

SYNTHESE

ANTISTOLLING EN VOORKAMERFIBRILLATIE



SYNTHESE

ANTISTOLLING EN VOORKAMERFIBRILLATIE

HANS VAN BRABANDT, LORENA SAN MIGUEL, NICOLAS FAIRON, BERT VAES, SEVERINE HENRARD, ANELIA BOSHPANOVA, ROB COOK, ROB DAVIES, ADITI KARNAD, ALAN LOVELL, CECILE DUBOIS



■ VOORWOORD

Een goede automatische piloot corrigeert de koers al van bij de kleinste afwijking. Een goede termostaat niet: anders zou je koelkast of je verwarmingsketel voortdurend aan- en afslaan, en dat is niet de bedoeling. Men bouwt er dus een zekere 'traagheid' in. Als je 20°C vraagt, slaat de ketel pas aan wanneer de temperatuur onder de 19,5° zakt, en hij slaat pas af boven de 20,5°. Bij regeltechnieken spreekt men van 'hysteresis'. Een beetje hysteresis is vaak erg nuttig; maar teveel hysteresis maakt de zaak oncontroleerbaar.

Een goed geneesmiddel behoudt een werkzame en veilige bloedspiegel zonder dat je exact om de zoveel uur een pilletje moet bijgeven. Maar als de respons na een inname erg traag en variabel is, en de halfwaardetijd erg lang, wordt het regelen van de bloedspiegel een moeilijke zaak. En als bovendien de therapeutische marge erg smal is, komt ook de veiligheid in het gedrang. Niet bepaald een comfortabele situatie voor de voorschrijver van een dergelijk product. Laat staan voor de patiënt.

Een goede 'bloedverdunner' laat toe om veilig te laveren tussen het te vermijden tromboserisico en een te hoog risico op bloedingen. En dat is precies wat de NOACs beloven. Deze *Novel Oral AntiCoagulants*, in tegenstelling tot de 'klassieke' vitamine K antagonisten, laten een veel directere sturing van de ontstolling toe. Gedaan met de stress van moeilijk te stabiliseren bloedingstijden. Gedaan met het oncomfortabele gedoe met maandelijkse bloedprikken. Er lijkt dan ook geen weg terug.

Maar het KCE zou het KCE niet zijn als we niet ook wat van dichterbij naar de resultaten zouden hebben gekeken. Zijn de patiënten onder NOACs wel degelijk beter beschermd tegen een beroerte? En lopen ze effectief minder risico op bloeding? En, niet onbelangrijk, wat zijn de gevolgen voor het budget van de ziekteverzekering?

En de geneeskunde zou de geneeskunde niet zijn als de conclusies zonder meer kristalhelder en eenduidig waren. Zoals zo vaak ligt er, tussen de hoopgevende beloften en de uiteindelijke resultaten in de dagelijkse routine, een hindernissenparcours met aanvechtbare evidence, creatief voorschrijven, massieve marketing, suboptimale therapietrouw en een gebrek aan gegevens. Als we u met dit rapport enigszins hebben kunnen gidsen doorheen dit labyrint, beschouwen wij ons opzet als geslaagd. Dat alles in het nederige besef dat er tussen een KCE aanbeveling en het gevolg ervan in de praktijk behoorlijk wat hysteresis kan zitten!

Christian LÉONARD
Adjunct Algemeen Directeur

Raf MERTENS
Algemeen Directeur



■ KERN BOODSCHAPPEN

- Internationale praktijkrichtlijnen bevelen aan om bij patiënten met niet-valvulaire voorkamerfibrillatie anticoagulantia voor te schrijven aan patiënten met een CHA2DS2-VASc score ≥ 2 (bij mannen) en score ≥ 3 (bij vrouwen). Bij een CHA2DS2-VASc score = 0 worden ze best niet voorgeschreven. Bij patiënten met een CHA2DS2-VASc = 1 (mannen) en = 2 (vrouwen), is het risico op beroerte door voorkamerfibrillatie (VKF) van dezelfde grootte orde als het risico op hersenbloeding dat geïnduceerd wordt door de anticoagulantia. Het is dus niet zeker of deze laatste patiënten baat hebben bij een behandeling met anticoagulantia. Daarom besluiten wij dat deze geneesmiddelen bij hen niet aanbevolen zijn.
- Op basis van de gerandomiseerde klinische trials (RCT's) waarin NOACs (*Novel Oral AntiCoagulants*) vergeleken worden met VKA's (Vitamine K Antagonisten) kunnen we besluiten dat deze twee klassen geneesmiddelen gelijkwaardig zijn om ischemische beroertes bij patiënten met voorkamerfibrillatie (VKF) te voorkomen.
- Op vlak van nevenwerkingen scoren de NOACs in termen van tienden van een procent beter dan de VKA's: het risico op hersenbloeding is lichtjes (maar statistisch significant) lager (-0,20 à -0,31% per jaar). Daarentegen blijken ze een hoger aantal gastro-intestinale bloedingen (+0.51 à -0.10% per jaar) te veroorzaken. Het valt te noteren dat deze RCT's wegens bias in de RCT's mogelijk de NOACs bevoordelen.
- Met NOACs zijn er duidelijk minder laboratoriumcontroles nodig dan bij VKA's.
- De effecten van NOACs op lange termijn zijn nog niet gekend, ofschoon deze geneesmiddelen door sommige patiënten gedurende 10, 20 jaar of meer moeten worden genomen.
- Wanneer hun effecten over de volledige levensduur van een patiënt geëxtrapoleerd worden blijkt uit Belgische economische modellen dat de NOACs het leven van een patiënt gemiddeld verlengen met 1 à 4 levensmaanden (gecorrigeerd voor levenskwaliteit (QALY)). De kosten over deze periode zijn slechts weinig hoger dan die van de VKA's. Om die reden beschouwen deze modellen de NOACs kosten-effectief tegenover de VKA's (de incrementele kosten-effectiviteitsratio (ICER) varieert van 2800 tot 13 600 € per QALY). Dit geldt slechts in de veronderstelling dat de anticoagulantia in de dagelijkse praktijk gebruikt worden zoals in de RCT's en dat de resultaten van de RCT's op lange termijn van toepassing blijven.
- Door de korte werkingsduur van de NOACs, is strikte therapietrouw bij hen nog belangrijker dan bij de VKA's. Een patiënt die slechts één maal een NOAC vergeet in te nemen, loopt al een verhoogd risico op beroerte, wat niet het geval is voor VKA's.
- In tegenstelling tot wat verwacht werd, is de therapietrouw van patiënten onder NOAC niet beter dan met een VKA, terwijl er bij NOAC nochtans geen regelmatige bloedcontroles nodig zijn. Volgens de cijfers van het IMA onderbreekt 20 à 30% van de mensen die een anticoagulans nemen hun behandeling; deze cijfers gelden voor beide klassen van geneesmiddelen.



- Een substantieel deel (43%) van de Belgische patiënten krijgt in de dagelijkse praktijk een lagere dosis voorgeschreven dan die in de RCT's. Bovendien bleek zelfs in het strikte kader van de RE-LY studie (dabigatran) dat 20% van de patiënten, die de hen toegewezen dosis innamen, buiten de therapeutisch optimale serumspiegels viel. Dat is een probleem, omdat met het wegvallen van de routine stollingstesten de arts voor NOACs onmogelijk kan nagaan of de patiënt de adequate dosis krijgt/inneemt. Het is dus niet uitgesloten dat sommige patiënten onder een NOAC niet beter beschermd zijn dan onder een VKA.
- De NOACs zijn een goede keuze bij patiënten bij wie onder VKA moeilijk een stabiele INR kan worden bereikt, of bij wie regelmatige bloednames problematisch zijn. Voorwaarde is wel dat deze patiënten de correcte NOAC dosis voorgeschreven krijgen en voldoende therapietrouw zijn, waarbij ze nauwgezet hun één of twee dosissen (naargelang de NOAC) per dag innemen.
- Naar verwachting zullen in de komende jaren de uitgaven van het RIZIV aan NOACs de € 100 miljoen bereiken. Dit is meer dan zestig maal het bedrag dat in 2004 aan anticoagulantia besteed werd. Deze stijging is het gevolg van de hoge prijs van de NOACs en van de toenemende aandacht die internationale richtlijnen schenken aan het gebruik van anticoagulantia bij VKF. Deze cijfers zijn gebaseerd op de officiële prijzen van de NOACs, zonder rekening te houden met eventuele kortingen, die echter om commerciële redenen geheim gehouden worden. Ze houden ook geen rekening met besparingen, ondermeer op labotesten, door het gebruik van NOACs in plaats van VKA's.
- Er is bezorgheid over de betrokkenheid van de farmaceutische industrie bij het opstellen van de guidelines en over de belangenconflicten bij de leden van de *Guidelines Development Groups*.



■ **SYNTHESE**

INHOUDSTAFEL

■	VOORWOORD	1
■	KERN BOODSCHAPPEN	2
■	SYNTHESE	4
1.	DOELSTELLINGEN VAN DEZE STUDIE	6
2.	VOORKAMERFIBRILLATIE	6
2.1.	EEN STILLE AANDOENING MET MOGELIJK ERNSTIGE GEVOLGEN	6
2.2.	INSCHATTING VAN HET TROMBO-EMBOLISCHE RISICO	7
3.	WERKZAAMHEID VAN ORALE ANTICOAGULANTIA TEGEN VOORKAMERFIBRILLATIE	8
3.1.	VITAMINE K-ANTAGONISTEN	8
3.2.	NIEUWE ORALE ANTICOAGULANTIA (NOAC)	8
3.3.	VERGELIJKING VAN DE DOELTREFFENDHEID VAN VKA'S EN NOACS	9
4.	PRAKTISCH: ANTICOAGULANTIA VOORSCHRIJVEN OF NIET?	11
4.1.	HET EVENWICHT VINDEN TUSSEN HET RISICO VAN ISCHEMISCH CVA EN DAT VAN HEMORRAGISCH CVA	11
4.2.	OVERBEHANDELING.....	12
4.3.	ONDERBEHANDELING.....	12
4.4.	BIJZONDER GEVAL: PATIËNTEN MET EEN CHA2DS2-VASC-SCORE =1 (VOOR MANNEN) EN =2 (VOOR VROUWEN).....	13
4.5.	BIJKOMENDE VASTSTELLINGEN	14
5.	MONITORING VAN EEN PATIËNT ONDER ANTICOAGULATIA	15
5.1.	MONITORING VAN DE STOLLING.....	15
5.2.	MONITORING VAN DE THERAPIETROUW	15



- 5.3. EEN NIEUWE VORM VAN ONDERBEHANDELING MET NOACS 16
- 5.4. OMKEERBAARHEID VAN DE ANTICOAGULERENDE WERKING EN ANTIDOTA..... 16
- 6. ECONOMISCHE ASPECTEN..... 17**
- 6.1. TERUGBETALING VAN NOACS IN BELGIË 17
- 6.2. ECONOMISCHE EVALUATIES 18
- 7. CONCLUSIES 19**
- 7.1. 1STE VRAAG: ANTICOAGULANTIA OF NIET?..... 19
- 7.2. 2DE VRAAG: VKA OF NOAC? 19
 - 7.2.1. Voordelen van NOACs ten opzichte van VKA's..... 19
 - 7.2.2. Nadelen van NOACs ten opzichte VKA's 19
 - 7.2.3. Besluit..... 20
- **REFERENTIES 22**
- **AANBEVELINGEN 21**



1. DOELSTELLINGEN VAN DEZE STUDIE

Patiënten met **voorkamerfibrillatie** lopen een verhoogd risico op **ischemische cerebrovasculaire accidenten (CVA)** (beroerte). Daarom moeten ze vaak voor de rest van hun leven antistollingsmiddelen gebruiken. Deze behandeling is klassiek gebaseerd op anticoagulantia uit de klasse van de **vitamine K antagonisten (VKA's)**: Sintrom® (acenocoumarol), Marevan® (warfarine) en Marcoumar® (fenprocoumon). Aan deze geneesmiddelen zijn echter bepaalde nadelen (zo moet vaak bloed worden afgenomen voor controle) en risico's (vooral hersenbloeding) verbonden.

Enkele jaren geleden verscheen een nieuwe familie anticoagulantia op de markt: de "nieuwe orale anticoagulantia" of NOAC (*Novel Oral AntiCoagulants*). Deze geneesmiddelen werden in 2009 op de Belgische markt geïntroduceerd om trombo-embolische accidenten te voorkomen na orthopedische operaties (heup- of knieprothese). In 2012 werd hun indicatie uitgebreid tot de preventie van ischemische CVA's bij personen met voorkamerfibrillatie. Momenteel worden vier van deze medicijnen terugbetaald: Eliquis® (apixaban), Pradaxa® (dabigatran), Xarelto® (rivaroxaban) en Lixiana® (edoxaban).

NOACs worden vooral gepromoot omdat ze geen intensieve monitoring van de stolling vergen, hetgeen inderdaad het grootste nadeel is van de VKA's. Daar staat tegenover dat ze veel duurder zijn. Zo steeg het RIZIV-budget voor de terugbetaling van antistollingsmiddelen **van 1,6 miljoen euro in 2004 tot 95,3 miljoen euro in 2015, zijnde 60 keer zoveel**. Deze stijging is weliswaar niet alleen toe te schrijven aan de hoge prijs van de NOACs (dit bedrag houdt geen rekening met de vertrouwelijke ristornos die met de fabrikant onderhandeld werden). Het aantal patiënten dat anticoagulantia voorgeschreven krijgt neemt ook toe, omdat de internationale richtlijnen veranderd zijn.

Dit rapport is een Rapid HTA over de NOACs bij patiënten met "niet-valvulaire" voorkamerfibrillatie.

2. VOORKAMERFIBRILLATIE

2.1. Een stille aandoening met mogelijk ernstige gevolgen

Voorkamerfibrillatie (VKF) is een van de meest voorkomende hartritmestoornissen (bij 1,5 tot 2% van de westerse bevolking), die zich manifesteert door een onregelmatig hartritme, vaak in de vorm van een tachycardie. De frequentie neemt toe met de leeftijd en doet zich voor bij 5 tot 15% van de personen ouder dan 80 jaar. De stoornis komt ook vaker voor bij patiënten die al andere cardiovasculaire problemen hebben. Wanneer ze gepaard gaat met een hartklepaandoening (mitralisstenose, hartklepprothese), noemt men dit "valvulaire voorkamerfibrillatie". Alle andere vormen vallen onder de noemer "niet-valvulaire voorkamerfibrillatie". Dit rapport heeft alleen betrekking op de laatstgenoemde gevallen (wij duiden ze dan ook kort aan met VKF).

VKF is een vaak discrete of zelfs asymptomatische aandoening. Als ze toch merkbaar is, gebeurt dat meestal in de vorm van weinig specifieke klachten zoals hartkloppingen, ademnood of vermoeidheid. Ze kan echter ook hartdecompensatie tot gevolg hebben. Het grootste risico van VKF, vooral dan bij patiënten > 65 jaar, is trombo-embolie. Daarbij vormen zich in de linkervoorkamer bloedklonters die via de hersenslagaders kunnen worden meegenomen naar de hersenen, waar zij een ischemisch CVA veroorzaken. Daarom worden de mensen, bij wie het geschatte risico hoog ligt, met een antistollingsmiddel behandeld (zie punt 2.2).



Twee categorieën van cerebrovasculaire accidenten (CVA, beroerte):

- **Ischemisch CVA:** onderbreking van de toevoer van arterieel (zuurstofhoudend) bloed naar een deel van de hersenen. Bij VKF wordt een hersenslagader geblokkeerd door bloedklonters die ter hoogte van de voorkamer worden gevormd en vrijkomen in de bloedsomloop. Dit laatste noemt men dan een “embolie”. In de praktijk wordt dit onderscheid niet altijd gemaakt en spreekt men meer algemeen van een “trombo-embolische verwikkeling” van de VKF.
- **Hemorragisch CVA,** ook **hersenvloeding** of **(intra)cerebrale bloeding** genoemd: bloeduitstorting in de hersenen ten gevolge van een scheurtje in een slagader (bv. door hypertensie) of een ruptuur van een aneurysma. Een behandeling met een anticoagulans doet het risico op een hersenvloeding toenemen.

2.2. Inschatting van het trombo-embolische risico

De beoordeling van het trombo-embolische risico is een verplichte stap bij iedere patiënt met VKF. Overal ter wereld gebeurt deze beoordeling met een specifieke risicoschaal die **CHA2DS2-VASc** wordt genoemd. Dit is een cumulatieve score gebaseerd op het al dan niet aanwezig zijn van de belangrijkste risicofactoren. CHA2DS2-VASc is een letterwoord, samengesteld uit de beginletters van de gemeten risicofactoren (zie Tabel 1).

Tabel 1 – Berekening van de CHA2DS2-VASc-score

	CHA2DS2-VASc
Congestieve hartinsufficiëntie (meer bepaald gematigde tot ernstige systolische dysfuncties van het linkerventrikel, willekeurig vastgesteld op basis van een linkerventrikejectiefractie $\leq 40\%$).	1
Hypertensie	1
Leeftijd > 74 jaar	2
Diabetes	1
Antecedenten van CVA, transient ischaemic attack (TIA) of trombo-embolische problemen	2
Vasculaire aandoening (antecedenten van myocardinfarct, complexe plaque in de aorta, perifere arterieel lijden)	1
Leeftijd tussen 65 en 74 jaar.	1
Vrouwelijk geslacht	1

De risicoscores worden verkregen door de cijfers (1 of 2) voor alle risicofactoren samen te tellen. Wanneer “vrouwelijk geslacht” de enige risicofactor is, dan wordt hij niet geteld.

Ten opzichte van de CHADS2-score die tot 2009 werd gebruikt, omvat de CHA2DS2-VASc drie bijkomende risicofactoren: leeftijd tussen 65 en 74 jaar (CHADS2 begon vanaf 75 jaar), een gekende vasculaire aandoening en vrouwelijk geslacht. Laatstgenoemde factor moet echter niet in aanmerking worden genomen als hij de enige risicofactor is (een vrouw zonder andere risicofactoren heeft dus niet de score 1, maar de score nul).

CHA2DS2-VASc is gevoeliger dan CHADS2, maar met die toegenomen gevoeligheid wordt onvermijdelijk ook het risico op overdiagnose groter.



3. WERKZAAMHEID VAN ORALE ANTICOAGULANTIA BIJ VOORKAMERFIBRILLATIE

Voor de antistollingsbehandeling van VKF-patiënten wordt een beroep gedaan op **orale anticoagulantia** uit de twee hogergenoemde klassen: **vitamine K-antagonisten** (VKA's) en **nieuwe orale anticoagulantia** (NOACs). Zij blokkeren bepaalde eiwitten in het bloed die verantwoordelijk zijn voor de stolling.

Er is nog een andere categorie van geneesmiddelen die de bloedstolling beïnvloeden, de bloedplaatjesremmers, waarvan aspirine de bekendste is. Zij worden niet besproken in dit rapport. Deze geneesmiddelenklasse, die andere werkingsmechanismen heeft (remming van bloedplaatjesaggregatie, de eerste fase van de klontervorming), wordt niet meer door de European Society of Cardiology (ESC) aanbevolen voor patiënten met VKF. In 10 tot 15% van de gevallen wordt ze echter *in combinatie* met orale anticoagulantia gebruikt meer bepaald als de VKF-patiënt comorbiditeiten vertoont die hun gebruik vereist (coronairinsufficiëntie, stent of perifere arteriopathie).

3.1. Vitamine K-antagonisten

Vitamine K-antagonisten (VKA's) waren decennialang de referentiebehandeling voor veneuze trombo-embolische aandoeningen (diepe veneuze trombose, longembolie) en voor de preventie van trombo-embolische problemen (ischemisch CVA, systemische embolie) bij patiënten met VKF. Hun werkzaamheid berust op het inhiberen van de werking van vitamine K, die nodig is voor de aanmaak van diverse stollingsfactoren.

Het gebruik van VKA's is vrij complex wegens enkele bijzondere karakteristieken:

- **hun lange werkingsduur:** 48 uur voor acenocoumarol, 2 tot 5 dagen voor warfarine en 1 tot 2 weken voor fenprocoumon. Dit betekent dat de stopzetting van de behandeling (bv. met het oog op een chirurgische ingreep) lang vooraf moet worden gepland. Die lange halfwaardetijd biedt dan weer het voordeel dat de patiënt beschermd blijft, zelfs wanneer hij een dosis heeft gemist;
- **hun nauwe therapeutische marge:** de concentratie van VKA's in het bloed is vrij onstabiel en de werkzame dosis die nodig is om klontervorming te voorkomen ligt in de buurt van de dosis die bloedingen kan veroorzaken. Bij patiënten die met VKA's behandeld worden, moeten maandelijks de stollingswaarden gecontroleerd worden. Dit gebeurt met de bloedtest "INR" (*International Normalised Ratio*). De INR moet op waarden tussen 2 en 3 gehandhaafd blijven. Bij een INR < 2 neemt het risico van ischemisch CVA toe, een INR > 3 verhoogt het risico van een bloeding. De patiënten blijven bij voorkeur ten minste 70% van de tijd tussen 2 en 3;
- **de vele interacties** met andere geneesmiddelen (aspirine, niet-steroïdale anti-inflammatoire middelen) en met bepaalde voedingsmiddelen (alcohol, groente uit de familie van de kolen, groene thee, ...).

3.2. Nieuwe Orale AntiCoagulantia (NOACs)

Ongeveer tien jaar geleden verschenen de NOACs, een nieuwe klasse anticoagulantia, op de markt. Zij oefenen hun werkzaamheid rechtstreeks uit op de bloedstollingsfactoren (en niet op hun synthese zoals bij VKA's), waardoor ze veel "soepeler" zijn in het gebruik: hun werking begint meteen na de inname en is snel omkeerbaar na stopzetting van het gebruik. Bepaalde NOACs remmen rechtstreeks de werking van trombine af (*Direct Thrombin Inhibitors*: dabigatran), andere werken via het blokkeren van de factor Xa (*Factor Xa Inhibitors*: rivaroxaban, apixaban en edoxaban). Zij hebben een werkingsduur van 7 tot 17 uren. Omdat hun bloedconcentraties en effecten voorspelbaar zijn, hoeven de stollingswaarden van de patiënten niet te worden gemonitord. **Anderzijds is strenge therapietrouw noodzakelijk gezien hun antistollingseffect snel uitgewerkt is.**



Ernstige nierinsufficiëntie (creatinineklaring < 15 mL/min) is een **contra-indicatie** voor het gebruik van deze therapeutische klasse. In geval van gematigde nierinsufficiëntie (creatinineklaring tussen 15 en 30 mL/min.) worden verlaagde doses aanbevolen.

Noteer dat NOACs niet worden gebruikt bij patiënten met mechanische kunstkleppen. Bij deze personen zijn ze namelijk minder doeltreffend dan VKA's, die voor hen de referentie-anticoagulantia blijven.

3.3. Vergelijking van de doeltreffendheid van VKA's en NOACs

Tabel 2 vat de belangrijkste resultaten samen van de gerandomiseerde gecontroleerde klinische studies (RCT's) waarbij NOACs en VKA's worden vergeleken. Samenvattend kunnen we stellen dat **NOACs** in het algemeen **even doeltreffend als VKA's** zijn voor de **preventie van ischemische CVA's**. Wat de veiligheid betreft, **is het risico op hersenbloedingen significant kleiner voor NOACs**, al is het verschil in absolute cijfers zeer klein: tussen 0,20 en 0,31% per jaar. Voor bloedingen in het maagdarkanaal scoren NOACs in standaarddoses gemiddeld iets minder goed met een risicoverschil tussen -0,10 en +0,51% per jaar.

Noteer dat deze RCT's een **korte tijdhorizon** (ongeveer 2 jaar) hebben. De enige gegevens waarover wij voor de NOACs beschikken over een langere termijn komen van observationele studies (die wetenschappelijk minder bewijskrachtig zijn).

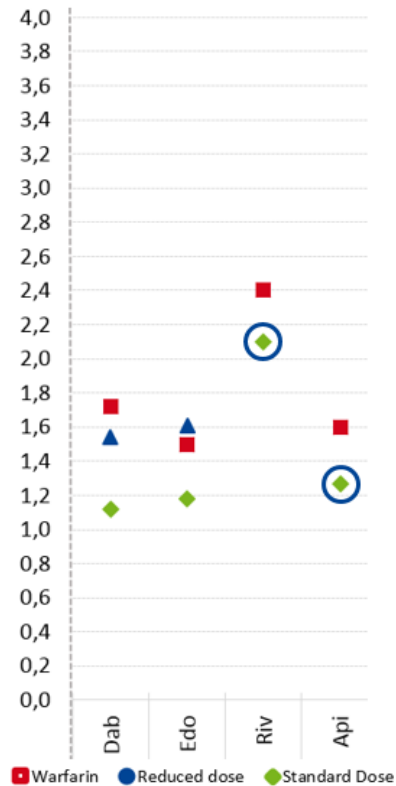
Tabel 2 – Relatieve risico's van de belangrijkste outcomes in de RCT's die NOACs vergelijken met VKA's


	Relative Risk (95% CI)			
	Stroke + SE (Primary outcome)	Ischemic stroke	Haemorrhagic stroke	Gastrointestinal bleeding
Dabigatran 110 *	0.89 (0.73–1.09)	1.11 (0.89-1.40)	0,31 (0,17-0,56)	1,10 (0,86-1,41)
Dabigatran 150	0.65 (0.52–0.81)	0.76 (0.60-0.98)	0,26 (0,14-0,49)	1,50 (1,19-1,89)
Rivaroxaban	0.88 (0.75-1.03)	0.94 (0.75-1.17)	0,67 (0,47-0,93)	1,54 (1,19-1,78)
Apixaban	0.78 (0.66-0.95)	0.92 (0.74-1.13)	0.51 (0.35-0.75)	0,89 (0,70-1,15)
Edoxaban 30 *	1.07 (0.87-1.31)	1.41 (1.19-1.67)	0,33 (0,22-0,50)	0,67 (0,53-0,83)
Edoxaban 60	0.79 (0.63-0.99)	1.00 (0.83-1.19)	0,54 (0,38-0,77)	1,23 (1,02-1,50)

Deze gegevens zijn afkomstig van Connolly et al.¹ voor dabigatran; van Patel et al.² voor rivaroxaban; van Granger et al.³ voor apixaban, en van Giugliano et al.⁴ voor edoxaban. Stroke + SE: Stroke en Systemic Embolism; dit omvat de ischemische, hemorragische CVA's en TIA's. GI bleeding: bloedingen in het maagdarkanaal. °Δ = (NOAC-VKA). *: gereduceerde dosis De definities van de outcomes kunnen verschillen naargelang de RTC. Wij vonden een meta-analyse van deze RCT's niet aangewezen gezien de methodologische verschillen tussen de studies en de heterogene basiskenmerken van de deelnemers.



Figuur 1 – Absoluut risico op beroerte en/of systeemembolie (SE) in RCT's



Bron: Fase-3 RCT's die een NOAC vergeleken met VKA (dabigatran: Connolly et al.¹; rivaroxaban: Patel et al.²; apixaban: Granger et al.³ en edoxaban: Giugliano et al.⁴) zoals in Tabel 2 weergegeven. In de dabigatran en edoxaban studies kreeg een derde van de patiënten de standaard dosis NOAC, een derde de gereduceerde dosis NOAC, en een derde warfarine.  In de studies over rivaroxaban en apixaban waren enkel de gecombineerde resultaten van de standaard en de gereduceerde NOAC doses ge-pre-definieerd als studie eindpunt. In de rivaroxaban studie kregen 20,7% van de patiënten de gereduceerde dosis, in de apixaban studie 4,7%.

Uit een kritische analyse van de diverse RCT's blijkt dat zij een **aanzienlijk risico inhouden op bias in het voordeel van de NOACs**:

- De RCT's gebeurden in 40 tot 50 landen met een onderling zeer heterogene kwaliteit van gezondheidszorg. Naast westerse landen namen ook centra in China, India, Bulgarije, Taiwan, Oekraïne of de Filippijnen eraan deel. Dit gegeven is vooral van belang bij patiënten die in de RCT's met warfarine behandeld werden voor wie een strikte controle van de INR cruciaal is.
- Hoewel kan verwacht worden dat de monitoring van de hemostase zeer strikt is in het kader van een RCT, blijkt dat de behandeling van de patiënten in de VKA-groep van de RCT's niet optimaal was. Dat geldt in het bijzonder voor de ROCKET-AF studie, waar een TTR^a van slechts 55% werd gemeld.
- Het hoge percentage drop-outs in de RCT's is problematisch, vooral dan voor de ROCKET-AF (rivaroxaban 23%), ARISTOTLE (apixaban 25%) en ENGAGE (edoxaban 34%) studies, en dit zowel in de NOAC-arm als in de VKA-arm.
- In de RE-LY studie (dabigatran) was er geen dubbelblinde dosisaanpassing bij patiënten in de warfarine-arm (de INR-waarde was gekend en de dosis warfarine werd hieraan aangepast). Bovendien moesten de resultaten van deze studie in de loop der jaren twee keer gecorrigeerd worden. Hoewel de nieuwe gegevens de oorspronkelijke conclusies naar verluidt niet wijzigden, rijzen er vragen over de integriteit van de gegevens in deze studie.

^a TTR: in % uitgedrukte tijdsduur gedurende dewelke een patiënt een adequaat anticoagulatieniveau heeft, d.w.z. INR-waarden tussen 2 en 3. Bij een goede opvolging ligt dit cijfer boven de 70%.



- In december 2014 – vier jaar na het einde van de ROCKET-AF studie – heeft de Amerikaanse Food and Drug Administration (FDA) het toestel dat werd gebruikt om de INR-waarde te meten in deze studie uit de markt laten nemen omdat het onbetrouwbare INR metingen gaf. Volgens de auteurs van deze studie heeft het gebruik van dit toestel evenwel geen impact gehad op de eerder gepubliceerde resultaten. Diverse andere auteurs hebben er zich over beklaagd dat een onafhankelijke review van die gegevens geweigerd werd.
- In alle studies noteren we een hoog percentage gecombineerd gebruik van orale anticoagulantia en aspirine (ASA), variërend van 29% in ENGAGE tot 40% in RE-LY. Dat gecombineerde gebruik verdubbelt het bloedingsrisico, wat neerkomt op een verhoging met 2% in absolute cijfers. We weten niet of de combinatie ASA+NOAC even nefast is als de combinatie ASA+VKA.

4. PRAKTISCH: ANTICOAGULANTIA BIJ VKF VOORSCHRIJVEN OF NIET?

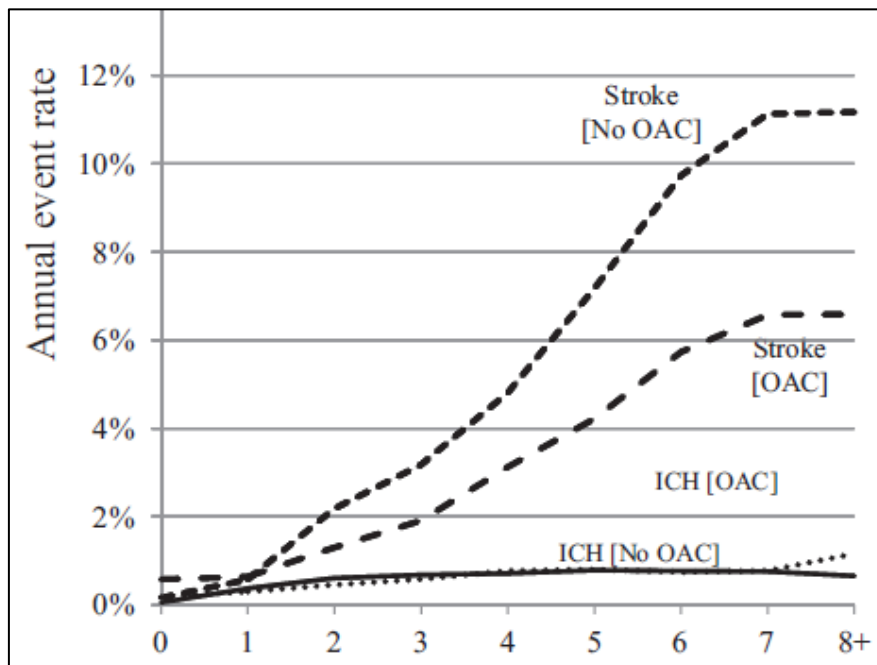
4.1. Het evenwicht vinden tussen het risico van ischemisch CVA en dat van hemorragisch CVA

Een arts die een patiënt met VKF met anticoagulantia behandelt, doet dit vooral om een ischemisch CVA te voorkomen. Aan die behandeling is echter een risico verbonden van bloedingen en meer in het bijzonder hersenbloeding (hemorragisch CVA). Dat risico wordt op 0,1 - 0,7% per jaar geraamd (zie Tabel 3). Uit de RCT's blijkt dat dit risico iets minder groot is voor NOACs dan voor VKA's.

Het concept van het **netto klinisch voordeel** werd geïntroduceerd om aan te geven welk reëel voordeel een patiënt uit de antistollingsbehandeling haalt. Het stemt overeen met het verschil tussen het percentage ischemische CVA's dat door anticoagulatie werd voorkomen en het percentage hemorragische CVA's dat eraan te wijten is. Aangezien het bloedingsrisico vrij constant is ongeacht de CHA2DS2-VASc-score van de patiënt, wordt het netto klinisch voordeel van de anticoagulatie hoofdzakelijk bepaald door het risico op een ischemisch CVA. Fig. 1 illustreert dit: het percentage ischemische CVA's (*stroke*) neemt toe met de CHA2DS2-VASc. Het stijgt van 0% tot bijna 12% per jaar bij patiënten die niet met anticoagulantia behandeld worden, en tot 7% bij patiënten die met anticoagulantia behandeld worden. Het risico van een intracranieële bloeding (ICH) daarentegen blijft stabiel met of zonder behandeling.



Figuur 2 – Relatie tussen de CHA2DS2-VASc-score en het percentage ischemische CVA's en intracranieële bloedingen



Bron: Friberg et al. X-as: CHA2DS2-VASc-score. Stroke = ischemisch CVA. OAC = oraal anticoagulans. ICH = intracranieële bloeding (daarbij horen zowel intracerebrale (hemorragische CVA's) als meningeale bloedingen). De gegevens van deze figuur komen uit een cohorte Zweedse patiënten met VKF die in de periode 2005-2008 in een ziekenhuis werden opgenomen (n = 182 678).

Uit diverse patiëntenregisters uit de hele wereld blijkt dat een aanzienlijk deel van de AF-patiënten met hoog trombo-embolisch risico geen behandeling met anticoagulantia krijgt (onderbehandeling), terwijl daarentegen sommige patiënten met een laag risico ze wel voorgeschreven krijgt (overbehandeling).

4.2. Overbehandeling

Internationale richtlijnen bevelen aan om geen anticoagulantia voor te schrijven wanneer de CHA2DS2-VASc-score = nul.

In onderhavig rapport kon niet berekend worden hoeveel patiënten met een CHA2DS2-VASc-score = 0 in België langdurig met anticoagulantia behandeld worden omdat de gegevens van het Intermutualistisch Agentschap (IMA) geen diagnostische informatie bevatten.

INTEGO gegevens (netwerk van huisartsen in Vlaanderen) over de periode 2013-2014 suggereren dat 15% van de VKF patiënten met een CHA2DS2-VASc-score = 0 anticoagulantia krijgen. Er is een gunstige neerwaartse trend wanneer we dit percentage vergelijken met eerder gepubliceerde cijfers uit dezelfde bron. Het is evenwel niet zeker of de gegevens van INTEGO zonder meer extrapolerebaar zijn naar de volledige Belgische populatie.

4.3. Onderbehandeling

Internationale richtlijnen bevelen aan anticoagulantia voor te schrijven aan patiënten met een CHA2DS2-VASc-score ≥ 2 (mannen) of ≥ 3 (vrouwen).

Volgens de gegevens van INTEGO (2013-2014) werden anticoagulantia opgestart bij 74,5% van de patiënten met een **CHA2DS2-VASc-score ≥ 2** , wat een vooruitgang is ten opzichte van de vorige jaren. Blijkbaar worden de behandelingen ook eerder na het stellen van de diagnose opgestart dan voorheen. Dezelfde gegevens tonen echter ook aan dat dit percentage na verloop van 1 jaar opnieuw tot 50% daalt, wat betekent dat een groot deel van de behandelingen op een zeker ogenblik onderbroken wordt. De redenen hiervoor kunnen niet worden afgeleid uit de gegevens waarover wij beschikken.



Oudere personen met VKF nemen vaak geen anticoagulantia ofschoon ze de facto een hoge CHA2DS2-VASc score hebben. De redenen die hiervoor aangevoerd worden zijn de terughoudendheid om ze voor te schrijven omwille van de leeftijd op zich of het feit dat bejaarden een hoger risico hebben om te vallen (en hierbij bloedingen op te lopen). Bovendien is de kennis over de effecten van anticoagulantia in deze patiëntengroep zeer onvolledig, onder meer omdat de RCT's weinig patiënten ouder dan 85 jaar includeerden. Nochtans toont een recente observationele studie in Nederland dat het risico van bloedingen tijdens de behandeling met VKA's slechts zeer licht toeneemt na 80 jaar, terwijl het trombo-embolische risico wel beduidend groter wordt. IMA-gegevens duiden in België op een gunstige tendens om meer **oudere patiënten** met VKF te behandelen met anticoagulantia: het percentage personen ouder dan 80 jaar dat anticoagulantia gebruikt steeg van 29,6% in 2005-2011 tot 35,6% in 2012-2014.

Het is ook bemoedigend vast te stellen dat de periode tussen de diagnose van VKF en het opstarten van de behandeling de voorbije jaren veel korter is geworden. Uit INTEGO gegevens blijkt dat het bij patiënten bij wie in 2007 de diagnose van VKF gesteld werd en die een CHA2DS2-VASc ≥ 2 hadden, gemiddeld 8 jaar duurde alvorens 50% van hen chronisch behandeld werd. Deze termijn daalde tot 4 jaar in 2010-2012 en tot 1 jaar in 2013-2014.

De cijfers suggereren dat artsen zich de voorbije jaren meer bewust geworden zijn van de noodzaak om VKF-patiënten te behandelen met anticoagulantia. We kunnen aannemen dat de introductie van de NOACs hiertoe heeft bijgedragen.

4.4. Bijzonder geval: patiënten met een CHA2DS2-VASc-score =1 (voor mannen) en =2 (voor vrouwen)

Bij patiënten met een CHA2DS2-VASc-score 1 (mannen) of 2 (vrouwen) is het risico op ischemisch CVA door de VKF volgens onze analyse van dezelfde grootte orde als het risico van hemorragisch CVA veroorzaakt door anticoagulantia (Tabel 3). Voor westerse populaties^b bedraagt hun risico op ischemisch CVA 0,08% à 1,03% per jaar en dat van hemorragisch CVA 0,10 à 0,70% per jaar. Aangezien deze cijfers grotendeels overlappen is het onduidelijk of deze patiënten een netto klinisch voordeel hebben aan een behandeling met anticoagulantia.

^b Aziatische populaties lopen een veel groter risico van ischemisch CVA: bij een CHA2DS2-VASc-score = 1 bedraagt dit risico gemiddeld 2,22% (0,84% -3,59%)



Tabel 3 – Absoluut risico van ischemisch en hemorragisch CVA bij gebruik van orale anticoagulantia bij patiënten met CHA2DS2-VASc = 1 (mannen) of = 2 (vrouwen)

Jaarlijks risico (%)	0	0.10	0.20	0.30	0.40	0.50	0.60	0.70	0.80	0.90	1,00	1,1	1,2
Risico van ischemisch CVA	[Blue bar spanning from 0 to 1.00]												
Hemorragisch CVA in de oorspronkelijke VKA studies	[Red bar spanning from 0.30 to 0.70]												
Hemorragisch CVA in de VKA-arm van de NOAC RCTs	[Red bar spanning from 0.40 to 0.80]												
Hemorragisch CVA in de NOAC-arm van de NOAC RCTs	[Red bar spanning from 0.10 to 0.60]												

Bronnen: Ischemische CVA's bij patiënten met CHA2DS2-VASc=1 volgens een meta-analyse van cohortstudies op westerse patiënten. De percentages komen van gehospitaliseerde AF-patiënten die niet behandeld werden met anticoagulantia. Gelet op de wereldwijd neerwaartse trend van de CVA's zijn de werkelijke percentages op lange termijn waarschijnlijk lager dan deze ramingen. Cijfers over hemorragische CVA's komen uit de originele RCT's over VKA's (gecombineerd voor alle risicoscores). De gegevens van de RCT's over NOACs worden samengevat in Tabel 2.

Uit onze analyse blijkt dat het niet zeker is dat patiënten met een CHA2DS2-VASc-score 1 (mannen) of 2 (vrouwen) een netto voordeel hebben bij een behandeling met anticoagulantia. Internationale richtlijnen stellen echter voor om dit toch te overwegen. Wij onderschrijven dit niet aangezien het hier gaat om een louter preventieve behandeling met potentieel ernstige bijwerkingen, waarvoor geen hard wetenschappelijk bewijs is.

Meer nog dan in de curatieve geneeskunde moet de beslissing om een preventieve behandeling te starten gerechtvaardigd worden door hard wetenschappelijk bewijs uit RCT's dat aantoont dat de behandeling de patiënt niet meer kwaad doet dan goed.

David Sackett, grondlegger van de Evidence-Based Medicine

4.5. Bijkomende vaststellingen

- Sinds het begin van de jaren 2000 neemt het aantal voorschriften voor anticoagulantia in België gestaag toe. Momenteel wordt bijna 2,5% van de bevolking behandeld met anticoagulantia (alle indicaties samen). Sinds de introductie van de NOACs voor VKF in 2012 is die stijging versneld in zoverre dat de NOACs drie jaar later 60% van de langdurige anticoagulatiebehandelingen voor hun rekening namen. In 2014 - slechts enkele jaren na hun introductie - genereerden NOACs een wereldwijde omzet van 5,8 miljard USD. In België verwachten we dat het RIZIV in de komende jaren 100 miljoen euro per jaar aan NOACs zal spenderen.
- De toename van het aantal voorschriften voor NOACs, zowel in België als in het buitenland, heeft onder meer te maken met een evolutie in de internationale richtlijnen, die de **indicaties van anticoagulantia geleidelijk hebben uitgebreid**. Deze indicaties waren aanvankelijk beperkt tot chronische VKF, maar ze werden later verruimd tot paroxysmale VKF en voorkamer flutter. Bovendien is het niet uitgesloten dat een toenemend aantal asymptomatische patiënten met een toevalling ontdekte VKF ook met anticoagulantia behandeld worden. Door de keuze om de CHADS2-score te vervangen door de CHADS2-VASc, hebben de richtlijnen bovendien louter arbitrair de risicodrempel voor trombo-embolie die het voorschrijven van



anticoagulatie rechtvaardigt met de helft verlaagd (van 2% naar 1% jaarlijks geschat CVA risico).

- **De betrokkenheid van de farmaceutische industrie** bij het opstellen van de richtlijnen, en de **belangenconflicten** binnen de *Guidelines Development Groups* zijn zorgwekkend. Zo is de richtlijn van de Europese Vereniging van Cardiologie (ESC) voor de behandeling van VKF een document van 90 bladzijden met een (online) bijlage van 47 bladzijden die de belangenverklaringen van de leden van de werkgroep bevat^c. Hij wordt aangevuld door een "Praktische Gids" van de ESC die in samenwerking met de NOAC-producenten werd opgesteld, naar verluidt "om de juistheid en de integriteit van de gegevens te waarborgen" (sic). Met ons hebben ook andere experts deze belangenconflicten aangeklaagd. De richtlijnen worden aangevreven te weinig aandacht te besteden aan de onzekerheden over het gebruik van anticoagulantia bij patiënten met laag trombo-embolisch risico en om de NOACs te bevoordelen ten opzichte van de VKA's.
- Niettegenstaande dit alles hebben de Belgische autoriteiten beslist een vierde NOAC, edoxaban, terug te betalen alvorens het onderhavig rapport bekendgemaakt werd.

5. MONITORING VAN EEN PATIËNT ONDER ANTICOAGULATIA

5.1. Monitoring van de stolling

Vanuit het standpunt van de patiënt is het belangrijkste voordeel van de NOACs tegenover de VKA's dat het niet nodig is om levenslang regelmatig **bloedcontroles uit te voeren met het oog op** dosisaanpassingen van het anticoagulans. Dit argument speelt een centrale rol in de marketingcampagnes van de NOACs. Niettemin moet men nog altijd de nierfunctie in het oog houden en om de 3 à 6 maanden op raadpleging komen om de therapietrouw, de bijwerkingen, en het gebruik van andere medicatie op te volgen.

De IMA-gegevens tonen aan dat patiënten onder NOACs een jaarlijkse mediaan van 8 bezoeken aan de huisarts hebben (IQR 5-13), tegen 17 (IQR 9-24) voor patiënten die met VKA's behandeld worden. Patiënten onder een VKA ondergaan in België jaarlijks een mediaan van 19 (14-27) INR controles, terwijl dit in principe bij patiënten onder een NOAC niet hoeft.

5.2. Monitoring van de therapietrouw

Hoewel NOACs kennelijk gemakkelijker te gebruiken zijn dan VKA's, tonen de RCT's geen verschil aan op het vlak van de **therapietrouw**. Het percentage patiënten dat de behandeling tijdens de RCT's onderbrak, bedraagt 16,6 tot 35,5% voor VKA's en 20,7 tot 34% voor NOAC. De Belgische gegevens van het IMA gaan in dezelfde richting, met **20 tot 30% van de patiënten die als niet-compliant worden beschouwd** in de twee categorieën. Voor de NOACs zou dit verklaard kunnen worden door het feit dat de patiënt die niet meer regelmatig op controleraadpleging moet, zich minder "bewaakt" voelt en minder zorgvuldig omgaat met deze preventieve behandeling, waarvan hij lichamelijk geen voordeel ondervindt.

^c https://www.escardio.org/static_file/Escardio/Guidelines/DOI/DOI_Summary_2016_AFIB.pdf



Helaas zijn aan die laksheid aanzienlijke risico's verbonden die voor NOACs nog groter zijn dan voor VKA's. NOACs hebben namelijk een korte halfwaardetijd en **het overslaan van één dosis kan de bescherming tegen CVA's al verminderen**. Twee van de in België verkrijgbare NOACs moeten bovendien twee keer per dag worden ingenomen, wat een risicofactor is voor een verminderde therapietrouw.

5.3. Een nieuwe vorm van onderbehandeling met NOACs

Hoewel de NOACs er waarschijnlijk mee voor gezorgd hebben dat artsen zich meer bewust geworden zijn van de noodzaak van anticoagulantia bij VKF-patiënten, heeft deze nieuwe therapeutische klasse geleid tot **een nieuwe vorm van onderbehandeling**.

Kort nadat de NOACs op de Europese en Amerikaanse markten verschenen, werd een groot aantal ernstige bloedingen gemeld aan het EMA en de FDA. Dit heeft ertoe geleid dat men de aanbevolen dosis van de NOACs verlaagd heeft. Recente gegevens uit het Verenigd Koninkrijk, Frankrijk en Duitsland tonen dat **deze verlaagde doses** in de praktijk inderdaad **vaak voorgeschreven worden**. Dat geldt dat ook voor België waar de IMA gegevens tonen **dat 43% van de patiënten de verlaagde dosis neemt**. Met uitzondering van dabigatran en edoxaban werden deze verlaagde doses echter slechts bij een klein aantal patiënten geëvalueerd in de RCT's. **Het is bijgevolg niet bewezen dat hun werkzaamheid en hun veiligheid ten opzichte van VKA's even goed is als in de RCT's**.

Dat is des te zorgwekkender omdat het **voorschrijven van NOACs niet gepaard gaat met een monitoring van de bloedstolling**. Er is geen routinematige test waarmee men, zoals met de INR voor VKA's, nauwkeurig de bloedstollingswaarden kan meten bij patiënten die NOACs gebruiken^d. De voorschrijvende arts kan dus op geen enkele manier controleren of zijn patiënt correct (te veel of te weinig) behandeld is. Een bijkomend probleem is dat uit gegevens van de RE-LY-studie (dabigatran) blijkt dat, zelfs in het strikte kader van een RCT, **tot 20% van de patiënten buiten de optimale concentraties** van 35 tot 300 ng/mL viel.

Het voorschrijven van verlaagde NOAC doses waarvan men de werkzaamheidsprofielen niet goed kent, gecombineerd met het ontbreken van routinematige monitoring, heeft als gevolg dat een substantieel deel van de patiënten onder een NOAC niet optimaal behandeld wordt.

5.4. Omkeerbaarheid van de anticoagulerende werking en antidota

In geval van bloeding, of bij een chirurgische ingreep stelt er zich een stollingsprobleem bij patiënten die met een anticoagulans behandeld worden. De korte halfwaardetijd van NOACs is daarbij een voordeel. De anticoagulerende werking van VKA's kan onderbroken door toediening van vitamine K, wat ongeveer € 10 per behandeling kost. Voor NOACs werden recent specifieke antagonisten ontwikkeld. Idarucizumab, een monoklonaal antilichaam voor dabigatran, kost € 2.687 voor een behandeling. Voor de andere NOACs werd ook een antagonist (andexanet) ontwikkeld maar deze is nog niet verkrijgbaar in België.

^d Een analyse van de BMJ uit 2014 heeft aan het licht gebracht dat monitoring van dabigatran wel degelijk mogelijk is, en zelfs het bloedingsrisico ten

opzichte van VKA's kan doen verminderen. Dit gegeven werd echter aanvankelijk door de fabrikant (Boehringer Ingelheim) verzwegen omdat het zijn belangrijkste marketingargument afzwakte.



6. ECONOMISCHE ASPECTEN

6.1. Terugbetaling van NOACs in België

NOACs worden in België terugbetaald sinds 2009. Eerst gebeurde dat alleen voor de preventie van veneuze trombose na een heup- of knieoperatie, later ook voor de preventie van veneuze trombose in het algemeen. In 2012 werd de preventie van ischemische CVA's bij patiënten met VKF toegevoegd als indicatie voor NOACs.

Bij het aanvatten van dit rapport (eind 2015) werden in België drie NOACs terugbetaald: dabigatran (Pradaxa®), rivaroxaban (Xarelto®) en apixaban (Eliquis®). Ondertussen is daar een vierde bijgekomen, namelijk edoxaban (Lixiana®), dat sinds 1 oktober 2016 wordt terugbetaald.

De voorwaarden voor de terugbetaling van NOACs zijn vrij beperkend en niet in overeenstemming met de internationale richtlijnen (zie tabel 4). Voor een diabetespatiënt van 60 jaar met hypertensie en VKF bijvoorbeeld heeft de arts geen andere keuze dan een VKA voor te schrijven.

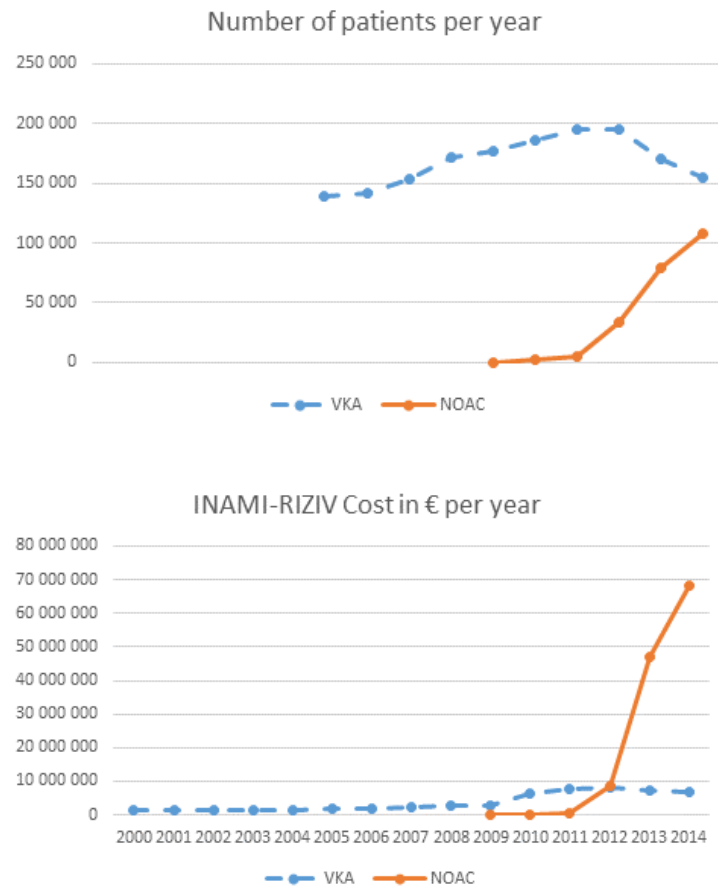
Tabel 4 – Voorwaarden voor de terugbetaling van NOACs bij voorkamerfibrillatie in België (1 mei 2016)

	<65 jaar	65-74 jaar	≥75 jaar
	Secundaire preventie	Secundaire preventie	
OF	EF<40%	EF<40%	
OF	Hartfalen NYHA ≥2	Hartfalen NYHA ≥2	Geen bijkomende voorwaarden
OF		Diabetes	
OF		Coronair vaatlijden	
OF		Hypertensi	

Bron: RIZIV (<https://www.riziv.fgov.be/webprd/appl/pssp/ssp/cns2/pages/DemandFormStandard.asp>), EF: linkerventrikel ejectiefraction. Secundaire preventie = preventie na ischemisch CVA of systemische embolie. NYHA: functionele classificatie van de New York Heart Association die patiënten met hartinsufficiëntie in 4 categorieën indeelt op basis van hun beperkingen qua fysieke activiteit.

Figuur 3 toont dat het gebruik van anticoagulantia in België fors is toegenomen sinds 2012, het jaar waarin NOACs terugbetaald werden voor VKF. De RIZIV-gegevens tonen dat het aantal patiënten dat met anticoagulantia wordt behandeld, tussen 2004 en 2015 bijna verdubbeld is, en dat het aandeel van de NOACs vanaf 2012 toegenomen is ten koste van VKA's. Tijdens dezelfde periode zijn de uitgaven van het RIZIV voor anticoagulantia verzesigvoudigd van € 1.6 tot 95.3 miljoen. We verwachten dat in de komende jaren de jaarlijkse uitgaven van het RIZIV aan NOACs de 100 miljoen euro zullen bereiken. Deze uitgaven zijn gebaseerd op de officiële prijzen zonder rekening te houden met kortingen die om commerciële redenen geheim gehouden worden. (Uit het RIZIV MORSE rapport van 2015 blijkt dat de budgettaire compensatie voor farmaca uit de ATC klasse B in het kader van een "overeenkomst artikel 81/81bis" globaal 29,1% bedroeg.) De uitgaven houden ook geen rekening met eventuele

besparingen die voortvloeien uit het gebruik van NOACs in plaats van VKA's.

**Figuur 3 – Jaarlijkse uitgaven van het RIZIV voor anticoagulantia**

Bron: Farmanet, RIZIV. De gegevens van 2015 zijn nog niet volledig beschikbaar. Door de gegevens van 11 maanden te extrapoleren, kunnen de uitgaven voor 2015 geraamd worden op € 6,1 miljoen voor VKA's en € 89,2 voor NOACs.

6.2. Economische evaluaties

Onze literatuurstudie over de economische kosten-effectiviteitsanalyses is gebaseerd op 41 studies uit 17 landen. De oudste dateren uit 2011, en 24 ervan werden in 2014 of 2015 gepubliceerd (zie wetenschappelijk rapport, deel 8.3, voor gedetailleerde informatie over de studies).

Hoewel een dagelijkse dosis NOAC 10 keer zoveel kost als een dagelijkse dosis VKA's (€ 2,85 per dag voor NOAC tegen € 0,28 per dag voor VKA's - prijzen 2016), zijn de kosten blijkens de gepubliceerde modellen voor de rest van het leven van de patiënt niet veel hoger voor NOACs dan voor VKA's als we rekening houden met de monitoring en de bijwerkingen. Omdat NOACs volgens de RCT's enigszins doeltreffender zijn dan VKA's, **concluderen de internationale economische evaluaties dat NOACs kosteneffectief zijn.**

Er werden 3 economische studies gepubliceerd waarbij de gegevens van de RCT's geëxtrapoleerd werden over de levensduur van een Belgische patiënt. De auteurs besluiten dat NOACs ten opzichte van VKA's **gemiddeld 1 à 4 extra kwaliteitsvolle levensmaanden opleveren.** Zij berekenden een ICER (incrementele kosteneffectiviteitsratio) tussen € 2.807 en € 12.564 per gewonnen kwaliteitsvol levensjaar.

Het kan evenwel niet uitgesloten worden dat deze economische modellen **al te optimistisch** zijn. De RCT's over NOACs vertonen namelijk een aantal biases waardoor ze hen in een te gunstig licht stellen (zie 3.3). Bovendien zijn deze studies gebaseerd op een gebruik van NOACs onder de zeer strikte voorwaarden van een RCT die niet overeenkomen met de therapietrouw in de dagelijkse praktijk en met het feit dat artsen vaak gebruik maken van de gereduceerde doses. Er moet ook worden gewezen op de onzekerheden over de werkzaamheid en de veiligheid van deze geneesmiddelenklasse op lange termijn. **Momenteel is het ook niet aangetoond dat over een tijdshorizon die overeenstemt met de levensverwachting van de AF-patiënten (10 jaar of langer), NOACs klinisch beter zijn dan VKA's.**



7. CONCLUSIES

7.1. 1ste vraag: Anticoagulantia bij VKF of niet?

- Voor patiënten met een **CHADS2-VASc-score = 0** (inclusief vrouwen zonder andere risicofactor) bevelen internationale richtlijnen formeel aan geen anticoagulantia voor te schrijven.
- Voor patiënten met een **CHADS2-VASc-score ≥ 2 (mannen) en ≥ 3 (vrouwen)** bevelen internationale richtlijnen formeel aan een anticoagulans voor te schrijven.
- Voor patiënten met een **CHA2DS2-VASc-score = 1 (mannen) en = 2 (vrouwen)** is het risico van ischemisch CVA dat men wil vermijden van dezelfde grootte orde als het risico van hemorragisch CVA veroorzaakt door anticoagulantia. Volgens onze analyse is een behandeling met anticoagulantia bij deze patiënten niet aangewezen. Hierover is onder experts geen consensus.

7.2. 2de vraag: VKA of NOAC?

7.2.1. Voordelen van NOACs ten opzichte van VKA's

- Wat de **preventie van ischemische CVA's** bij patiënten met VKF betreft, kan worden aangenomen dat NOACs en VKA's een **vergelijkbare werkzaamheid** hebben.
- Op het vlak van de **risico's** bieden NOACs volgens de RCT's een licht voordeel dat in tienden van een procent wordt uitgedrukt. Met NOACs is het risico van hersenbloedingen significant kleiner, al is het verschil zeer gering in absolute cijfers (-0,20 tot -0,31% per jaar), en is het risico van bloedingen in het maagdarmkanaal iets groter (+0,51 tot -0,10% per jaar).
- **Monitoring van de bloedstolling** is niet nodig voor NOACs, maar de nierfunctie en de therapietrouw moeten in het oog gehouden worden.

- Op het vlak van de **kosteneffectiviteit** blijkt uit een extrapolatie van de gegevens van de RCT's naar de Belgische bevolking dat de winst met NOACs ten opzichte van VKA's **1 tot 4 kwaliteitsvolle levensmaanden** bedraagt. Omdat de geraamde kosten over de volledige levensduur slechts weinig hoger zouden zijn voor de NOACs, worden de NOACs in economische evaluaties als kosteneffectief beschouwd ten opzichte van VKA's. Dit geldt echter alleen indien de NOACs onder dezelfde voorwaarden worden gebruikt als in de RCT's (wat in de praktijk vaak niet het geval lijkt te zijn), en dat de RCT gegevens ook voor de lange termijn gelden. Bovendien is er nog het probleem van de mogelijke bias in het voordeel van de NOACs in de RCT's.

7.2.2. Nadelen van NOACs ten opzichte VKA's

- Een groot nadeel van NOACs is dat we **hun effecten op lange termijn niet kennen**, terwijl het toch om geneesmiddelen gaat die theoretisch voor 10 jaar of langer moeten worden voorgeschreven.
- Er werd verwacht dat het niet opleggen van een monitoring van de bloedstolling bij patiënten die NOACs gebruiken, hun therapietrouw zou bevorderen. Nochtans zijn de **percentages patiënten die de behandeling stoppen** vergelijkbaar voor de twee geneesmiddelenklassen. Volgens de Belgische gegevens van het IMA onderbreekt voor de twee geneesmiddelenklassen 20 tot 30% van de patiënten de behandeling.
- Door de korte werkingsduur van de NOACs is de **nauwgezette inname ervan nog belangrijker dan voor de VKA's**. Wanneer de patiënt één dosis NOAC overslaat, wordt hij reeds blootgesteld aan een verhoogd trombo-embolisch risico, wat niet het geval is voor VKA's.
- Het ontbreken van monitoring kan in het nadeel van de NOACs spelen aangezien de arts hierdoor **niet altijd weet of de voorgeschreven dosis afdoende is** wat kan leiden tot onderbehandeling bij een aanzienlijk deel van de patiënten.



- Een groot deel van de patiënten (43% in België) krijgt een **verlaagde dosis NOAC ten opzichte van wat getest werd in de RCT's**. Zelfs in het kader van een RCT (RE-LY) heeft men bovendien aangetoond dat 20% van de patiënten buiten de optimale serumconcentraties viel. **Het is dus mogelijk dat bepaalde patiënten die NOACs gebruiken, eigenlijk niet beter beschermd worden dan het geval zou zijn met VKA's.**

7.2.3. *Besluit*

Onze analyse toont aan dat, in de optimale omstandigheden van een RCT, NOACs slechts in beperkte mate beter scoren dan VKA's. Dat NOACs geen monitoring van de bloedstolling vereisen, is een belangrijk voordeel dat ze meer aanvaardbaarder maken voor patiënten en artsen. Men zou kunnen verwachten dat dit de therapietrouw ten goede komt. Toch stellen we vast dat dit in de praktijk niet het geval is. De afwezigheid van monitoring leidde bovendien tot een onverwacht ongewenst effect: de artsen, op hun hoede voor het risico van een bloeding, schrijven lagere doses NOAC voor dan die welke in RCTs getest werden, en ze kunnen niet controleren of hun patiënten voldoende beschermd zijn tegen het risico van CVA's.

Hierdoor is er van het beperkte voordeel dat de NOACs hebben in RCT's, mogelijk geen sprake meer in de dagelijkse praktijk. Het is dan ook moeilijk om de extra kosten die ze voor onze ziekteverzekering meebrengen te verantwoorden. Een heronderhandeling van de prijs van de NOACs in het kader van artikel 81/81bis dringt zich derhalve op.

NOACs zijn een goede keuze voor patiënten bij wie het moeilijk is een stabiele INR te bekomen met VKA's of bij personen voor wie regelmatige bloedafnames een probleem zijn, maar alleen op voorwaarde dat ze een correcte dosis krijgen en ze nauwlettend elke dag of twee keer per dag de voorgeschreven dosis innemen.



■ AANBEVELINGEN^e

Aan de voorschrijvende artsen:

- Het voorschrijven van anticoagulantia bij patiënten met een niet-valvulaire VKF en een CHA2DS2-VASc=1 (♂) of 2 (♀) dient zeer terughoudend gebeuren omdat waarschijnlijk niet al deze mensen een netto klinisch voordeel hebben bij deze behandeling.
- Bij patiënten onder een Novel Oral Anticoagulant (NOAC) is evenzeer als bij hen onder een vitamine-K antagonist (VKA) strikte opvolging noodzakelijk, in het bijzonder wat betreft hun nierfunctie en hun therapietrouw.

Aan richtlijnontwikkelaars:

- In praktijkrichtlijnen dient men het absoluut risico op beroerte in relatie tot de CHA2DS2-VASc score duidelijk te vermelden. Daarbij moet melding gemaakt worden van de onzekerheden hierover, en de vermoedelijke overschatting van dit risico bij mensen met een lage CHA2DS2-VASc score.
- In de *Guideline Development Groups* dienen methodologische experts te worden betrokken en dient de inbreng van de industrie te worden beperkt.

Aan de overheid:

- Er zijn geen gedocumenteerde argumenten die de officiële prijs waaraan de NOACs worden gecommmercialiseerd rechtvaardigen. Het budget dat het RIZIV besteedt voor deze klasse geneesmiddelen is niet gekend, maar het lijkt aanzienlijk hoger te liggen dan dat voor de VKA's. In nieuwe prijsonderhandelingen tussen RIZIV en industrie dient rekening gehouden te worden met het feit dat het onduidelijk is of patiënten in de dagelijkse praktijk beter af zijn met een NOAC dan met een VKA.

Research agenda:

- Het verdient aanbeveling studies uit te voeren naar de mogelijke invloed van de apotheker en van hulpmiddelen in het Elektronisch Medisch Dossier zoals pop-ups op het verbeteren van de therapietrouw van de patiënt onder anticoagulantia.

^e Alleen het KCE is verantwoordelijk voor de aanbevelingen.



■ REFERENTIES

1. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, Eikelboom J, Oldgren J, Parekh A, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2009;361(12):1139-51.
2. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, Pan G, Singer DE, Hacke W, et al. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2011;365(10):883-91.
3. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ, Lopes RD, Hylek EM, Hanna M, et al. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2011;365(11):981-92.
4. Giugliano RP, Ruff CT, Braunwald E, Murphy SA, Wiviott SD, Halperin JL, et al. Edoxaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2013;369(22):2093-104



COLOFON

Titel:	Antistolling en voorkamerfibrillatie – Synthese
Auteurs:	Hans Van Brabandt (KCE), Lorena San Miguel (KCE), Nicolas Fairon (KCE), Bert Vaes (KUL), Séverine Henrard (KUL), Anelia Boshnakova (EIU), Rob Cook (EIU), Rob Davies (EIU), Aditi Karnad (EIU), Alan Lovell (EIU), Cécile Dubois (KCE)
Project coordinator:	Sabine Stordeur (KCE)
Redactie synthese:	Karin Rondia (KCE); Gudrun Briat (KCE)
Reviewers:	Germaine Hanquet (KCE), Raf Mertens (KCE), Nancy Thiry (KCE)
Externe experts:	Alain Dupont (VUB), Marnix Goethals (Mariaziekenhuis Noord-Limburg), Philippe Hainaut (Cliniques universitaires Saint-Luc), Mark Lamotte (IMS Health), Stephane Steurbaut (VUB), Marc Van de Castele (RIZIV – INAMI)
Externe validatoren:	Lieven Annemans (UGent), Johan De Sutter (AZMMSJ), Olivier Gurné (Cliniques universitaires Saint-Luc)
Acknowledgements:	We bedanken the Southampton Health Technology Assessments Centre (SHTAC) voor hun advies en opmerkingen op het hoofdstuk 'kosten-effectiviteit'. We bedanken Dominique Roberfroid (KCE) voor het berekenen van het gepoolde stroke risico per CHA2DS2-VASc stratum. We bedanken Carine Pochet (IMA) voor de analyses van de Belgische gegevens (IMA databank).
Andere gemelde belangen:	<p>Honoraria of een andere compensatie voor het schrijven van een publicatie of het deelnemen aan de ontwikkeling ervan: Rob Cook (Het KCE betaald Bazian voor het aanvragen van hoofdstuk 8 van dit rapport)</p> <p>Deelname aan een experiment of wetenschappelijke studie in de hoedanigheid van opdrachtgever, hoofdonderzoeker ('principal investigator') of onderzoeker: Philippe Hainaut (Principal Investigator voor de meeste NOACs trials in VTE), Olivier Gurné (RELY en ARISTOTLE studies), Lieven Annemans (evaluatie gezondheidseconomie)</p> <p>Een beurs, honoraria of fondsen voor een personeelslid of een andere vorm van compensatie voor het uitvoeren van onderzoek: Rob Cook (Bazian wordt betaald om verscheidene wetenschappelijke projecten af te leveren), Olivier Gurné (jaarlijks fonds van Bayer voor cardiologisch onderzoek aan Cliniques universitaires Saint-Luc)</p> <p>Consultancy of tewerkstelling voor een bedrijf, vereniging of organisatie die financieel kan winnen of verliezen door de resultaten van dit rapport: Olivier Gurné (consultancy voor Boehringer en Pfizer), Lieven Annemans (evaluatie gezondheidseconomie)</p> <p>Betalingen om te spreken, opleidingsvergoedingen, reisondersteuning of betaling voor deelname aan een symposium: Marnix Goethals (deelname aan het BeHRA congres – gesponsorde inschrijving), Olivier Gurné (deelname aan wetenschappelijke vergaderingen met Boehringer en Pfizer), Lieven Annemans (evaluatie gezondheidseconomie)</p>



Voorzitterschap of verantwoordelijke functie in een instelling, vereniging, afdeling of andere entiteit waarop de resultaten van dit rapport een impact kunnen hebben: Rob Cook (Bazian leidt een waaier aan wetenschappelijke onderzoeksprojecten)

Andere mogelijke belangen die kunnen leiden tot een potentieel of reëel belangenconflict: Philippe Hainaut (Adviesraad NOACs farmaceutische bedrijven)

Layout:

Ine Verhulst

Disclaimer:

- **De externe experts werden geraadpleegd over een (preliminaire) versie van het wetenschappelijke rapport. Hun opmerkingen werden tijdens vergaderingen besproken. Zij zijn geen coauteur van het wetenschappelijke rapport en gingen niet noodzakelijk akkoord met de inhoud ervan.**
- **Vervolgens werd een (finale) versie aan de validatoren voorgelegd. De validatie van het rapport volgt uit een consensus of een meerderheidsstem tussen de validatoren. Zij zijn geen coauteur van het wetenschappelijke rapport en gingen niet noodzakelijk alle drie akkoord met de inhoud ervan.**
- **Tot slot werd dit rapport unaniem goedgekeurd door de Raad van Bestuur (zie <http://kce.fgov.be/nl/content/de-raad-van-bestuur>).**
- **Alleen het KCE is verantwoordelijk voor de eventuele resterende vergissingen of onvolledigheden alsook voor de aanbevelingen aan de overheid.**

Publicatiedatum:

9 januari 2017

Domein:

Health Technology Assessment (HTA)

MeSH:

atrial fibrillation; anticoagulants; secondary prevention; Belgium; cost-benefit analysis; Practice Patterns, Physicians'; Practice Guidelines as Topic

NLM classificatie:

QV 193

Taal:

Nederlands

Formaat:

Adobe® PDF™ (A4)

Wettelijk depot:

D/2016/10.273/97

ISSN:

2466-6432

Copyright:

De KCE-rapporten worden gepubliceerd onder de Licentie Creative Commons « by/nc/nd » <http://kce.fgov.be/nl/content/de-copyrights-van-de-kce-publicaties>.





Hoe refereren naar dit document?

Van Brabandt H, San Miguel L, Fairon N, Vaes B, Henrard S, Boshnakova A, Cook R, Davies R, Karnad A, Lovell A, Dubois C. Antistolling en voorkamerfibrillatie – Synthese. Health Technology Assessment (HTA). Brussel: Federaal Kenniscentrum voor de Gezondheidszorg (KCE). 2016. KCE Reports 279As. D/2016/10.273/97.

Dit document is beschikbaar op de website van het Federaal Kenniscentrum voor de Gezondheidszorg.

