



Patiëntrelevantie en Validatieprocedure

***Het patiëntenperspectief op
antistollingsbehandeling van diep
veneuze trombose en longembolie (VTE)***

Patiëntrelevantie en Validatieprocedure

Het patiëntenperspectief op antistollingsbehandeling van diep veneuze trombose en longembolie (VTE)



Patiëntrelevantie en Validatieprocedure

Het patiëntenperspectief op antistollingsbehandeling van diep veneuze trombose en longembolie (VTE)



***Het patiëntenperspectief op
antistollingsbehandeling van diep veneuze trombose en longembolie (VTE)***

J.R.B.J. Brouwers, J.M.L. Hendriks, G.J. Jukema, H. van Laarhoven

Volgnummer: Rapport 2013-10

Datum: 9 oktober 2013

ISBN 9789491526039

©Europe-ExPro

Colofon

Expertcommissie

Prof. Dr. J.R.B.J. Brouwers, klinisch farmacoloog

Universitair Medisch Centrum Utrecht
Geriatric – Ephor

Dr. Jeroen M.L. Hendriks
gezondheidswetenschapper/gespecialiseerd verpleegkundige

Cardiologie en Health Services Research
Maastricht Universitair Medisch Centrum

Drs. G.J. Jukema, longarts

Amsterdam

Hans van Laarhoven, beleidsadviseur

De Hart&Vaatgroep, Den Haag

De auteurs zijn deskundigen op het betreffende vakgebied en hebben gelijk bijgedragen aan de totstandkoming van dit rapport. Een belangenverklaring van genoemde experts is in dit rapport opgenomen.

Ephor, De Hart&Vaatgroep en Nederlandse Vereniging voor Hart en Vaat Verpleegkundigen

De volgende organisaties ondersteunden deze expertprocedure door delegatie van expertleden: Expertise Centrum voor Farmacotherapie bij ouderen (Ephor), De Hart&Vaatgroep en Nederlandse Vereniging voor Hart en Vaat Verpleegkundigen. De gedelegeerde experts gaven hun inbreng op persoonlijke titel.



NVHVV
Nederlandse Vereniging voor
Hart en Vaat Verpleegkundigen

Europe-Expro

Europe-ExPro identificeert vraagstukken waarbij de vaststelling van klinische relevantie van de 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. Het oordeel van de expertgroep wordt vastgelegd in een rapport voor extern gebruik.

Expert procedures worden uitgevoerd zonder inhoudelijke inbreng van medisch-farmaceutische bedrijven en zonder inhoudelijke en/of beleidsmatige inbreng van overheids- en andere belanghebbende instanties.

Europe-ExPro ontvangt gelden van bedrijven en/of instanties die de ontwikkeling van expertprocedures ondersteunen. De gelden worden gebruikt voor het identificeren van medische en farmaceutische vraagstukken, alsmede voor de uitvoering en coördinatie van de expertprocedure en het schrijven en publiceren van het rapport over de expertprocedure. Er is geen enkele invloed, inbreng of becommentariëring mogelijk door deze bedrijven en/of instanties.

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, Zeppelinstraße 73, D-81669 München

Tel.: +49 1717577031; E-mail: info@europe-expro.eu; www.europe-expro.eu

Inhoudsopgave

Colofon	3
Inhoudsopgave	5
Afkortingen.....	6
Samenvatting.....	8
1. Rationale expertprocedure	11
2. Doelstelling patiëntrelevantie en validatieprocedure.....	12
3. Methoden	13
3.1 Hypothese	13
3.2 Kerngebieden.....	14
3.3 Procedure.....	16
4. Uitwerking en resultaten kerngebieden.....	19
4.1 Kerngebied 1: INR streefwaarde.....	19
4.2 Kerngebied 2: Veilig gebruik	25
4.3 Kerngebied 3: Therapietrouw	30
4.4 Kerngebied 4: Organisatie van de zorg.....	36
4.5 Kerngebied 5: Welbevinden.....	40
4.6 Kerngebied 6: Zelfmanagement.....	46
5. Conclusies en discussie.....	51
Addendum 'klinische gegevens met betrekking tot antistollingsbehandeling van VTE'.....	53
Belangenverklaring experts	64
Geraadpleegde Literatuur	65

Afkortingen

ACTA	Academisch Centrum voor Tandheelkunde Amsterdam
AF	Atriumfibrilleren (boezemfibrilleren)
ASA	Acetylsalicylzuur (aspirine)
CBO	Centraal Begeleidings Orgaan
CBG	College ter Beoordeling van Geneesmiddelen
CVA	Cerebro Vasculair Accident (beroerte)
CVZ	College voor zorgverzekeringen
CZS	Centraal Zenuw Stelsel
DVT	Diep Veneuze Trombose
EBM	'Evidence Based Medicine'
Ephor	Expertise Centrum Pharmacotherapie bij Ouderen (UMC Utrecht-Afd.Geriatrie)
EMA	European Medicines Agency
ESC	European Society of Cardiology
ETP	Endogene Thrombine Potential
FDA	Food and Drug Administration
FNT	Federatie van Nederlandse Trombosediensten
HARM	Hospital Admission Related to Medication (Nederlands onderzoek naar geneesmiddel gerelateerde ziekenhuisopnames)
Hb	Hemoglobine
IGZ	Inspectie voor de Gezondheidszorg
INR	International Normalized Ratio (een maat voor de stollingsstatus van het bloed)
ISTH	International Society on Thrombosis and Haemostasis
i.v.	Intravenous
IVM	Instituut voor Verantwoord Medicijngebruik
KRVP	Klinische Relevantie en Validatie Procedure
LE	Longembolie
LESA	Landelijke Eerstelijns Samenwerking Afspraken
LMWH('s)	Low Molecular Weight Heparin (Laagmoleculaire gewichtheparine)
NOAC's	Nieuwe orale anticoagulantia (hier: dabigatran, rivaroxaban, apixaban en edoxaban)
NZa	Nederlandse Zorgautoriteit
OAC	Orale AntiCoagulantia
OMS	Orde van Medisch Specialisten
PaBM	'Patient Based Medicine'
PCC	Protrombine Complex Concentraat
PrBM	'Practice based Medicine'
PRVP	Patiëntrelevantie en validatieprocedure
PT	Protrombinetijd
PTT (APTT)	Partiële Tromboplastine Tijd (geactiveerde partiële tromboplastinetijd)
RIVM	Rijks Instituut voor Volksgezondheid en Milieu
SmPC	Summary of Product Characteristics (Samenvatting van Produktkenmerken)
s.c.	Subcutaan
TEC	Trombo Embolische Complicatie

TIA	Transient Ischaemic Attack
VKA('s)	Vitamine K antagonist(en) (coumarinderivaten)
VTE	Veneuze Trombo Embolie (een verzamelnaam voor diep veneuze trombose (DVT) en longembolie (LE))
VWS	Ministerie van Volksgezondheid, Welzijn en Sport

Samenvatting

De kennis van de zorgverlener en van de patiënt zelf tellen onvoldoende mee wanneer beslist moet worden of een nieuwe behandeling in een richtlijn of 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 nauwelijks 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)¹. Patiëntenparticipatie wordt in toenemende mate gezien als een betekenisvolle schakel in zowel plaatsbepaling van een behandeling (richtlijn) als in de directe toepassing van een behandeling in de patiëntenzorg (De Rijk et al. 2011², Schipper et al. 2012³).

Patiëntenperspectief is echter een te amorf begrip en de diverse patiëntenaspecten kennen doorgaans geen kwalitatieve en/of kwantitatieve maat en geen norm waarmee de relevantie van het patiënten-aspect kan worden vastgesteld. De selectie van patiëntrelevante 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.

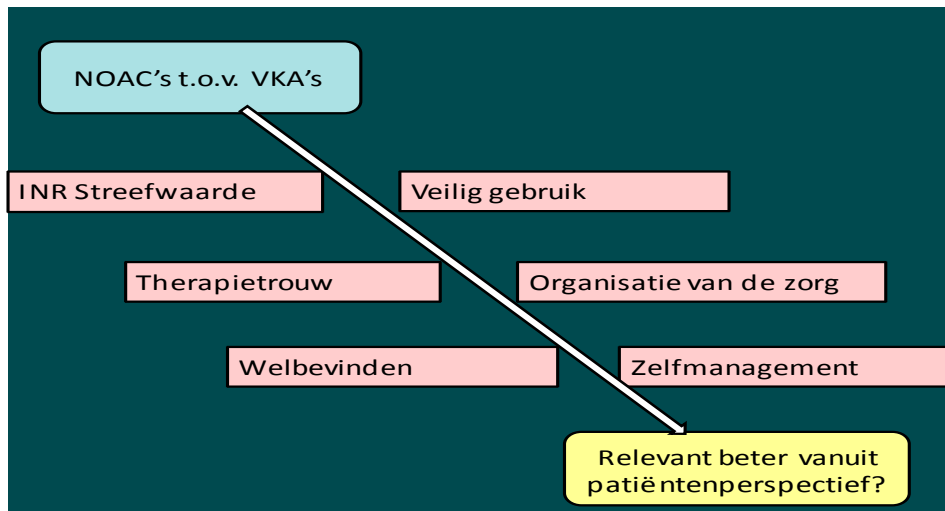
Op deze wijze kan door deskundigen op het gebied van patiënten-aspecten het patiëntenperspectief geconcretiseerd worden in kwalitatieve- en/of kwantitatieve objectiveerbare criteria. Indien dergelijke criteria bij gebruik van een nieuwe behandeling relevant verbeteren, dan dienen vanuit het perspectief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

In navolging van de recentelijk gepresenteerde rapportage van de patiëntrelevantie en validatieprocedure (PRVP) op het domein “behandeling met nieuwe orale antistollingsmiddelen bij patiënten met atriumfibrilleren (AF)”⁴, wordt de in dit rapport gepresenteerde patiëntrelevantie en validatieprocedure (PRVP) op het domein “antistollingsbehandeling van diep veneuze trombose (DVT) en/of longembolie (LE)”, door de opstellers van dit rapport, wederom bij uitstek gezien als een instrument om relevante patiënten-aspecten te laten meewegen in de beoordeling van de behandeling met nieuwe orale anticoagulantia (NOAC's) bij de indicatie diep veneuze trombose (DVT) en/of longembolie (LE). Net als de indicatie atriumfibrilleren heeft de behandeling van diep veneuze trombose (DVT) en/of longembolie (LE) bijzonder grote impact voor de patiënt omdat er in de meeste gevallen sprake is van een acute en soms levensbedreigende aandoening. DVT en LE worden gezien als uiting van éénendezelfde ziekte onder de naam Veneuze Trombo Embolie (VTE).

In deze procedure zijn zes patiënten-aspecten als kerngebied benoemd en beoordeeld op relevantie. Van elk genoemd kerngebied werd geëvalueerd of de verandering die teweeg wordt gebracht door de nieuwe behandeling, voor de patiënt een relevante verbetering is ten opzichte van de standaardbehandeling. De standaardbehandeling bij de indicatie VTE bestaat uit de klassieke orale antistollingsmiddelen, Vitamine K Antagonisten, VKA's, met daarbij initiële brugtherapie met

laagmoleculaire gewichtheeparines (LMWH's). Onder 'de patiënt' wordt een populatie vergelijkbare individuen beschouwd. De kerngebieden worden in onderstaand schema weergegeven.

Figuur 1: Kerngebieden bij de beoordeling van de nieuwe orale anticoagulantia (NOAC's).



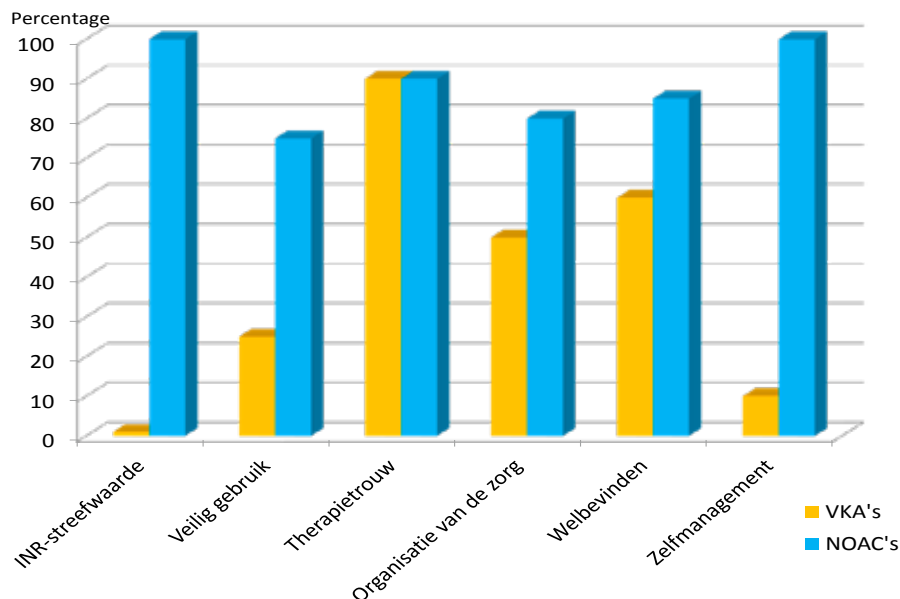
Van elk kerngebied wordt de 'patiëntrelevantie' uitgewerkt en gevalideerd. Een verbetering van tenminste >10% wordt door de expertcommissie gedefinieerd als een relevante verbetering. De verbeteringen zijn uitgedrukt in een verbetering op een schaal van 0-100%. Op basis van de uitkomsten van de kerngebieden tezamen wordt de hypothese 'de behandeling met de nieuwe orale antistollingsmiddelen is vanuit patiëntenperspectief een relevante verbetering ten opzichte van de standaardbehandeling met VKA's met initiële brugtherapie met LMWH's', bevestigd of verworpen.

Voor de uitwerking en validatie van de kerngebieden heeft de expertcommissie kennis genomen van de klinische details met betrekking tot de nieuwe orale antistollingsmiddelen en de standaardbehandeling. De klinische details evenals het klinisch perspectief op de antistollingsbehandeling van VTE worden beschreven in het addendum aan dit rapport, genoemd '*klinische gegevens met betrekking tot de antistollingsbehandeling van VTE*'.

Deskundigen op het gebied van patiënten-aspecten hebben geoordeeld dat op vijf van de zes kerngebieden relevante verbeteringen te zien zijn bij de doorsnee patiëntenpopulatie met VTE wanneer zij de nieuwe orale antistollingsmiddelen gebruiken in plaats van de standaardtherapie. Het overige kerngebied wordt als gelijkwaardig beoordeeld. De verbeteringen in vijf van de zes kerngebieden bedragen $\geq 50\%$, respectievelijk $\geq 25\%$. Vanuit het perspectief van de doorsnee patiëntenpopulatie met VTE is dit een relevante verbetering.

Figuur 2: Weergave van de verschillen in waardering tussen VKA's en NOAC'S voor de zes kerngebieden.

Toelichting: Per kerngebied wordt voor beide behandelingen aangegeven hoe hoog zij op een schaal van 0-100% scoren.



Een interessante bevinding in dit rapport is dat de geïdentificeerde relevante patiënten-aspecten, ofwel kerngebieden, identiek waren aan de kerngebieden, die werden geïdentificeerd in het recentelijk gepresenteerde rapport met betrekking tot de patiëntrelevantie en validatieprocedure (PRVP) op het domein “behandeling met nieuwe orale antistollingsmiddelen bij patiënten met atriumfibrilleren (AF)”⁴. De uitwerking en de uitkomsten van de beoordeling van de kerngebieden waren echter verschillend als gevolg van een verschil in aandoening. Op basis van deze bevinding bevelen de experts in dit rapport aan om methodologisch te onderzoeken of de zes kerngebieden tezamen gevalideerd kunnen worden als standaardinstrument voor vaststelling van patiëntrelevantie.

Een tweede bevinding is dat de in dit rapport gepresenteerde conclusies zowel kwalitatief als kwantitatief overeenkomen met de conclusies in het eerder verschenen rapport met betrekking tot de patiëntrelevantie en validatieprocedure (PRVP) op het domein “behandeling met nieuwe orale antistollingsmiddelen bij patiënten met atriumfibrilleren (AF)”⁴. Gegeven de opname van de NOAC's voor de indicatie AF in het basispakket door de minister van VWS, lijkt het vanuit patiëntenperspectief aangewezen om de NOAC's ook voor de indicatie VTE in het basispakket op te nemen. Immers net als bij de behandeling van AF heeft de behandeling van VTE bijzonder grote impact voor de patiënt.

Trefwoorden: Geneesmiddelbeoordeling, Patiëntrelevantie, Patiëntenparticipatie, Antistolling, Diep Veneuze Trombose, Longembolie, Veneuze Trombo Embolie, Atriumfibrilleren.

1. Rationale expertprocedure

De maatschappij stelt hoge eisen aan de kwaliteit van het ontwikkeltraject en aan het beoordelingsproces voor toelating van geneesmiddelen. Is een geneesmiddel 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 Volksgezondheid, Welzijn en Sport (VWS) en/of de Nederlandse Zorgautoriteit (NZa) aan het College voor Zorgverzekeringen (CVZ) voorgelegd. Het CVZ adviseert vervolgens hierover. De keus voor toelaten van een nieuw geneesmiddel of nieuwe indicatie van een bestaand geneesmiddel in het basispakket wordt bepaald op basis van de balans effectiviteit/veiligheid aangevuld met kosteneffectiviteitsdata.

In het proces tot toelating van een geneesmiddel aan het verzekerde basispakket is tot nu toe weinig aandacht voor patiëntrelevante aspecten zoals zelfmanagement, gebruiksgemak, welbevinden en toepassing van de behandeling. Ook de kennis verworven uit praktijkervaringen van patiënten en zorgverleners speelt doorgaans geen of een zeer bescheiden rol in dit proces. Dit wordt mede veroorzaakt door het doorgaans ontbreken van goed gedefinieerde patiëntrelevante aspecten. Het ontbreken hiervan werkt belemmerend op de beschikbaarheid van nieuwe geneesmiddelen die bijvoorbeeld een gelijke effectiviteit hebben als bestaande geneesmiddelen, maar een belangrijke verbetering opleveren in het dagelijkse leven van de patiënt. Het ontbreken van patiëntrelevante aspecten werkt ook door in de vaststelling van kosteneffectiviteit. Wanneer een nieuwe, duurdere, behandeling vooral vanuit patiëntenperspectief belangrijke verbeteringen oplevert, kan een dergelijke nieuwe behandeling, ondanks hogere uitgaven voor de zorg, op macro-economische schaal wel degelijk kosteneffectief zijn (Gage et al. 2011⁵; Pink et al. 2011⁶). Derhalve is het belangrijk patiëntrelevante aspecten te onderzoeken, te definiëren en mee te wegen in het proces tot toelating van een geneesmiddel aan het verzekerde basispakket.

Het patiëntenperspectief als item voor gezondheidspolitieke beslissingen wordt internationaal als relevant beschouwd (Hansen et al. 2011).¹ Patiëntenparticipatie wordt in toenemende mate gezien als een betekenisvolle schakel in zowel plaatsbepaling van een behandeling (richtlijn) als in de doelmatige toepassing van een geneesmiddel (De Rijk et al. 2011²; Schipper et al. 2012³).

De komst van een nieuw geneesmiddel is geen garantie dat er vanuit patiëntenperspectief ook sprake is van een relevante (betekenisvolle) verbetering ten opzichte van de standaardbehandeling.

De vaststelling en validatie van patiëntrelevante aspecten die een rol spelen bij het nieuwe geneesmiddel, evenals de beoordeling van de verschillen hierin ten opzichte van de bestaande (standaard) behandeling, worden beschouwd als een taak voor deskundigen met praktijkervaring op het betreffende vakgebied.

Door het initiëren en faciliteren van expertprocedures bevordert Europe-ExPro de inbreng van de expertise van deskundigen ten aanzien van patiëntrelevante aspecten. Europe-ExPro stelt deze inbreng in het publieke domein beschikbaar.

2. Doelstelling patiëntrelevantie en validatieprocedure

VTE (DVT en/of LE) is een acute en soms levensbedreigende aandoening, die behandeling behoeft met antistollingsmiddelen. DVT en LE worden gezien als een manifestatie van één ziekte, die bovendien ook veelal gecombineerd voorkomen. Immers, het merendeel van de patiënten met een manifeste en geobjectiveerde LE heeft een (asymptomatische) DVT (in de venen van de benen en/of het bekken), terwijl bij ongeveer de helft van de patiënten met een symptomatische en gedocumenteerde DVT een asymptomatische LE valt te diagnosticeren. Behandeling met anticoagulantia is gericht op het voorkómen van uitbreiding van de VTE, en op reductie van de recidiefkans van de VTE. De standaardbehandeling van VTE bestaat uit Vitamine K Antagonisten (VKA's). Deze VKA's worden bij de start van de behandeling meestal gecombineerd met laagmoleculaire gewichtheparine (LMWH), met als doel de titratieperiode van VKA's tot een optimale antistollingsstatus te overbruggen, de zogeheten brugtherapie. Initiële brugtherapie met gewone i.v./s.c. heparine of s.c. fondaparinux blijven hier buiten beschouwing omdat deze therapie in Nederland nauwelijks (meer) wordt toegepast. VKA's na initiële brugtherapie met LMWH's zijn in de afgelopen decennia een effectieve behandeling gebleken.

Onlangs zijn nieuwe orale antistollingsmiddelen (NOAC's) toegelaten voor de indicatie VTE. Niet bij alle NOAC's wordt insteltherapie met LMWH's toegepast. De toelating van de NOAC's vraagt om vaststelling en validatie van de patiëntrelevante aspecten ten opzichte van de bestaande (standaard-) behandeling. Vooralsnog ontbreken kwalitatieve- en/of kwantitatieve maten voor patiëntrelevantie op dit domein, alsook een recente Nederlandse richtlijn met de plaatsbepaling van de NOAC's in de behandeling van VTE.

De doelstelling van de hier beschreven expertprocedure is vaststelling en validatie van patiëntrelevante aspecten die een rol spelen bij de behandeling van diep veneuze trombose (DVT) en/of longembolie (LE) en beoordeling van de verschillen in deze patiëntrelevante aspecten bij de behandeling met nieuwe orale anticoagulantia (NOAC's) ten opzichte van de behandeling met de standaardbehandeling met klassieke antistollingsmiddelen, Vitamine K Antagonisten, VKA's, gecombineerd met initiële brugtherapie met laagmoleculaire gewichtheparines (LMWH's).

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

3. Methoden

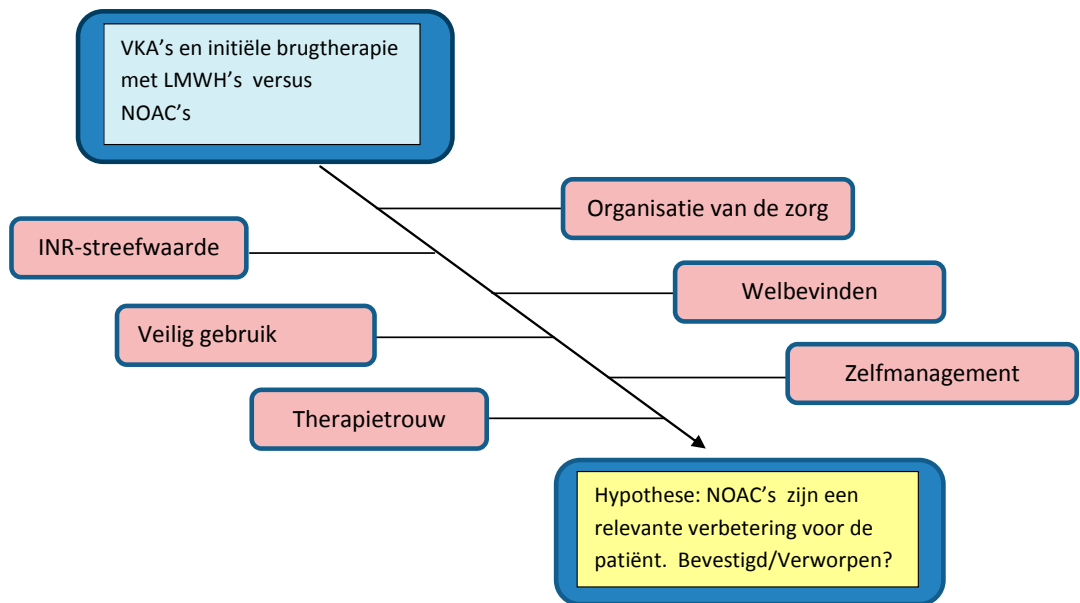
In dit hoofdstuk wordt de procedure voor patiëntrelevantie en validatieprocedure op het domein “behandeling met nieuwe orale antistollingsmiddelen (NOAC’s) bij patiënten met diepe veneuze trombose (DVT) en longembolie (LE) (gezamenlijk Veneuze Trombo Embolie genoemd, VTE)” beschreven. De patiëntrelevantie van NOAC’s is vastgesteld en gevalideerd ten opzichte van de standaardbehandeling VKA’s met initiële brugtherapie met LMWH’s.



3.1 Hypothese

De hypothese is dat ‘de behandeling met NOAC’s vanuit patiëntenperspectief een relevante verbetering is ten opzichte van de standaardbehandeling met VKA’s en initiële brugtherapie met LMWH’s’. Deze hypothese wordt getoetst vanuit een aantal via consensus vastgestelde patiëntrelevante aspecten, kerngebieden genoemd. Er zijn zes 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 de doorsnee patiëntenpopulatie met VTE 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.

Figuur 3: Schematische weergave van de hypothese en de kerngebieden.



3.2 Kerngebieden

Voor de kerngebieden moet worden vastgesteld of deze gebieden een relevant verschil tonen tussen de standaardbehandeling (VKA's, oraal toegediend) met initiële brugtherapie met LMWH's (parenteraal toegediend), en de nieuwe orale anticoagulantia (NOAC's). Per kerngebied wordt dit aan de hand van een vooraf gedefinieerde hypothese getoetst. Daartoe worden per kerngebied een maat en een bijbehorende waarde gedefinieerd. In het toetsingsproces worden de bevindingen tevens gevalideerd. Het proces wordt nader beschreven in de sectie 'procedure'.

Kerngebied 1: INR streefwaarde (VKA's - meten=weten - bloedings- en stollingsrisico)

- Maat: Het behalen van het behandeldoel = voorkomen van uitbreiding van de VTE en het reduceren van de recidiefkans van de VTE tijdens de behandelperiode.
- Waarde: Hoeveelheid patiënten (percentage) dat het behandeldoel behaalt.
- Hypothese: Door toepassen van NOAC's zonder routinematige controle van de INR (bij VKA monitoring van INR) is hetzelfde behandeldoel haalbaar.
- Relevante verbetering: Het behalen van minimaal hetzelfde behandeldoel door gebruik te maken van een behandeling die geen monitoring van de INR behoeft.

Kerngebied 2: Veilig gebruik

- Maat: Veilig gebruik.
- Waarde: Percentage patiënten dat wordt belemmerd in het gebruik door geneesmiddelinteracties, comorbiditeit, voedingspatroon en medische interventies.
- Hypothese: Met NOAC's neemt het veilig gebruik van antistollingsmiddelen toe.
- Relevante verbetering: Een meerderheid van de patiënten hoeft bij gebruik geen rekening te houden met geneesmiddelinteracties, comorbiditeit, voedingspatroon en medische interventies.

Kerngebied 3: Therapietrouw

- Maat: Complexiteit inname/toediening.
- Waarde: Mate van eenvoud inname/toediening.
- Hypothese: De complexiteit van de inname/toediening neemt af.
- Relevante verbetering: Afname complexiteit van de inname/toediening.

Kerngebied 4: Organisatie van de zorg

- Maat: Complexiteit van zorg.
- Waarde: Aantal betrokken disciplines.
- Hypothese: De complexiteit van de zorg neemt af (bijv. minder afstemming en overdracht, zorg dichter rond de patiënt).
- Relevante verbetering: Afname van het aantal schakels in de ketenzorg (overdrachtsmomenten).

Kerngebied 5: Welbevinden

- Maat: Het dagelijkse functioneren.
- Waarde: Mate van vrijheid in dagelijkse activiteiten (bijv. werk, reizen).
- Hypothese: De mate van welbevinden van patiënten met VTE ten aanzien van het gebruik van antistollingsmiddelen neemt toe indien de vrijheid in dagelijks functioneren toeneemt.
- Relevante verbetering: Toename van vrijheid in dagelijks functioneren.

Kerngebied 6: Zelfmanagement

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

3.3 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 (zie voor de klinische details het addendum '*klinische gegevens met betrekking tot antistollingsbehandeling van VTE*', dat in dit rapport is opgenomen);

-PBM (practice based medicine)-perspectief: oordeel op basis van praktijkervaringen artsen, patiënten en andere experts/instanties; en

-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.) Analyse en interpretatie van de informatie.

2. Formulering van een bij het kerngebied behorende maat, waarde en 'relevantie maat'.
3. Uitwerking en voorlopige uitkomsten vaststellen.
4. Methodologische verdieping.
5. Voorlopige conclusies formuleren.
6. Voorlopige eindconclusie relevantiemaat kerngebied/validatie.
7. Conceptverslag van alle kerngebieden.
8. Eindconclusies en eindrapport expertcommissie.

De onderdelen 1 tot en met 8 worden in de expertcommissie uitgewerkt. Gedurende de stappen 1 tot en met 5 wordt door de expertcommissie input en commentaar uit de eigen achterban gevraagd.

Voor de uitwerking en validatie van de kerngebieden heeft de expertcommissie kennis genomen van de klinische details met betrekking tot de nieuwe orale antistollingsmiddelen en de standaardbehandeling. De klinische details met betrekking tot de antistollingsbehandeling van VTE wordt beschreven in het addendum, genaamd '*klinische gegevens met betrekking tot antistollingsbehandeling van VTE*', dat is toegevoegd aan dit rapport.

Weergave “Hardheid relevantie”

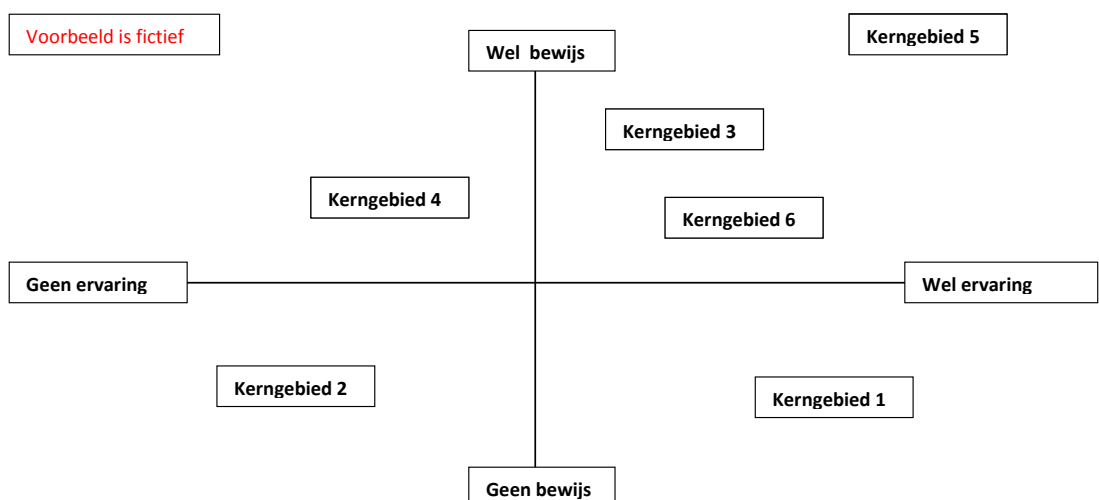
Patiëntrelevantie is methodologisch niet uitsluitend op wetenschappelijke (Evidence Based Medicine) wijze vast te stellen omdat een groot deel van de relevantie voortkomt vanuit de in (jarenlange) dagelijkse praktijk (meer subjectief) ervaren patiënt voor/nadelen. Overigens geldt dit ook voor de vaststelling 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 worden gebruikt, aangeduid met ‘multi-criteria decision support’(onder andere Dolan et al. 2010).⁷

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

Figuur 4: Voorbeeld van hoe de hardheid van de onderbouwing per kerngebied schematisch kan worden weergegeven.

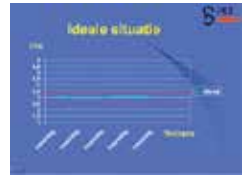


De expertcommissie gezamenlijk is het aangewezen forum om een uitspraak te doen over:

- De hardheid van de conclusie met betrekking tot de 6-kerngebieden (patiëntrelevantie en validatie per kerngebied),

en
- de hardheid van de overall conclusie met betrekking tot de hypothese dat de behandeling met NOAC's vanuit patiëntenperspectief een relevante verbetering is ten opzichte van de standaardbehandeling met VKA's met initiële brugtherapie met LMWH's.

4. Uitwerking en resultaten kerngebieden



4.1 Kerngebied 1: INR streefwaarde

4.1.1 Coördinaten kerngebied 1: INR streefwaarde

Kerngebied 1: INR streefwaarde (VKA's - meten=weten - bloeding- en stollingsrisico)

- Maat: Het behalen van het behandeldoel = voorkomen van uitbreiding van de VTE en het reduceren van de recidiefkans van de VTE tijdens de behandelperiode.
- Waarde: Hoeveelheid patiënten (percentage) dat het behandeldoel behaalt.
- Hypothese: Door toepassen van NOAC's zonder routinematige controle van de INR (bij VKA's monitoring van INR) is hetzelfde behandeldoel haalbaar.
- Relevante verbetering: Het behalen van minimaal hetzelfde behandeldoel door gebruik te maken van een behandeling die geen monitoring van de INR behoeft.

4.1.2 Uitwerking

De maat

Bij VTE dient de therapie direct ingesteld te worden en te werken. Met VKA's alleen lukt dat niet. Het belangrijkste verschil met NOAC's is dat het met VKA's tenminste 3 dagen duurt voordat de therapeutisch range (INR stabiel in therapeutisch gebied) wordt bereikt. Derhalve moet ter overbrugging een direct werkend anticoagulans worden toegediend, zoals een subcutaan toegediende LMWH. De behandeling met een LMWH wordt initiële brugtherapie genoemd. Initiële brugtherapie met een LMWH wordt toegepast tot het moment waarbij met de VKA een stabiele INR in het therapeutisch venster is bereikt.

VKA's en initiële brugtherapie met LMWH's: De monitoring waarmee 'de maat'=INR wordt bepaald is alleen van toepassing op VKA's. De huidige internationaal geaccepteerde streefwaarde voor VTE (DVT en LE) is 2-3 INR (Guyatt et al. 2012).⁸ 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 Federatie van Nederlandse Trombosediensten (FNT). In wetenschappelijk onderzoek ten behoeve van registratie van geneesmiddelen, zoals voor de NOAC's, wordt de internationaal geaccepteerde INR streefwaarde van 2-3 aangehouden voor de vergelijkende behandeling: de VKA's (warfarine, acenocoumarol zijn voor VTE onderzocht). In de rapportage van de Federatie van Nederlandse Trombosediensten (FNT) worden gegevens van patiënten die verzameld zijn gedurende de instelfase (de eerste 3 maanden van de behandeling met VKA's) uit de statistieken weggelaten. Een analyse van Veeger et al. (2012)⁹ bij 3.700 starters met VKA in Nederland bij de thans toegelaten indicaties AF/DVT/LE, toonde dat het percentage patiënten met een INR binnen de internationale therapeutische range (2-3)

slechts 39% bedroeg. In een andere analyse, afkomstig uit 30 verschillende centra in Nederland (commentaar bij de RACE-II studie van Gelder 2010), werd een percentage van circa 50% (patiënten met een INR binnen de internationale therapeutische range (2-3)) gerapporteerd.¹⁰

Een andere variabele bij gebruik van VKA is: de kwaliteit van de lokale trombosedienst. De verschillen in het gemiddelde “binnen streef INR bereik” tussen trombosediensten onderling varieert tussen 10-20%. Voorts varieert “het percentage patiënten met een INR binnen streefbereik” aanzienlijk afhankelijk van de regionaal gebruikte VKA van de betreffende trombosedienst (fenprocoumon of voornamelijk acenocoumarol) (Rombouts et al. 2009).¹¹ De trombosediensten wijten dit aan de mate van ervaring met een VKA. Daar waar de meeste ervaring mee is worden de hoogste percentages’ mee bereikt.

NOAC: De NOAC’s onderscheiden zich omdat controle op de instelling en de behandeling zelf met behulp van laboratoriumonderzoek niet nodig is. Thans zijn 3 NOAC’s in Nederland beschikbaar, te weten dabigatran (type: directe trombineremmer) en rivaroxaban en apixaban (type: factor Xa remmer). Een andere NOAC, te weten edoxaban (type: factor Xa remmer) is uitsluitend nog in Japan beschikbaar. Bij de behandeling met de NOAC’s rivaroxaban en apixaban is geen insteltherapie met LMWH’s toegepast. Echter in de klinische studies met dabigatran en edoxaban werd wel insteltherapie met LMWH’s toegepast.

Het behandeldoel

We kunnen de vraag of met de nieuwe middelen zonder controle van de instelling (controle van de antistollingsstatus) het behandeldoel even goed is te realiseren op grond van de klinische uitkomsten uit direct vergelijkend (gecontroleerd) onderzoek beoordelen. Voor NOAC’s zijn de gegevens uit gecontroleerd fase 3 onderzoek leidend.

Het doel van de behandeling met antistollingsmiddelen is voorkomen van uitbreiding van de VTE (DVT en/of LE) en het reduceren van de recidiefkans van de VTE tijdens de behandelperiode (3-6 maanden) na eerste symptomatische VTE (DVT en/of LE). Door behandeling met anticoagulantia wordt echter een risico geïntroduceerd op ernstige of zelfs fatale bloedingen. Een ernstige bloeding wordt gedefinieerd als een fatale bloeding, een bloeding in een kritisch gebied (intracraniaal, intraspinaal, intraoculair, pericardiaal, intra-articulair, intramusculair met compartiment syndroom of retroperitoneaal), of een klinisch duidelijke bloeding geassocieerd met een hemoglobine (Hb) daling van ≥ 1.2 mmol/L of waarvoor een bloedtransfusie nodig is. Een intracranieële bloeding wordt beschouwd als de meest ernstige bijwerking van antistollingsbehandeling, gezien de mortaliteit van deze complicatie (circa 50%). Het doel van de behandeling met antistollingsmiddelen moet daarom altijd worden afgewogen tegen het risico op bijwerkingen, in dit geval ernstige, soms fatale, bloedingen.

Tabel 1: Behandeldoel.

Klinische maten	Vitamine K antagonisten acenocoumrol/fenprocoumon	NOAC's type: Factor Xa remmers rivaroxaban apixaban en edoxaban (wel data maar nog niet in Nederland geregistreerd voor VTE)	NOAC's type: Trombine remmer dabigatran (wel data maar in Nederland nog niet geregistreerd voor VTE)
Antistolling status	INR Therapeutische Range: <u>Nederland</u> : streefgebied INR 2,0-3,5: per trombosedienst verschillend, alle trombosediensten tezamen genomen >70% <u>Internationaal</u> : streefgebied INR 2-3: in warfarine studies 60-70%	Metten niet nodig Metten kan wel door: gemodificeerde PT (Barrett et al. 2012) ¹²	Metten niet nodig Metten kan wel door: APTT(kwalitatief) en HemoClot® (semikwantitatief)
Harde uitkomst maat Effectiviteit: percentage recidief VTE Veiligheid: ernstige bloedingen en klinisch relevante niet ernstige bloedingen	Zie direct vergelijkende studies versus de NOAC's.	rivaroxaban ¹³ : Ten opzichte van de standaardtherapie werd bij de behandeling van LE een vergelijkbare effectiviteit en een significant lager risico op ernstige bloedingen waargenomen. Ten opzichte van de standaardtherapie werd bij de behandeling van DVT een vergelijkbare effectiviteit en een vergelijkbaar risico op ernstige bloedingen waargenomen. apixaban ¹⁴ en edoxaban ¹⁵ : Ten opzichte van de standaardtherapie werd bij de behandeling van DVT en LE (VTE) een vergelijkbare effectiviteit en een significant lager risico op ernstige bloedingen en op klinisch relevante niet ernstige bloedingen waargenomen.	dabigatran ¹³ : Ten opzichte van de standaardtherapie werd bij de behandeling van DVT en LE (VTE) een vergelijkbare effectiviteit en een vergelijkbaar risico op ernstige bloedingen waargenomen.

De bloedingsrisico's bij gebruik van NOAC's (met of zonder insteltherapie met LMWH's) lijken in de klinische studies aan het einde van de behandeling tenminste vergelijkbaar ten opzichte van de bloedingsrisico's bij gebruik van VKA's na de initiële brugtherapie met LMWH's (Fox et al. 2012¹³; Agnelli et al. 2013¹⁴, The Hokusai VTE-Investigators 2013¹⁵), bij een vergelijkbare effectiviteit en mortaliteit.

Dagelijkse praktijk

De uitkomsten in de klinische studies van antistollingsmiddelen met de primaire eindpunten effectiviteit en veiligheid zijn uitgevoerd in per definitie geselecteerde patiëntenpopulaties (gebruik van in- en exclusie criteria en een strikt geprotocolleerde behandeling). De vraag is of in de dagelijkse praktijk met een meer heterogene patiëntenpopulatie (bijvoorbeeld: meer comorbiditeit, meer comedatie, zeer hoge leeftijd 80+) ten aanzien van de balans effectiviteit/veiligheid vergelijkbare resultaten zullen worden gezien.

De instelling op standaardtherapie met VKA's wordt in de dagelijkse praktijk gecompliceerd door de genetische constitutie van de patiënt. Circa 20% van de patiënten hebben farmacogenetische verschillen in de enzymen CYP2C9 en VKORC1. In dat geval hebben patiënten op dag 3 een te lage INR of een veel te hoge INR. Voor het bepalen van de oplaaddosis van een VKA lijkt het vooraf bepalen van de genotypen VKORC1 en CYP2C9 van belang om doorschieten na een oplaaddosis VKA op dag 3-5 te voorkomen en de intrinsieke veiligheid te verbeteren (Beinema et al. 2008¹⁶; van Schie et al. 2011¹⁷).

Een ander aspect is dat bij patiënten met sterk overgewicht BMI >35 na inspuiting van een LMWH het soms wel 4-5 uur duurt voordat therapeutische spiegels van LMWH worden bereikt. Na toediening van een NOAC worden na 1-2 uur therapeutische spiegels bereikt. Doorgaans is bij obese patiënten de tijd tot bereiken van een therapeutische spiegel van subcutaan toegediende LMWH's vertraagd met 1 uur ten opzicht van mensen met een BMI < 25 kg/m² (Patel et al. 2011).¹⁸

Diverse rapporten en evaluaties hebben aangegeven dat de behandeling met VKA's in de dagelijkse praktijk bij een deel van de patiënten niet tot de gewenste balans effectiviteit/veiligheid leidt (Gasse et al. 2005¹⁹; HARM- onderzoek 2010²⁰, de RIVM evaluatie 2010²¹ en het IGZ rapport 2006²²). Het Nederlandse HARM-onderzoek leerde dat een antistollingsmiddel een rol speelde in bijna 25% van de vermijdbare medicatiegerelateerde ziekenhuisopnames.²⁰ In iets minder dan de helft van deze gevallen waren hierbij VKA's betrokken. De IGZ constateerde dat de ketenzorg door trombosediensten niet sluitend was door onvoldoende samenhang in afstemming en communicatie. Inmiddels is er sinds november 2012 een Landelijke Standaard Keten zorg Antistolling om afstemming en communicatie bij toepassing van antistolling verder te verbeteren (LSKA 2012).²³ De status van het vóórkomen van ernstige bloedingen door VKA's in Nederland wordt gerapporteerd in het jaarverslag van de Federatie Nederlandse Trombosediensten (FNT 2012).²⁴ Hierbij wordt echter niet vermeld bij welke indicatie de VKA's zijn toegepast. Opmerkelijk zijn de grote verschillen in percentages bloedingen en andere complicaties in de rapportages van de verschillende trombosedienstregio's. Het percentage ernstige bloedingen per patiëntbehandeljaar varieerde in 2011 tussen 0,2-3,1%; in 2010 en 2009 was dit 0-5,6%, respectievelijk 0-2,8%. Het percentage intracraniale bloedingen per 100 patiëntbehandeljaar varieerde in 2011 tussen 0-0,8%; in 2010 en 2009 was dit eveneens 0-0,8%, respectievelijk 0-2,8%.

Uit onderzoek van Van der Meer et al. (2011)²⁵ naar het halen van het behandeldoel bij patiënten die aan zelfmanagement doen 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.

Er is nog weinig praktijkonderzoek met NOAC's beschikbaar. Enig observationeel Amerikaans onderzoek op de eerste hulp in ziekenhuizen laat zien dat bloedingen na dabigatran en warfarine verschilden in uitkomst. Patiënten met bloedingen tijdens het gebruik van dabigatran hadden een gunstiger klinisch beloop en lagen korter in het ziekenhuis dan patiënten die warfarine gebruikten (Berger et al. 2013).²⁶

Geconcludeerd kan worden dat er thans onvoldoende gegevens zijn om een verschil in bloedingscomplicaties tussen de NOAC's en de standaardbehandeling van VTE waar te nemen in de dagelijkse praktijk.

Voor de klinische details met betrekking tot de behandeling van VTE met NOAC's ten opzichte van de standaardbehandeling met VKA's en initiële brugtherapie met LMWH's verwijzen wij naar het addendum in dit rapport 'klinische gegevens met betrekking tot antistollingsbehandeling van VTE'.

Monitoring

Over de noodzaak van monitoren wordt veel gesproken, vooral in 'trombosedienstkringen,' waar het adagium 'meten is weten' bij uitstek geldt. Meten, in de zin van weten wat de antistollingsstatus is, is bij gebruik van NOAC's niet nodig. Meten van de antistollingsstatus bij gebruik van NOAC's 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's vergelijkbare antistollingsbehandelingen zoals plaatjesremmers. Voor dergelijke vergelijkbare therapieën is nooit een monitoringsysteem opgezet, noch voor controle van complicaties, noch voor controle van therapietrouw. Derhalve zouden de NOAC's 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. Vanuit de Orde van Medisch Specialisten wordt in de recent verschenen 'Leidraad begeleidde introductie nieuwe orale antistollingsmiddelen' (OMS 2012)²⁷ aangegeven dat het wel wenselijk is dat de behandeling met NOAC's wordt begeleid op basis van regionale of lokale protocollen, opgesteld op initiatief van de regionale stollingsspecialist en andere betrokken specialisten. De recent verschenen leidraad 'Landelijk Eerstelijns Samenwerkings Afspraak Antistolling' LESA 2011, kan hierbij behulpzaam zijn.²⁸

4.1.3 Conclusie relevantie kerngebied 1: INR streefwaarde

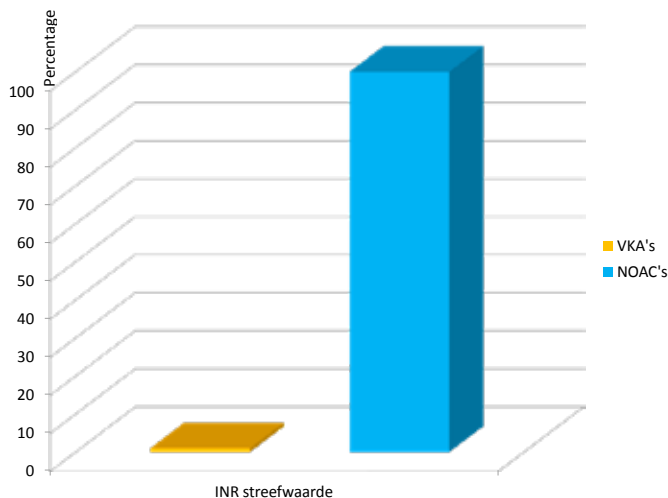
- VTE (DVT en/of LE) is een acute en soms levensbedreigende aandoening, die behandeling behoeft met antistollingsmiddelen. Een directe goede instelling op antistollingsbehandeling is derhalve noodzakelijk. Dit kan enerzijds met VKA's of anderzijds met NOAC's. Voor behandeling met VKA's is initiële brugtherapie met LMWH's noodzakelijk om de vertraagde instelling met VKA's te compenseren. Bij gebruik van VKA's is instelling op INR en monitoring van de INR noodzakelijk.

Sommige NOAC's (dabigatran en edoxaban) maken ook gebruik van insteltherapie met LMWH's. Bij gebruik van NOAC's is routinematige controle van de INR niet nodig.

- In principe is de duur van behandeling minimaal 3 tot maximaal 6 maanden tenzij recidief is opgetreden of sprake is van een stollingsstoornis (aangetoonde aangeboren trombofilie). Bij gebruik van VKA's is instelling op INR voor een kortdurende periode lastiger.
- De instelling op VKA's kan gecompliceerd worden bij subpopulaties van patiënten (bijvoorbeeld bij kwetsbare ouderen, farmacogenetische verschillen, obesitas en gebruik van comedicaatie).
- Voorts is bekend dat in de eerste 4 weken met VKA's de meeste schommelingen optreden in INR (en derhalve ook de kans op complicaties).

Conclusie: Bij gebruik van NOAC's wordt tenminste hetzelfde behandelresultaat behaald zonder dat monitoring van de INR noodzakelijk is. Dit wordt beschouwd als een relevante verbetering vanuit het perspectief van de patiënt.

Figuur 5: Conclusie kerngebied 1: INR Streefwaarde.



4.2 Kerngebied 2: Veilig gebruik



4.2.1 Coördinaten kerngebied 2: Veilig gebruik

Kerngebied 2: Veilig gebruik

- Maat: Veilig gebruik.
- Waarde: Percentage patiënten dat wordt belemmerd in het gebruik door geneesmiddelinteracties, comorbiditeit, voedingspatroon en medische interventies.
- Hypothese: Met NOAC's neemt het veilig gebruik van antistollingsmiddelen toe.
- Relevante verbetering: Een meerderheid van de patiënten hoeft bij gebruik geen rekening te houden met geneesmiddelinteracties, comorbiditeit, voedingspatroon en medische interventies.

4.2.2 Uitwerking

Algemeen

Uit de klinische studies met NOAC's (al of niet met insteltherapie met LMWH's) versus VKA's (met initiële brugtherapie met LMWH's) bij behandeling van VTE is gebleken dat de veiligheid tenminste vergelijkbaar is. De uitkomsten in de klinische studies van antistollingsmiddelen met de primaire eindpunten effectiviteit en veiligheid zijn uitgevoerd in per definitie geselecteerde patiëntenpopulaties (gebruik van in- en exclusie criteria) en volgens een strikt geprotocolleerde behandeling. De vraag is of in de dagelijkse praktijk met een meer heterogene patiëntenpopulatie (bijvoorbeeld: meer comorbiditeit, meer comedicaatie, zeer hoge leeftijd 80+) ten aanzien van de balans effectiviteit/veiligheid vergelijkbare resultaten zullen worden gezien.

De smalle therapeutische breedte en de grote kans op interacties tussen VKA's, andere geneesmiddelen en voeding, leidt ertoe dat controle van de INR noodzakelijk is. Ondanks dat de trombosedienst bij uitstek de instantie is die de antistollingsbehandeling met VKA's in de dagelijkse praktijk controleert en begeleidt, is aangetoond dat de dagelijkse praktijk toch weerbarstiger is (de Nederlandse HARM studie²⁰; Leendertse et al. 2008²⁹). Op basis van de HARM studie heeft de IGZ antistollingsbehandeling als een hoog risico therapie bestempeld.²² Het jaarverslag 2011 van de FNT vermeldt een cijfer van 561 doden door een grote bloeding onder VKA gebruik.²⁴ Het aantal gerapporteerde maagbloedingen onder VKA bedroeg 1.405. De indicatie werd hierbij niet gespecificeerd. De IGZ heeft de trombosediensten opgedragen de begeleiding van de met antistollingsmiddelen behandelde patiënten ten behoeve van de veiligheid van de patiënt binnen een zorgketen te laten plaatsvinden of op andere wijze te waarborgen.

Met betrekking tot de NOAC's is de informatie over de effecten in de dagelijkse praktijk nog relatief beperkt. Derhalve zijn er thans onvoldoende gegevens om een verschil in bloedingscomplicaties waar te nemen in de dagelijkse praktijk.

Hieronder bespreken we een aantal aspecten die veilig gebruik van antistollingsbehandeling in de dagelijkse praktijk beïnvloeden. De effecten van de initiële brugtherapie met LMWH's bij VKA's of insteltherapie met LMWH's bij sommige NOAC's worden niet bij de evaluatie betrokken.

Interacties

De werkzaamheid van VKA's kan in belangrijke mate en veelvuldig beïnvloed worden door interactie met andere geneesmiddelen. Het is uit Nederlands onderzoek bekend dat tijdens acenocoumarol-gebruik bij meer dan 60% van de patiënten een potentiële geneesmiddelinteractie aanwezig is, met als gevolg een verhoogd bloedingsrisico of therapiefalen (Penning-van Beest et al. 2007³⁰; Marie et al. 2012³¹). De kans op geneesmiddelinteracties van NOAC's met andere geneesmiddelen is vanwege het (nagenoeg) ontbreken van relevante interacties op CYP niveau geringer dan bij VKA's.³² In de praktijk beperken de interacties voor dabigatran zich tot P glycoproteïne remmers zoals cyclosporine, tacrolimus, amiodaron, verapamil, clarithromycine en antischimmelmiddelen van het azol type. Voor rivaroxaban en apixaban zijn er relevante interacties met CYP3A4 remmers en P glycoproteïne remmers en voorts de HIV proteaseremmers. De genoemde interacties geven een verhoogde bloedingsneiging. Een verminderd effect (therapiefalen) treedt op bij toediening van CYP3A4 inductoren zoals rifampicine, fenytoïne, carbamazepine en St. Janskruid. De patiënt die een VKA gebruikt, wordt geïnstrueerd het gebruik van nieuwe medicatie te melden bij de trombosedienst. Met behulp van de 'Standaard afhandeling coumarine-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 2011).^{28,28} In geval van interactie met een VKA kan de dosering worden aangepast op geleide van de INR. Bij patiënten met een VKA die ook tijdelijk een antibioticumkuur krijgen is de interactie lastig te hanteren zeker als de patiënt nog in de instelfase zit.

Voeding

Bij gebruik van bepaalde voedingsmiddelen (vnl. inname van vitamine K bevattende voedingsmiddelen) kan de effectiviteit van VKA's verminderd worden. Deze vitamine K bevattende voedingsmiddelen zijn veilig bij gelijktijdige inname van NOAC's.

Medische interventies

In de dagelijkse praktijk worden VTE patiënten wel eens geconfronteerd met een acute of geplande ingreep waarvoor een aanpassing van de antistollingsbehandeling noodzakelijk is. Bij electieve (geplande) ingrepen dient de antistollingsbehandeling te worden gestopt om na de ingreep te worden hervat. De complexiteit van stoppen en hervatten is groter bij gebruik van VKA's dan bij NOAC's. Het voorgestelde beleid wordt vanuit de trombosedienst gecommuniceerd met alle betrokkenen. Een voorbeeld is het ACTA protocol (LESA 2011).²⁸ Hierin staat het beleid met VKA's bij de tand- en/of mondheelkundige ingrepen. De huisarts voert indien nodig tijdens het staken van VKA-gebruik de overbruggings-antistollingstherapie met een LMWH thuis uit of delegeert deze. Een brugtherapie thuis is een complexe aangelegenheid. Bij het hervatten van de behandeling met VKA's duurt het, net als bij de start van de

behandeling, weer enige dagen voordat een goede INR instelling is bereikt. Brugtherapie met LMWH's is tijdens het hervatten van de behandeling met VKA's nodig. Bij NOAC's kan over het algemeen gesteld worden dat de medicatie afhankelijk van de aard van de (chirurgische) procedure 24-48 uur voor de ingreep gestopt moet worden (Huisman et al. 2012).³³ Tijdens het staken van NOAC-gebruik dient indien nodig overbruggings-antistollingstherapie met een LMWH te worden toegepast. Bij het hervatten van de behandeling met NOAC's wordt snel (na 2-4 uur) na orale inname, een goed niveau van antistolling bereikt.

In geval van acute situaties met bijvoorbeeld bloedingen ten tijde van VKA-gebruik, is het beleid met deze middelen in de loop der jaren uitgekristalliseerd. Bloedingen bij gebruik van VKA's kunnen 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 vooral bij fenprocoumon aanleiding tot langdurige ontregeling. Tot nu toe is voor de nieuwe middelen geen specifiek antidotum voorhanden en moeten algemene ondersteunende maatregelen worden getroffen (Kaatz et al. 2012³⁴; Siegal et al. 2013³⁵). Voor de Factor Xa remmers lijkt de toepassing van protrombinecomplex en Factor VII als niet-specifiek antidotum gunstig (Eerenberg et al. 2011³⁶; Kazmi et al. 2012³⁷; Marlu et al. 2012³⁸). Voor sommige NOAC's worden inmiddels neutraliserende antilichamen als antidotum in fase II onderzoek getest. Voorlopig wordt aangeraden bij een ernstige levensbedreigende bloeding -indien chirurgische of een andere interventie niet mogelijk is- toediening van protrombinecomplex, bij onvoldoende effect FVIIa (NovoSeven®) en rood bloedcelconcentraat en andere ondersteunende maatregelen te treffen. 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 een NOAC met andere antistollingsmiddelen vooralsnog (relatief) gecontra-indiceerd.

Geconcludeerd kan worden dat in de dagelijkse praktijk de complexiteit van het couperen van het antistollingseffect van NOAC's in geval van acute interventies groter is dan bij behandeling met VKA's. De complexiteit van het hervatten van de behandeling is bij gebruik van VKA's weer groter dan bij gebruik van NOAC's.

Comorbiditeit

Door comorbiditeit en een daarmee veelal samengaande polyfarmacie kan de effectiviteit en veiligheid van antistollingsbehandeling worden beïnvloed. Polyfarmacie en de problematiek van interacties is reeds hierboven belicht. Andere consequenties van comorbiditeit kunnen een verminderde nierfunctie zijn. Bij een verminderde nierfunctie gelden beperkingen voor toepasbaarheid. Bij een creatinine klaring van < 30ml/min. kan dabigatran niet toegepast worden, en voor rivaroxaban en apixaban geldt een aangepaste, lagere dosering. Ook voor de brugtherapie met LMWH's gelden beperkingen en moet de dosering bij een creatinineklaring van < 30ml/min. aangepast worden (De Carolis et al. 2012).³⁹

Obesitas: Er is toenemende aandacht voor dosering van anticoagulantia bij obesitas (Patel et al. 2011).¹⁸ Doorgaans is bij obese patiënten de tijd tot bereiken van een therapeutische spiegel van subcutaan toegediende LMWH's vertraagd met 1 uur ten opzicht van mensen met een BMI < 25 kg/m². Bij obesitas (BMI>35) kan de opname van LMWH's uit de injectieplaats sterk vertraagd zijn (Barkirhan et al. 2013).⁴⁰

Voor enoxaparine en tinzaparine zijn daarom speciale therapeutische doseerschema's voor VTE bij obese patiënten gepubliceerd. Voor obese patiënten ($> \text{BMI } 35 \text{ kg/m}^2$) zijn geen doseergegevens over NOAC's bekend.

Tabel 2: Factoren die van invloed zijn op veilig gebruik met VKA's versus NOAC's (hierbij wordt de initiële brugtherapie of insteltherapie met LMWH's buiten beschouwing gelaten).

Behandeling met vitamine K antagonisten (VKA's)	Behandeling met nieuwe middelen (NOAC's)
-Controle van gebruik (INR) -Controle door medewerker trombosedienst/ begeleiding door doseerarts-informatie - Controle en dosering eventueel door de patiënt -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 internist/longarts ism huisarts/apotheker -Informatie: internist/longarts/gespecialiseerd verpleegkundige Veiligheid en effectiviteit/balans Registratie van ernstige bloeding (bijwerking): LAREB Registratie van TEC (uitbreiding of recidief) Ingrepen: ziekenhuisrichtlijn nodig Apotheker: * Therapietrouw * Interactiecontrole/bewaking nier en dosering
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 (P-glycoproteïne remmers) Protonpomp remmers (alleen dabigatran) • Farmacodynamisch TARs Klassieke NSAIDs (vooral Naproxen; niet COXIB) Dosering aanpassen is een optie. Overigens werden in de klinische studies deze middelen zonder problemen doorgebruikt.
Combinatie met TAR, NSAID+Coxibs, SSRI • Toename bloedingsrisico (Gasse et al.)¹⁹	Combinatie met TAR, NSAID (exclusief. COXIBs), SSRI • Toename bloedingsrisico verwacht (nog geen data)
Voedselinteractie • Vitamine K toevoeging (omstreden!) • Drastische wijziging/ vet	Voedselinteractie Geen verwachte interacties behalve advies om dabigatran met maaltijden in te nemen

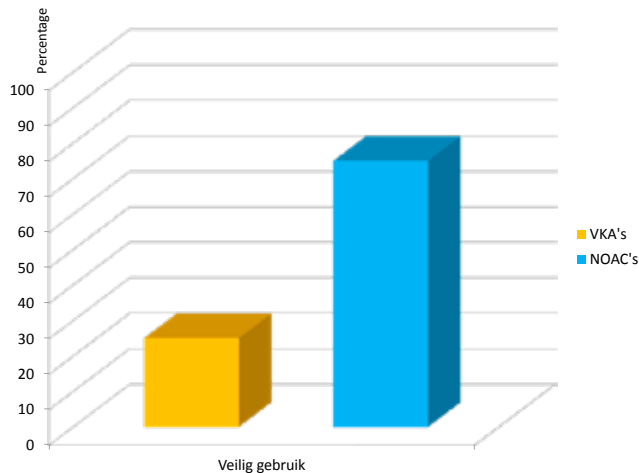
Comorbiditeit	Comorbiditeit
• Aandoeningen tr digestivus/ lever en galwegen • Maligniteit • Trombocytopenie/pathie • Brugtherapie met LMWH: pas op bij slechte nierfunctie	• Trombocytopenie/pathie • Beperking * Slechte nierfunctie (rivaroxaban, dabigatran, apixaban) * Dyspepsie (dabigatran)
Couperen	Couperen
• Vit K • Protrombine complex • Overbruggen met LMWH ogv INR voor electieve ingrepen	• Geen direct werkend antidotum • Protrombine complex (rivaroxaban) werkt bij gezonde vrijwilligers)

4.2.3 Conclusie relevantie kerngebied 2: veilig gebruik

- Gegeven de smalle therapeutische breedte van VKA's en het grote aantal interacties met geneesmiddelen en voeding, is, zoals onder kerngebied 1 is beschreven, een nauwgezette controle van de INR noodzakelijk om het behandeldoel te bereiken en om veilig gebruik te bewaken. Dit betekent in de dagelijkse praktijk dat patiënten bijzonder goed moeten letten op hun voeding en op gebruik van andere geneesmiddelen. Bij het gebruik van NOAC's is dit niet of in veel mindere mate nodig. Bij zowel VKA's en NOAC's moet de antistollingsbehandeling worden aangepast indien patiënten een medische behandeling ondergaan, zoals de extractie van een kies of een geplande operatie. Geconcludeerd kan worden dat in de dagelijkse praktijk de complexiteit van het couperen van het antistollingseffect van NOAC's in geval van acute interventies groter is dan bij behandeling met VKA's. De complexiteit van het hervatten van de behandeling is op organisatorisch gebied bij gebruik van VKA's weer groter dan bij gebruik van NOAC's.
- Op basis van de beschikbare praktijk gegevens en praktijk ervaringen wordt gesteld dat bij comorbiditeit met polyfarmacie minder potentiële geneesmiddelveiligheidsrisico's worden geïntroduceerd bij behandeling met NOAC's ten opzichte van behandeling met VKA's.
- Het ontbreken van een specifiek antidotum voor NOAC's is in klinisch onderzoek niet van doorslaggevend belang gebleken om een patiënt een behandeling met NOAC te onthouden, uitgezonderd patiënten waarvoor een directe therapie- gerelateerde contra-indicatie bestaat.
- Bij verminderde nierfunctie dienen de doseringen van LMWH's en NOAC's aangepast te worden.

Conclusie: Bij de toepassing van NOAC's in de dagelijkse praktijk worden minder potentiële veiligheidsrisico's geïntroduceerd. Derhalve is de antistollingsbehandeling voor de patiënt eenvoudiger op veilige wijze toe te passen.

Figuur 6: Conclusie kerngebied 2: veilig gebruik.



4.3 Kerngebied 3: Therapietrouw

4.3.1 Coördinaten Kerngebied 3: Therapietrouw



Kerngebied 3: Therapietrouw na initiële behandel fase met brugtherapie

- Maat: Complexiteit inname/toediening.
- Waarde: Mate van eenvoud inname/toediening.
- Hypothese: De complexiteit van de inname/toediening neemt af.
- Relevante Verbetering: Afname complexiteit van de inname/toediening.

4.3.2 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 et al. 2011⁴¹, van Onzenoort et al. 2012⁴²). Een eerste probleem is hoe therapietrouw te voorspellen en vervolgens ook betrouwbaar te meten is. Er zijn vele modellen ontwikkeld om de therapietrouw bij de individuele patiënt te voorspellen (Horne et al. 1998⁴³; Horne et

al. 2003⁴⁴, Thompson et al. 2011⁴⁵). Een gevalideerde methode is de Medication Adherence Report Scale, oorspronkelijk in 1999 door Horne ontwikkeld, later vertaald in diverse talen en opnieuw taalspecifiek gevalideerd (Mahler et al. 2010).⁴⁶ Op basis van een 5-puntsschaal geeft de patiënt een oordeel over 5 relevante items die een goede voorspelling zijn voor de te verwachten therapietrouw. Het verdient aanbeveling bij de introductie van NOAC's bij de individuele patiënt de kans op goede therapietrouw vooraf te bepalen en te volgen.

Het verbeteren van therapietrouw blijkt een moeilijk oplosbaar probleem. De introductie van "concordance" door samenwerking tussen apotheker, huisarts en patiënt blijkt echter een positieve invloed te hebben op de therapietrouw (Geurts et al. 2012).⁴⁷

Bewuste en onbewuste non-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, en de beperkingen van de behandelaren om hun aanbevelingen goed te communiceren. 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.

Op het gebied van cardiovasculaire middelen zijn er veel onderzoeksdata beschikbaar over de negatieve impact van therapieontrouw (Munger et al. 2008⁴⁸, Ho et al. 2008⁴⁹). Ondanks INR metingen bij gebruik van VKA's blijkt de therapietrouw voor warfarine een punt van zorg (Kimmel et al. 2007⁵⁰). Directe observatietechnieken om controle op inname van warfarine vast te stellen, lieten zien dat de rol van de trombosedienst daarin beperkt is (Deen 2011)⁵¹. Nederlands onderzoek naar het verschil in therapietrouw tussen aspirine en VKA's liet zien dat bij meten van de INR, zoals bij VKA's, de therapietrouw niet beter is dan bij een middel waar niet gemeten wordt (bijvoorbeeld aspirine) (De Schryver et al. 2005).⁵² In beide groepen bleek de therapieontrouw ongeveer 10% te zijn.

Therapietrouw kan afhankelijk zijn van de setting waarin NOAC's of VKA's worden gebruikt. In een institutionele setting (ziekenhuis, verpleeghuis) is vrijwel volledige therapietrouw geborgd omdat er een interactie is tussen verpleegkundige en patiënt, waarin de verpleegkundige de medicatie verstrekt. Ook het inschakelen van zorg- en hulpverleners in de thuissituatie bij kwetsbare patiënten zal de therapietrouw van de patiënt kunnen verbeteren. 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. Intensieve begeleiding met behulp van moderne ICT technologie kan de risico's door therapieontrouw bij gebruik van VKA's en NOAC's beter beheersbaar maken (Salmela et al. 2012).⁵³

Specifiek aspecten met betrekking tot antistollingsmiddelen

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

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 worden in dit rapport de begrippen concordance, compliance en persistence toegepast op de behandeling met orale antistollingsmedicatie bij patiënten met VTE.

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 (bijvoorbeeld psychiatrische ziekte). Elk van de direct beïnvloedbare factoren voor therapietrouw worden beoordeeld voor het specifieke geneesmiddel op groepsniveau. De weging en score van de genoemde factoren kunnen echter op individueel patiëntniveau verschillen. Om een goede indruk te krijgen zouden er op basis van onderstaande lijst steekproefsgewijs patiënten bevraagd dan wel gevolgd moeten worden.

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

Tabel 3: Factoren die van invloed zijn op de therapietrouw bij gebruik van VKA's versus NOAC's (hierbij wordt de initiële brugtherapie of insteltherapie met LMWH's buiten beschouwing gelaten).

Behandeling met VKA's	Behandeling met NOAC's
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. Verpakking en vorm pillen veranderen soms. Dit kan de therapietrouw beïnvloeden.	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.
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 (behalve dabigatran) 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 zijn. 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 over belang, werking en risico's is nodig en complex 3.2. Doseringsoverzicht 3.2.1. <i>Niet nodig</i> 3.3. Onderhoud 3.3.1. Alertheid patiënt

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, fenprocoumon goed in te nemen, acenocoumarol tabletten zijn moeilijk uit de 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 stopdatum). Groot risico (Gasse et al. 2005¹⁹; Wysowski et al. 2007⁵⁴) 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. 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. 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. Feitelijk 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)³⁷³⁷³⁷.
--	---

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

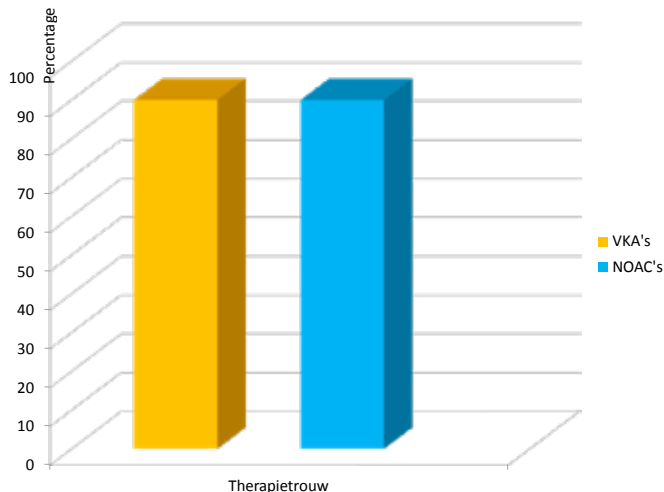
Op basis van de Nederlandse studie (De Schryver et al. 2005)⁵² kon geen verschil in therapietrouw worden vastgesteld tussen aspirine en VKA's. Dat meten (zoals de INR bij VKA's) een positieve invloed heeft op therapietrouw kan derhalve op basis van literatuurgegevens niet worden bevestigd (Kimmel et al. 2007)⁵⁰. Intensieve interventie programma's zoals "concordance" zullen ongeacht het soort antistollingsmiddel nodig zijn om de therapietrouw op een acceptabel niveau te handhaven. Praktijkonderzoek naar de therapietrouw bij dabigatran laat zien dat ca. 10% van de patiënten onvoldoende therapietrouw vertoonde. Dit ligt op hetzelfde niveau als voor de VKA's (Schulman et al. 2013⁵⁵; Leet et al. 2013⁵⁶). Inmiddels is er een studie verschenen bij de indicatie boezemfibrilleren, waarin, na 12 maanden behandelduur, de therapietrouw bij de NOAC dabigatran beter is dan bij de VKA warfarine (Zalesak et al. 2013).⁵⁷

4.3.3 Conclusie relevantie kerngebied 3: therapietrouw

- Bij controle door trombosedienst is de aandacht voor therapietrouw groter.
- De complexiteit van inname en toediening van VKA's is groter.
- De gegevens over therapietrouw bij gebruik van NOAC's in de dagelijkse praktijk zijn nog schaars. Vooral nog lijkt op basis van de beschikbare gegevens geen verschil in therapietrouw.

Conclusie: Er is geen onderbouwing voor een verondersteld verschil in therapietrouw tussen VKA's, waarbij er INR controle door de trombosedienst plaatsvindt en NOAC's waarbij geen controle plaatsvindt.

Figuur 7: Conclusie kerngebied 3: therapietrouw.



4.4 Kerngebied 4: Organisatie van de zorg

4.4.1 Coördinaten kerngebied 4: Organisatie van de zorg



Kerngebied 4: Organisatie van de zorg

- Maat: Complexiteit van de zorg.
- Waarde: Aantal betrokken disciplines.
- Hypothese: De complexiteit van de zorg neemt af (bijv. minder afstemming en overdracht, zorg dichterbij de patiënt).
- Relevante verbetering: Afname van het aantal schakels in de ketenzorg (overdrachtsmomenten).

4.4.2 Uitwerking

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

Macro-niveau: richtlijnen

Nederlandse of buitenlandse richtlijnen zijn richting gevend voor het beleid. De richtlijnen van de American College of Chest Physicians (ACCP 2012)⁵⁸, CBO consensus (2008)⁵⁹, ESC Trombose Werkgroep (2008)⁶⁰, American Society of Clinical Oncology (Clinical Practice Guidelines Update (2013))⁶¹, Leidraad begeleide introductie nieuwe orale antistollingsmiddelen (2012)²⁷, Rapport Gezondheidsraad (2012)⁶², NICE guidance (2012)⁶³ en Landelijke Standaard Keten zorg Antistolling (LSKA 2012)²³ zijn thans beschikbaar. Ten tijde van het opstellen van de bovengenoemde richtlijnen waren de grote studies met NOAC's bij DVT/LE echter nog niet volledig beschikbaar. Inmiddels is dit wel het geval en is een nieuwe plaatsbepaling mogelijk.

Meso-niveau: monitoring INR

De VKA-instelling wordt gecontroleerd door INR-meting en instelling door de trombosedienst of door INR-meting door de patiënt zelf na instructie door de trombosedienst. Zelfmonitoring is voor DVT/LE slechts voor ca. 5% van de patiënten, die vanwege een recidief VTE of vanwege trombofilie langdurige antistollingsbehandeling nodig hebben, toepasbaar. De zelfmonitoring van VKA's is veilig en geeft een betere INR instelling (Henegan et al. 2011⁶⁴). Dit leidt tot een significante daling van de trombo-embolische processen en een trend naar minder bloedingen en sterfte. In Nederland is zelfmonitoring slecht bij ca. 10-15% van de patiënten op VKA's voor alle indicaties tezamen in gebruik. Voor NOAC's is geen stollingscontrole nodig. Wel adviseert de OMS in de 'Leidraad begeleide introductie nieuwe orale antistollingsmiddelen' (OMS 2012)²⁷, dat regionaal afspraken tussen ziekenhuizen, huisartsen en ambulancediensten worden gemaakt over verantwoordelijkheden in het geval van spoedeisende situaties. De recent verschenen leidraad 'Landelijk Eerstelijns Samenwerkings Afspraak Antistolling' LESA 2011²⁸²⁸, kan hierbij behulpzaam zijn.

Micro-niveau: keuzeproces in de spreekkamer

Het effect van de verschillende type therapieën op de organisatie van de zorg wordt in tabel 5 voor VKA's versus NOAC's vergeleken. Hierbij worden 7 verschillende aspecten belicht. De effecten van de initiële brugtherapie met LMWH's bij VKA's of insteltherapie met LMWH's bij sommige NOAC's worden bij de evaluatie betrokken.

Tabel 4: Het effect van de verschillende type therapieën op de organisatie van de zorg.

(+) positief gewaardeerd; (-) negatief gewaardeerd

Methoden van antistolling	Verbetering door volgen richtlijnen	Reductie betrokken disciplines	Monitoring geringer	Ervaring	Specifiek antidotum	Kennis bij complicaties	Zelfredzaamheid
VKA + trombosedienst	+?	-	-	++	+	+	-
VKA + zelftest + trombosedienst	+?	-	-/-	+	+	+	+/-
VKA + zelfmonitoring	+?	+/-	+/-	+	+	+	++/-
NOAC	+?	+	+	+/-	-	+/-	++

Toelichting op de aspecten in 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. Comedicatie of comorbiditeit kan een reden zijn van de richtlijn af te wijken. Ook de mate van kwetsbaarheid (hoge leeftijd zoals 80+, medicatie, comorbiditeit) speelt een rol in de keus voor een VKA of een NOAC. De Landelijke Standaard Keten zorg Antistolling (LSKA 2012)²³ en de in de 'Leidraad begeleidde introductie nieuwe orale antistollingsmiddelen' (OMS 2012)²⁷ genoemde implementatiestrategie, waarbij meerdere disciplines worden betrokken, dienen regionaal te worden geïmplementeerd voor goede zorg omtrent antistollingsbehandeling.

2. Reductie betrokken disciplines: Bij de VKA's zijn de indicatiestellende arts (meestal de internist of longarts en soms de huisarts), de trombosedienst, de huisarts en de apotheker betrokken. De huisarts en de apotheker zorgen voor de verstrekking en medicatiebewaking (interacties/nierfunctie/contra-indicaties) van de medicatie en voorlichting aan de patiënt. Bij de NOAC's zijn de indicatiestellende arts (meestal de internist of longarts en soms de huisarts), de huisarts en de apotheker betrokken. De trombosedienst heeft geen rol in dit proces.

Door de initiële instelperiode met brugtherapie met s.c. LMWH's gedurende tenminste de eerste 5 dagen van VKA gebruik, is betrokkenheid van zorgverleners nodig (goede controle van de INR vanwege de combinatietherapie met LMWH's). In veel gevallen hebben patiënten zelf geleerd de s.c. LMWH's toe te dienen, in andere gevallen komt hiervoor de thuiszorg. Bij gebruik van sommige NOAC's (dabigatran, edoxaban) is eveneens insteltherapie met LMWH's nodig en bij andere volstaat behandeling zonder insteltherapie met LMWH's (rivaroxaban, apixaban). Ten aanzien van de indicatie LE is er voor beide antistollingsbehandelingen de eerste dagen nog ziekenhuisopname nodig, hoewel er inmiddels studies zijn dat bij hemostabiele patiënten thuisbehandeling tot de mogelijkheden behoort.

3. Geringere monitoring: De complexiteit van de zorg is het geringst in het geval van VKA gebruik met zelfmonitoring en in geval van gebruik van een NOAC. Wel wordt bij een NOAC ook 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 comorbiditeit en/of een verminderde nierfunctie. Overigens zijn dit taken die de apotheker nu ook al voor alle medicatie moet uitvoeren. Door de te verwachten verschuiving in volume van VKA-gebruik naar NOAC-gebruik, is dit wel een taakverzwaring voor de 1^e lijn (huisarts/apotheek).

4. Ervaring: De ervaring met NOAC's is beperkt en minder dan die met VKA's (Brouwers et al. 2010⁶⁵).

5. Antidotum: In geval van bloedingscomplicaties ten tijde van VKA-gebruik of bij acute ingrepen is het beleid met deze middelen in de loop der jaren uitgekristalliseerd. Voor de VKA's wordt als antidotum vitamine K (vol werkzaam na 12-24 uur) of bij acute coupering protrombinecomplex (PPSB=vierstollingsfactoren concentraat) op geleide van de INR gebruikt. Overigens leidt het couperen van een doorgesloten INR met vitamine K vaak tot langdurige ontregeling van de antistolling (vooral bij fenprocoumon) en ook tot een grotere kans op trombo-embolische processen, complexere zorg en meer zorgkosten. Voor LMWH's is als antidotum protaminesulfaat beschikbaar, echter omdat dit slechts partieel antagoneert en bij overdosering zelfs ook tot bloedingen aanleiding kan geven, wordt het in de

praktijk weinig toegepast. Voor de nieuwe middelen is geen specifiek antidotum beschikbaar. In individuele gevallen 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. Bij acute ingrepen wordt gestreefd naar een interval van minimaal 12-24 uur na inname van het laatste tablet. Voor rivaroxaban is bij gezonde vrijwilligers aangetoond dat het antistollend effect gecoupeerd kon worden met een hoge dosis protrombine complex. Bij dabigatran kan bij ernstige bloedingen en na inname van een te hoge dosis (vergiftiging) alleen hemodialyse toegepast worden. Algemene richtlijnen hoe te handelen om het effect van NOAC's te couperen zijn in de literatuur beschreven (Eerenberg et al. 2011³⁶, Kazmi et al. 2011³⁷; Kaatz et al. 2012³⁴; Marlu et al. 2012³⁸; Pernod et al. 2013⁶⁶; Siegal et al. 2013³⁵). Antidota zijn inmiddels in fase II onderzoek in ontwikkeling voor de NOAC's.

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, beperkter. De door de OMS opgezette 'Leidraad begeleide introductie nieuwe orale antistollingsmiddelen' (OMS 2012)²⁷ bevat adviezen om landelijke afspraken, richtlijnen en (regionale/ziekenhuis) protocollen op te stellen alsmede regionaal afspraken tussen ziekenhuizen, huisartsen en ambulancediensten te maken over verantwoordelijkheden in het geval van spoedeisende situaties. De recent verschenen leidraad 'Landelijk Eerstelijns Samenwerkings Afspraak Antistolling' LESA 2011²⁸, kan hierbij behulpzaam zijn.

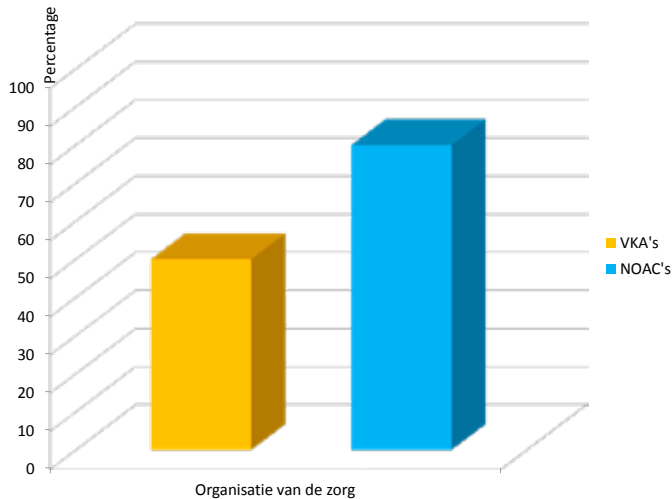
7. Zelfredzaamheid: De zelfredzaamheid is maximaal bij het gebruik van een NOAC.

4.4.3 Conclusie relevantie kerngebied 4: organisatie van de zorg

- De complexiteit van de behandeling van VTE met de standaardbehandeling met VKA's en initiële brugtherapie met LMWH's is vanuit organisatorisch oogpunt groter dan behandeling met de NOAC's (al of niet met insteltherapie met LMWH's).
- Daar er nog weinig praktijkervaring en kennis zijn bij bloedingscomplicaties bij gebruik van NOAC's wordt aanbevolen om de overgang naar gebruik van NOAC's met de nodige aandacht van zorgverleners en afspraken over verantwoordelijkheden gepaard te laten gaan. Op den duur zal het gebruik van NOAC's minder zorg in beslag nemen.

Conclusie: De geringere complexiteit met als gevolg minder potentiële veiligheidsrisico's (o.a. interacties, instelfase INR) van de behandeling met NOAC's (al dan niet met insteltherapie met LMWH's) ten opzichte van VKA's met initiële brugtherapie vertaalt zich in reductie van betrokken disciplines, minder monitoring en een grotere zelfredzaamheid.

Figuur 8: Conclusie kerngebied 4: organisatie van de zorg



4.5 Kerngebied 5: Welbevinden

4.5.1 Coördinaten kerngebied 5: Welbevinden



Kerngebied 5: Welbevinden

- Maat: Het dagelijkse functioneren.
- Waarde: Mate van vrijheid in dagelijkse activiteiten (bijv. werk, reizen).
- Hypothese: De mate van welbevinden van patiënten met VTE neemt toe bij gebruik van NOAC's ten opzichte van gebruik van VKA's omdat de vrijheid in dagelijks functioneren toeneemt.
- Relevante verbetering: Toename van welbevinden door vrijheid in dagelijks functioneren.

4.5.2 Uitwerking

Algemeen

Het gebruik van medicatie kan een grote impact hebben op het welbevinden van de patiënt. Zeker voor de kleine groep van ca. 5% van de patiënten, die vanwege een recidief VTE of vanwege trombofilie langdurige en soms levenslang antistollingsbehandeling krijgen voorgeschreven. Adaptatie is noodzakelijk

om de aandoening en desbetreffende therapie als onderdeel van het dagelijks leven te maken. Adaptatie leidt tot een toename van het (subjectief) welbevinden of welzijn.

Voor een goed begrip van de het concept welbevinden van een patiënt met VTE, die hiervoor behandeling met 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 factoren onderscheiden.

1. Instructies;
2. Doseerregime;
3. Inname;
4. INR monitoring;
5. Veiligheid

Van elke factor worden aspecten benoemd die het welbevinden van patiënten kunnen beïnvloeden ten aanzien van de specifieke geneesmiddelen. De weging en score van de genoemde factoren wordt voor de doorsnee populatie patiënten met VTE weergegeven. Voor de individuele patiënt kan deze echter verschillend zijn.

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

Tabel 5: Beïnvloedbare factoren die van invloed zijn op het welbevinden: VKA's (met initiële brugtherapie met LMWH's) versus NOAC's (al of niet met insteltherapie met LMWH's).

Behandeling met VKA's (met initiële brugtherapie met LMWH's)	Behandeling met NOAC's (al of niet met insteltherapie met LMWH's)
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. Effectieve instructies 1.1. Patiënteneducatie 1.1.1. Educatie over belang en relatie met de aandoening is noodzakelijk 1.1.2. Educatie van 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 1.3.1.2. Invloed sociale relaties 1.3.2. Herhaalfactor educatie 1.3.2.1. Terugkerend item bij contact zorgverlener / trombosedienst	1.2 Doseringsoverzicht 1.2.1. Eenvoudig 1.2.2. Eenvoudig 1.3 Onderhoud 1.3.1. Alertheid patiënt 1.3.1.1. Betrokkenheid patiënt (zelfmanagement groot) 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 met initiële brugtherapie 2.1. Doseer 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. 2.2.5. Eventueel assistentie van thuiszorg bij initiële brugtherapie met LMWH's, soms langer verblijf in het ziekenhuis bij LE om een goede instelling te bereiken.	2. Complexiteit doseerregime (soms brugtherapie nodig) 2.1 Doseer frequentie per dag 2.1.1 Twee maal per dag 2.2 Dagelijkse dosering 2.2.1 Altijd dezelfde dosering. 2.2.2 Een capsule per inname 2.2.3 Kan in Baxterrol (behalve dabigatran) 2.2.4 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 bij acenocoumarol. 3.2. Splitsen van de tabletten 3.2.1. nvt 3.3. Instructies m.b.t. etenstijd 3.3.1. Om zes uur	3 Complexiteit inname 3.1 Grootte van de capsules* 3.1.1 Normaal, goed in te nemen. 3.2 Splitsen van de capsules 3.2.1 nvt 3.3 Instructies m.b.t. etenstijd 3.3.1 nvt

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	3.4 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
4. Titerbepaling (controle op inname en effect) 4.1. Bij trombosedienst 4.1.1. Positief / negatief effect * op welbevinden 4.2. Zelfmanagement mogelijk bij 5% die antistolling > 6 mnd moet gebruiken** 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 * afhankelijk van subjectieve perceptie patiënt ** slechts klein gedeelte totale populatie VTE	4 Titerbepaling (controle op inname en effect) 4.1 Geen controle bij trombosedienst 4.1.1 Positief /negatief effect * op welbevinden 4.1.2 Meer / minder onzekerheid door afwezigheid contacten 4.2 Zelfmanagement mogelijk bij 5% die antistolling > 6 maanden moet gebruiken** 4.2.1 Positief /negatief effect* op welbevinden 4.3 Geen controle op effect 4.3.1 Meer / minder onzekerheid door afwezigheid INR controle * afhankelijk van subjectieve perceptie patiënt ** slechts klein gedeelte totale populatie VTE
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 5.1 Het medicijn voorkomt schade aan de patiënt 5.1.1 Positieve beïnvloeding van het welbevinden: inname van medicatie voorkomt ontstaan van VTE 5.1.2 Negatieve beïnvloeding van het welbevinden: bijwerkingen zoals bloedingen? 5.1.3 Wetenschappelijk onderzoek heeft effect van medicatie aangetoond 5.2 Het medicijn is veilig in het gebruik 5.2.1 Antistollingsbehandeling is relatief zeer risicovol. Bevindingen komen pas op langere termijn beschikbaar?

Beoordeling van aspecten van welbevinden

- Waarde Effectieve instructies en complexiteit doseerregime

Waarde VKA: patiënt is goed geïnformeerd	Waarde NOAC: patiënt is goed geïnformeerd
Welbevinden neemt uiteindelijk toe: - uitgebreide instructies altijd noodzakelijk vooral bij de instelling van de behandeling wanneer tevens brugtherapie met s.c. injecties met LMWH's gegeven dient te worden - patiënt weet wat er van hem verwacht wordt - mogelijke onzekerheid t.a.v. medicatieschema (hoeveelheid in te nemen tabletten/dag) en combinatietherapie met LMWH's bij de start van de behandeling - geen aanspraak op zelfmanagement; periode behandeling te kort; verzekeraar vergoed geen ondersteuning voor zelfmanagement → stijging score mentale gezondheid	Welbevinden neemt toe: - instructies zijn eenvoudiger; indien brugtherapie met LMWH's dan uitgebreider instructies nodig (geldt bij sommige NOAC's)-patiënt weet wat er van hem verwacht wordt - medicatieschema is eenvoudiger en iedere dag gelijk - zelfmanagement geborgd omdat geen laboratorium controles (INR) nodig zijn → Stijging score mentale gezondheid

- Waarde Complexiteit inname

Waarde VKA: patiënt neemt een maal daags de juiste hoeveelheid tabletten	Waarde NOAC: patiënt neemt één á twee maal daags een tablet
Welbevinden neemt af (afhankelijk van subjectieve beleving patiënt) - onzekerheid t.a.v. aantal in te nemen tabletten - onzekerheid over instelfase tijdens combinatietherapie met LMWH's - onzekerheid over s.c. toediening van LMWH's eventuele assistentie door thuiszorg noodzakelijk of langer verblijf in het ziekenhuis bij LE - 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 - nagenoeg interacties met voeding - inname tijdstippen staan vast → score mentale score neemt toe → score vitaliteit neemt toe

- Waarde INR-Titerbepaling

Waarde VKA: titerbepaling noodzakelijk vertaald als SF-36	Waarde NOAC: titerbepaling niet mogelijk vertaald als SF-36
Welbevinden sterk afhankelijk van subjectieve beleving patiënt; welbevinden neemt af door het leven te richten op getallen. -zekerheid t.a.v. waarde INR / onzekerheid indien afwijkende waarde INR (vooral tijdens de instelfase wanneer combinatie met LMWH's nodig is) -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

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

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

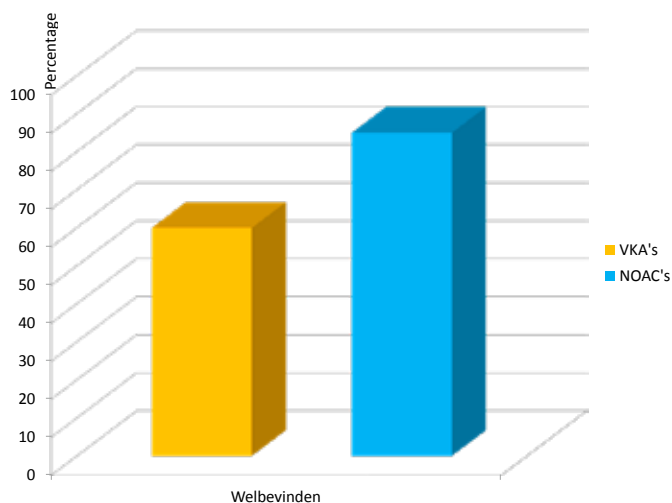
4.5.3 Conclusie relevantie kerngebied 5: welbevinden

- De mate van welbevinden van patiënten is sterk afhankelijk van de subjectieve beleving van de patiënt.

- Beide behandelingen kennen de volgende factoren die het welbevinden beïnvloeden: instructies, doseerregime, inname, INR monitoring en veiligheid.
- Van deze factoren worden verschillen waargenomen bij INR monitoring en inname.

Conclusie: Gegeven de beperkte periode waarin behandeld wordt (3-6 maanden) is de complexiteit van de behandeling van grootste invloed op het welbevinden. Het welbevinden bij de behandeling met NOAC's is iets groter dan bij de behandeling met VKA's met initiële brugtherapie met LMWH's.

Figuur 9: Conclusie kerngebied 5: welbevinden.



4.6 Kerngebied 6: Zelfmanagement

4.6.1 Coördinaten kerngebied 6: Zelfmanagement



Kerngebied 6: Zelfmanagement

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

4.6.2 Uitwerking

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

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. Bovendien ziet de overheid er een kostenbesparing in omdat op professionele zorg bespaard kan worden.

Over geheel Nederland genomen doet ongeveer 11% van de VKA gebruikers aan een vorm van zelfmanagement (zelf meten en/of zelf doseren: FNT Medisch Jaarverslag 2011).²⁴ In de rapportage over zelfmanagement wordt geen onderscheid in indicaties gemaakt. Onder trombosediensten is de spreiding in het percentage patiënten dat aan zelfmanagement doet zeer groot (0,1% - 14,5%). In sommige Europese landen is het percentage zelfmanagement ca. 50%. De verschillen worden deels verklaard door de financieringsstructuur van sommige trombosediensten en de vergoedingen die zorgverzekeraars betalen voor zelfmanagement.

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*’. Uitgaande van de indicatie VTE, zou het accent in de waardering dan gelegd moeten worden op het gebruik van antistollingsmiddelen bij patiënten die een VTE (DVT/LE) hebben doorgemaakt met risicofactoren waarvoor langdurige behandeling (>1 jaar) nodig is. Dit geldt echter voor slechts circa 5% van de patiënten met recidief DVT/LE of een trombofilie. Bij de relatief kortdurende behandeling van VTE (behandeling DVT/LE patiënten gedurende 3-6 maanden) is het de vraag of het opstarten van training voor zelfmanagement van VKA-gebruik wel een doelmatige optie is. Overigens wordt zelfmanagement van VKA-gebruik bij niet-chronische indicaties door de zorgverzekeraars meestal ook niet vergoed. Voor de NOAC's is geen routinematige controle van de INR noodzakelijk en derhalve geldt dat de therapie doorgaans volledig zelf te managen is.

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. In deze context is ‘zelfmanagement’ niet afhankelijk van het feit of een behandeling kort- of lang durend is.

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. Zo heeft het niet vergoeden van zelfmanagement bij toepassing van behandeling met VKA's invloed op het aantal patiënten dat deze behandeling zelf kan managen.

Vilans vindt in de literatuur de volgende parameters die beïnvloed worden door het ondersteunen van zelfmanagement (Vilans et al. 2011).⁶⁷

- 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 antistollingsregime 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 6: Parameters voor zelfmanagement gewaardeerd: VKA's versus NOAC's (hierbij wordt de initiële brugtherapie respectievelijk insteltherapie met LMWH buiten beschouwing gelaten).

Parameters voor zelfmanagement bij behandeling met vitamine K antagonisten	Parameters voor zelfmanagement bij nieuwe indicaties voor NOAC's
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	1.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 - Bestendigd 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)⁵²
5. Kwaliteit van leven Functioneren van personen op fysiek, psychisch en sociaal gebied zoals zij dat zelf ervaren - Eventuele belemmeringen door verplichtingen vanwege trombosezorg - Voedingsvoorschriften	5. Kwaliteit van leven Functioneren van personen op fysiek, psychisch en sociaal gebied zoals zij dat zelf ervaren - 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

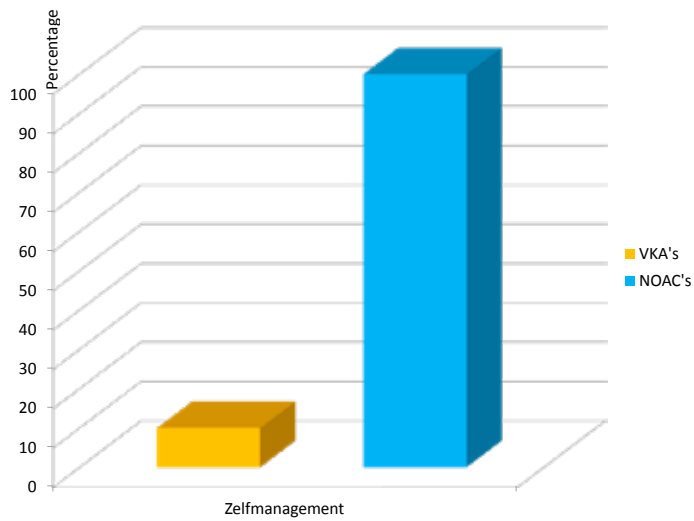
4.6.3 Conclusie relevantie kerngebied 6: zelfmanagement

- Bij de relatief kortdurende behandeling van VTE (behandeling DVT/LE patiënten gedurende 3-6 maanden) is het de vraag of het opstarten van training voor zelfmanagement wel een doelmatige optie is. Overigens wordt zelfmanagement bij niet-chronische indicaties door de zorgverzekeraars meestal ook niet vergoed. Op basis van instrumentele aspecten die een rol spelen bij zelfmanagement, zoals zelf doseren, zelf toedienen, zelf de behandeling managen, geldt dat NOAC's door de meerderheid van de patiënten zelf te managen zijn terwijl voor behandeling met VKA's bij de meerderheid van de patiënten de trombosedienst de begeleidende instantie is omdat de instrumentele vaardigheden bij gebruik van VKA's voor deze meerderheid van patiënten te ingewikkeld of te moeilijk is.
- Voor de NOAC's geldt dat de therapie doorgaans volledig zelf te managen is.
- Van de in de literatuur genoemde parameters die zelfmanagement beïnvloeden zijn autonomie, eigen regie, weerbaarheid, kwaliteit van leven, zelfvertrouwen en participatie verbeterd bij

behandeling met NOAC'S.

Conclusie: Bij een relatieve korte behandelduur van 3-6 maanden bij VTE is zelfmanagement met VKA's aan vele beperkingen onderhevig. Dit probleem doet zich bij NOAC's niet voor (zelfmanagement is intrinsiek aanwezig).

Figuur 10: Conclusie kerngebied 6: zelfmanagement.



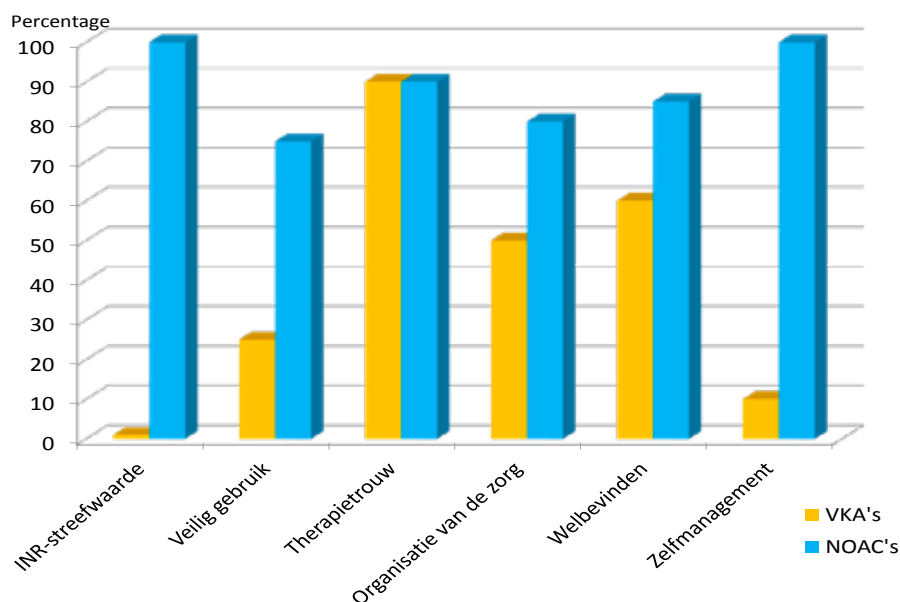
5. Conclusies en discussie

5.1 Conclusies

Deskundigen op het gebied van patiënten-aspecten hebben geoordeeld dat op vijf van de zes kerngebieden relevante verbeteringen bereikt worden bij de doorsnee patiëntenpopulatie met VTE wanneer zij de nieuwe orale antistollingsmiddelen (NOAC's) gebruiken in plaats van VKA's met initiële brugtherapie met LMWH's. De verbeteringen zijn uitgedrukt in relatieve verbetering op een schaal van 0-100%. De verbeteringen in de vijf kerngebieden bedragen $\geq 50\%$ respectievelijk $\geq 25\%$. Vanuit het perspectief van de patiënt zijn dit relevante verbeteringen.

Figuur 2: Weergave van de verschillen in waardering tussen VKA's en NOAC'S voor de zes kerngebieden.

Toelichting: Per kerngebied wordt voor beide behandelingen aangegeven hoe hoog zij op een schaal van 0-100% scoren.



Omdat bij een beoordeling uitgegaan wordt van de doorsnee patiënt is het van belang voor ogen te houden dat patiënt gebonden factoren belangrijke determinanten zijn 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)⁶⁸. De groep kwetsbare ouderen zijn in klinisch onderzoek met NOAC's sterk ondervertegenwoordigd. Voorzichtigheid met extrapolatie van de hier gepresenteerde gegevens in deze groep is geboden (Bauersachs et al. 2012)⁶⁹. Na een concordantiegesprek tussen behandelaar en patiënt, gebaseerd op "shared decision making" kan voor de juiste behandeling op maat worden gekozen.

5.2 Discussie

Begeleide introductie en evaluatie praktijkgegevens

Hoewel bij de behandeling met NOAC's geen stollingcontrole nodig is, is het gezien de geringe praktijkervaring wenselijk dat ook de behandeling met NOAC's wordt begeleid op basis van regionale of lokale protocollen of afspraken. Een goed voorbeeld hiervan is de Regiokamer Antistolling in Groningen. De recent verschenen leidraad Landelijk Eerstelijns Samenwerkings Afspraak Antistolling, kan bij het opzetten van behandelprotocollen behulpzaam zijn (LESA 2011)²⁸, evenals de Leidraad begeleide introductie nieuwe orale antistollingsmiddelen (OMS 2012)²⁷.

Ziektegeoriënteerde begeleiding

Vanuit een algemeen kader (niet specifiek voor de aandoening VTE) 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 comorbiditeit. Monitoring van meerdere parameters zou in algemene zin een verbetering van de zorg dienen op te leveren. Zo bestaan thans geïntegreerde zorginitiatieven waarbij verpleegkundig specialist en cardioloog intensief samenwerken in de poliklinische setting, overigens met voor de patiënt zeer gunstige resultaten (o.a. reductie in ziekenhuisopnames en sterfte) (Hendriks et al. 2012)⁷⁰. De behandeling van VTE leent zich uitstekend voor dergelijke initiatieven.

Methodologie

Een interessante bevinding in dit rapport is dat de geïdentificeerde relevante patiënten-aspecten, ofwel kerngebieden, identiek waren aan de kerngebieden, die werden geïdentificeerd in het recentelijk gepresenteerde rapport met betrekking tot de patiëntrelevantie en validatieprocedure (PRVP) op het domein "behandeling met nieuwe orale antistollingsmiddelen bij patiënten met atriumfibrilleren (AF)".⁴ De uitwerking en de uitkomsten van de beoordeling van de kerngebieden waren echter verschillend als gevolg van verschil in aandoening. Op basis van deze bevinding bevelen de experts in dit rapport aan om methodologisch te onderzoeken of de zes kerngebieden afzonderlijk en tezamen gevalideerd kunnen worden als standaardinstrument voor vaststelling van patiëntrelevantie.

Vergelijkbaar patiëntenperspectief

Een tweede bevinding is dat de in dit rapport gepresenteerde conclusies zowel kwalitatief als kwantitatief overeenkomen met de conclusies in het eerder verschenen rapport met betrekking tot de patiëntrelevantie en validatieprocedure (PRVP) op het domein "behandeling met nieuwe orale antistollingsmiddelen bij patiënten met atriumfibrilleren (AF)".⁴ Gegeven de opname van de NOAC's voor de indicatie AF in het basispakket door de minister van VWS, lijkt het vanuit patiëntenperspectief aangewezen om de NOAC's ook voor de indicatie VTE in het basispakket op te nemen. Immers net als bij de behandeling van AF heeft de behandeling van VTE bijzonder grote impact voor de patiënt.

Addendum 'klinische gegevens met betrekking tot antistollingsbehandeling van VTE'

GJ Jukema en JRGB Brouwers

Dit addendum beschrijft de klinische gegevens met betrekking tot de nieuwe anticoagulantia (NOAC's) ten opzichte van de standaardbehandeling met de klassieke orale antistollingsmiddelen, Vitamine K Antagonisten, VKA's, en initiële brugtherapie met parenteraal toegediende laagmoleculaire gewichtheparines (LMWH's) bij behandeling van VTE (diep veneuze trombose [DVT] en longembolie [LE]).

Inleiding

VTE (DVT en/of LE) is een acute en soms levensbedreigende aandoening, die moet worden behandeld met anticoagulantia. DVT en LE worden gezien als manifestaties van één ziekte. Immers, het merendeel van de patiënten met een manifeste en geobjectiveerde LE heeft een (asymptomatische) DVT (in de venen van de benen en diepe bekken), terwijl bij ongeveer de helft van de patiënten met een symptomatische en gedocumenteerde DVT een asymptotische LE valt te diagnosticeren. Behandeling met direct werkende anticoagulantia is gericht op het voorkómen van uitbreiding van de VTE, en op reductie van de recidiefkans op een VTE. Met elke antistollingsbehandeling wordt een risico geïntroduceerd op bloedingen. Een ernstige bloeding wordt gedefinieerd als een fatale bloeding, een bloeding in een kritisch gebied (intracraniaal, intraspinaal, intraoculair, pericardiaal, intra-articulair, intramusculair met compartiment syndroom of retroperitoneaal), of een klinisch duidelijke bloeding geassocieerd met een hemoglobine (Hb) daling van ≥ 1.2 mmol/L of waarvoor een bloedtransfusie nodig is. Een intracranieële bloeding wordt beschouwd als de meest ernstige bijwerking van anticoagulantia gezien de hoge mortaliteit van deze complicatie. De mortaliteit 7 dagen na presentatie van een intracranieële bloeding bedraagt 43% en loopt op tot meer dan 57% na 1 jaar (Zubkov et al 2008).⁷¹ De effectiviteit van de behandeling moet daarom worden afgewogen tegen het risico op ernstige (soms fatale) bloedingen.

Tabel 7. Definitie en gradering van bloedingen (Schulman et al. 2005⁷²; Lecumberry et al. 2013 (Riette Registry)).⁷³

Gering of milde bloeding	Neusbloeding korter dan 5 minuten, tandvleesbloeding
Matig of ernstige bloeding	Hb daling > 1.2 mmol/L binnen 24 uur, transfusie ≥ 2 units rood bloedcel concentraat of symptomatische bloeding in kritisch orgaan (intracranieel, intra-oculair, intraspinaal, intramusculair met compartimentsyndroom, retroperitoneaal, intra-articulair, pericardiaal), fatale bloeding.
Levensbedreigende bloeding	Hb daling > 3.0 mmol/L, transfusie ≥ 4 units rood bloedcel concentraat, hypotensie waarvoor inotropica, bloeding met noodzaak tot spoed operatieve ingreep

Bij vaststelling van alleen een DVT zonder klinische verschijnselen van een LE wordt de voorkeur gegeven aan thuisbehandeling. Bij verdenking op LE is op dit moment meestal ziekenhuisopname geïndiceerd, hoewel er nieuw onderzoek is waaruit blijkt dat thuisbehandeling bij een selecte groep patiënten, die hemodynamisch stabiel is, ook veilig lijkt (Aujesky et al. 2011⁷⁴, Hestia studie van Zondag et al. 2011⁷⁵).

De standaardbehandeling van VTE bestaat uit Vitamine K Antagonisten (VKA's). Beschikbare VKA's in Nederland zijn acenocoumarol en fenprocoumon. Deze VKA's worden bij de start van de behandeling van VTE altijd gecombineerd met laagmoleculaire gewichtheparine (LMWH), met als doel de titratieperiode van VKA's tot een optimale antistollingsstatus, te overbruggen, zogeheten brugtherapie. De grote kans op interacties van VKA's met andere geneesmiddelen en voeding, alsmede de individuele (farmacogenetische) gevoeligheid, in combinatie met de smalle therapeutische breedte van de VKA's, maakt het noodzakelijk om op regelmatige basis de INR te bepalen en de dosering van VKA's hierop aan te passen. Niet alleen leidt een te hoge INR tot (hoger) risico op (ernstige) bloedingen, een te lage INR kan leiden tot een recidief DVT en/of LE (Huisman et al. 2005³³); en derhalve in beide gevallen tot een slechtere uitkomst van de behandeling. De routinematige controle van INR en de dosering van VKA's vindt in Nederland plaats via de trombosediensten. In het begin van de behandeling zijn frequente INR bepalingen nodig. Na instellen (initieel) zal de patiënt gemiddeld nog 10 x per halfjaar een INR meting ondergaan bij de trombosedienst.

De thans bekende NOAC's zijn dabigatran en edoxaban (type: directe trombineremmer) en rivaroxaban en apixaban (type: Factor Xa remmers). De ooit in Europa geregistreerde NOAC ximegalatran is vanwege leverschade uit de handel genomen.

NOAC's worden toegepast bij 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 electieve knie-heupoperaties.
- In de 1^e en 2^e lijn: behandeling en profylaxe van (recidief) diepe veneuze trombose (DVT) en pulmonale embolie (PE), tezamen VTE genoemd.

Van de in Nederland toegelaten NOAC's, dabigatran, rivaroxaban en apixaban, is op dit moment rivaroxaban als enige toegelaten voor de indicatie VTE.³² Edoxaban is alleen in Japan beschikbaar, maar is aldaar nog niet geregistreerd voor de indicatie VTE.

De NOAC's onderscheiden zich van VKA's omdat routinematige controle op de instelling met behulp van laboratorium onderzoek niet nodig is. Wel bestaat, zoals bij iedere antistollingsbehandeling, het risico op bloedingen. Derhalve blijft het ook bij de NOAC's van belang dat voorschrijvers rekening houden met bloedingsrisico's (bijvoorbeeld type patiënt, gebruikte comedicatie, comorbiditeit) en de in de bijsluiter vermelde dosering, waarschuwingen en voorzorgen, alsmede de contra-indicaties in acht nemen. De Europese registratie autoriteiten (EMA) hebben, in samenwerking met de Nederlandse registratie autoriteiten (CBG) en Inspectie voor de Gezondheidszorg (IGZ), hier onlangs op gewezen.⁷⁶

De beschrijving van de klinische gegevens is uitsluitend gericht op patiënten met VTE. In klinisch onderzoek bij de indicatie is bij de NOAC's rivaroxaban en apixaban geen insteltherapie met LMWH's toegepast, bij de andere NOAC's dabigatran en edoxaban werd wel insteltherapie met LMWH's toegepast.

In dit addendum wordt geen voorkeur uitgesproken voor één van de NOAC's.

In februari 2012 verschenen richtlijnen van de American College of Chest Physicians (ACCP Guidelines) betreffende het antistollingsbeleid bij diverse patiëntencategorieën.⁵⁸ Bij de behandeling van VTE wordt vooralsnog de voorkeur gegeven aan VKA na initiële brugtherapie met LMWH's boven NOAC's. Ten tijde van opstellen van de ACCP richtlijn waren de grote studies met NOAC's bij DVT/LE echter nog niet volledig beschikbaar. Inmiddels is dit wel het geval en is een nieuwe plaatsbepaling mogelijk. Een recente Nederlandse richtlijn betreffende de behandeling van VTE, waarin de plaatsbepaling van de NOAC wordt beschreven, ontbreekt eveneens.

Klinische gegevens

De weergave van de klinische gegevens is gebaseerd op een recente meta-analyse (Fox et al. 2012)¹³ en twee recente publicaties (Agnelli et al. 2013¹⁴; The Hokusai-VTE Investigators¹⁵), waarin de resultaten van gerandomiseerde fase III klinische studies met een NOAC in vergelijking met de standaard behandeling van VTE met een vitamine K antagonist (VKA) na initiële brugtherapie met LMWH's werden geëvalueerd. De klinische studies met NOAC's zijn uitgevoerd met de VKA's: warfarine of acenocoumarol. Warfarine is wereldwijd het meest voorgeschreven middel in de klasse VKA's. In Nederland is het echter niet geregistreerd en wordt acenocoumarol of fenprocoumon gebruikt. In de beschreven klinische studies wordt het behandelresultaat van warfarine gemeten met behulp van de INR. De INR is een standaard eenheid voor alle VKA's. Bij een gelijk therapeutisch venster (= INR range) zijn de resultaten van de verschillende VKA's vergelijkbaar. De resultaten uit de klinische studies met NOAC versus warfarine mogen daarom geëxtrapoleerd worden naar de Nederlandse situatie waarin fenprocoumon en acenocoumarol worden gebruikt.

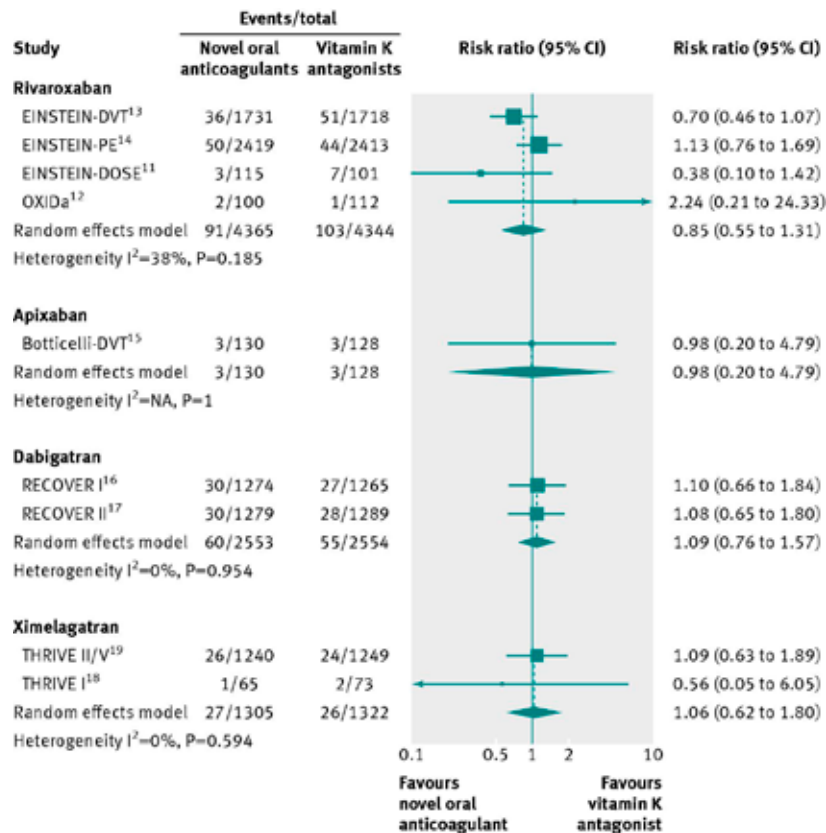
Effectiviteit en veiligheid

De voorlopige meta-analyse van de effectiviteit en veiligheid bij de indicatie VTE voor dabigatran, rivaroxaban en apixaban liet zien dat een tenminste gelijkwaardig effect op de primaire effectiviteits- en veiligheidsparameters werd vastgesteld.¹³ Het samengestelde primaire eindpunt voor effectiviteit was daarbij de kans op een recidief VTE, gedefinieerd als de combinatie van recidief DVT, niet-fatale PE en fatale PE. Het gecombineerde primaire eindpunt voor veiligheid was een klinisch relevante bloeding, gedefinieerd als de combinatie van ernstige bloedingen en niet-ernstige klinisch relevante bloedingen. De voorlopige meta-analyse van Fox et al. toonde dat ten opzichte van de standaardtherapie alleen voor rivaroxaban bij de behandeling van LE een vergelijkbare effectiviteit en een significant lager risico op ernstige bloedingen werd waargenomen. Met betrekking tot mortaliteit waren de standaardbehandeling en de behandeling met een NOAC vergelijkbaar. In de meta-analyse van Fox et al.¹³ waren voor apixaban geen fase III onderzoeksgegevens voorhanden. Deze zijn recent gepubliceerd (Agnelli et al., augustus 2013¹⁴) evenals de recent gepubliceerde resultaten uit fase III onderzoek met een nieuwe NOAC 'edoxaban' (The Hokusai-VTE Investigators, 2013¹⁵). Voor apixaban en edoxaban werd een vergelijkbare effectiviteit en een significant lager risico op ernstige bloedingen en op klinisch relevante niet-ernstige bloedingen waargenomen bij de behandeling van VTE (DVT + LE).

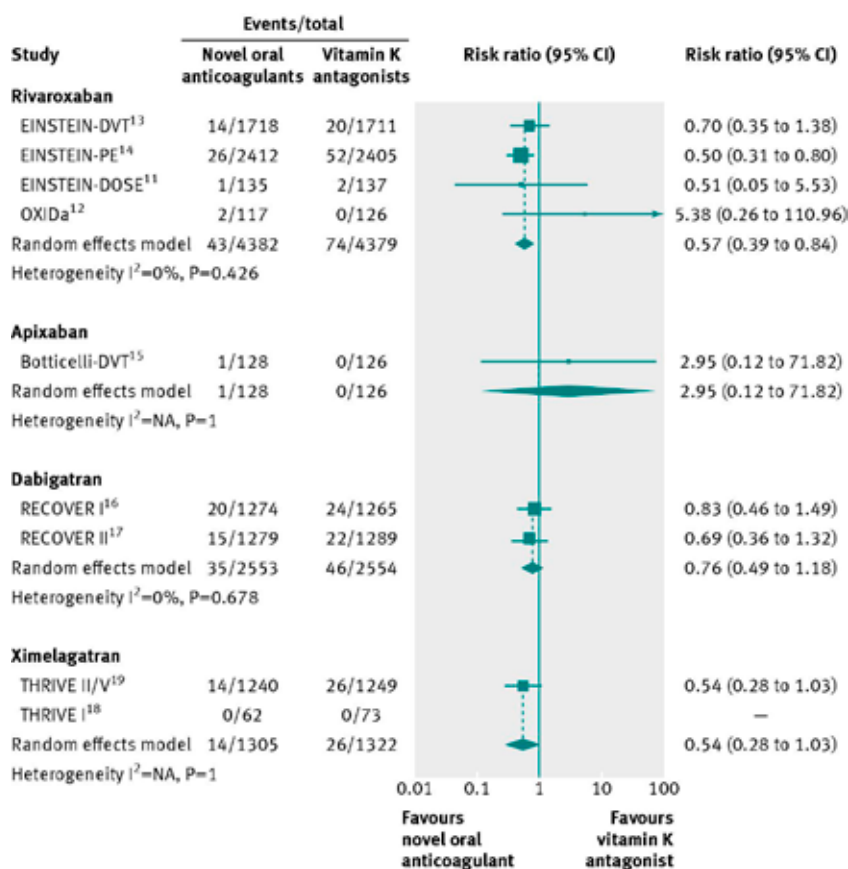
De onderstaande figuren zijn overgenomen uit de meta-analyse van Fox et al. 2012¹³ (figuur 11, 12 en 13), respectievelijk de publicatie van Agnelli et al. 2013¹⁴ en The Hokusai-VTE Investigators 2013¹⁵ (tabel 8 en 9).

Figuur 11: Directe en aangepaste indirecte meta-analyse van RCT's met rivaroxaban, apixaban, dabigatran en ximelagatran*
(Fox et al. 2012): relatief risico op recidief VTE met NOAC's versus standaardbehandeling met VKA's.

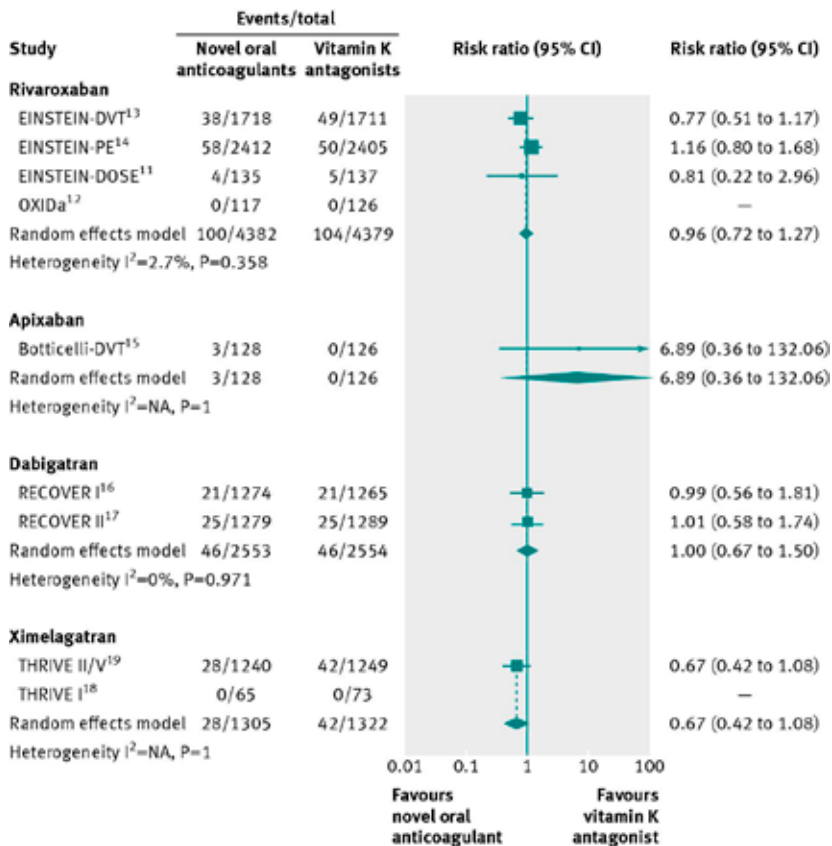
**ximelagatran is vanwege leverschade uit de handel genomen.*



Figuur 12: Directe en aangepaste indirecte meta-analyse van RCT's met rivaroxaban, apixaban, dabigatran en ximelagatran (Fox et al. 2102): relatief risico op ernstige bloedingen met NOAC's versus standaardbehandeling met VKA's.
**ximelagatran is vanwege leverschade uit de handel genomen.*



Figuur 13: Directe en aangepaste indirecte meta-analyse van RCT's met rivaroxaban, apixaban, dabigatran en ximelagatran (Fox et al. 2012): relatief risico voor overlijden (alle oorzaken) met NOAC's versus standaardbehandeling met VKA's.
**ximelagatran is vanwege leverschade uit de handel genomen.*



Tabel 8: Effectiviteit en veiligheid van apixaban versus standaardbehandeling met VKA's (Agnelli et al. 2013).¹⁴

Outcomes	Apixaban N = 2609	Warfarin N = 2635	Relative Risk (RR) with (95% CI (confidence Interval)) P Value
The primary efficacy outcomes: (first) recurrent symptomatic venous thromboembolism or death related to venous thromboembolism.	59/2609 (2.3%)	71/2635 (2.7%)	RR 0.84; 95% CI 0.60 to 1.18 Difference in risk -0.4 percentage points; 95% CI, -1.3 to 0.4 <0.001 for noninferiority for predefined upper limits of the 95% CI for both RR (<1.80) and difference in risk (<3.5 percentage points).
The principal safety outcomes: - (first) major bleeding alone and -major bleeding plus clinically relevant nonmajor bleeding.	0.6% 4.3%	1.8% 9.7%	RR 0.31; 95% CI, 0.17 to 0.55; <0.001 for superiority RR 0.44; 95% CI, 0.36 to 0.55; <0.001 for superiority

Tabel 9: Effectiviteit en veiligheid van apixaban en edoxaban versus standaardbehandeling met VKA's (The Hokusai-VTE Investigators).¹⁵

Outcomes	Edoxaban ** N = 4118	Warfarin N = 4122	Hazard Ratio (HR) with (95% CI (Confidence Interval)) P Value
The primary efficacy outcomes were: (first) recurrent symptomatic venous thromboembolism or death related to venous thromboembolism.	130/4118 (3.2%)	146/4122 (3.5%)	0.89 (0.70–1.13) <0.001 for noninferiority
The principal safety outcomes were: - (first) major bleeding alone and	56 (1.4%)	66 (1.6%)	HR 0.84 (0.59–1.21); 0.35 for superiority
-major bleeding plus clinically relevant nonmajor bleeding.	349 (8.5)	423 (10.3)	HR 0.81 (0.71–0.94); 0.004 for superiority

**Clinical Outcomes during Overall Study Period and On-Treatment Period. The primary efficacy and safety outcomes were assessed by means of time-to-first-event analyses. Patients could have more than one event. The overall study period was 12 months; the on-treatment period

Maag/darmbloedingen

Holster et al. (2013)⁷⁷ rapporteerde in een recente meta-analyse over het optreden van maag/darmbloedingen onder het gebruik van NOAC's. Holster et al. betrokken hierin de NOAC's dabigatran, rivaroxaban, apixaban en edoxaban bij meerdere indicaties waaronder VTE. Zij concludeerden dat bij de indicatie VTE het gebruik van sommige NOAC's gepaard ging met een significant hoger aantal maag/darmbloedingen ten opzichte van de standaardtherapie. Nadere bestudering van de meta-analyse laat zien dat voor de indicatie VTE slechts 2 studies, waarvan 1 placebo studie, werden geëvalueerd, terwijl de belangrijkste, direct vergelijkende fase III studies van apixaban, edoxaban en rivaroxaban versus de standaardbehandeling niet werden meegenomen in de analyse, omdat de rapportage van dit type bloedingen niet in de publicatie was vermeld. Brouwer et al. 2013⁷⁸ meldden in een 'letter to the editor' dat waarschuwingen over individuele veiligheidseindpunten altijd in de context van de overall veiligheid en in relatie tot de effectiviteit gezien moeten worden en dat onderzoek naar maag/darmbloedingen gebaseerd zou moeten worden op studies met NOAC's uitgaande van geregistreerde doseringen en indicaties.

Dagelijkse praktijk

De uitkomsten in de klinische studies met als primaire eindpunten effectiviteit en veiligheid zijn uitgevoerd in per definitie geselecteerde patiëntenpopulaties (gebruik van in- en exclusie criteria) en volgens een strikt geprotocolleerde behandeling. De vraag is of in de dagelijkse praktijk met een meer heterogene patiëntenpopulatie (bijvoorbeeld: meer comorbiditeit, meer comedatie, zeer hoge leeftijd 80+) vergelijkbare resultaten zullen worden gezien ten aanzien van de balans effectiviteit/veiligheid.

Diverse rapporten en evaluaties hebben aangegeven dat de behandeling met VKA's in de dagelijkse praktijk bij een deel van de patiënten niet tot de gewenste balans effectiviteit/veiligheid leidt (Gasse et al.

2005¹⁹; HARM- onderzoek 2010²⁰, de RIVM evaluatie 2010²¹ en het IGZ rapport 2006²²). Het Nederlandse HARM-onderzoek leerde dat een antistollingsmiddel een rol speelde in bijna 25% van de vermijdbare medicatiegerelateerde ziekenhuisopnames. In bijna de helft van deze gevallen waren hierbij VKA's betrokken. De IGZ constateerde dat de ketenzorg door trombosediensten niet sluitend was door onvoldoende samenhang in afstemming en communicatie. Inmiddels is er sinds november 2012 een Landelijke Standaard Keten zorg Antistolling om afstemming en communicatie bij toepassing van antistolling verder te verbeteren (LSKA 2012).²³ De status van het vóórkomen van ernstige bloedingen door VKA's in Nederland wordt gerapporteerd in het jaarverslag van de Federatie Nederlandse Trombosediensten (FNT 2012).²⁴ Hierbij wordt echter niet vermeld bij welke indicatie de VKA's zijn toegepast. Opmerkelijk zijn de grote verschillen in percentages bloedingen en andere complicaties in de rapportages van de verschillende trombosedienstregio's. Het percentage ernstige bloedingen per patiëntbehandelaar varieerde in 2011 tussen 0,2-3,1%; in 2010 en 2009 was dit 0-5,6%, respectievelijk 0-2,8%. Het percentage intracraniale bloedingen per 100 patiëntbehandelaren varieerde in 2011 tussen 0-0,8%; in 2010 en 2009 bedroeg dit 0-0,8%, respectievelijk 0-2,8%.

Er is nog weinig praktijkonderzoek met NOAC's beschikbaar. Observationeel Amerikaans onderzoek op de eerste hulp in ziekenhuizen laat zien dat bloedingen na dabigatran en warfarine mogelijk verschillen qua uitkomst. Patiënten met bloedingen tijdens het gebruik van dabigatran hadden in deze observationele studie een gunstiger klinisch beloop en lagen korter in het ziekenhuis dan patiënten die warfarine gebruikten (Berger et al. 2013).²⁵ Echter, gezien de relatief korte ervaring met NOAC's, hebben registratie autoriteiten aandacht gevraagd voor de risico's, die met antistollingsbehandeling worden geïntroduceerd. Derhalve blijft het ook bij de NOAC's van belang dat voorschrijvers rekening houden met bloedingsrisico's (bijvoorbeeld type patiënt, gebruikte comedica tie, comorbiditeit) en de in de bijsluiter vermelde dosering, waarschuwingen en voorzorgen, alsmede de contra-indicaties in acht nemen.⁷⁶

Hoewel er bij de behandeling met NOAC's geen routinematige stollingcontrole nodig is, is het wel wenselijk dat ook de introductie van de behandeling met NOAC's wordt begeleid door middel van regionale of lokale protocollen, opgesteld op initiatief van de regionale stollings specialist en andere betrokken specialisten. Dit geldt in het bijzonder voor de behandeling van patiënten met complexe pathologie, die multidisciplinaire zorg ontvangen (zoals de kwetsbare ouderen), en voor de behandeling in geval van acute of geplande ingrepen. Een voor de patiënt duidelijk aanspreekpunt wordt door deze expert commissie dan ook van belang geacht. De recent verschenen leidraad Landelijk Eerstelijns Samenwerkings Afspraak Antistolling, kan hierbij behulpzaam zijn (LESA)²⁸, evenals de Leidraad begeleidde introductie nieuwe orale antistollingsmiddelen (OMS 2012)²⁷.

Overige onderwerpen die van belang zijn in de klinische praktijk bij de behandeling van VTE met NOAC's in vergelijking met de standaardbehandeling van VKA's met initiële brugtherapie met LMWH's.

- Combinatie van middelen: Bij de standaard antistollingsbehandeling kan de start van de behandeling in de dagelijkse praktijk meer medicatieveiligheidsrisico's met zich meebrengen ten opzichte van NOAC's vanwege de combinatie therapie van twee antistollingsmiddelen LMWH's en VKA's en de complexiteit van het doseren (doseren LMWH op lichaamsgewicht, oplaaddosis VKA, aanpassing

dosering LMWH bij sterk verminderde nierfunctie e.d.). Het is daarbij bekend uit literatuur dat de incidentie van medicatiefouten toeneemt bij toenemende complexiteit van de therapie (Jaehde et al. 2008⁷⁹, Schillinger et al. 2005⁸⁰). De complexiteit van de instelling op VKA's met initiële brugtherapie met LMWH's maakt de antistollingsbehandeling in potentie meer gevoelig voor medicatiefouten dan de eenvoudige NOAC toediening (Schulman et al. 2012⁸¹). In klinisch onderzoek werd echter ook bij sommige NOAC's insteltherapie met LMWH's gebruikt (dabigatran en edoxaban).

- Acute of electieve chirurgische ingrepen: In de dagelijkse praktijk worden VTE patiënten voorts regelmatig geconfronteerd met een acute of electieve ingreep waarvoor een aanpassing of staken van de antistollingsbehandeling noodzakelijk is. De voor- en nadelen van NOAC's versus VKA's rondom operatieve ingrepen zijn recent in de literatuur beschreven (Connolly et al. 2013).⁸²

Bij electieve (geplande) ingrepen dient elke antistollingsbehandeling te worden gestopt om na de ingreep te worden hervat. De complexiteit van stoppen en hervatten is groter bij gebruik van VKA's dan bij NOAC's. Bij gebruik van acenocoumarol, en in het bijzonder bij gebruik van fenprocoumon, blijft door de langere halfwaardetijd de werkzaamheid na staken van de behandeling langer voortduren dan bij NOAC's. In tegenstelling tot de NOAC's kan de werkingsduur echter wel worden bekort door toediening van vitamine K of in spoedgevallen door toediening van protrombine complex. Bij het hervatten van de behandeling duurt het bij VKA's langer voordat de patiënt opnieuw de juiste INR streefwaarde bereikt. Afhankelijk van het risico kan, ter overbrugging, een subcutaan toegediende LMWH worden gegeven.

Bij NOAC's kan over het algemeen gesteld worden dat deze, afhankelijk van de aard van de (chirurgische) interventie, 24-48 uur voor de ingreep gestopt moeten worden. Bij het hervatten van de behandeling wordt snel (2-4 uur) na orale inname, een goed niveau van antistolling bereikt.

In geval van hemorragische complicaties ten tijde van VKA gebruik of bij acute ingrepen is het beleid bij deze middelen in de loop der jaren uitgekristalliseerd. Voor de VKA's wordt als antidotum vitamine K (volledig werkzaam na 12-24 uur) of bij acute coupering protrombinecomplex (PPSB=vierstollingsfactoren concentraat) op geleide van de INR gebruikt. Voor sommige LMWH's is als antidotum protaminesulfaat beschikbaar, echter omdat dit slechts partieel antagoneert en bij overdosering zelfs ook tot bloedingen aanleiding kan geven, wordt het in de praktijk weinig toegepast. Voor de nieuwe middelen is geen specifiek antidotum beschikbaar. Algemene richtlijnen hoe te handelen om het effect van NOAC's te couperen zijn in de literatuur beschreven (Eerenberg et al. 2011³⁶; Kaatz et al. 2012³⁴; Bauer et al. 2012⁸³; Marlu et al. 2012³⁸; Siegal et al. 2012³⁵; Pernod et al. 2013⁶⁶). Bij acute ingrepen wordt gestreefd naar een interval van minimaal 12-24 uur na inname van de laatste tablet. Voor rivaroxaban lijkt het antistollend effect te kunnen worden gecoupeerd met een hoge dosis protrombine complex. Bij dabigatran kan bij ernstige bloedingen en na inname van een te hoge dosis (vergiftiging) alleen hemodialyse toegepast worden. Overigens zijn er antidota in ontwikkeling voor de NOAC's.

- Subpopulaties: Door comorbiditeit en een daarmee veelal samengaande polyfarmacie kan de effectiviteit en veiligheid van antistollingsbehandeling worden beïnvloed. Het is uit Nederlands onderzoek bekend dat tijdens acenocoumarol-gebruik bij meer dan 60% van de patiënten een

potentiële geneesmiddelinteractie aanwezig is, met als gevolg een verhoogd bloedingsrisico (Penning-van Beest et al. 2007). De kans op geneesmiddelinteracties van NOAC's met andere geneesmiddelen is vanwege het (nagenoeg) ontbreken van relevante interacties op CYP niveau geringer dan bij VKA's (SmPC NOAC's).³² In de praktijk beperken de interacties voor dabigatran zich tot P glycoproteïne remmers zoals cyclosporine, tacrolimus, amiodaron, verapamil, clarithromycine en antischimmelmiddelen van het azol type. Voor rivaroxaban en apixaban zijn er relevante interacties met CYP3A4 remmers en P glycoproteïne remmers en voorts de HIV proteaseremmers. De genoemde interacties geven een verhoogde bloedingsneiging. Een verminderd effect (therapiefalen) treedt op bij toediening van CYP3A4 inductoren zoals rifampicine, fenytoïne, carbamazepine en St. Janskruid. Het geringere interactiepotentieel met andere geneesmiddelen en voeding maakt de wijze van controle bij gebruik van NOAC's eenvoudiger en de behandeling minder risicovol. Voor de NOAC's geldt een standaarddosering (één- of tweemaal daags) die elke dag, zonder aanpassing of routinematige controle, kan worden ingenomen. Voorts is er toenemende aandacht voor dosering van anticoagulantia bij obesitas (Patel et al. 2011).¹⁸ Doorgaans is bij obese patiënten de tijd tot bereiken van een therapeutische spiegel van subcutaan toegediende LMWH's vertraagd met 1 uur ten opzicht van mensen met een BMI < 25 kg/m². Voor enoxaparine en tinzaparine zijn daarom speciale therapeutische doseerschema's voor VTE bij obese patiënten gepubliceerd. Voor obese patiënten (>BMI 35 kg/m²) zijn nog geen doseergegevens van NOAC's bekend.

'Maligniteit': De American Society of Clinical Oncology raadt het gebruik van NOAC's bij patiënten met een maligniteit en DVT vooralsnog af (Lyman et al. 2013).⁸⁴ Gericht onderzoek bij patiënten met een maligniteit ontbreekt. Bij patiënten met VTE en een maligniteit hebben LMWH's een aantoonbaar additioneel effect op de overleving van deze patiënten. Derhalve hebben LMWH's de voorkeur ten opzichte van VKA's of NOAC's.

Kwetsbare ouderen: Bij de "kwetsbare oudere patiënten", meestal gedefinieerd als 80+ met polyfarmacie, is extra aandacht voor mogelijk veranderde farmaco-kinetiek van OAC vereist. Voorts dient men bij de start van antistollingsbehandeling alert te zijn op een veelal minderde nierfunctie. Doorgaans wordt bij de diagnostiek van LE, in verband met het gebruik van contrastmiddel bij de CT-angio, standaard de nierfunctie gemeten. Bij ernstige nierinsufficiëntie (creatinineklaring < 30 ml/min.) is de plasmaconcentratie van rivaroxaban en apixaban verhoogd en is extra voorzichtigheid geboden vanwege een mogelijk hoger bloedingsrisico. Bij nierfalen (creatinineklaring < 15ml/min.) wordt gebruik van rivaroxaban en apixaban ontraden. Voor toepassing van dabigatran geldt een dosis aanpassing bij matig verminderde nierfunctie (creatinineklaring 30-50 ml/min.) en een contra-indicatie bij ernstige nierinsufficiëntie (creatinineklaring < 30ml/min.). Bij LMWH's is aanpassen van de dosering bij een sterk verminderde nierfunctie nodig, de aanpassing is afhankelijk van de molecuulgrootte van de LMWH (Clark et al. 2008).⁸⁵

- 'Contra-indicaties': de populaties die vanwege (relatieve) contra-indicaties voor antistollingsmiddelen niet in aanmerking komen voor behandeling worden hier verder niet besproken.
- 'Zwangeren': Alleen LMWH's zijn tijdens de zwangerschap veilig gebleken omdat deze de placenta niet passeren. Coumarines geven bij gebruik tijdens het eerste trimester van de zwangerschap een verhoogd risico op ontwikkelingsstoornissen, met name skeletafwijkingen en nasale hypoplasie. Bij

gebruik tijdens het tweede en derde trimester bestaat een kleine kans op afwijkingen aan het centraal zenuwstelsel. NOAC's passeren de placenta en zijn derhalve tijdens de zwangerschap gecontra-indiceerd.

- Zelfmanagement van de standaardtherapie met VKA's wordt in Nederland gestimuleerd. Zelfmanagement wil zeggen dat de patiënt zelf de INR controleert en de dosering op geleide van de INR aanpast. Bij zelfmanagement staat de begeleiding door de trombosedienst op de achtergrond. Het is bekend uit onderzoek dat zelfmanagement met VKA's leidt tot een gelijke of betere instelling ten opzichte van instelling door de trombosedienst (Heneghan et al. 2012).⁸⁶ Bij de relatief kortdurende behandeling van VTE is het de vraag of het opstarten van training voor zelfmanagement wel een doelmatige optie is. Overigens wordt zelfmanagement bij niet-chronische indicaties door de zorgverzekeraars meestal ook niet vergoed. Bij de 5% van de patiënten met recidief DVT/LE die een behandeling voor onbepaalde tijd nodig hebben is zelfmanagement wel een mogelijkheid. Voor de NOAC's geldt dat de therapie doorgaans volledig zelf te managen is.

Conclusies

Met elke antistollingsbehandeling wordt een risico geïntroduceerd op bijwerkingen, in dit geval bloedingen. Voor de behandeling met NOAC's is het risico op ernstige bloedingen en niet-ernstige klinisch relevante bloedingen in vergelijking met de standaardbehandeling met VKA's en initiële brugtherapie met LMWH's even groot.

Op basis van de huidige klinische studies hebben NOAC's bij VTE een vergelijkbare effectiviteit vergeleken met de standaardbehandeling met VKA's en initiële brugtherapie met LMWH's.

De voordelen van NOAC's zijn de geringere complexiteit van de behandeling en het grotere gebruiksgemak voor de patiënt.

Het gebruik van NOAC's voor de behandeling van hemodynamisch stabiele VTE maakt klinische instelling overbodig.

De komst van de NOAC's vraagt om een herziening van de huidige CBO richtlijn voor VTE.

Het ontbreken van een specifiek antidotum voor NOAC's in klinisch onderzoek is niet van doorslaggevend belang gebleken om een patiënt een behandeling met een NOAC te onthouden. Bij het opstellen van lokale behandelprotocollen zal wel nadrukkelijk rekening hiermee dienen te worden gehouden.

Verder onderzoek naar praktijkervaring en het verzamelen van praktijkgegevens bij het gebruik van NOAC's is geïndiceerd.

De rol en regiefunctie van zorgverleners bij toepassing van antistollingsmiddelen dient eenduidig vastgelegd te worden.

Belangenverklaring experts

Prof. Dr. J.R.B.J. Brouwers, klinisch farmacoloog

Universitair Medisch Centrum Utrecht, Ephor

Geen belangen

Dr. Jeroen M.L. Hendriks

Cardiologie en Health Services Research

gezondheidswetenschapper/gespecialiseerd verpleegkundige

Maastricht Universitair Medisch Centrum

Geen belangen

Drs. G.J. Jukema, longarts

Amsterdam

Geen belangen

Hans van Laarhoven, beleidsadviseur

De Hart&Vaatgroep, Den Haag

Geen belangen

Geraadpleegde Literatuur

-
- ¹ 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.
- ² 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.
- ³ Schipper K. Patient participation & Knowledge. Proefschrift Vrije Universiteit Amsterdam 18 januari 2012.
- ⁴ Brouwers JRB, Hendriks JML, Laarhoven van H, Ree van der CM, Visser E, Woerkom MHGA. Patiëntrelevantie en Validatieprocedure: Het patiëntenperspectief op de behandeling met orale antistollingsmiddelen bij atriumfibrilleren. München, 2012-05 ; ISBN: 978-94-91526-00-8. Opvraagbaar via info@europe-expro.eu.
- ⁵ 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.
- ⁶ 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.
- ⁷ 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.
- ⁸ 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.
- ⁹ 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.
- ¹⁰ Van Gelder IC et al. Lenient versus Strict Rate Control in Patients with Atrial Fibrillation. *NEJM* 2010;363(4):393-94.
- ¹¹ Rombouts EK, Rosendaal FR, van der Meer FJM. Subtherapeutic oral anticoagulant therapy: frequency and risk factors. *Thromb Haemost* 2009;101:552-556.
- ¹² 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.
- ¹³ Fox BD, Kahn SR, Langleben D et al. Efficacy and safety of novel oral anticoagulants for treatment of acute venous thromboembolism: direct and adjusted indirect meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ* 2012;345:e7498 doi: 10.1136/bmj.e7498 (Published 13 November 2012).

-
- ¹⁴ Agnelli G, Büller HR, Cohen A et al. Oral Apixaban for the Treatment of Acute Venous Thromboembolism (Amplify study). *N Engl J Med* 2013; 369:799-808 August 29, 2013 DOI: 10.1056/NEJMoa1302507.
- ¹⁵ The Hokusai-VTE Investigators. Edoxaban versus Warfarin for the Treatment of Symptomatic Venous Thromboembolism. September 1, 2013 DOI: 10.1056/NEJMoa1306638.
- ¹⁶ Beinema M. Brouwers JR, Schalekamp T, et al. Pharmacogenetic differences between warfarine, acenocoumarol and phenprocoumon. *Throm Haemost* 2008;100:1052-57.
- ¹⁷ 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.
- ¹⁸ Patel JP et al. Anticoagulating obese patients in the modern era. *Brit J Haematol* 2011;155:137-149.
- ¹⁹ 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. *Thrombo Haemost* 2005;94:537-543.
- ²⁰ Van den Bemt, PMLA, Egberts ACG, Leendertse A. (2006) Hospital Admissions Related to Medication (HARM). Een prospectief, multicenter onderzoek naar geneesmiddel gerelateerde ziekenhuisopnames. Eindrapport. Utrecht: Division of Pharmacoepidemiology en Pharmacotherapy, Utrecht Institute for Pharmaceutical Sciences 2006.
- ²¹ Risico's door gebrekkige afstemming in de trombosezorg. RIVM rapport 260242001/2010. Bilthoven 2010. www.rivm.nl.
- ²² Inspectie voor de Gezondheidszorg 2010. Keten trombosezorg niet sluitend. Risico's door gebruik van antistollingsmedicatie versterkt door gebrek aan samenhang in de tromboseketen. Den Haag, 2010. www.igz.nl.
- ²³ Landelijke Stuurgroep Keten Antistollingsbehandeling. Landelijke Standaard Ketenzorg Antistolling. 2012. http://www.fnt.nl/media/docs/Stuurgroep/Definitieve_LSKA__digitale_versie_.pdf
- ²⁴ Federatie van Nederlandse Trombosediensten. Samenvatting Medische Jaarverslagen 201. Voorschoten, 2012. Beschikbaar via www.fnt.nl.
- ²⁵ Meer van der FJM. Zelfmanagement van antistollingsbehandeling - Consequenties voor de toekomst? *Ned Tijdschr Geneesk*, 2011; 155(32): A3692 1412-13.
- ²⁶ Berger et al. Hemorrhagic complications in emergency departemet patients who are receiving dabigatran compared with warfarin. *Ann Emerg Med* 2013;61:475-9.
- ²⁷ Leidraad begeleide introductie nieuwe orale antistollingsmiddelen. Werkgroep NOACs van de wetenschappelijke verenigingen en Orde van Medisch Specialisten. Utrecht 2012.

-
- ²⁸ Horikx A, Labots-Vogeleang SM, Delemarre J et al. Landelijk Eerstelijns Samenwerkings Afspraak (LESA) Antistolling'. 2011 Nederlands Huisartsen Genootschap en Koninklijke Nederlandse Maatschappij ter bevordering der Pharmacie 2011.
- ²⁹ 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.
- ³⁰ Penning-van Beest FJA et al. Quantity and quality of potential drug interactions with coumarin anticoagulants in the Netherlands *Pharm World Sci* 2007;29:671-675.
- ³¹ Marie I et al. Risk of VKA overanticoagulation *QJMed* 2012;105:53-62.
- ³² Samenvatting van de Productkenmerken (bijsluitertekst) van de NOAC's: dabigatran, rivaroxaban en apixaban evenals van de VKA's: fenprocoumon, acenocoumarol. www.cbg-meb.nl.
- ³³ Huisman MV, Lip GYH, Diener HC, et al. Dabigatran etexilate for stroke prevention in patients with atrial fibrillation: Resolving uncertainties in routine practice. *Thrombosis and Haemostasis* 2012;107(5) online.
- ³⁴ Kaatz S, Kouides PA, Garcia DA. Guidance on the emergent reversal of oral thrombin and factor Xa inhibitors. *Am J Haematol* 2012 epub.
- ³⁵ Siegal DM et al. Acute management of bleeding in patients on novel anticoagulants. *Eur Heart J* 2012;34:489-500.
- ³⁶ Eerenberg ES Yusuf S, Ezekowitz MD, et al. Reversal of rivaroxaban and dabigatran by prothrombin complex concentrate. *Circulation* 2011; 124:1573-1579.
- ³⁷ Kazmi RS, Lwaleed BA. New anticoagulants: how to deal with treatment failure and bleeding complications. *Brit J Clin Pharmacol* 2011;72:593-603.
- ³⁸ Marlu et al. Effect of nonspecific reversal agents on anticoagulant activity of dabigatran and rivaroxaban *Thrombo Haemst* 2012;108:217-224. 2012.
- ³⁹ De Carolis DD et al. Enoxaparin outcomes in patients with moderate renal impairment. *Arch Intern Med* 2012; epub.
- ⁴⁰ Barkirhan K et al. Pharmacologic intervention of VTE in obese patients. *J Thromb Thrombokysis* online PUBMED 2013.
- ⁴¹ Farmer KC. Medication adherence in health care: are we utilizing what we have learned? *Clin Therap* 2011;1081-2.
- ⁴² Onzenoort van HAW. Therapietrouw. *Geneesmiddelenbulletin* 2012;46(5)49-55.
- ⁴³ 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.
- ⁴⁴ 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

-
- ⁴⁵ Thompson SC, Walker AT. Use of modern technology as an aid to medication adherence: an overview. *Patient Intelligence* 2011;3:49-55.
- ⁴⁶ 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.
- ⁴⁷ 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)
- ⁴⁸ Munger MA. Medication nonadherence: an unrecognized cardiovascular risk factor. *Med Gen Med* 2007;9(3):58 review.
- ⁴⁹ 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 Hearth J* 2008;155(4):772-9.
- ⁵⁰ 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.
- ⁵¹ Deen R. Use of direct observation therapy to confirm compliance in a warfarin clinic. *J Patient Saf* 2011;7(4):232-3.
- ⁵² De Schryver de EL, van Gijn J, Kappelle LJ et al. Non-adherence to aspirine or oral anticoagulants in secondary prevention after ischaemic stroke. *J Neurol* 2005;252(11):1316-21.
- ⁵³ Salmela B et al. Active online assesement of patients using new oral anticoagulants: bleeding risk, compliance and coagulation analysis. *Sem Thromb Hemost* 2012;38:23-30.
- ⁵⁴ 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.
- ⁵⁵ Schulman S et al. Adherence to anticoagulant with dabigatran in real world setting. *J Thrombos Haemost.* 2013; April 13 online.
- ⁵⁶ Leet PY et al. Adherence and outcomes of patients treated with dabigatran: pharmacists-managed anticoagulation clinic versus usual care. *Am J Health Syst Pharm* 2013 July 1 online.
- ⁵⁷ Zalesak M et al. Higher persistance in newly diagnosed nonvalvular atrial fibrillation patients treated with dabigatran versus warfarin. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2013; doi:10.116 online.
- ⁵⁸ ACCP. Kearon C, Akl EA, Comerota AJ, et al. Antithrombotic therapy for VTE disease: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (9th Edition). *Chest.* 2012 Feb;141(2 Suppl):419S-494S.
- ⁵⁹ CBO. Büller HR, et al. Richtlijn diagnostiek, preventie en behandeling van veneuze trombo-embolie en secundaire preventie van arteriële trombose. Kwaliteitsinstituut voor de gezondheidszorg CBO 2008.

-
- ⁶⁰ ESC. Torbicki A, et al. Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism: the Task Force for the Diagnosis and Management of Acute Pulmonary Embolism of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2008; 29: 2276-315.
- ⁶¹ American Society of Clinical Oncology (ASCO). Clinical Practice Guidelines Update, 2013.
- ⁶² Gezondheidsraad. Nieuwe antistollingsmiddelen: een gedoseerde introductie. Den Haag: Gezondheidsraad, 2012; publicatienr. 2012/07.
- ⁶³ NICE (National Institute for Health and Care Excellence). Rivoraxaban to treat deep vein thrombosis and to prevent deep vein thrombosis and pulmonary embolism. JULY 2012 Publieksinformatie voor 'technology appraisal guidance how drugs should be used in the NHS' (www.nice.org.uk/aboutguidance).
- ⁶⁴ Heneghan C et al. Self monitoring of oral anticoagulation: systematic review and meta-analysis of individual patient data. *Lancet* 2012;379:322-34.
- ⁶⁵ Brouwers JRB, Piersma-Wichers G, De Jonge Baas U, Van Woerkom M. Nieuwe antistollingsmiddelen. *Medisch Contact* 2010;65(22):1016-1019.
- ⁶⁶ Pernod G et al. Management of major bleeding complications and emergency surgery in patients on long term treatment with NOACs: proposal of the working group on perioperative haemostasis March 2013. *Arch Cardiovasc Dis* 2013.
- ⁶⁷ Vilans, Ondersteun zelfmanagement van chronisch zieken, Vilans 2011.
- ⁶⁸ Nemerovski C, Lekura J, Kalus JS. Understanding atrial fibrillation, disease progression, management options, and patient-clinician communication. *Patient Intelligence* 2011;3:57-62.
- ⁶⁹ Bauersachs RM. Use of anticoagulants in elderly patients (mini review). *Thromb Res* 2012;129:107-115.
- ⁷⁰ Hendriks JM, de Wit R, Crijns HJ, Vrijhoef HJ, Prins MH, Pisters R, Pison LA, Blaauw Y, Tieleman RG. Nurse-Led Care versus Usual Care for Patients with Atrial Fibrillation - Results of a randomized trial of integrated chronic care versus routine clinical care in ambulatory patients with atrial fibrillation. *European Heart Journal* 2012;33:2692-9.
- ⁷¹ Zubkov Y et al. Predictors of outcome in warfarin-related intracerebral hemorrhage. *Arch Neurol* 2008;65(10):1320-1325.
- ⁷² Schulman S, Kearon C; Subcommittee on Control of Anticoagulation of the Scientific and Standardization Committee of the International Society on Thrombosis and Haemostasis. Definition of major bleeding in clinical investigations of antithrombotic medicinal products in non-surgical patients. *J Thromb Haemost*. 2005 Apr;3(4):692-4.
- ⁷³ Lecumberry R et al. (ism Riete Registry). Dynamics and case-fatality of recurrent thromboembolism and major bleeding in patients treated for venous thromboembolism. *Thromb Haemost* 2013 online doi.org-10.1160-TH130/02/0132.

-
- ⁷⁴ Aujesky D et al. Outpatient versus inpatient treatment for patients with acute pulmonary embolism: an international, open label randomized non-inferiority trial. *Lancet* 2011;378:41-48.
- ⁷⁵ Zondag W et al.(Hestia Study Investigators) Outpatient treatment in patients with acute pulmonary embolism: The Hestia study. *J Thromb Haemost* 2011;9(8)1500-1507.
- ⁷⁶ Brief van fabrikanten aan voorschrijvers. Belangrijke risico-informatie over de nieuwe orale anticoagulantia. 6 september 2013.
- ⁷⁷ Holster L et al. NOACs increase risk of gastrointestinal bleeding: a systematic review and meta analysis. *Gastroenterol* 2013;145:105-112.
- ⁷⁸ Brouwer MA et al. Letters to the editor about Holster IL, et al. *Gastroenterology* 2013;145:105–112. Novel Antithrombotic Challenges: Head, Heart and Guts. *Gastroenterology* 2013. <http://dx.doi.org/10.1053/j.gastro.2013.09.043>.
- ⁷⁹ Jaehde U et al. Minimising treatment associated risks in systemic cancer therapy. *Pharm World Sci* 2008;30(2)161-6.
- ⁸⁰ Schillinger D et al. Language, literacy and communication regarding medication in an anticoagulation clinic: are pictures better than words? In : Hendriksen K et al. *Advances in Patient Safety (Vol 2 concepts and methodology)*. Rockville 2005.
- ⁸¹ Schulman S et al. How I treat with anticoagulants in 2012: new and old anticoagulants, and when and how to switch. *Blood* 2012;119:3016-23.
- ⁸² Connolly G, Spyropoulos AC. Practical issues, limitations, and preprocedural management of the NOAC's. *J Thrombos Thrombolysis* Pubmed 2013 on line.
- ⁸³ Bauer KA. Reversal of antithrombotic agents. *Am J Hematol* 2012;87:S119-26.
- ⁸⁴ Lyman GH et al. VTE prophylaxis and treatment in patients with cancer: Am Soc Clin Oncol Clin Pract Guideline Update. *J Clin Oncol*. 2013;epub.
- ⁸⁵ Clark NP LMWH use in obese, elderly and in renal insufficiency. *Thrombos Res* 2008;123, Suppl.1 S58-S61.
- ⁸⁶ Heneghan C et al. Self monitoring of oral anticoagulation: systematic review and meta-analysis of individual patient data;. *Lancet* 2012;379:322-34.



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

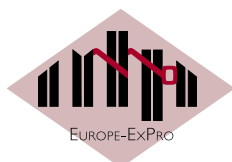
Zeppelinstraße 73

D-81669 München, Duitsland

Tel.: +49 1717577031

E-mail: info@europe-expro.eu

Web: www.europe-expro.eu.



EXPERT PROCEDURES ON CLINICAL, ECONOMIC, AND PATIENT RELEVANCE