaan stemmen op voor een ziektegeoriënteerde controle van patiënten. Patiënten met cardiovasculaire en/of metabole ziekten/syndromen zijn complexe patiënten waar monitoring van meerdere parameters een verbetering van de zorg zou opleveren. Zo bestaan thans initiatieven met praktijkondersteuners in huisartsenpraktijk en polikliniek om dergelijke patiënten te monitoren.

5.1.3 Conclusie Relevantie kerngebied 1: INR streefwaarde

Waarde: verschil 100% in voordeel NOAC

Middel	Kerngebied	0% ----- 100%
VKA	Metten INR nodig	
NOAC	Metten niet nodig	



5.2 Kerngebied 2: Veiligheid

5.2.1 Coördinaten kerngebied 2: Veiligheid

Kerngebied 2: Veiligheid

- Maat: Veilige toepasbaarheid.
- Waarde: Welk percentage patiënten wordt belemmerd in de toepasbaarheid bij inname door factoren als interactiepotentieel, comorbiditeit, voedingspatroon?
- Hypothese: Neemt de veilige toepasbaarheid door NOAC toe?
- Relevante Verbetering: Het merendeel deel van de patiënten hoeft bij inname geen rekening te houden met toepasbaarheid (veiligheidsaspecten als voedingspatroon, interactiepotentieel en comorbiditeit).

5.2.2 Uitwerking

Algemeen

Uit de fase 3 studies is gebleken dat er superioriteit bestaat ten aanzien van de veiligheid (minder hersenbloedingen) van het gebruik van de nieuwe middelen ten opzichte van warfarine in de gehele onderzochte populatie. Wel is er in de studie met rivaroxaban een verschuiving van iets meer maagbloedingen t.o.v. warfarine. Echter maagbloedingen kunnen middels een interventie gemakkelijker worden behandeld met behulp van endoscopische interventies (scleroseren). Hersenbloedingen zijn veelal niet via een interventie behandelbaar zijn en verlopen in 50% van de gevallen fataal. (FNT 2010)

Antistollingsbehandeling is altijd een hoog risico behandeling

Naar aanleiding van de Nederlandse HARM studie (Leendertse et al. 2008) heeft IGZ antistollingsbehandeling als een hoog risico therapie bestempeld. Op basis van extrapolatie van de gegevens van het HARM onderzoek kan men vaststellen dat in Nederland per jaar 150-200 patiënten ten gevolge van een grote bloeding onder VKA therapie overlijden. Het jaarverslag 2010 van de FNT vermeldt een hoger cijfer van 621 (=0,16% van de gebruikers in 2010) gerapporteerde doden door een grote bloeding onder VKA gebruik. De begeleiding van de met antistollingsmiddelen behandelde patiënten moet ten behoeve van de veiligheid van de patiënt idealiter binnen een zorgketen plaatsvinden of op andere wijze geborgd zijn.

Binnen de structuur van de trombosedienst wordt relevante informatie verstrekt en verzameld door een daartoe opgeleide medewerker van de trombosedienst. De medewerker geeft voorlichting over antistollingsbehandeling met VKAs en informeert bij elke controle naar bijzonderheden, met name symptomen die kunnen wijzen op recidief trombose en bloedingen, voorgenomen ingrepen, medicatiewijzigingen etc. Bloedingen worden zo volledig mogelijk, volgens internationaal geldende criteria geregistreerd. De trombo-embolische complicaties (TECs), een recidief of uitbreiding van de ziekte waarvoor een patiënt VKA krijgt, wordt daarentegen waarschijnlijk onder geregistreerd. Dit wordt mede veroorzaakt omdat de patiënt enerzijds buiten de scope van de trombosedienst kan vallen bv. door overlijden. Anderzijds wordt een TEC vaak niet als afzonderlijke 'event' door de behandelaar gemeld (bv TIA) omdat het als onderdeel van de ziekte wordt gezien waarvoor de patiënt VKAs krijgt. Bij overlijden wordt een ischemisch CVA (ook een TEC) derhalve doorgaans niet gerelateerd aan VKA gebruik, terwijl bij overlijden wel altijd wordt geïnformeerd naar een relatie met VKA gebruik, en speciaal naar het voorkomen van een CVA. In geval van CVA wordt nadere informatie gevraagd om te kunnen differentiëren tussen een bloeding en ischemisch of trombotisch CVA. Bij overlijden in de thuissituatie wordt begrijpelijk vaak te weinig nadere diagnostiek verricht om voldoende criteria (volgens de vigerende internationale definitie) aan te leggen waarop het CVA geclassificeerd kan worden naar trombotisch of bloedig CVA. Voor de registratie van bijwerkingen tijdens gebruik van NOAC in de dagelijkse praktijk zal in de toekomst dezelfde registratie plicht moeten gelden.

Interactiepotentieel met andere medische ingrepen en behandelingen

Indien voorgenomen ingrepen door de patiënt worden gemeld, wordt het beleid op grond van het verwachte tromboserisico bij onderbreken van de behandeling en het te verwachten bloedingsrisico ten gevolge van de ingreep volgens protocol en in overleg met de behandelaar afgewogen. Besloten wordt of er een overbruggingsbehandeling met LMWH moet plaats vinden, of de antistollingsbehandeling kortdurend onderbroken kan worden of dat het ACTA protocol (LESA): tand- en mondheelkundige ingrepen tijdens continueren van VKA op (rand)voorwaarde kan worden gehanteerd. Het voorgestelde beleid wordt vanuit de trombosedienst gecommuniceerd met alle betrokkenen. De huisarts voert indien nodig de overbrugging thuis uit of delegeert deze.

Bij gebruik van de nieuwe antistollingsmiddelen zal met name de afweging van het bloedingsrisico preoperatief gelden, namelijk de vraag of het medicament tijdig is gestopt en er geen werkzaamheid meer aannemelijk is ten tijde van de ingreep. De marges kunnen ruim worden genomen en eventueel overbrugd met LMWH. Door gebrek aan maat geldt hier dat "finetuning" zoals gewenst bij een hoog tromboserisico niet goed mogelijk is.

De werkzaamheid van VKAs kan in belangrijke mate en veelvuldig beïnvloed worden door interactie met andere geneesmiddelen en autonoom name door de rol van de polymorf voorkomende cytochroom P450 enzymen en dan met name VKORC1 en verder ook CYP2C9 en CYP4F2 (Beinema et al. 2008; Teichert et al. 2011). De bepaling vooraf van de genotypen CYP2C9 en VKORC1 is voor een warfarine therapie volgens de nieuwe ACCP richtlijn (Guatt et al. 2012) niet van meerwaarde. Voor het bepalen van de oplaaddosis van een VKA lijken deze genotypen wel van waarde om doorschieten van de INR op dag 3-5 te voorkomen en daarmee de intrinsieke veiligheid te verbeteren (van Schie et al. 2011). De patiënt die een VKA gebruikt, wordt geïnstrueerd het gebruik van nieuwe medicatie te melden bij de trombosedienst. Met behulp van de 'Standaard afhandeling cumarine-interacties'

wordt een aangepaste controledatum en advies gegeven. De apotheek of de patiënt zelf meldt het gebruik van een nieuw mogelijk interacterend geneesmiddel bij de trombosedienst. Melding van potentiële interactie moet binnen de keten trombosezorg geborgd zijn (LESA Antistolling 2011). Door metabole onafhankelijkheid van de polymorf voorkomende enzymen zoals CYP2C9 of VKORC1, geven de NOAC geen interacties hiermee. Ten opzichte van de VKAs zijn van de NOAC derhalve veel minder farmacokinetische interacties te verwachten. Voor dabigatran gaat het met name om drie middelen, waarvan slechts twee met regelmaat toegepast ook worden bij patiënten met boezemfibrilleren, namelijk amiodaron en verapamil. De derde, kinidine wordt vrijwel niet meer gebruikt als antiaritmicum. Bij co-medicatie met amiodaron/verapamil moet de dosering van FXa antagonist naar beneden bijgesteld worden. Dit geldt niet voor dabigatran. Daarnaast de antibiotica claritromycine en rifampicine, waarbij in het eerste geval de dosering verlaagd en in het tweede geval de dosering verhoogd zou moeten worden. Voor rivaroxaban en apixaban zijn interactie met CYP3A4 remmers: ketoconazol en verwante antischimmelmiddelen, ritonavir, rifampicine, fenytoïne en carbamazepine te verwachten.

In geval van interactie met een VKA kan de dosering worden aangepast op geleide van de INR, dat wil zeggen in geval van verlaging omwille van de veiligheid met behoud van effectiviteit. Een dergelijke 'finetuning' lijkt bij de NOAC op het eerste gezicht niet mogelijk, maar ook niet nodig. De interactie met trombocytenaggregatie remmers lijkt voornamelijk van farmacodynamische aard, waarbij echter de toegenomen bloedingsneiging en de onmogelijkheid van het couperen van de nieuwe middelen tot nu toe zeker in acht genomen moet worden. Interactie met de nieuwe antistollingsmiddelen moet onderkend worden, de ernst ingeschat en passende maatregelen getroffen, zoals actueel bij het gebruik van een VKA in de keten huisarts, apotheek, tandarts, trombosedienst (LESA Antistolling 2011) is gewaarborgd.

Invloed voedingspatroon

Ten opzichte van de VKAs zal bij gebruik van de nieuwe antistollingsmiddelen wijziging in het voedingspatroon minder invloed hebben op de antistolling.

Comorbiditeit

Bij acute interventies zoals coronaire interventies bij patiënten met AF is nog weinig ervaring over de risico's van NOAC. Ook het tromboseren van verschillende soorten (metaal of drug eluting) stents is ondanks de toegepaste en type antistolling nog voldoende onderzocht.

Bij een verminderde nierfunctie (< 30ml/min voor dabigatran en <15ml/min voor rivaroxaban/apixaban) gelden beperkingen voor toepasbaarheid. Bij een creatinine klaring < 30ml/min, dabigatran niet toepassen, rivaroxaban en apixaban in aangepaste lagere dosering. Bij electieve ingrepen is stoppen 24 uur voor de ingreep (bij slechte nierfunctie 36-48 uur) voldoende om het antistollend effect van de NOAC te doen verdwijnen.

Leeftijd

Hoge leeftijd wordt gezien als een risicofactor voor gebruik van antistollingsmiddelen (Bauersachs 2012). Hoewel is vastgesteld dat VKAs bij oudere patiënten met AF een grotere effectiviteit hebben, is de praktijk dat voorschrijvers te terughoudend zijn in verband met bloedingsrisico's. Het gevolg is een onderbehandeling met antistollingsmiddelen in de patiëntengroep met de grootste "benefit" (Sinhg et al. 2011). Hoge leeftijd wordt niet langer gezien als een risicofactor voor gebruik van VKAs.

In een groot onderzoek bij 80+ patiënten bleken de bloedingsrisico's bij patiënten die werden begeleid door de trombosedienst gering (Poli et al. 2011). Hoogbejaarde kwetsbare patiënten zijn in de klinische studies met NOAC ondervertegenwoordigd. Reden om vooralsnog een vraagteken te plaatsen bij de veiligheid van deze middelen in de hoogste leeftijdscategorie.

Couperen van bloedingen

Mechanisme: Bloedingen bij gebruik van VKAs kunnen onmiddellijk worden gecoupeerd met protrombinecomplex (PPSB=vierstollingsfactoren concentraat- Cofact®, Beriplex®) op geleide van de INR. Veelal wordt ook nog vitamine K toegediend om het langaanhoudende effect van een VKA te couperen, dit geeft aanleiding tot langdurige ontregeling met name bij fenprocoumon. Tot nu toe is voor de nieuwe middelen geen specifiek antidotum voorhanden en moeten algemene ondersteunende maatregelen worden getroffen. Voor de Factor Xa remmers lijken de vooruitzichten voor vierstollingsfactorenconcentraat en Factor VII als niet-specifiek antidotum gunstig (Eerenberg et al. 2011; Kazmi et al. 2012). Voor zowel de directe trombineremmer dabigatran, alsmede FXa remmers worden neutraliserende antilichamen als antidotum ontwikkeld. Een richtlijn voor couperen van het antistollingseffect van NOAC is recent gepubliceerd (Kaatz et al. 2012). Voorlopig wordt aangeraden bij een ernstige levensbedreigende bloeding-indien chirurgische of een andere interventie niet mogelijk is- toediening van protrombine complex (4 factoren), bij onvoldoende effect FVIIa (NovoSeven®) en op indicatie bij groot bloed verlies fresh frozen plasma en rood bloedcelconcentraat. In individuele geval kan, zeker bij gecombineerd gebruik van één of meer trombocytenaggregatieremmers een ernstige bloeding optreden, die moeilijk te stoppen is. Om die reden is het combineren van NOAC met andere antistollingsmiddelen vooralsnog (relatief) gecontra-indiceerd.

Praktijk

Tabel 3: Factoren die van invloed zijn op de veiligheid: VKAs versus NOAC

Behandeling met vitamine K antagonist	Behandeling met nieuwe middelen (NOAC)
-Controle van gebruik -Controle door medewerker trombosedienst/ begeleiding door doseerarts-Informatie -Veiligheid en effectiviteit/balans Registratie van bloeding (bijwerking) Registratie van TEC (uitbreiding of recidief) • Voorgenomen ingrepen ACTA, staken of overbruggen • Therapietrouw • Nieuwe medicatie/interactie	-Controle van gebruik -Geen controle/Optioneel controle trombosedienst -Controle en bewaking door cardioloog ism huisarts/apotheker -Informatie: cardioloog-gespecialiseerd Verpleegkundige Veiligheid en effectiviteit/balans Registratie van bloeding (bijwerking): LAREB Registratie van TEC (uitbreiding of recidief) Ingrepen: ziekenhuisrichtlijn nodig Apotheker: * Therapietrouw * Interactiecontrole/bewaking nier en dosering: apotheker.

Interactie: ZEER VEEL >200 - Farmacokinetisch CYP 2C9, genetisch polymorfisme, inhibitie/inductie - VKORC1: genetisch polymorfisme - Farmacodynamisch Vit K, - TARs - NSAID+COXIBs (deels ook kinetisch) - SSRI's, Dosering aanpassen ogv Standaard Afhandeling Geneesmiddel interactie, INR	Interactie: ZEER BEPERKT <20 - Farmacokinetisch CYP3A4-remmers (alleen: rivaroxaban, apixaban) - P-glycoproteine remmers (alleen: rivaroxaban, apixaban) - Protonpomp remmers (alleen: dabigatran) - Farmacodynamisch TARs - Klassieke NSAIDs (niet COXIB) Dosering aanpassen is een optie. Overigens In de Klinische studies werden deze middelen zonder problemen wel doorgebruikt
Combinatie met TAR, NSAID+Coxibs, SSRI Toename bloedingsrisico (Gasse)	Combinatie met TAR, NSAID (exclusief. COXIBs) , SSRI Toename bloedingsrisico verwacht (nog geen data)
Voedselinteractie - Vitamine K toevoeging (omstreden!) - Drastische wijziging/ vet	Voedselinteractie Geen
Comorbiditeit - Aandoeningen tr digestivus/ lever en galwegen - Maligniteit - Trombocytopenie/pathie	Comorbiditeit - Trombocytopenie/pathie Beperking - Slechte Nierfunctie (rivaroxaban, dabigatran) Dyspepsie (dabigatran)
Couperen - Vit K - Protrombine complex - Overbruggen met LMWH ogv INR voor electieve ingrepen	Couperen Protrombine complex (rivaroxaban) werkt bij gezonde vrijwilligers)

5.2.3 Conclusie relevantie kerngebied 2: veiligheid

NOAC zijn veiliger bij een tenminste vergelijkbare effectiviteit (minder hersenbloedingen, minder geneesmiddelinteracties, geen voedselinteracties). Onderzoekgegevens over toepasbaarheid van

NOAC bij de groep 'kwetsbare oudere patiënten' ontbreken, deze gegevens zijn voor VKAs wel beschikbaar.

Waarde: 75% verschil in het voordeel NOAC.

Middel	Kerngebied	0% ----- 100%
VKA	Toepasbaarheid	
NOAC	Toepasbaarheid	



5.3. Kerngebied: Therapietrouw

5.3.1. Coördinaten Kerngebied 3: Therapietrouw

Kerngebied 3: Therapietrouw

- Maat: Complexiteit inname.
- Waarde: Mate van eenvoud inname.
- Hypothese: Neemt de complexiteit van de inname af?
- Relevante Verbetering: Wijziging complexiteit inname.

5.3.2 Uitwerking

Algemene feiten over therapietrouw

Therapietrouw verbeteren is een belangrijke uitdaging voor het optimaliseren van de farmacotherapie in het algemeen. In de periode tussen 2000-2010 zijn meer dan 2.500 artikelen over het item “therapietrouw” verschenen (Farmer 2011, van Onzenoort 2012). Een eerste probleem is hoe is therapietrouw te voorspellen en vervolgens te meten. Er zijn vele modellen ontwikkeld om de therapietrouw bij de individuele patiënt te voorspellen (Horne 1998; Horne et al. 2003, Thompson et al. 2011). Eén gevalideerde methode is de Medication Adherence Report Scale oorspronkelijk in 1999 door Horne ontwikkeld en later vertaald in diverse talen en opnieuw taalspecifiek gevalideerd (Mahler et al. 2010). Op basis van een 5-punt schaal geeft de patiënt een oordeel over 5 relevante items die een goede voorspelling zijn voor de te verwachten therapietrouw van de patiënt. Het verdient aanbeveling bij de introductie van NOAC bij de individuele patiënt de kans op goede therapietrouw vooraf te bepalen en te vervolgen.

Het verbeteren van therapietrouw blijkt een moeilijk oplosbaar probleem. De introductie van “concordance” door samenwerking van de apotheker, de huisarts en de patiënt blijkt echter een positieve invloed te hebben op de therapietrouw (Geurts et al. 2012).

Bij VKAs zou gezien de lange beschikbaarheid op de markt informatie beschikbaar moeten zijn over therapietrouw binnen de kaders van trombose zorg in Nederland. Er is slechts één Nederlandse studie naar therapietrouw bij patiënten die voor een neurologische indicatie (CVA) een VKA of acetylsalicylzuur gebruikten (De Schryver et al. 2005). Verder is er een onderzoek uit de USA (Kimmel et al. 2007). Bij NOAC is informatie nog niet voorhanden en zou bestaande kennis over het voorspellen van therapietrouw gebruikt kunnen worden. Om de therapietrouw bij beide behandelmethoden te kunnen vergelijken zou de bestaande informatie van VKAs naast voorspellende informatie cq. vergelijkbare praktijkinformatie met betrekking tot NOAC gelegd kunnen worden.

Therapietrouw kan afhankelijk zijn van de setting waarin NOAC of VKAs worden gebruikt. In een institutionele setting (ziekenhuis, verpleeghuis) is vrijwel volledige therapietrouw geborgd omdat de verpleegkundigen de medicatie toedienen. Ook het inschakelen van zorg- en hulpverleners in de thuissituatie bij kwetsbare patiënten zal de therapietrouw van de patiënt kunnen borgen. Meer zorgelijk is de mate van therapietrouw bij de individuele autonome patiënt. Identificatie van factoren die van invloed zijn op de therapietrouw bij volledig “autonome” patiënten, die langdurig antistollingsmiddelen krijgen voorgeschreven, is van groot belang.

Op het gebied van cardiovasculaire middelen zijn er veel onderzoeksdata beschikbaar over de negatieve impact van therapieontrouw (Munger 2008, Ho et al. 2008). De kennis van patiënten over het belang van hun antistollingsmiddel bij atriumfibrilleren blijkt gering, 29% van de warfarine gebruikers was niet overtuigd van het belang van dagelijkse inname van deze medicatie (Smith et al. 2010). Trombosediensten zijn maar beperkt in staat de therapietrouw van hun patiënten te verbeteren. Directe observatie technieken om controle op inname van warfarine vast te stellen bevestigen dat (Deen et al. 2011). Nederlands onderzoek naar therapietrouw tussen aspirine en VKAs laat zien dat bij meten van INR, zoals bij VKAs, de therapietrouw niet beter is dan bij een middel

waar niet gemeten wordt (aspirine) (Schryver de et al.2005). In beide groepen in de studie in Utrecht bleek de therapietrouw ongeveer 10% te zijn. Ondanks INR controles blijkt de therapietrouw voor warfarine punt van zorg: controle van de INR betekent helaas niet 100% therapietrouw (Kimmel et al. 2007). Er zijn echter ook aanwijzingen dat het instellen op een nieuwe medicatie- zoals de NOAC- , eerder tot therapieontrouw aanleiding kan geven (Barber et al.2004).

Intensieve begeleiding met behulp van moderne ICT technologie kan de risico's door therapieontrouw van VKAs en NOAC beter beheersbaar maken (Salmela et al. 2012).

Op basis van de extrapolatie van de gegevens van de Nederlandse studie van de Schryver (2005), zijn er geen verschillen in therapietrouw tussen VKAs en NOAC te verwachten.

Specifiek aspecten met betrekking tot antistollingsmiddelen

Een belangrijke voorliggende vraag is kunnen we voorspellen in welke mate NOAC een verandering van de therapietrouw geven ten opzichte van een VKA.

Als definitie voor therapietrouw wordt gehanteerd:

Therapietrouw is het gemiddelde percentage van de daadwerkelijk toegediende hoeveelheid voorgeschreven geneesmiddelen, tezamen met de periode waarin de patiënt een voorschrift naleeft ten opzichte van de voorgestelde periode. Het is het resultaat van een complex aan interne en externe factoren die slechts gedeeltelijk te voorspellen en te kwantificeren zijn.

Toelichting: Therapietrouw wordt door de Wereldgezondheidsorganisatie [WHO 2003] gedefinieerd als de mate waarin het gedrag van een individu om geneesmiddelen tot zich te nemen, een dieet te volgen, of de levensstijl te wijzigen overeenkomt met de adviezen van een zorgverlener. In de Engelstalige literatuur worden verschillende termen gebruikt om therapietrouw aan te duiden, te weten: "adherence", "concordance", "compliance" en "persistence". De door de WHO gegeven definitie omvat het begrip adherence. De mate van therapietrouw is dan verder niet kwantitatief weergegeven. Concordance refereert aan gezamenlijk overleg tussen patiënt en arts of apotheker over de te volgen behandelstrategie - de patiënt stemt expliciet in met het voorgestelde beleid. De term compliance geeft de therapietrouw kwantitatief weer als gemiddeld percentage van de daadwerkelijk toegediende hoeveelheid voorgeschreven geneesmiddelen. Meestal wordt een percentage van 80 tot 120% van de voorgeschreven dosering als adequaat beschouwd.

Tot slot wordt de term persistence gebruikt voor hoe lang (dagen, weken, maanden, jaren) de patiënt een voorschrift naleeft ten opzichte van de voorgestelde periode.

Voor het kerngebied therapietrouw gebruiken we de begrippen compliance en persistence toegepast op de behandeling met orale antistollingsmedicatie bij patiënten met atriumfibrilleren.

Voor het gemak onderscheiden we direct beïnvloedbare factoren en indirect beïnvloedbare factoren in therapietrouw.

Direct beïnvloedbare factoren:

1. Verpakking
2. Toepasbaarheid hulpmiddelen vnl. relevant bij zelfmonitoring
3. Instructies
4. Doseerregime
5. Inname
6. INR = -Potentieel controle inname op het effect
7. Effect
8. Veiligheid

Indirect beïnvloedbare factoren:

Voorbeelden van indirect of moeilijk beïnvloedbare factoren zijn basiskennis van ziekte en gezondheid, geloof en sympathie voor de behandelaar en andere, sociaal, culturele en/of psychologische factoren zoals geloof in het positieve effect van medicijnen en de ziekte zelf (bv psychiatrische ziekte).

Van elk van de direct beïnvloedbare factoren voor therapietrouw beoordelen we die voor het specifieke geneesmiddel. Wij zijn van mening dat de weging en score van de genoemde factoren voor elke patiënt zal verschillen. Om een goede indruk te krijgen zou er op basis van onderstaande lijst steekproefsgewijs patiënten bevraagd dan wel gevolgd moeten worden.

Bewuste en onbewuste adherentie wordt onderscheiden. De eerste hangt samen met overtuigingen, attitudes en verwachtingen en de tweede met beperkingen die patiënten hebben om de aanbevelingen van hun behandelaren in praktijk te brengen. De factoren die intenties en beperkingen beïnvloeden zijn bekend, maar onbekend is hoe deze uitwerken op het gedrag van patiënten.

De belangrijkste ontwikkeling in het onderzoek naar therapietrouw is de erkenning dat patiënten een zeer persoonlijke afweging maken tussen de door hen gepercipieerde voor- en nadelen van de behandeling en tegelijkertijd de neiging hebben het gebruik van voorgeschreven medicijnen te minimaliseren.

[Leesinstructie voor de tabel: Eerst wordt een direct beïnvloedbare factor genoemd waarna vervolgens de aspecten gerelateerd aan deze factor worden belicht.]

Tabel 4: Factoren die van invloed zijn op de veiligheid: VKAs versus NOAC

Behandeling met VKA	Behandeling met NOAC
1. Verpakking 1.1. De verpakking van het geneesmiddel moet eenvoudig te openen zijn. 1.1.1. Blisters zijn goed te openen. 1.2. Herkenbaarheid verpakking 1.2.1. Bij <i>generieke preparaten</i> geldt preferentiebeleid zorgverzekeraar.	1. Verpakking 1.1. De verpakking van het geneesmiddel moet eenvoudig te openen zijn. 1.1.1. Blisters en baxterzakjes zijn goed te openen. 1.2. Herkenbaarheid verpakking 1.2.1. <i>Niet relevant</i>, het zijn allemaal merkpreparaten®.

Behandeling met VKA	Behandeling met NOAC
Verpakking en vorm pillen veranderen soms. Dit kan de therapietrouw beïnvloeden.	
2. Toepasbaarheid hulpmiddelen bij verminderde cognitie 2.1. Baxtergerelateerd 2.1.1. <i>Niet geschikt</i> voor baxterdistributie 2.2. Geautomatiseerd klaarzetten (robot) 2.2.1. Geschikt voor geautomatiseerd klaarzetten 2.3. Inname alert 2.3.1. SMS Geschikt voor SMS-alert 2.3.2. Via smartblisters Geschikt voor smartblisters	2. Toepasbaarheid hulpmiddelen bij verminderde cognitie 2.1. Baxtergerelateerd 2.1.1. Geschikt voor baxterdistributie 2.2. Geautomatiseerd klaarzetten (robot) 2.2.1. Geschikt voor geautomatiseerd klaarzetten 2.3. Inname alert 2.3.1. SMS Geschikt voor SMS-alert 2.3.2. Via smartblisters Geschikt voor smartblisters
3. Effectieve instructies. 3.1. Patiënteneducatie 3.1.1. Educatie over belang, werking en risico's is nodig en complex 3.2. Doseringsoverzicht 3.2.1. Instructies <i>moeten in een begrijpelijk schema</i> opgenomen. 3.2.2. Instructies zijn in een groot lettertype weergegeven. 3.3. Onderhoud 3.3.1. Alertheid patiënt 3.3.1.1. Effect is afhankelijk van frequentie, en aanpak.	3. Effectieve instructies. 3.1. Patiënteneducatie 3.1.1. Educatie is over belang, werking en risico's nodig en complex 3.2. Doseringsoverzicht 3.2.1. <i>Niet nodig</i> 3.3. Onderhoud 3.3.1. Alertheid patiënt 3.3.1.1. ?
4. Complexiteit doseerregime: <i>Groot</i> 4.1. Frequentie per dag 4.1.1. Een maal per dag 4.2. Dagelijkse dosering (=aantal in te nemen tabletten) verschilt 4.2.1. Wisselende doseringen 4.2.2. Wisselend aantal tabletten per inname. Noodzaak het actuele doseringsoverzicht te bestuderen 4.2.3. Kan niet in Baxterrol	4. Complexiteit doseerregime: <i>Gering</i> 4.1. Frequentie per dag 4.1.1. Een of twee maal per dag 4.2. Dagelijkse dosering 4.2.1. Meestal dezelfde dosering. 4.2.2. Een capsule per inname 4.2.3. Kan in Baxterrol
5. Complexiteit inname: Ja, altijd 5.1. Grootte van de tabletten 5.1.1. Klein, goed in te nemen, moeilijk uit verpakking te halen. 5.2. Splitsen van de tabletten 5.2.1. nvt 5.3. Instructies m.b.t. etenstijd 5.3.1. Nee, wel op vaste tijd. 5.4. Instructies m.b.t. combinatie met andere medicijnen 5.4.1. Interacties worden met arts of apotheker besproken, probleem bij interacties met antibiotica (ivm	5. Complexiteit inname: Nee, soms 5.1. Grootte van de capsules/tabletten 5.1.1. Normaal, goed in te nemen. 5.2. Splitsen van de capsules/tabletten 5.2.1. nvt 5.3. Instructies m.b.t. etenstijd 5.3.1. nvt 5.4. Instructies m.b.t. combinatie met andere medicijnen 5.4.1. Interacties worden met arts of apotheker besproken.

Behandeling met VKA	Behandeling met NOAC
stopdatum) . Groot risico (Gasse et al. 2005; Wysowski et al. 2007)) 5.5. Instructies m.b.t. combinaties met voedingsmiddelen 5.5.1. Niet samen met groene groenten, lever, melk en plantaardige oliën genoemd) en vitaminepreparaten die rijk zijn aan vitamine K (analoga).	5.5. Instructies m.b.t. combinaties met voedingsmiddelen 5.5.1. nvt
6. Titerbepaling (controle op inname en effect): Ja-effectief 6.1. Bij trombosedienst 6.1.1. Positief effect op therapietrouw 6.2. Zelfmanagement 6.2.1. Positief effect op therapietrouw 6.3. Thuisprikken door trombosedienst 6.3.1. Naast INR controle, tevens controle op medicatiegebruik en sociaal aspect	6. Titerbepaling : Nee, moeilijk 6.1. Controle op inname en effect 6.1.1. Alleen in uitzonderlijke gevallen in het ziekenhuis. (Eigenlijk hoort bij ieder contact (consult bij arts of afleveren medicatie in apotheek) therapietrouw ter sprake te komen. Ook kan de apotheek (indirect) de therapietrouw monitoren. Intensieve begeleiding kan therapietrouw (tijdelijk) vergroten.)
7. Merkbaar effect 7.1. Patiënt voelt zich beter of slechter door gebruik 7.1.1. Effect is onzeker bij afwijkende INR waarden.	7. Merkbaar effect 7.1. Patiënt voelt zich beter of slechter door gebruik 7.1.1. Geen rechtstreeks effect.
8. Veiligheid 8.1. Het medicijn voorkomt schade aan de patiënt 8.1.1. Door therapietrouw voorkom je een trombose of bloeding. 8.2. Het medicijn is veilig in het gebruik 8.2.1. Bloedingen en recidief trombo-embolie. De meeste bloedingen zijn klinisch niet relevant. Ernstige bloedingen: hoge mortaliteit 500 doden in NL per jaar, 2% van de ziekenhuisopnames 8.2.2. Antidotum (vitamine K + protrombinecomplex) is beschikbaar. 8.2.3. Risico's onterecht gebruik antidota met kans op recidief VTE	8. Veiligheid 8.1. Het medicijn voorkomt schade aan de patiënt 8.1.1. Door therapietrouw voorkom je een trombose of bloeding. 8.2. Het medicijn is veilig in het gebruik 8.2.1. Ervaring gering, allen extrapolatie uit fase 3 onderzoek mogelijk. Minder hersenbloedingen dan VKA's 8.2.2. Specifiek antidotum is niet beschikbaar. 8.2.3. Aanwijzing dat protrombinecomplex en FVII bij Fa-remmers werkzaam is (Kazmi et al. 2012).

Bewijskracht verschillende factoren ter verbetering van therapietrouw.

Direct beïnvloedbare factoren hebben invloed op de therapietrouw. De rol van indirect en moeilijk beïnvloedbare factoren is nauwelijks bekend.

Weging en score

Op basis van extrapolatie naar de rol van meten kan men op basis van de Nederlandse studie (DeSchryver et al. 2005) geen verschil in therapietrouw vaststellen tussen aspirine en VKAs. Dat meten (zoals de INR bij VKAs) een positieve invloed heeft op therapietrouw kan op basis van literatuurgegevens niet worden hard gemaakt (Kimmel et al. 2007). Intensieve interventies programma's zoals "concordance" zullen ongeacht het soort anticoagulans nodig zijn om de therapietrouw op een acceptabel niveau te handhaven.

Gezien de beperkte voorspelbaarheid van therapietrouw en welbevinden vanuit de literatuur, is de patiënt uiteindelijk de aangewezen bron. Daarom stellen we voor om patiënten steekproefsgewijs voor te leggen hoe de opgesomde factoren van invloed zouden zijn op hun eigen afweging. In een pilot onderzoek (Hendriks/van Woerkom 2012) is bij een aantal patiënten onderzoek gedaan en hier kwamen de volgende uitspraken naar voren.

- "De trombosedienst houdt me bij de les. Altijd als er wat is of ik wat te vragen heb staan ze onmiddellijk klaar. Je merkt ook dat zij het erg belangrijk vinden dat je je medicijnen goed gebruikt en dat slaat op je over. Als zij er niet waren was ik allang opgehouden." (Instructie en titerbepaling)
- "Ik wil absoluut geen hersenbloeding krijgen. Het is mijn grootste angst om als een plant in een rolstoel te komen te zitten." (Veiligheid)
- "De medicijnen van de trombosedienst moet ik nemen om ernstige gevolgen van de hartritmestoornis te voorkomen." (Veiligheid)
- "De reden dat ik de bloedverduunners neem is omdat de dokter dit mij heeft voorgeschreven." (Effectieve instructies)
- "Ik ben altijd zeer nauwkeurig in het nemen van de bloedverduunners. Ik gebruik hierbij het lijstje van de trombosedienst. Als er bepaalde veranderingen zijn, bijv. als ik andere medicijnen voorgeschreven krijg of als ik bijv. ziek ben geweest of koorts heb gehad, dan meld ik dat altijd meteen bij de trombosedienst. Ik ben als de dood dat me iets overkomt." (Veiligheid en effectieve instructies)
- "Als ik heel eerlijk ben, vergeet ik wel eens de bloedverduunners in te nemen. Met name als ik naar een feestje ga. Ik moet de medicijnen dan eigenlijk meenemen, maar dat vergeet ik dus wel eens. Nou ja, dan neem ik een dag geen medicijnen en ga de volgende dag gewoon verder via het schema van de trombosedienst". (Complexiteit doseerschema)
- "Het ergst aan het gebruik van deze medicatie is dat ik naar de trombosedienst moet. Ik moet nu om de twee weken er naartoe en ik moet er telkens een vrije ochtend voor opnemen op mijn werk." (Titerbepaling/zelfbeschikking)
- "Ik ben op de eerste hart hulp geweest en daar is men gestart met de tabletjes van de trombosedienst. Ik vind het allemaal erg verwarrend; ik heb een schema gekregen en iedere dag moet ik een aantal tabletjes innemen. De hoeveelheid is trouwens iedere dag anders. Daarom heb ik besloten om deze medicijnen drie maal per week te nemen." (Complexiteit doseerregime en effectieve instructies)
- "Soms heb ik het idee dat ik me beter voel als ik de medicijnen niet neem. Dat gebeurt dus ook wel eens." (Merkbaar effect en effectieve instructies).

5.3.3 Conclusie relevantie kerngebied 3: therapietrouw

-Maat:

VKAs	NOAC
Complexiteit inname	Geen indirecte controle op inname (via INR)

-Waarde:

Mate van eenvoud inname, geen controle

VKAs	NOAC
Complexiteit groot	Complexiteit gering

-Hypothese:

Neemt de complexiteit van de inname af? : JA

Indien geen INR controle neemt therapietrouw af? : JA

-Relevante Verbetering:

Neutraal: Reden als we extrapolatie vanuit de acetylsalicylzuur therapietrouw studies nemen is geen groot verschil t.o.v. INR controles bij VKA te verwachten.

Middel	Kerngebied	0% ----- 100%
VKA	Complexiteit inname groot/wel controle INR	
NOAC	Complexiteit inname gering/geen controle	



5.4 Kerngebied 4: Organisatie in de zorg

5.4.1 Coördinaten kerngebied 4

Kerngebied 4: Organisatie in de zorg

-Maat:	Complexiteit van de zorg.
-Waarde:	Aantal betrokken disciplines.
-Hypothese:	Neemt de complexiteit van de zorg af? (bijv. minder afstemming en overdracht, zorg dichterbij de patiënt?)
-Relevante Verbetering:	Het aantal schakels in de ketenzorg (overdracht momenten) neemt af.

5.4.2 Uitwerking

De organisatie van zorg dient op drie niveaus te worden beschouwd: macro-, meso-, en micro-niveau.

Macro-niveau: Richtlijnen

- Uitgangspunt is dat, in het belang van de patiënt, de behandeling ter voorkoming van een trombo-embolie bij Atrium fibrilleren (AF) gebaseerd is op evidence based richtlijnen (NVC, NHG, CBO, CFH, European Society of Cardiology [ESC 2010]). Naast deze landelijke en Europese richtlijnen is de ACCP richtlijn toonaangevend wereldwijd (Guyatt et al. 2012)

- De behandeling van AF op basis van de ESC 2010 richtlijn bestaat uit patiënten met een lage CHADS2 score (1) uit een VKA en bij instellingsproblemen op een VKA uit acetylsalicylzuur en bij hoog risico-patiënten uit een VKA. De ACCP richtlijn 2012 geeft de voorkeur aan dabigatran boven een VKA. In de NHG richtlijn staat nog een prominente plaats voor ASA, dit standpunt lijkt achterhaald door nieuwe onderzoeksgegevens. - Uit een onderzoek naar het naleven van de oude richtlijnen blijkt dat laag en hoog risico patiënten op dezelfde manier behandeld worden. Deze over- en onderbehandeling van VKA's en ASA kan leiden tot onnodige complicaties (Steg 2010; Nieuwlaet 2006; Singh 2011; Ogilvie 2011)).

Meso-niveau: monitoring INR

- De trombosedienst voert, zonder de CHADS2VASc-score te kunnen controleren, het verzoek tot VKA doseren van de behandelende arts uit. Ook heeft de trombosedienst geen zicht op de patiënten die niet antistollings medicatie krijgen, terwijl daarvoor wel een indicatie is.

- De VKA-instelling wordt gecontroleerd door INR-meting en instelling door de trombosedienst, INR-meting door de patiënt en instelling door de trombosedienst (zelftest) en door INR-meting en instelling door de patiënt (zelfmonitoring). Uit diverse onderzoeken is aangetoond dat zelfmonitoring van VKA's veilig is en een betere INR instelling geeft (Henegan et al. 2011). Dit leidt tot een significante daling van de trombo-embolische processen en een trend naar minder bloedingen en sterfte. In de verschillende onderzoeken kon gemiddeld 50% van de gebruikers worden ingesloten. Aangenomen wordt dat in Nederland dit percentage circa 20% zal bedragen.

Micro-niveau: keuzeproces in de spreekkamer

- De arts beslist, uitgaande van de CHADS2-VASc-score, samen met de patiënt over de indicatie voor en keuze van AS. In dit overleg moeten de voor- en nadelen van AS en de methoden van controleren van de VKA-instelling (trombosedienst, zelftest, zelfmonitoring) worden besproken. Daarnaast de voordelen van een VKA (meten=weten, antidotum) en een NOAC (minder controles, eenvoud inname, minder hersenbloedingen).

Vergelijking:

Het effect van de verschillende methoden van therapie op de zorg wordt in de tabel vergeleken tussen een VKA en een NOAC (dabigatran, rivaroxaban, apixaban) .

Tabel 5: Vergelijking van de zorg tussen VKAs en NOAC

Methoden van Antistolling (AS)	Verbetering volgen richtlijnen	Reductie betrokken disciplines	Monitoring	Erva-ring	Specifiek Anti dotum	Kennis bij complicaties	Zelfredzaamheid
VKA+ tromb. Dienst	+?	-	-	++	+	+	-
VKA + zelftest + tromb. dienst	+?	-	-/-	+	+	+	+
VKA + zelfmonitoring	+?	+/-	+/-	+	+	+	++
NOAC	+?	+	+	+/-	-	+/-	++

(+) positief gewaardeerd

(-) negatief gewaardeerd

Toelichting op de tabel

1. Verbetering door volgen richtlijnen: Het door de behandelend arts niet opvolgen van de richtlijn is in het algemeen niet goed voor de patiënt. Co-medicatie of co-morbiditeit kan een belemmering zijn de richtlijn te volgen. Ook de mate van kwetsbaarheid (ouderen) speelt een rol in de keus voor VKA of NOAC. De trombosedienst zou in de praktijk, indien de relevante medische gegevens beschikbaar zijn, een toetsende rol kunnen spelen bij het voorkomen van overbehandeling met de VKA's bij CHADS2 < 2. De regiefunctie en kwaliteitsniveau van de trombosedienst moet dan echter wel versterkt worden. De controle op overbehandeling kan ook plaatsvinden binnen de medicatiebewaking door de apotheker. Het kwaliteitsniveau kan opgevoerd worden door reductie van het aantal trombosediensten. Bij de onderbehandeling met de VKA's bij CHADS2 = >2 kan de trombosedienst geen rol hebben. Bij een NOAC is er door de trombosedienst geen toetsende rol mogelijk op overbehandeling. De onderbehandeling kan kleiner worden, omdat een NOAC door een geringer ernstig invaliderend bloedingsrisico (bloedig CVA) en minder andere beperkingen (interactie met voedsel, smal therapeutisch venster) mogelijk minder terughoudend zal worden voorgeschreven dan een VKA (8).

2. Reductie betrokken disciplines: Bij de VKA's zijn de indicatiestellende arts (meestal de cardioloog, soms de huisarts), de trombosedienst, de huisarts en de apotheker betrokken. De huisarts en de apotheker zorgen voor de verlenging en verstrekking en medicatiebewaking (interacties/nierfunctie/contra-indicaties) van de medicatie en voorlichting aan de patiënt. Bij zelfmonitoring is de betrokkenheid van de trombosedienst bij de controle van de instelling verminderd. Bij een NOAC heeft de trombosedienst strikt genomen geen rol. Het RIVM heeft in opdracht van de IGZ een kritisch rapport uitgebracht over de trombosediensten. Een conclusie is dat de overdracht van patiëntgegevens tussen de verschillende zorgverleners ernstig tekort schiet. (IGZ 2010).

3. Geringere monitoring: De complexiteit van de zorg is het geringst bij VKA + zelfmonitoring en bij gebruik van een NOAC. Wel wordt bij een NOAC meer begeleiding van de huisarts en de apotheker gevraagd. Zij krijgen namelijk, naast de taken die zij al hebben bij de VKA's, een extra taak bij de controle van de juiste dosering bij ouderen en bij patiënten met een verminderde nierfunctie. Overigens zijn dit taken die de apotheker nu ook al voor alle medicatie moet uitvoeren. Door het te verwachten volume in de verschuiving van VKAs is dit wel een taakverzwaring voor de 1^e lijn.

4. Ervaring: Zoals bij ieder nieuw geneesmiddel is de ervaring met een NOAC beperkt en minder dan die met de VKAs (Alings 2011; FT Rapport CVZ 2008; Brouwers et al. 2010) Protocollen voor huisartsen, apothekers en trombosediensten over hoe te handelen met de VKA's zijn aanwezig (LESA 2011); bij de nieuwe NOAC is alleen informatie van de fabrikant beschikbaar (bv Zakboekje Dabigatran 2011).

5. Antidotum: Hoewel de halfwaarde tijd van een NOAC relatief kort is, is het nog ontbreken van een specifiek antidotum een gemis. Onderzoek naar niet-specifieke antidota zoals Protrombinecomplex is uitsluitend gedaan bij een kleine groep jonge gezonde vrijwilligers en proefdieren. Bij het couperen

van VKA's wordt soms te vaak en te veel Vitamine K of Prothrombinecomplex gegeven. Dit leidt tot een trombo-embolisch risico, moeilijk te verantwoorden meerkosten en onterecht gebruik van een (schaars) humaan bloedproduct.

6.Kennis bij complicaties: De kennis over het voorkomen en de behandeling van bloedingscomplicaties tijdens NOAC gebruik is bij artsen en apothekers in tegenstelling tot de VKA's, beperkt. Evidence-based richtlijnen voor de behandeling van bloedingscomplicaties zijn nog niet bekend (Brouwers et al.2010; Huisman 2011). Onduidelijk is ook met wie de huisarts/apotheker contact op kan nemen bij complicaties tijdens het gebruik van een NOAC. De producenten van NOAC spelen in op de behoefte aan informatie door uitgaaf van: Leidraad voor gebruik NOAC in bijzondere situaties (bv: Zakboek 2011).

7.Zelfredzaamheid: De zelfredzaamheid is maximaal bij de zelfmonitoring van VKA's en bij het gebruik van een NOAC

5.4.3 Conclusie kerngebied 4: Organisatie van de zorg

- Opvallend is het matig volgen van de weinig complexe oude richtlijn, wat geleid heeft tot over- en onderbehandeling met VKA's en ASA. Gezien de recente richtlijn, geen ASA meer bij AF, is er nu een overbehandeling met ASA en een onderbehandeling met VKA's .

- Zelfmonitoring heeft het meest positieve effect op de kwaliteit cq organisatie van de zorg (daling trombo-embolische processen, regie door trombosedienst, geringere complexiteit zorg, aanwezige ervaring/specifiek antidotum/kennis bij complicaties en een hoge zelfredzaamheid). In Nederland past 15- 20% van de patiënten zelfmonitoring toe. Internationaal is dat getal veel hoger nml. 50%. Bij NOAC ligt dit percentage zelfmonitoring in principe op 100%, zij het dat huisarts en apotheker hun dagelijkse rol ten aanzien van medicatiebewaking en nierfunctie dienen te waarborgen.

- Gebruik van een NOAC kan, door de t.o.v. de VKAs geringere bijwerkingen, leiden tot minder onderbehandeling en minder hersenbloedingen. Ook de zelfredzaamheid is hoog. De taak van de apotheker en de huisarts wordt echter uitgebreid, terwijl er nog weinig ervaring en kennis is bij complicaties.

- Voor de NOAC is nog geen specifiek antidotum bekend. Overigens leidt het couperen van een overdosering met een VKA ook tot een grotere kans op trombo-embolische processen en meerkosten.

- Noot; De organisatie in de zorg rondom antistollingsmiddelen moet verbeteren. Onafhankelijk van de introductie van NOAC wordt voorgesteld antistollingmiddelen bij AF te integreren in één of andere vorm van ketenzorg.

Middel	Kerngebied	0% ----- 100%
VKA	Organisatie van zorg	
NOAC	Organisatie van zorg	



5.5 Kerengebied 5: welbevinden

5.5.1. Coördinaten kerngebied 5: Welbevinden

Kerngebied 5: Welbevinden

- Maat: Het dagelijkse functioneren,
- Waarde: Mate van vrijheid in dagelijkse activiteiten (bijv. werk, reizen, vakantie).
- Hypothese: De mate van welbevinden van patiënten met AF ten aanzien van het gebruik van orale antistollingsmiddelen is sterk afhankelijk van de subjectieve beleving van de patiënt?
- Relevante Verbetering: Toename in welbevinden door vrijheid in dagelijks functioneren.

5.5.2 Uitwerking

Algemeen

Het gebruik van medicatie kan een grote impact hebben op het welbevinden van de patiënt. Dit geldt zeker voor het gebruik van orale antistollingsmiddelen bij patiënten met AF, omdat deze in meerderheid van de gevallen voor het leven worden voorgeschreven. Adaptatie of wel aanpassing is noodzakelijk om de aandoening en desbetreffende therapie als onderdeel van het dagelijks leven te maken. Doelmatige adaptatie leidt tot een toename van het (subjectief) welbevinden of welzijn.

Voor een goed begrip van de het concept welbevinden t.a.v. een patiënt met AF, welke hiervoor behandeling middels orale antistolling ondergaat, wordt de volgende definitie gehanteerd:

de mate waarin de patiënt de behandeling beleeft vanuit zijn actuele en duurzame ziekte-ervaringen). Het is het resultaat van zijn perceptie op de dimensies gezondheid, betrokkenheid, sociale relaties, en therapeutisch klimaat.

Welbevinden hangt nauw samen met kwaliteit van leven en het is mogelijk een oordeel van het welbevinden te geven in termen van kwaliteit van leven. Onder kwaliteit van leven verstaan we

het functioneren van personen op fysiek, psychisch en sociaal gebied en de subjectieve evaluatie daarvan.

Beïnvloedbare factoren bij welbevinden

In de voorspelling van de verandering van het welbevinden als gevolg van de komst van de nieuwe middelen worden de volgende hoofdtitels onderscheiden.

1. Instructies
2. Doseerregime
3. Inname
4. Titerbepaling
5. Veiligheid

Van elk hoofdtitel worden aspecten benoemd die het welbevinden van patiënten kunnen beïnvloeden ten aanzien van de specifieke geneesmiddelen. De weging en score van de genoemde factoren zal voor elke patiënt verschillen.

[Leesinstructie voor de tabel: Eerst wordt een direct beïnvloedbare factor genoemd waarna vervolgens de aspecten gerelateerd aan deze factor worden belicht.]

Tabel 6: Beïnvloedbare factoren die van invloed zijn op het welbevinden: VKAs versus NOAC

<u>Behandeling met vitamine K antagonist</u>	<u>Behandeling met nieuwe middelen</u>
1. Effectieve instructies 1.1. Patiënteneducatie 1.1.1. Educatie over belang en relatie met de aandoening is noodzakelijk 1.1.2. Educatie van werking en risico's is nodig en complex 1.2. Doseringsoverzicht 1.2.1. Instructies zijn in een begrijpelijk schema opgenomen. 1.2.2. Noodzakelijk om doseringsschema te volgen 1.3. Onderhoud 1.3.1. Alertheid patiënt 1.3.1.1. Betrokkenheid patiënt (zelf-management) 1.3.1.2. Invloed sociale relaties 1.3.2. Herhaalfactor educatie 1.3.2.1. Terugkerend item bij contact zorgverlener / trombosedienst	1. Effectieve instructies 1.1. Patiënteneducatie 1.1.1. Educatie over belang en relatie met de aandoening is noodzakelijk 1.1.2. Educatie is nodig en complex 1.2. Doseringsoverzicht 1.1.2 Nvt 1.3. Onderhoud 1.3.1. Alertheid patiënt 1.3.1.1. Betrokkenheid patiënt (zelf-management) 1.3.1.2. Invloed sociale relaties 1.3.2. Herhaalfactor educatie 1.3.2.1. Terugkerend item bij contact zorgverlener trombosedienst

2. Complexiteit doseerregime 2.1. Frequentie per dag 2.1.1. Een maal per dag 2.2. Dagelijkse dosering (=aantal in te nemen tabletten) verschilt 2.2.1. Wisselende doseringen 2.2.2. Noodzaak het actuele doseringsoverzicht te bestuderen 2.2.3. Kan niet in Baxterrol 2.2.4. Bij fouten bij de inname is overleg met de trombosedienst noodzakelijk.	2. Complexiteit doseerregime 2.3. Frequentie per dag 2.3.1. Twee maal per dag 2.4. Dagelijkse dosering 2.4.1. Altijd dezelfde dosering. 2.4.2. Een capsule per inname 2.4.3. Kan in Baxterrol 2.4.4. Bij fouten bij de inname is overleg met de trombosedienst noodzakelijk.
3. Complexiteit inname 3.1. Grootte van de tabletten * 3.1.1. Klein, goed in te nemen, moeilijk uit verpakking te halen. 3.2. Splitsen van de tabletten 3.2.1. nvt 3.3. Instructies m.b.t. etenstijd 3.3.1. Om zes uur 3.4. Instructies m.b.t. combinatie met andere medicijnen 3.4.1. Interacties worden met arts besproken 3.5. Instructies m.b.t. combinaties met voedingsmiddelen 3.5.1. nvt * afhankelijk van subjectieve perceptie patiënt	3. Complexiteit inname 3.3. Grootte van de capsules * 3.3.1. Normaal, goed in te nemen. 3.4. Splitsen van de capsules 3.4.1. nvt 3.5. Instructies m.b.t. etenstijd 3.5.1. nvt 3.6. Instructies m.b.t. combinatie met andere medicijnen 3.6.1. Interacties worden met arts besproken. 3.7. Instructies m.b.t. combinaties met voedingsmiddelen 3.7.1. nvt * afhankelijk van subjectieve perceptie patiënt
4. Titerbepaling (controle op inname en effect) 4.1. Bij trombosedienst 4.1.1. Positief / negatief effect * op welbevinden 4.2. Zelfmanagement 4.2.1. Positief / negatief effect * op welbevinden 4.3. Thuisprikken door trombosedienst 4.3.1. Naast INR controle, tevens controle op medicatiegebruik en sociaal aspect	4. Titerbepaling (controle op inname en effect) 4.3. Geen controle bij trombosedienst 4.3.1. Positief /negatief effect * op welbevinden 4.3.2. Meer / minder onzekerheid door afwezigheid contacten 4.4. Zelfmanagement 4.4.1. Positief /negatief effect * op welbevinden 4.5. Geen controle op effect 4.5.1. Meer / minder onzekerheid door afwezigheid INR controle

* afhankelijk van subjectieve perceptie patiënt	* afhankelijk van subjectieve perceptie patiënt
5. Veiligheid 5.1. Het medicijn voorkomt schade aan de patiënt 5.1.1. Positieve beïnvloeding van het welbevinden: inname van medicatie voorkomt ontstaan van embolie of CVA/TIA. 5.1.2. Negatieve beïnvloeding van het welbevinden: bijwerkingen zoals bloedingen? 5.2. Het medicijn is veilig in het gebruik 5.2.1. Cumarinegebruik is relatief zeer risicovol 5.2.2. Schommelingen in INR waarden geven meer onzekerheid	5. Veiligheid 5.3. Het medicijn voorkomt schade aan de patiënt 5.3.1. Positieve beïnvloeding van het welbevinden: inname van medicatie voorkomt ontstaan van embolie of CVA/TIA 5.3.2. Negatieve beïnvloeding van het welbevinden: bijwerkingen zoals bloedingen? 5.3.3. Wetenschappelijk onderzoek heeft effect van medicatie aangetoond 5.4. Het medicijn is veilig in het gebruik 5.4.1. Bevindingen komen pas op langere termijn beschikbaar?

De vraag is ontstaan of op basis van bovenstaande punten, kwantificering van welbevinden kan plaatsvinden aan de hand van de SF-36. Kwaliteitscriteria zorg voor mensen met boezemfibrilleren zijn door de hart&vaatgroep en anderen onlangs gepresenteerd (concept versie 1.0, 2011). In dit zorgcontinuüm wordt nog weinig aandacht besteed aan welbevinden. Iets wat in de buurt komt is het item “emotionele ondersteuning, empathie en respect” als onderdeel van welbevinden.

SF-36 vragenlijst

De overgang van vitamine K antagonist met trombosedienst naar de nieuwe orale antistollingsmiddelen, maar ook het gebruik van deze nieuwe middelen afzonderlijk kan het welbevinden van patiënten beïnvloeden. Om een indruk te krijgen van (veranderingen op het gebied van) het welbevinden van deze patiëntencategorie kan gebruikt gemaakt worden van (bepaalde onderdelen) van de SF-36.

Deze 36-Item Short Form Health Survey (SF-36) is een instrument voor het meten van kwaliteit van leven; een zogenaamde multidimensionele zelfrapportagevragenlijst. Uit de samengevatte scores van de 36 items worden 8 gezondheidsprofielen afgeleid, te weten: fysiek functioneren, rolbeperkingen door fysieke gezondheidsproblemen, pijn, algemene gezondheidsbeleving, vitaliteit, sociaal functioneren, rolbeperkingen door emotionele problemen, en geestelijke gezondheid. Deze

-aanspraak op zelfmanagement → stijging score mentale gezondheid	-aanspraak op zelfmanagement → Stijging score mentale gezondheid
---	---

Waarde

Complexiteit inname

Waarde VKA: patiënt neemt een maal daags de juiste hoeveelheid tabletten	Waarde NOAC: patiënt neemt twee maal daags een tablet
Welbevinden neemt af (afhankelijk van subjectieve beleving patiënt) -onzekerheid t.a.v. aantal in te nemen tabletten -onzekerheid t.a.v. interacties met voeding -onzekerheid t.a.v. tijdstip inname → beïnvloeding score mentale gezondheid → beïnvloeding score vitaliteit	Welbevinden neemt toe . -één tablet per inname moment -geen interacties met voeding -inname tijdstippen staan vast → score mentale score neemt toe → score vitaliteit neemt toe

Waarde

Titerbepaling

Waarde VKA: titerbepaling noodzakelijk	Waarde NOAC: titerbepaling niet mogelijk
Welbevinden sterk afhankelijk van subjectieve beleving patiënt -zekerheid t.a.v. waarde INR / onzekerheid indien afwijkende waarde INR -regelmatig bezoek aan trombosedienst (neg: reizen, extra kosten, kost tijd, minder vrijheid) (pos: extra controle, sociaal aspect) -ervaren pijn a.g.v. bloedprikken → beïnvloeding score mentale gezondheid → beïnvloeding score fysiek functioneren, vitaliteit, sociaal functioneren → toename score pijn	Welbevinden sterk afhankelijk van subjectieve beleving patiënt -onzekerheid t.a.v. stolling van het bloed -geen bezoek aan trombosedienst (neg: wegvallen van sociaal contact)(pos: meer vrijheid) → beïnvloeding score mentale gezondheid → beïnvloeding score fysiek functioneren, vitaliteit, sociaal functioneren → afname score pijn

5.5.3 Conclusie kerngebied 5: welbevinden

Waarde: Veiligheid

Waarde VKA: voorkomen van complicaties	Waarde NOAC: voorkomen van complicaties
Welbevinden neemt toe - optimale behandeling geeft gerust gevoel → score mentale gezondheid neemt toe	Welbevinden neemt toe - optimale behandeling geeft gerust gevoel → score mentale score neemt toe

-Maat: Neemt de mate van welbevinden af door het “leven” in te richten op getallen (=INR)

Maat VKA	Maat NOAC
“leven met INR” vertaald als SF36	“leven zonder meten” vertaald als SF 36

-Waarde: Meer vrijheid in dagelijkse activiteiten (werk, reizen, vakantie..)

Waarde VKA: vrijheid neemt af	Waarde NOAC: vrijheid neemt toe
Welbevinden Afhankelijk leeftijd Oud >75+- groter contact trombose dienst (sociale functie trombosedienst) 65-75 intermediate Jonger<65+ : belemmerend door bezoeken trombose dienst	Welbevinden neemt toe alle leeftijden(meer vrijheid)

Middel	Kerngebied	0% ----- 100%
VKA	Welbevinden	
NOAC	Welbevinden	



5.6 Kerngebied 6: Zelfmanagement

5.6.1 Coördinaten kerngebied 6

Kerngebied 6: Zelfmanagement

-Maat:	Zelfmanagement van het antistollingsregime.
-Waarde:	Aantal patiënten bij wie zelfmanagement mogelijk is of toegenomen.
-Hypothese:	De mate van zelfmanagement ten aanzien van het antistollingsregime is toegenomen door gebruik NOAC-Relevante Verbetering: Grotere controle over eigen handelen en tijd.
-Relevante Verbetering:	Grotere controle over eigen handelen en tijd.

5.6.2 Uitwerking

Het accent in de waardering ligt hier in het langdurig gebruik van NOACs zoals bij atriumfibrilleren. Door deze nieuwe toepassing kan gesproken worden van een heel nieuw “antistollingsregime”. Deze term wordt hier - ook kortheidshalve- dan ook gebruikt.

Zelfmanagement

Het bevorderen van zelfmanagement lijkt in veel gevallen vooral een beleidsvoornemen te zijn en ook vaak als instrumentele verandering te worden benoemd, iets wat ‘aan of uit’ kan. Er is veel over gesproken en vastgelegd, maar er lijkt nog weinig sprake te zijn van werkelijk zelfmanagement binnen de trombosezorg in Nederland. Dat komt mede doordat het realiseren van zelfmanagement een aantal bewuste, begeleide, bestendige en met overtuiging uitgevoerde veranderingen vraagt bij zowel zorgverlener als patiënt. Het betreft een mentaliteitskwestie, die raakt aan domeinen, macht, inzet en verantwoordelijkheden en bovendien een lange adem vereist. Het is eerder een sociaal maatschappelijke ontwikkeling en zal beter aansluiten bij de babyboomgeneratie die nu met pensioen gaat. Bovendien ziet de overheid er een kostenbesparing in omdat op professionele zorg bespaard kan worden.

Niet iedere patiënt is een goede zelfmanager. Samen met de patiënt bepalen zorgverleners of en in hoeverre zelfmanagement een optie is. Dat verschilt per patiënt en kan ook per keer verschillen en het vraagt onderhoud. Mensen met een chronische ziekte hebben veelal niet vaker dan twee dagen per jaar contact met een zorgverlener, terwijl ze alle overige dagen zelf verantwoordelijk zijn voor de

keuzes en het handelen, die hun gezondheid en hun leven beïnvloeden. Zelfmanagement wordt dus verder vooral vormgegeven in het dagelijks leven van de patiënt. Zorgverleners die zich inzetten voor mensen om hen te helpen bij het maken van keuzes die passen bij hun leven, gezondheid en behandeling, moeten dat leren in de praktijk en in Nederland heeft Vilans daarvoor een stappenplan ontwikkeld (Vilans).

NIVEL stelt: 'Versterking van zelfmanagement als integraal onderdeel van de zorg voor mensen met een chronische ziekte komt niet vanzelf tot stand. Patiënten en zorgverleners moeten de hen toegedachte rol willen en kunnen vervullen. Dit vereist een verdere ontwikkeling van visie op de verantwoordelijkheden en taken van patiënten en zorgverleners, evenals een toegankelijk en effectief gebleken ondersteuningsaanbod afgestemd op de behoeften van diverse groepen patiënten en zorgverleners. Financiële obstakels zullen moeten worden weggenomen' (Platvorm 2009).

Een definitie van zelfmanagement is: 'het individuele vermogen om te gaan met symptomen, behandeling, lichamelijke en psychosociale consequenties en leefstijlveranderingen inherent aan het leven met een chronisch gezondheidsprobleem' (Nivel 2011).

Zelfmanagement en het nieuwe antistollingsregime.

Toegepast op het onderwerp kan het '*chronisch gezondheidsprobleem*' uit de definitie benoemd worden als '*een aandoening die noodzaakt tot het langdurig reguleren van de bloedstolling*'. Bij de *behandeling* gaat het om de regulering zelf en de vraag moet in dit geval dus zijn of het nieuwe regime, t.o.v. het oude, het *individuele vermogen* van de patiënt versterkt.

Een nieuw antistollingsregime leidt niet a priori tot meer zelfmanagement. Andersom staat de huidige manier waarop zorg rondom antistolling is georganiseerd zelfmanagement ook niet in de weg. Het is zelfs zo dat een patiënt die uit is op zelfmanagement zou kunnen kiezen voor de methode trombosedienst, al dan niet met zelf meten en zelf instellen.

Zelfmanagement is in essentie onafhankelijk van omstandigheden, maar omstandigheden hebben wel invloed op bijvoorbeeld uitvoerbaarheid en aantrekkelijkheid van elementen van zelfmanagement.

Vilans vindt in de literatuur de volgende parameters die beïnvloed worden door het ondersteunen van zelfmanagement (Vilans).

- Autonomie
- Eigen regie
- Weerbaarheid
- Zelfvertrouwen
- Kwaliteit van leven
- Participatie
- Kosten

Al deze elementen worden positief beïnvloed door zelfmanagement. De kosten gaan omlaag en zijn tevens het enige niet-patiëntgebonden element. Voor deze elementen kan worden nagegaan welke invloed verandering in het antistollingsregiem erop heeft. Ze moeten dan gewogen worden op de maat waarin de verandering plaatsvindt en de waarde of relevantie van die verandering.

Maat en waarde bij zelfmanagement

Tabel 7: Parameters voor zelfmanagement gewaardeerd: VKAs versus NOAC.

Parameters voor zelfmanagement bij behandeling met vitamine K antagonist	Parameters voor zelfmanagement bij nieuwe indicaties voor NOAC
1. Autonomie (on)afhankelijkheid van zorgverleners en organisaties. - Patiënten zijn afhankelijk van zorgverleners voor het bepalen van voorschrift, stollingswaarde en doseerregime - bepaalde mate van zelfregulering is mogelijk, afhankelijk van persoon	2. Autonomie (on)afhankelijkheid van zorgverleners en organisaties. - Patiënten zijn, behalve voor voorschrift, niet afhankelijk van zorgverleners - Mogelijkheid tot zelfregulering is bepaald als volledig
2. Eigen regie Zelf organiseren van de eigen zorg - Sturen van de zorg is zeer beperkt mogelijk, afhankelijk van de organisatie van anderen	2. Eigen regie Zelf organiseren van de eigen zorg - De zorg is minder complex en eenvoudiger zelf te organiseren - Meer regie is vereist op therapietrouw
3. Weerbaarheid In staat tot behoud van wat verworven is - Patiënt moet weerbaar zijn in relatie tot zorgverlener vanwege bestaande relatie -	3. Weerbaarheid. In staat tot behoud van wat verworven is - Minder contacten met zorgverleners, minder beroep op weerbaarheid
4. Zelfvertrouwen Vertrouwen in het eigen doen en laten - Relatief eenvoudig te verwerven bij goede therapietrouw - Bestendig door goede antistolling	4. Zelfvertrouwen Vertrouwen in het eigen doen en laten - Eventuele onzekerheid vanwege grotere eigen verantwoordelijkheid - Wordt weggenomen door succesvolle antistolling, controle kan daaraan bijdragen (de Schryver et al. 2005)
5. Kwaliteit van leven Functioneren van personen op fysiek, psychisch en sociaal gebied zoals zij dat zelf ervaren	5. Kwaliteit van leven Functioneren van personen op fysiek, psychisch en sociaal gebied zoals zij dat zelf ervaren

Parameters voor zelfmanagement bij behandeling met vitamine K antagonisten	Parameters voor zelfmanagement bij nieuwe indicaties voor NOAC
- Eventuele belemmeringen door verplichtingen vanwege trombosezorg - Voedingsvoorschriften	- Geen belemmeringen door verplichtingen - Geen voedingsvoorschriften
6.Participatie Deelname aan het dagelijks leven - Participatie kan belemmerd worden door verplichtingen in verband met antistollingscontrole	6.Participatie Deelname aan het dagelijks leven - Participatie niet gehinderd door verplichtingen - Meer vrijheid om te participeren

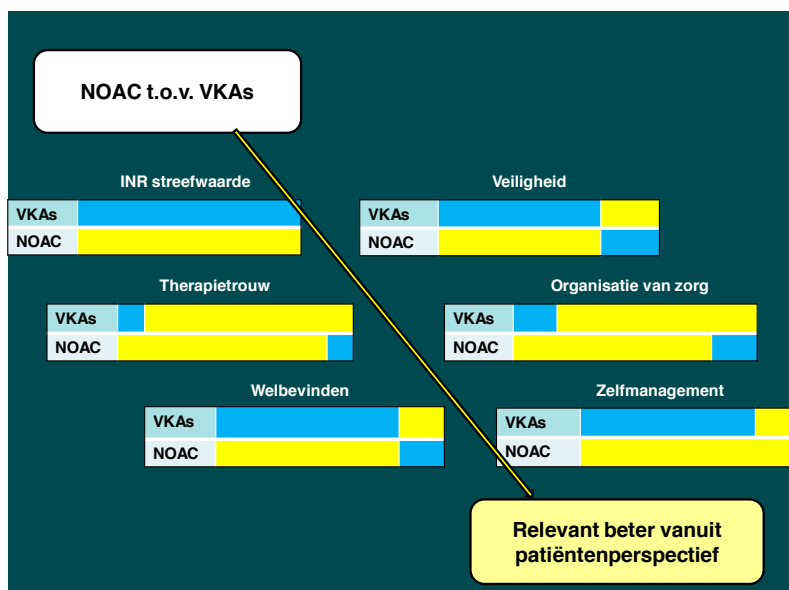
5.6.3 Conclusie kerngebied 6: zelfmanagement

Middel	Kerngebied	0% ----- 100%
VKA	Zelfmanagement	
NOAC	Zelfmanagement	



6. Conclusie en Discussie

Deskundigen op het gebied van patiënten-aspecten hebben geoordeeld dat op vier van de zes kerngebieden relevante verbeteringen bereikt worden bij de doorsnee patiëntenpopulatie met AF wanneer zij de nieuwe orale antistollingsmiddelen gebruiken in plaats van VKAs. De verbeteringen zijn uitgedrukt in relatieve verbetering op een schaal van 0-100%. De verbeteringen in alle vier kerngebieden bedragen $\geq 50\%$. Vanuit het perspectief van de patiënt is dit een relevante verbetering.



Omdat bij een beoordeling uitgegaan wordt van de doorsnee patiënt is het van belang voor ogen te houden dat patiënt typologie een belangrijke determinant is voor de uiteindelijke keuze van de behandeling. Inzicht en keus in de behandelopties vanuit het patiëntenperspectief is voor patiënten van groot belang om de therapie te doen welslagen (Nemerovski et al. 2011). De groep kwetsbare ouderen zijn in klinisch onderzoek met NOAC sterk ondervertegenwoordigd. Voorzichtigheid met extrapolatie van de hier gepresenteerde gegevens in deze groep is geboden (Bauersachs 2012). Na een concordantiegesprek tussen behandelaar en patiënt, gebaseerd op “shared decision making” kan voor de juiste behandeling op maat worden gekozen.

Doordat de NOAC in principe geen controle nodig hebben zoals dat is vereist bij de VKAs, zal de werkbelasting van de trombosediensten door een lager aantal VKA gebruikers veranderen. Over de wel/niet noodzaak van monitoren van de NOAC wordt veel gesproken, vooral in

‘trombosedienstkringen’ waar het adagium ‘meten is weten’ bij uitstek geldt. Meten van effecten van de NOAC kan van belang zijn in acute situaties (interventies, bloeding), of om de oorzaak vast te stellen bij optreden van een trombo-embolische complicatie, zoals therapieontrouw. Dit geldt overigens ook voor andere met NOAC vergelijkbare antistollingsbehandelingen zoals de plaatjesremmers acetylsalicylzuur en clopidogrel. Echter voor plaatjesremmers is nooit een monitoring systeem opgezet, noch voor controle van complicaties, noch voor controle van therapietrouw. De vraag doet zich voor waarom de NOAC in dit opzicht onderscheidend benaderd zouden moeten worden.

Vanuit een geheel algemeen kader gaan tegenwoordig stemmen op voor een ziektegeoriënteerde controle van patiënten. In het veld van diabetes en COPD bestaan al ver gevorderde initiatieven en structuren. Patiënten met cardiovasculaire ziekten/syndromen zijn eveneens complexe patiënten veelal met co-morbiditeit. Monitoring van meerdere parameters zou in algemene zin een verbetering van de zorg dienen op te leveren. Zo bestaan thans initiatieven met praktijkondersteuners-verpleegkundigen in de polikliniek om patiënten met AF te begeleiden met behulp van geavanceerde software (Cardio Consult AF®), overigens met een zeer gunstig resultaat (Hendriks et al. 2012).

7. Geraadpleegde literatuur

Alings AMW. Preventie van CVA bij boezemfibrilleren. Hartbulletin 2011;42:320-323.

Angeno W, Squizzato A, Dentalli F. Should commonly accepted definitions of unproved venous thromboembolism be revisited. Thromb Haemost 2012;107(5):806-807.

Barrett YC, Wang Z, Knabb RM. A novel prothrombin assay for assessing anticoagulant activity of oral factor Xa inhibitors. Clin Appl Thromb Hemost online 2 Apr 2012.

Barber N, Parsons S, Clifford S et al. Patients' problems with new medications for chronic conditions. Qual Saf Health Care 2004;13:172-5.

Bauersachs RM, Berkowitz SD, Brenner B. et al The Einstein Investigators. Oral Rivaroxaban for Symptomatic Venous Thromboembolism N Engl J Med 2010, 363 (26); 2499-2510.

Bauersachs RM. Use of anticoagulants in elderly patients (mini review). Thromb Res 2012;129:107-115.

Brouwers JRBJ, Piersma-Wichers G, De Jonge Baas U, Van Woerkom M. Nieuwe antistollingsmiddelen. Medisch Contact 2010;65(22):1016-1019.

Cate ten H. Nieuwe anticoagulantia: een betere manier van antistollen? (1) 2011 MFM Tijdschrift voor praktijkgerichte farmacotherapie 6-11 en (2) Hartbulletin, Nieuwe orale antitrombotica, april 2011.

Conolly SJ, Ezekowitz MD, Eikelboom J et al. RE-LY Steering Committee and Investigators. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation N Engl J Med 2009; 361(12):1139-51.

De Caterina R, Husted S, Wallentin L et al. ESC Working Group on Thrombosis: New oral anticoagulants in atrial fibrillation and acute coronary syndromes. J Am Coll Cardiol 2012;59:1413-1425.

Deen R. Use of direct observation therapy to confirm compliance in a warfarin clinic. J Patient Saf 2011;7(4):232-3.

De Rijk A, van den Broek I, Idema K, Teunissen T. Betere zorg door inbreng patiënten; patiënten betrekken bij ontwikkeling van richtlijnen heeft veel voordelen. Med Contact 2011;66(40):2430-4.

Dolan JG. Multi-criteria clinical decision support: a primer on the use of multiple criteria decision-making, methods to promote evidence-based, patient-centered healthcare. Patient 2010;3(4):229-248.

Dossett LA, Riesel JN, Griffin MR et al. Prevalence and complications of preinjury warfarin use: an analysis of the national trauma databank. Arch Surg 2011;146:565-570.

Eerenberg ES, Kamphuisen PW, Sijkens MK et al. Reversal of rivaroxaban and dabigatran by prothrombin complex concentrate: a randomized, placebo-controlled, cross-over study in healthy subjects. *Circulation* 2011;124:1573-1579.

ESC 2010 richtlijn www.escardio.org/guidelines

Farmer KC. Medication adherence in health care: are we utilizing what we have learned? *Clin Therap* 2011;1081-2.

FT rapport CVZ: Dabigatran CVZ-Diemen 2008.

Gage BF. Cost of dabigatran for atrial fibrillation: cost effective in patients at high risk of stroke, unless INR is well controlled. *BMJ* 2011;343:915-6.

Gasse C, Hollowell J, Meier CR et al. Drug interactions and risk of acute bleeding leading to hospitalization or death in patients with chronic atrial fibrillation treated with warfarin. *Thromb Haemost* 2005;94:537-543.

Van Gelder IC et al. Lenient versus Strict Rate Control in Patients with Atrial Fibrillation. *NEJM* 2010;363(4):393-94.

Granger BC, Alexander JH, McMurray JJV et al. The Aristotle Committees and investigators Apixaban versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation *N Engl J Med* 2011; 365 (11) 981-992.

Geurts ME, Talsma J, Brouwers JRB et al. Medication Review and Reconciliation with Cooperation between Pharmacist and General Practitioner and the Benefit for the Patient: a Systematic Review. *Brit J Clin Pharmacol* 2012 Jan,13. Doi:10.1111/j.1365-2125.2021.04178 (Epub ahead of print)

Guyatt GH, Akl EA, Crowther M et al. Executive Summary Antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed. American College of Chest Physicians: Evidence Based Practice Guidelines. *Chest* 2012 Suppl. 2;141:7S-46S.

Hansen HP, Draborg E, Kristensen FB. Exploring qualitative research synthesis. The role of patients' perspectives in health policy design and decision making. *Patient* 2011;4(3)143-151.

Heneghan C, Perera R, Ward A. Self-monitoring of oral anticoagulation: systematic review and meta-analysis of individual patient data. *Lancet* 2012;379:322-334.

Hendriks JML, de Wit R, Crijns HJGM et al. Nurse-led vs. usual care for patients with atrial fibrillation: results from a randomized trial of integrated chronic care vs. routine clinical care in ambulatory patients with AF. *Eur Heart J* March 27, 2012 ePub: doi:10.1093/eurheartj/ehs071

Ho PM, Magid DJ, Shetterly SM et al. Medication nonadherence is associated with a broad range of adverse outcomes in patients with coronary artery disease. *Am Heart J* 2008;155(4):772-9.

Horne R, Weinman J. Predicting adherence: An overview of theoretical models: In: Myers L & Midence K (Eds). *Adherence to treatment in medical conditions* (pp 25-50). London: Harwood Academic Press 1998.

Huisman MV Nieuwe orale antitrombotica: zijn we voorbereid op breed dagelijks gebruik? Hart Bull 2011;42:298-299.

Horne R. Treatment perceptions and self regulation: In Cameron LD & Leventhal H (Eds) The self regulation of health and illness behaviour (pp138-153). London Routledge, 2003.

IGZ, Rapport Keten trombosezorg niet sluitend. IGZ. Oktober 2010

IVM 2012, Instituut voor Verantwoord Medicijngebruik Programma Medicijnbalans; concept Rapport Nieuwe Orale antistollingsmiddelen (Utrecht 2012) www.medicijngebruik.nl

De Jong JS, Vink R, Henny Ch P et al. Perioperatieve onderbreking van antistollingsmiddelen. Ned T v Geneesk 2009;153:A83

Kaatz S, Kouides PA, Garcia DA et al. Guidance on the emergent reversal of oral thrombin and factor Xa inhibitors. Am J Haematol 2012, online PubMed

Kazmi RS, Lwaleed BA. New anticoagulants: how to deal with treatment failure and bleeding complications. Brit J Clin Pharmacol 2011;72:593-603.

Kimmel SE, Chen Z, Price M et al. The influence of patient adherence on anticoagulation control with warfarin: Results of the INR ratio adherence and genetics (IN RANGE) study. Arch Intern Med 2007;167:229-235

KIZ/Kwaliteitscriteria boezemfibrilleren/2011, versie 1.0.

Leendertse AJ et al. Frequency of and risk factors for preventable medication-related hospital admissions in the Netherlands. Arch Int Med 2008;168(17):1890-1896

LESA, Landelijke Eerstelijns Samenwerkings Afspraken (LESA) Antistolling, Februari 2011

Lind M, Fahlen M, Kosiborod M et al. Variability of INR and its relationship with mortality, stroke, bleeding and hospitalizations in patients with atrial fibrillation. Trombos Res 2012;129:32-35.

Mahler C, Hermann K, Horne R et al. Assessing reported adherence to pharmacological treatment recommendations. Translation and evaluation of the Medication Adherence Report Scale (MARS). J Eval Clin Pract 2010;16(3):574-9.

Meer van der FJM. Zelfmanagement van antistollingsbehandeling - Consequenties voor de toekomst? Ned Tijdschr Geneesk, 2011; 155(32): A3692 1412-13.

Munger MA. Medication nonadherence: an unrecognized cardiovascular risk factor. Med Gen Med 2007;9(3):58 review.

Nivel, Zorg voor chronisch zieken: organisatie van zorg, zelfmanagement, zelfredzaamheid en participatie'. Rapport Nivel, november 2011.

Nieuwlaat R et al. Antithrombotic treatment in real-life atrial fibrillation patients: a report from the Euro Heart Survey on Atrial Fibrillation. *Eur Heart J* 2006;27:3018-3026.

Nemerovski C, Lekura J, Kalus JS. Understanding atrial fibrillation, disease progression, management options, and patient-clinician communication. *Patient Intelligence* 2011;3:57-62.

Ogilvie I et al. Characterization of the proportion of untreated antiplatelet therapy treated patients with AF. *Am J Cardiol* 2011;108:151-161.

Onzenoort van HAW. Therapietrouw. *Geneesmiddelenbulletin* 2012;46(5)49-55.

Patel MR., Mahaffey KW, Gang J et al. The ROCKET AF investigators. Rivaroxaban versus Warfarin in Nonvalvular Atrial Fibrillation *N Engl J Med* 2011; 365:883-891

Pink J, Lane S, Pirmohamed M et al. Dabigatran etexilate versus warfarin in management of non-valvular atrial fibrillation in UK context: quantitative benefit-harm and economic analysis. *BMJ* 2011;343:d6333 doi:10.1136/bmj.d6333 p.1-14.

Platvorm VV, Zorgstandaard vasculair risicomanagement. Platform Vitale Vaten 2009.

Poli D, Antonucci E, Testa S et al. Bleeding risk in the very old on vitamin K antagonist treatment: results of a prospective collaborative study in elderly patients followed by Italian centres for anticoagulation. *Circulation* 2011;124:824-829.

Rombouts EK, Rosendaal FR, van der Meer FJM. Subtherapeutic oral anticoagulant therapy: frequency and risk factors. *Thromb Haemost* 2009;101:552-556.

Schie RMF van, Wessels JAM, Cessie S et al. Loading and maintenance dose algorithms for phenprocoumon and acenocoumarol using patient characteristics and pharmacogenetic data. *Eur Heart J* 2011;32:1909-17.

Salmella B, Joutsen-Korhonen L, Armstrong E et al. Active online assessment of patients using new oral anticoagulants: bleeding risk, compliance and coagulation analysis. *Sem Thrombo Hemost* 2012;38:23-30.

Schipper K. Patient participation & Knowledge. Proefschrift Vrije Universiteit Amsterdam 18 januari 2012.

Schiro TA, Sakowski J, Romantelle RJ et al. Improving adherence to best-practice guidelines for venous thromboembolism risk assessment and prevention. *Am J Health-Syst Pharm* 2011;68|:2184-9.

Schryver de EL, van Gijn J, Kappelle LJ et al. Non-adherence to aspirin or oral anticoagulants in secondary prevention after ischaemic stroke. *J Neurol* 2005;252(11)1316-21.

- Singh P, Arrevaad PS, Peterson GM, Bereznicki LR. Evaluation of antithrombotic usage for atrial fibrillation in aged care facilities. *J Clin Pharmacy Therap* 2011;36:166-71.
- Smith MB, Christensen N, Wang S et al. Warfarin knowledge in patients with atrial fibrillation: implication for safety, efficacy, and education strategies. *Cardiology* 2010;116(1):61-9.
- Schulman S, Kearon C et al The RECOVER study. Dabigatran versus Warfarin in the Treatment of Acute Venous Thromboembolism *N Engl J Med* 2009; 361: 2342-52.
- Singh P et al. Evaluation of antithrombotic usage for atrial fibrillation in aged care facilities. *J Clin Pharm Ther* 2011;36:166-171.
- Steg PG: REALIZE AF Investigators / AF Registry. *Eur Soc Cardiol* 2010; oral presentation.
- Teichert M, Eijgelsheim M, Uitterlinden AG et al. Dependency of phenprocoumon dosage on polymorphisms in the VKOCC1, CYP2C9 and CYP4F2 genes. *Pharmacogenet Genomics* 2011;21:26-34.
- Thompson SC, Walker AT. Use of modern technology as an aid to medication adherence: an overview. *Patient Intelligence* 2011;3:49-55.
- Veeger NJGM, Piersma-Wichers M, Meijer K et al. Minor bleeds alerts for subsequent major bleeding in patients using vitamin K antagonists. *Brit J Haematol* 2011;153:508-514.
- Vilans, Ondersteun zelfmanagement van chronisch zieken, Vilans 2011.
- WHO, World Health Organisation: Adherence to long term therapies: evidence from action. Geneva: WHO, 2003.
- Wysowski DK, Nourjah P, Swartz L. Bleeding complications with warfarin use: a prevalent adverse effect resulting in regulatory action. *Arch Intern Med* 2007;167:1414-1419.
- Zakboekje Dabigatran: een leidraad voor bijzondere situaties. Van Zuiden Comm BV Alphen ad Rijn 2011 isbn:978-90-8523-220-9.



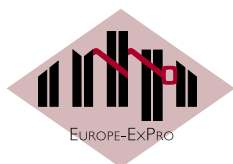
Europe-Expro, division of MH PRONK Health Care Consultancy GmbH

Zeppelinstraße 73

D-81669 München, Duitsland

Tel.: +49 1717577031

E-mail: info@europe-expro.eu



EXPERT PROCEDURES ON CLINICAL, ECONOMIC, AND PATIENT RELEVANCE