

Patiëntenperspectief in de beoordeling van direct werkende orale anticoagulantia bij atriumfibrilleren en veneuze trombo-embolie

J. (Koos) R.B.J. Brouwers ^{a*}, Jeroen Hendriks ^b, Hans van Laarhoven ^c, Gerlof J. Jukema ^d en Marja H. Pronk ^e

^a Basiseenheid Farmacotherapie en Farmaceutisch Patiëntenzorg, Rijksuniversiteit Groningen.

^b Afdeling Cardiologie, Maastricht UMC.

^c De Hart&Vaatgroep, Den Haag.

^d BovenIJ Ziekenhuis, Amsterdam.

^e Europe-ExPro, München, Duitsland.

* Correspondentie: jrbjbrouwers@stbebo.nl.

Kernpunten

- Er is een methodologie ontwikkeld om de plaatsbepaling van geneesmiddelen op grond van fase-III-studies en farmaco-economische analyses, aan te vullen met een waardering vanuit het patiëntenperspectief.
- De methodologie ontleent aan de literatuur informatie over patiëntrelevante aspecten en toetst die aan de waarde die zorgverleners hieraan toekennen op basis van praktijkervaring.
- Voor antistollingsbehandeling bij atriumfibrilleren respectievelijk veneuze trombo-embolie, hebben DOAC's meerwaarde boven vitamine-K-antagonisten op vier respectievelijk vijf van de zes patiëntrelevante aspecten.

Inleiding

Sinds de introductie van de directe trombineremmer dabigatran en de directe factor-Xa-remmers rivaroxaban en apixaban zijn discussies gaande over vooral de kosten en de (mogelijke) bijwerkingen van deze direct werkende orale anticoagulantia (DOAC's). De gevolgen van hun toepassing vanuit het perspectief van de patiënt zijn in de discussies tot nu toe onderbelicht.

In het proces van plaatsbepaling van nieuwe geneesmiddelen zijn verschillende fasen te onderscheiden. Het start met de registratie van een geneesmiddel door de registratieautoriteit. Hier wordt vastgesteld dat het geneesmiddel voor de beoordeelde indicatie effectief is en een positieve balans heeft in relatie met de gerapporteerde bijwerkingen. Vervolgens beoordeelt het Zorginstituut Nederland (ZiNL, voorheen onder meer College voor Zorgverzekeringen) het geregistreerde geneesmiddel voor de aspecten verzekering en vergoeding. ZiNL beoordeelt het middel primair op far-

ABSTRACT

Patients' perspective in the decision and reimbursement process for direct-acting oral anticoagulants for atrial fibrillation and venous thromboembolic disease

OBJECTIVE

To develop a method to incorporate practice-based knowledge of medical doctors, pharmacists, nurses and patients in treatment guidelines and in reimbursement decisions.

DESIGN AND METHODS

Based on literature review and expert opinion of medical professionals a decision tree is developed for assessment of DOACs from patients' perspective in the treatment of non-valvular atrial fibrillation (nvAF) and venous thromboembolic disease (VTE).

RESULTS

For both nvAF and VTE six relevant patient aspects were identified: target INR, safe use, therapy compliance, organisation of care, wellbeing and self-management. When comparing DOACs with standard VKA-containing treatment for these conditions, DOACs showed added value regarding four patient aspects in nvAF and five aspects in VTE. As an example, relevant aspects for DOACs are: easy dosage regimen, self-management of drug use and wellbeing. None of these aspects are represented in the current decision process for guidelines and reimbursement.

CONCLUSION

Dealing with relevant criteria from a patients' perspective in a decision tree, DOACs have potential added value that should be considered in guideline development and reimbursement decisions.

Brouwers JRB, Hendriks J, van Laarhoven H, Jukema GJ, Pronk MH. Patiëntenperspectief in de beoordeling van direct werkende orale anticoagulantia bij atriumfibrilleren en veneuze trombo-embolie. PW Wetenschappelijk Platform. 2015;9:a1533.

macotherapeutische meerwaarde en farmaco-economische aspecten en adviseert de minister het middel wel of niet op te nemen in het verzekerde pakket. De laatste fase in de plaatsbepaling is de evaluatie na enkele jaren toepassing

in de dagelijkse praktijk. Hoewel patiëntenorganisaties wel worden betrokken bij deze beslissingsprocessen en hoewel bijvoorbeeld ‘gebruiksgemak’ een criterium is bij de beoordeling van farmacotherapeutische waarde, telt het brede patiëntenperspectief onvoldoende mee.

De auteurs van dit artikel hebben een methodologie ontwikkeld die vanuit patiëntenperspectief een nieuwe dimensie toekent aan de plaatsbepaling van nieuwe geneesmiddelen. Hiermee wordt onder meer bepleit dat het patiëntenperspectief een vast onderdeel wordt bij de beoordeling voor opname in het verzekerde pakket en bij beoordeling voor richtlijnen en standaarden [1]. In dit artikel wordt de methodologie toegelicht voor de toepassing van DOAC's bij de indicaties niet-valvulair atriumfibrilleren (nvAF) en diep-veneuze trombose en/of longembolie (VTE). Voor twee geregistreerde indicaties zijn apixaban, dabigatran en rivaroxaban toegelaten tot het verzekerde pakket: de profylaxe van diep-veneuze trombose (DVT) bij orthopedische ingrepen en van een cerebrovasculair accident (CVA) bij nvAF [2-4]. Voor de indicatie VTE zijn dabigatran en rivaroxaban geregistreerd, maar nog niet toegelaten tot het verzekerde pakket.

In het proces tot toelating van een geneesmiddel tot het verzekerde basispakket is er in Nederland beperkt aandacht voor patiëntrelevante aspecten zoals zelfmanagement, welbevinden en toepasbaarheid van de behandeling. Ook praktijkervaringen en kennis van patiënten en zorgverleners spelen doorgaans een bescheiden rol in dit proces. De beperkte invloed van het patiëntenperspectief belemmert de toepassing van nieuwe geneesmiddelen die bijvoorbeeld even effectief zijn als bestaande geneesmiddelen maar een belangrijke (relevante) verbetering opleveren in het dagelijkse leven van de patiënt. Dit wordt mede veroorzaakt door het ontbreken van goed gedefinieerde patiëntrelevante aspecten. Het ontbreken van het patiëntenperspectief werkt ook door in de vaststelling van kosteneffectiviteit. Wanneer een nieuwe, duurdere behandeling vooral vanuit patiëntenperspectief belangrijke verbeteringen oplevert, kan deze, ondanks mogelijk hogere uitgaven voor de zorg, macro-economisch wel degelijk kosteneffectief zijn [5, 6]. Derhalve is het belangrijk patiëntrelevante aspecten te onderzoeken, te definiëren en mee te wegen in de besluitvorming over toelating van een geneesmiddel tot het verzekerde basispakket.

Het patiëntenperspectief als item voor gezondheidspolitieke beslissingen wordt internationaal als relevant beschouwd [7]. Patiëntenparticipatie wordt in toenemende mate gezien als een betekenisvolle schakel in zowel de plaatsbepaling (richtlijnen) als in de directe toepassing van een geneesmiddel in de patiëntenzorg [8, 9].

Methoden

Onderbouwing van beoordeling van patiënt-relevantie aspecten

De toepassing van DOAC's voor profylaxe van CVA bij nvAF en profylaxe van DVT en longembolie bij VTE, leent

zich bij uitstek voor beoordeling vanuit het patiëntenperspectief, omdat DOAC's vergeleken moeten worden met een bestaande, voor de patiënt complexe antistollingsbehandeling, bestaande uit onder andere een vitamine-K-antagonist (VKA). Deze standaardbehandeling vereist een strikte controle door middel van laboratoriumonderzoek door trombosediensten. De DOAC's onderscheiden zich van deze standaard antistollingsbehandeling omdat deze controle, die bovenop de gebruikelijke aspecten van een geneesmiddelbehandeling komt, niet nodig is. Deze verschillende behandelingen verschaffen een goede basis voor onderzoek naar criteria voor de beoordeling van patiëntrelevante aspecten.

Ter aanvulling op de besluitvorming over vergoeding van DOAC's en plaatsbepaling bij nvAF en VTE in Nederlandse richtlijnen, hebben de auteurs voor deze indicaties een methodologie ontwikkeld voor het definiëren en wegen van patiëntrelevante aspecten.

Bepaling van patiëntrelevante aspecten

De methodologie toetst de hypothese: is vanuit het patiëntenperspectief de behandeling met DOAC's een relevante verbetering ten opzichte van de standaard antistollingsbehandeling? Aan de toetsing namen, naast een huisarts en een longarts, deskundigen deel vanuit de volgende instanties: Expertise Centrum voor Pharmacotherapie bij Ouderen (Ephor; verbonden aan de afdeling Geriatrie van het Universitair Medisch Centrum Utrecht); Patiënten Academie, Den Haag; Instituut voor Verantwoord Medicijngebruik (IVM), Utrecht; De Hart&Vaatgroep, Den Haag; Nederlandse Vereniging voor Hart en Vaat Verpleegkundigen (NVHV). De deskundigen zijn afkomstig uit de gezondheidszorg en hebben direct of indirect te maken met patiëntaspecten en patiëntenzorg en hebben specifieke ervaring met antistollingsbehandeling.

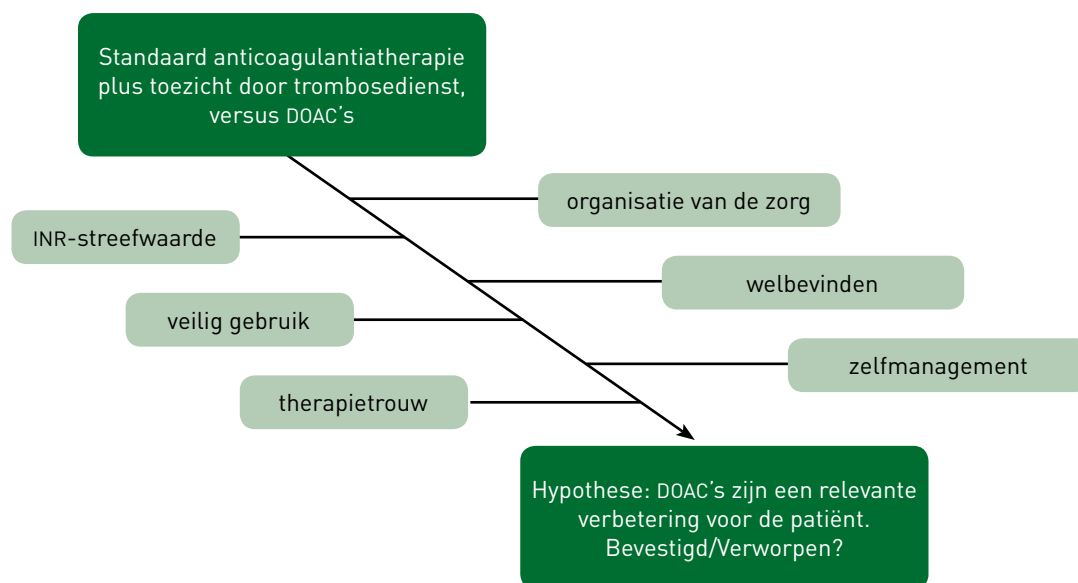
In een consensusbijeenkomst hebben de deskundigen zes patiëntrelevante criteria voor de profylaxe van CVA bij nvAF vastgesteld en benoemd als ‘kernegebieden’ (figuur 1). In een tweede consensusbijeenkomst bleek dat dezelfde zes kernegebieden eveneens van toepassing waren op de profylaxe van DVT en longembolie bij VTE.

Per kerngebied werd een subhypothese geformuleerd en een eenheid gedefinieerd met bijbehorende maat voor relevantie.

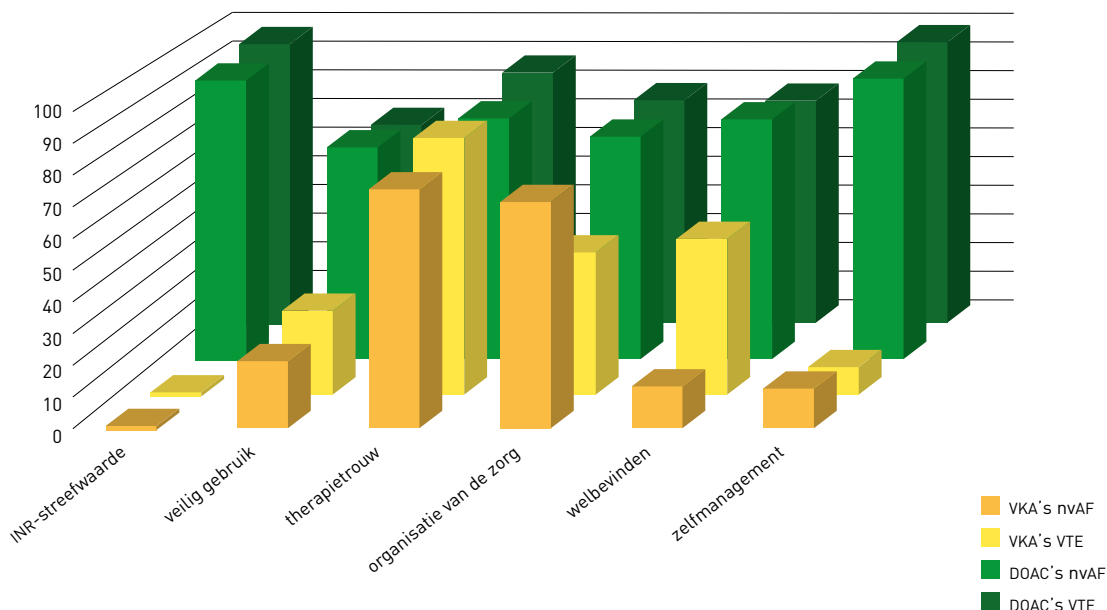
Per kerngebied werden literatuurgegevens verzameld en ervaringen met antistollingsbehandeling gegroepeerd en geanalyseerd op basis van drie invalshoeken, te weten:

- *evidence-based medicine* – oordeel op basis van (wetenschappelijke) publicaties;
- *practice-based medicine* – oordeel op basis van praktijkervaringen van patiënten en (zorg)professionals;
- *patient-based medicine* – het perspectief van patiënten (gebruikers).

Vervolgens werd op basis van deze informatie van elk genoemd kerngebied beoordeeld of de verandering die

Figuur 1 Schematische weergave van de kerngebieden en de hypothese

DOAC's: direct werkende orale anticoagulantia; INR: *international normalised ratio*.

Figuur 2 Waardering van VKA's en DOAC's voor de zes kerngebieden bij de indicaties nVAF en VTE

Voor beide behandelingen wordt per kerngebied aangegeven hoe hoog het scoort op een schaal van 0-100%.

DOAC's: direct werkende orale anticoagulantia; nVAF: niet-valvulair atriumfibrilleren; VKA's: vitamine-K-antagonisten; VTE: veneuze trombo-embolie.

tewegg wordt gebracht door de nieuwe behandeling, voor de doorsnee patiëntenpopulatie een vooraf gedefinieerde, substantiële verbetering in de dagelijkse praktijk laat zien ten opzichte van de standaardbehandeling. Op basis van de uitkomsten van de kerngebieden tezamen wordt de

hypothese bevestigd of verworpen. De conclusies werden voorts getoetst door externe deskundigen van de disciplines cardiologie, pulmonologie, huisartsgeneeskunde, van zorgverzekeringen, van twee Nederlandse trombosediensten (Deventer en Groningen) en van de afdeling Epidemiologie

& Methodologie van onderzoek van hart-vaatziekten (Universiteit Maastricht).

De farmaco-economische plaatsbepaling valt buiten het kader van de beoordeling. Recent verschenen richtlijnen zijn geraadpleegd voor de uitwerking [10-18].

Resultaten

De auteurs hebben voor de indicatiegebieden nVAF respectievelijk VTE geoordeeld dat op vier, respectievelijk vijf van de zes kerngebieden relevante verbeteringen bereikt kunnen worden bij de doorsnee patiëntenpopulatie met nVAF respectievelijk VTE, wanneer zij de DOAC's gebruiken in plaats van de standaardbehandeling met VKA's. De verbeteringen zijn uitgedrukt in relatieve verbetering op een schaal van 0-100%. De verbeteringen in de vier, respectievelijk vijf kerngebieden bedragen $\geq 50\%$ respectievelijk $\geq 25\%$. Vanuit het perspectief van de patiënt zijn dit relevante verbeteringen (figuur 2).

Ter illustratie wordt hieronder voor ieder indicatiegebied één van de zes kerngebieden uitgewerkt. Voor een compleet overzicht wordt verwezen naar de volledige rapporten [19, 20].

Kerngebied 'veilig gebruik' bij VTE

De waarde van veilig gebruik van een antistollingsbehandeling door de patiënt wordt beoordeeld aan de hand van de percentages patiënten die worden belemmerd in het gebruik ervan door bloedingscomplicaties, geneesmiddeleninteracties, comorbiditeit (bijvoorbeeld kwetsbare ouderen en nierfunctieverlies), voedingspatroon en medische interventies. De hypothese wordt getoetst met de vraag of bij een meerderheid van de patiënten al dan niet rekening moet worden gehouden met één of meer van deze factoren.

Bloedingscomplicaties

Bij elke antistollingsbehandeling vormt het optreden van bloedingen een reëel risico. Circa 25% van de geneesmiddelgerelateerde ziekenhuisopnamen betreft bloedingscomplicaties. Regionaal zijn er grote verschillen in bloedingscomplicaties na gebruik van VKA's, volgens de registratiegegevens van de Federatie Nederlandse Trombose-diensten. Dit kan berusten op verschillen in kwaliteit van de regionale trombosediensten en/of verschillen in spontane rapportages [21]. Ook de DOAC's kennen bloedingscomplicaties. In een meta-analyse van Fox e.a. kon worden vastgesteld dat de effectiviteit en de incidentie van bloedingscomplicaties van VKA's vergelijkbaar is met die van DOAC's [22], met uitzondering van rivaroxaban, dat bij de behandeling van longembolie een significant lager risico op ernstige bloedingen liet zien. Op basis van observationeel (praktijk)onderzoek is vastgesteld dat bloedingen na dabigatran een relatief gunstig beloop toonden; voorts lagen de patiënten korter in het ziekenhuis [23]. Met betrekking tot mortaliteit waren de standaardbehandeling met VKA's en de behandeling met DOAC's vergelijkbaar.

Interacties

Tijdens gebruik van VKA's is vastgesteld dat bij 60% van de patiënten in Nederland een potentiële geneesmiddel-interactie aanwezig is [24]. In absolute aantallen is het aantal potentiële geneesmiddelinteracties met een DOAC een factor 10 lager dan bij een VKA. Op basis daarvan zijn minder bijwerkingen voor DOAC's door over- of ondercoagulatie te verwachten.

Kwetsbare ouderen en nierfunctieverlies

Bij het ouder worden vermindert de nierfunctie. De invloed van een sterk verminderde nierfunctie en kans op bloedingscomplicaties (creatinineklaring < 30 mL/min) is het grootst voor dabigatran en gering voor apixaban. Rivaroxaban neemt een middenpositie in. De kans op bloedingen neemt ook toe bij enoxaparine, zelfs bij een matig verminderde nierfunctie (< 50 mL/min) [25]. Dosisaanpassingen zijn nodig voor zowel laag-molecuulgewicht-heparines als DOAC's.

Voeding

VKA's geven interacties met voedingsmiddelen met vitamine K. Bij DOAC's zijn er geen dieetbeperkingen.

Medische ingrepen

Bij VKA's moet de *international normalised ratio* (INR) vanuit het therapeutisch gebied naar een streefwaarde in het niet-therapeutisch gebied gebracht worden. Dit kan met vitamine K of bij spoed met protrombinecomplex. Voor DOAC's is geen antidotum beschikbaar om de antistollingsactiviteit snel te verminderen. Maar omdat DOAC's een relatief korte halfwaardetijd hebben is het antistollings-effect meestal 12-24 uur na stoppen voldoende uitgewerkt om een ingreep met laag risico te kunnen ondergaan.

Conclusie

Voor een meerderheid van de patiënten leveren DOAC's in de dagelijkse praktijk minder veiligheidsrisico's dan VKA's. Derhalve is de antistollingsbehandeling met DOAC's voor de patiënt eenvoudiger op veilige wijze toe te passen. De auteurs hebben dit verschil kwalitatief gewaardeerd als 30% (standaardbehandeling) ten opzichte van 70% (DOAC's) op een schaal van 0-100%.

Kerngebied 'zelfmanagement' bij nVAF

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' [26]. Toegepast op het onderwerp kan het 'chronisch gezondheidsprobleem' uit de definitie benoemd worden als 'een aandoening die noodzaakt tot het langdurig reguleren van de bloedstolling'. Bij de behandeling gaat het om de regulering zelf en de vraag moet in dit geval dus zijn of het nieuwe regime, in vergelijking met het oude, het 'individuele vermogen' van de patiënt versterkt.

Tabel 1 Parameters voor zelfmanagement gewaardeerd: VKA's versus DOAC's bij de behandeling van nVAF

Parameter	VKA's	DOAC's
1. Autonomie (On)afhankelijkheid van zorgverleners en organisaties	Patiënten zijn afhankelijk van zorgverleners voor voorschrift, bepaling van stollingswaarde en doseerregime	Patiënten zijn alleen voor voorschrift afhankelijk van zorgverleners
2. Eigen regie Zelf organiseren van de eigen zorg	Bepaalde mate van zelfregulering is mogelijk, afhankelijk van persoon	Mogelijkheid tot zelfregulering is aangemerkt als volledig
3. Weerbaarheid In staat tot behoud van wat verworven is	Sturen van de zorg is zeer beperkt mogelijk, afhankelijk van de organisatie van anderen	De zorg is minder complex en eenvoudiger zelf te organiseren Meer regie is vereist op therapietrouw
4. Zelfvertrouwen Vertrouwen in het eigen doen en laten	Patiënt moet weerbaar zijn in relatie tot zorgverlener vanwege bestaande relatie	Minder contacten met zorgverleners, minder beroep op weerbaarheid
5. Kwaliteit van leven Functioneren van personen op fysiek, psychisch en sociaal gebied zoals zij dat zelf ervaren	Relatief eenvoudig te verwerven bij goede therapietrouw	Eventuele onzekerheid vanwege grotere eigen verantwoordelijkheid
	Bestendigd door goede antistolling	Wordt weggenomen door succesvolle antistolling, controle kan daaraan bijdragen [28]
6. Participatie Deelname aan het dagelijks leven	Eventuele belemmeringen door verplichtingen vanwege trombosezorg	Geen belemmeringen door verplichtingen
	Voedingsvoorschriften	Geen voedingsvoorschriften
	Participatie kan belemmerd worden door verplichtingen in verband met antistollingscontrole	Participatie niet gehinderd door verplichtingen, dus meer vrijheid te participeren

DOAC's: direct werkende orale anticoagulantia; nVAF: niet-valvulair atriumfibrilleren; VKA's: vitamine-K-antagonisten; VTE: veneuze trombo-embolie.

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.

Vilans vindt in de literatuur de volgende parameters die beïnvloed worden door het ondersteunen van zelfmanagement: autonomie, eigen regie, weerbaarheid, zelfvertrouwen, kwaliteit van leven, participatie en kosten [27]. In tabel 1 wordt weergegeven hoe deze parameters worden beoordeeld voor de indicatie nVAF.

Conclusie

Voor patiënten die een voorkeur hebben voor eigen regie van hun therapie is een DOAC een betere optie dan een VKA.

Beschouwing

Patiëntenperspectief is vaak een amorf begrip en de diverse patiëntenaspecten die door patiëntenbelangen-groepen en -verenigingen naar voren worden gebracht, kennen doorgaans geen goed onderbouwde kwalitatieve en/

of kwantitatieve maat of norm waarmee de relevantie van het patiëntenaspect kan worden onderbouwd. De beschreven methodologie voor de selectie van patiëntrelevante aspecten van een behandeling en de vaststelling van maten en normen voor relevantie, maakt het mogelijk deze patiëntenaspecten te beoordelen op basis van gegevens uit de wetenschappelijke literatuur (*evidence-based medicine*, *practice-based medicine* en *patient-based medicine*). Op deze wijze kan het patiëntenperspectief geconcretiseerd worden in kwalitatief en/of kwantitatief objectieveerbare criteria. Indien dergelijke criteria bij toepassing 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 behandelrichtlijn en in het verzekerde pakket. ZiNL bevestigt het belang van evaluatie van gegevens uit de dagelijkse praktijk. Sinds enige tijd is praktijkonderzoek een onderdeel van de criteria voor vergoeding van geneesmiddelen die een voorwaardelijke vergoeding krijgen.

De door de auteurs ontwikkelde methodologie om nieuwe geneesmiddelen te beoordelen vanuit patiëntenperspectief aan de hand van vooraf beschreven kerngebieden, heeft toegevoegde waarde ten opzichte van de systematiek

waarbij alleen op basis van farmacotherapeutische en farmaco-economische beoordeling de plaats van een geneesmiddel wordt bepaald. De kwantificering van de resultaten is sterk geënt geweest op consensusbijeenkomsten met de betrokken deskundigen. Er was gedurende de gehele procedure geen rol voor inbreng of commentaar door de farmaceutische industrie op de keus van kerngebieden en de uitkomst van de consensus voor patiëntenperspectief en -relevantie.

Een interessante bevinding is dat de geïdentificeerde relevante patiëntenaspecten (ofwel kerngebieden) uit de initieel uitgevoerde procedure bij de behandeling van nvAF, identiek waren aan de kerngebieden die werden geïdentificeerd bij tweede procedure, bij de behandeling van VTE [16, 17]. De uitwerking en de uitkomsten van de beoordeling van de kerngebieden waren echter verschillend als gevolg van verschil in aandoening en daaraan gekoppelde duur van de behandeling. Op basis van de bevinding voor DOAC's veronderstellen de auteurs dat de methodologie bij andere indicaties, zoals diabetes mellitus en multipale sclerose, eveneens toepasbaar is. Hiervoor is nader methodologisch onderzoek naar de toepasbare kerngebieden nodig. Een tweede bevinding is dat de conclusies voor beide indicaties – nvAF en VTE – zowel kwalitatief als kwantitatief voor een groot gedeelte overeenkomen. Gegeven deze vergelijkbare uitkomsten, lijkt het louter vanuit een patiëntenperspectief consistent dat de minister van VWS de DOAC's niet alleen voor de indicatie nvAF, maar eveneens voor de indicatie VTE in het verzekerde pakket opneemt.

Naschrift

Vanuit klinisch perspectief is in een recente meta-analyse de meerwaarde van rivaroxaban en apixaban ten opzichte van LMWH+VKA aannemelijk gemaakt [29].

De auteurs Brouwers, Hendriks, Van Laarhoven en Jukema hebben geen belangenverstrengeling gemeld in relatie tot de ontwikkeling van de beschreven methodologie.

Dit onderzoek is tot stand gekomen door een 'unrestricted grant' van Europe-ExPro (Zeppelinstraße 73, D-81669 München, Duitsland; www.europe-expro.eu). Auteur Pronk is *director* van Europe-ExPro. Uitkomsten en rapporten zijn geen commercieel 'product', doch worden door de betrokken experts gebruikt ten behoeve van de wetenschappelijke doorontwikkeling binnen hun vakgebied en ten behoeve van informatievoorziening aan externe partijen die een mogelijke relatie hebben met het onderwerp.

Europe-ExPro is een organisatie die tot doel heeft expertprocedures mogelijk te maken waarin een specifiek medisch of farmaceutisch vraagstuk door een groep van experts op het betreffende gebied wordt beoordeeld. Het oordeel van de expertgroep wordt vastgelegd in een rapport voor extern gebruik. Expertprocedures 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.

Literatuur

- Europe-ExPro patiëntrelevantie en validatieprocedure. München: Europe-ExPro; 2012 okt. www.cbg-meb.nl/NR/rdonlyres/7AC1286B-2249-416B-9195-D584FA2A4AFE/0/121031europeexpro.pdf. Geraadpleegd 2015 mrt 17.
- Samenvatting van de productkenmerken Eliquis. Uxbridge: Bristol-Myers Squibb/Pfizer EEIG; 2011 mei 18. www.ema.europa.eu/docs/nL_NL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002148/WC500107728.pdf. Geraadpleegd 2015 feb 2.
- Samenvatting van de productkenmerken Pradaxa. Ingelheim am Rhein: Boehringer Ingelheim; 2013 jan 17. www.ema.europa.eu/docs/nL_NL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000829/WC500041059.pdf. Geraadpleegd 2015 feb 2.
- Samenvatting van de productkenmerken Xarelto. Berlin: Bayer Pharma; 2013 mei 22. www.ema.europa.eu/docs/nL_NL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000944/WC500057108.pdf. Geraadpleegd 2015 feb 2.
- Gage BF. Cost of dabigatran for atrial fibrillation. *BMJ*. 2011 okt 31;343:d6980.
- Pink J, Lane S, Pirmohamed M, Hughes DA. Dabigatran etexilate versus warfarin in management of non-valvular atrial fibrillation in UK context: quantitative benefit-harm and economic analyses. *BMJ*. 2011 okt 31;343:d6333.
- 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):143-52.
- 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 okt 5;66(40):2430-3.
- Schipper K. Patient participation & knowledge [dissertatie]. Amsterdam: Vrije Universiteit; 2012 jan 18.
- Werkgroep NOACs van de wetenschappelijke verenigingen en Orde van Medisch Specialisten. Leidraad begeleidde introductie nieuwe orale antistollingsmiddelen. 2012 nov. www.nvpc.nl/uploads/stand/NVPC121117DOC-MW-Orde_Leidraad+NOAC_pdf118.pdf. Geraadpleegd 2015 feb 2.
- Landelijke Stuurgroep Keten Antistollingsbehandeling. Landelijke standaard ketenzorg antistolling voor de eerste- en tweedelijnszorg. Utrecht: CBO; 2012 nov. https://www.hartenvaatgroep.nl/uploads/media/Landelijke_Standaard_Keten_Antistolling.pdf. Geraadpleegd 2015 feb 2.
- Torbicki A, Perrier A, Konstantinides S, 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 sep;29(18):2276-315.
- Lyman GH, Khorana AA, Kuderer NM, et al. Venous thromboembolism prophylaxis and treatment in patients with cancer: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline update. *J Clin Oncol*. 2013 jun 10;31(17):2189-204.

- 14 Nieuwe antistollingsmiddelen: een gedoseerde introductie [publicatienr. 2012/07]. Den Haag: Gezondheidsraad; 2012. www.gezondheidsraad.nl/en/node/2708. Geraadpleegd 2015 mrt 17.
- 15 Rivaroxaban for the treatment of deep vein thrombosis and prevention of recurrent deep vein thrombosis and pulmonary embolism [NICE technology appraisal guidance 261]. London: National Institute for Health and Care Excellence; 2012 jul. www.nice.org.uk/guidance/ta261/resources/guidance-rivaroxaban-for-the-treatment-of-deep-vein-thrombosis-and-prevention-of-recurrent-deep-vein-thrombosis-and-pulmonary-embolism-pdf. Geraadpleegd 2015 mrt 17.
- 16 Richtlijn diagnostiek, preventie en behandeling van veneuze trombo-embolie en secundaire preventie arteriële trombose. Utrecht: Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg CBO; 2008. www.diliguide.nl/document/415. Geraadpleegd 2015 mrt 17.
- 17 Oudega R, van Weert H, Stoffers HEJH, et al. NHG-Standaard Diepe veneuze trombose. Huisarts Wet. 2008 jan; 51(1):24-37.
- 18 Kearon C, Akl EA, Comerota AJ, et al. Antithrombotic therapy for VTE disease: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. Chest. 2012 feb;141(2 Suppl):e419S-94S.
- 19 Brouwers JRB, Hendriks JML, van Laarhoven H, van der Ree CM, Visser E, van Woerkom MHGA. Patiëntrelevantie en validatieprocedure. Het patiëntenperspectief op de behandeling met orale antistollingsmiddelen bij atriumfibrilleren [rapport 2012-05]. München: Europe-ExPro; 2012 mei 23.
- 20 Brouwers JRB, Hendriks JML, Jukema GJ, van Laarhoven H. Patiëntrelevantie en validatieprocedure. Het patiëntenperspectief op de behandeling met orale antistollingsmiddelen bij atriumfibrilleren [rapport 2013-10]. München: Europe-ExPro; 2013 okt 9. www.europe-expro.eu/files/Rapporten/Patientrelevantie_en_Validatieprocedure__Het_patiëntenperspectief_op_antistollingsbehandeling_van_diep_veneuze_trombose_en_longembolie__VTE_.pdf. Geraadpleegd 2015 mrt 17.
- 21 Rombouts EK, Rosendaal FR, van der Meer FJ. Subtherapeutic oral anticoagulant therapy: frequency and risk factors. Thromb Haemost. 2009 mrt;101(3):552-6.
- 22 Fox BD, Kahn SR, Langleben D, Eisenberg MJ, Shimony A. 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 nov 13;345:e7498.
- 23 Berger R, Salhanick SD, Chase M, Ganetsky M. Hemorrhagic complications in emergency department patients who are receiving dabigatran compared with warfarin. Ann Emerg Med. 2013 apr;61(4):475-9.
- 24 Penning-van Beest FJ, Koerselman J, Herings RM. Quantity and quality of potential drug interactions with coumarin anticoagulants in the Netherlands. Pharm World Sci. 2007 dec;29(6):671-5.
- 25 DeCarolus DD, Thorson JG, Clairmont MA, Leuthner AM, Rector TS, Johnson GJ. Enoxaparin outcomes in patients with moderate renal impairment. Arch Intern Med. 2012 dec 10;172(22):1713-8.
- 26 Ursum J, Rijken M, Heijmans M, Cardol M, Schellevis F. Zorg voor chronisch zieken. Organisatie van zorg, zelfmanagement, zelfredzaamheid en participatie. Utrecht: NIVEL; 2011 nov. www.nivel.nl/sites/default/files/bestanden/Rapport-zorg-voor-chronisch-zieken.pdf. Geraadpleegd 2015 mrt 17.
- 27 Engels J, Arkesteijn S, Nagtegaal A. Ondersteun zelfmanagement van chronisch zieken. In tien stappen zet uw team zelfmanagement blijvend centraal. Utrecht: Vilans; 2011 mei. www.vilans.nl/docs/producten/ondersteun_zelfmanagement.pdf. Geraadpleegd 2015 mrt 17.
- 28 De Schryver EL, van Gijn J, Kappelle LJ, Koudstaal PJ, Algra A; Dutch TIA trial and SPIRIT study groups. Non-adherence to aspirin or oral anticoagulants in secondary prevention after ischaemic stroke. J Neurol. 2005 nov;252(11):1316-21.
- 29 Castellucci LA, Cameron C, Le Gal G, et al. Clinical and safety outcomes associated with treatment of acute venous thromboembolism: a systematic review and meta-analysis. JAMA. 2014 sep 17;312(11):1122-35.

Verbetering

Bij het artikel “Effect van gestandaardiseerde all-in-one totale parenterale voeding op lichaamsgewicht bij prematuren tot 32 weken: vergelijking tussen vaste en variabele samenstelling” [PW Wetenschappelijk Platform. 2015 mrt

20;9(3):62-6] is een onjuist e-mailadres vermeld van corresponderend auteur V.H.M. Evering. Het correcte adres is v.evering@skbwinterswijk.nl.