

COMMENTAAR

Introductie van nieuwe antistollingsmiddelen

EEN ADVIES VAN DE GEZONDHEIDSRaad

Peter M. Engelfriet en Ernest Briët

Gerelateerd artikel: Ned Tijdschr Geneeskd. 2012;156:A5123

Ongeveer 400.000 mensen in Nederland worden behandeld met vitamine K-antagonisten (VKA's). Het belangrijkste bezwaar van deze middelen is dat de dosering heel nauw luistert en steeds aanpassing behoeft op geleide van de uitslag van een stollingstest, de INR. De gevolgen van inadequate dosering zijn ernstig: trombose en embolie bij te lage dosering, en bloedingen bij te hoge dosering. De frequente controle van de INR is belastend voor de patiënt en vereist een organisatie die de benodigde intensieve begeleiding verzorgt. In Nederland is daartoe een stelsel van trombosediensten opgezet.

VKA's worden al een halve eeuw gebruikt voor het behandelen en voorkomen van trombose en embolie. De grootste groep van VKA-gebruikers bestaat uit mensen met boezemfibrilleren, die het middel krijgen ter preventie van beroerte. Een kleinere groep bestaat uit patiënten die behandeld worden voor een diepveneuze trombose of longembolie, of die daarop een verhoogd risico hebben. De werkzaamheid van VKA's is bewezen, maar ze hebben zoals gezegd belangrijke nadelen; daarom is er sinds lang intensief gezocht naar een alternatief voor deze middelen.

NIEUWE ANTISTOLLINGSMIDDELEN: FREQUENTE CONTROLE OVERBODIG

Nu de klinische studies afgerond zijn, staat een nieuwe generatie antistollingsmiddelen, de directe trombine-remmer dabigatran en de directe factor Xa-remmers rivaroxaban, apixaban en edoxaban, op de drempel van introductie in de klinische praktijk als alternatief voor de VKA's. Het grote voordeel van deze nieuwe orale anticoagulantia (afgekort als NOAC's) is dat ze in vaste dosering ingenomen worden, waardoor de frequente controles overbodig worden.

Recentelijk werd rivaroxaban geregistreerd voor de preventie van beroerte bij patiënten met nonvalvulair boezemfibrilleren, de behandeling van diepveneuze trombose en de preventie van recidief-diepveneuze-trombose en recidief-longembolie. Dabigatran is eveneens geregistreerd voor de preventie van beroerte bij patiënten met nonvalvulair boezemfibrilleren, en binnenkort wellicht ook voor de behandeling en preventie van diepveneuze trombose; voor apixaban en edoxaban zit een vergelijkbare registratie eraan te komen. De belangrijkste vraag die de komst van de NOAC's oproept, is of ze de VKA's grotendeels zullen gaan vervangen. En, urgent: moeten ze vergoed worden? Om die vragen te beantwoorden geeft de Gezondheidsraad in zijn recente advies 'Nieuwe antistollingsmiddelen: een gedoseerde introductie' een afgewogen oordeel over de voor- en nadelen, gebaseerd op de actuele stand van kennis.¹

VOOR WELKE BEROEPSGROEPEN IS HET ADVIES RELEVANT?

Alle voorschrijvers van antistollingsgeneesmiddelen voor de betreffende indicaties krijgen te maken met een afweziging van de relatieve voor- en nadelen van de NOAC's ten opzichte van de VKA's. In het bijzonder is het advies van belang voor internisten, huisartsen, cardiologen, en neurologen. Verder moet iedere behandelaar die invasieve procedures uitvoert, op de hoogte zijn van de komst van nieuwe antistollingsmiddelen waarvan het gebruik niet meer door de trombosediensten wordt gecontroleerd.

VOOR- EN NADELEN VAN DE NOAC'S

In de klinische fase III-onderzoeken bleken de NOAC's minstens even werkzaam en veilig te zijn als de VKA's: ze voorkwamen minstens evenveel beroertes en tromboses of zelfs meer, er traden niet meer grote bloedingen op, en het aantal hersenbloedingen was lager. De gunstige uitkomsten van klinische studies zijn echter niet één op één te vertalen naar de Nederlandse praktijk. Zo verschilt de populatie die in de praktijk behandeld wordt van de deelnemers aan de klinische studies, waarin mensen met een hoger risico op complicaties waren uitgesloten van deelname. Bovendien heeft Nederland een landelijk dekkend systeem van goed werkende trombosediensten, waardoor het aantal complicaties van de huidige antistollingsmiddelen in ons land waarschijnlijk lager is dan in de fase III-studies en het relatieve voordeel van de NOAC's navolgend geringer.

Gezondheidsraad, Den Haag.
Dr. P.M. Engelfriet, arts-onderzoeker;
prof.dr. E. Briët, internist.
Contactpersoon: dr. P.M. Engelfriet
(pm.engelfriet@gr.nl).

Verder hebben de nieuwe medicijnen ook nadelen. Zo is er nog geen antidotum waarmee in noodgevallen als ongelukken of spoedoperaties de antistolling kan worden tegengegaan. Ook de therapietrouw vergt aandacht. De controles bij de trombosedienst zijn immers een goede stok achter de deur voor mensen om hun medicijnen trouw te slikken; die verdwijnt bij gebruik van de NOAC's. Voorts zijn de nieuwe medicijnen veel duurder dan de huidige middelen, ook wanneer het wegvallen van de INR-controles wordt meegerekend. Een beperkte kosten-effectiviteitsanalyse gericht op de preventie van beroerte en systemische embolie bij boezemfibrilleren kwam uit op meerkosten van ongeveer € 12.000 per 'quality-adjusted life year' (QALY), wat valt binnen aanvaardbare grenzen voor kosteneffectiviteit.

Al met al bieden de NOAC's na meer dan 50 jaar VKA's de mogelijkheid om de antistollingsbehandeling aanzienlijk te vereenvoudigen voor patiënt en zorgverleners, waarbij frequente controle niet meer nodig is. Daardoor wordt deze behandeling net zo 'gewoon' als behandeling met andere geneesmiddelen. NOAC's vormen een veelbelovende optie voor antistolling en behoren daarom deel uit te maken van het behandelarsenaal van de arts – voor de geregistreerde indicaties – en ter beschikking te staan van de patiënt.

AANBEVELINGEN VOOR DE INTRODUCTIE

Gezien de onzekerheden die er nog bestaan, is het echter sterk aan te raden de introductie van de NOAC's te koppelen aan aanvullend observationeel onderzoek. Dat onderzoek moet antwoord geven op de vraag hoe veilig en werkzaam deze middelen zijn in minder geselecteerde patiëntengroepen dan in de gerandomiseerde klinische onderzoeken, en op de vraag wat de precieze meerwaarde van de middelen in de Nederlandse situatie is. De onder-

zoeksopzet zou erop gericht moeten zijn deze 2 vragen efficiënt en binnen zo kort mogelijke tijd te helpen beantwoorden. Vanuit methodologisch oogpunt zou een 'stepped wedge'-ontwerp een geschikte optie zijn. Een financiële bijdrage van de fabrikanten ligt voor de hand. Echter, de wetenschappelijke leiding en de nadere uitwerking moeten zo geregeld worden dat onafhankelijkheid en optimale toegankelijkheid tot de data voor onderzoekers gewaarborgd zijn.

Verder is het essentieel dat de introductie van de NOAC's gepaard gaat met een aantal voorwaarden die goed geneesmiddelengebruik waarborgen. Hier ligt de belangrijkste taak bij de betreffende beroepsgroepen. Zij moeten de richtlijnen voor trombosebehandeling aanpassen, vooral ook omdat de verantwoordelijkheid voor en regie over de antistollingsbehandeling die nu bij de trombosediensten – en natuurlijk bij de patiënten zelf – ligt, meer bij de voorschrijvers komt te liggen. Er zijn duidelijke afspraken nodig over wie waarvoor verantwoordelijk is. En de begeleiding van patiënten verdient aandacht: van belang is dat zij gestimuleerd worden de medicijnen op de juiste wijze te blijven gebruiken

Belangenconflict: geen gemeld. Financiële ondersteuning: geen gemeld.

De belangenverklaringen van de leden en adviseurs van de Gezondheidsraad-commissie die het advies heeft opgesteld zijn in te zien op de website van de Gezondheidsraad (www.gr.nl).

Aanvaard op 13 juni 2012

Citeer als: Ned Tijdschr Geneeskd. 2012;156:A5203

[➤ Meer op \[www.ntvg.nl/opinie\]\(http://www.ntvg.nl/opinie\)](http://www.ntvg.nl/opinie)

LITERATUUR

- 1 Gezondheidsraad. Nieuwe antistollingsmiddelen: een gedoseerde introductie. Publicatienr. 2012/07. Den Haag: Gezondheidsraad, 2012.