INAMI-RIZIV

Consensusvergadering - 30 november 2017

Het rationeel gebruik van de orale anticoagulantia (directe (DOAC) of vitamine K-antagonisten (VKA)) in voorkamerfibrillatie (trombo-embolische preventie) en veneuze trombo-embolie (behandeling en secundaire preventie)

Réunion de consensus - 30 novembre 2017

L'usage rationnel des anticoagulants oraux (directs (AOD) ou antagonistes de la vitamine K (AVK)) en cas de fibrillation auriculaire (prévention thromboembolique) et en cas de thromboembolie veineuse (traitement et prévention secondaire)

.be

Inhoudsopgave

Voorwoord 2

Samenstelling organisatiecomité, bibliografiegroep en jury 7

Methodologie 11

Wetenschappelijk programma 31

Teksten van de deskundigen 39

Sommaire

Préface 4

Composition du comité d'organisation, groupe bibliographique et jury 7

Méthodologie 11

Programme scientifique 31

Textes des experts 39

Voorwoord

Een van de opdrachten van het Comité voor de Evaluatie van de Medische Praktijk inzake Geneesmiddelen (CEG) is het organiseren van een consensusvergadering, tweemaal per jaar. Die vergaderingen zijn bedoeld om de medische praktijkvoering inzake medicamenteuze behandelingen in een bepaald domein te evalueren ten aanzien van andere mogelijke behandelingen en om een synthese te maken van de huidige bewijzen en van de adviezen van deskundigen in dat precieze domein. Deze consensusvergadering is de 38e in de rij en heeft betrekking op het rationeel gebruik van de orale anticoagulantia (directe (DOAC) of vitamine K-antagonisten (VKA)) in voorkamerfibrillatie (trombo-embolische preventie) en veneuze trombo-embolie (behandeling en secundaire preventie).

Vorige consensusvergaderingen handelden over de anticoagulantia versus therapeutische alternatieven: de vergadering van 5 november 2002 betrof “Het doelmatig gebruik van niet-gefractioneerde heparines, heparines met laag moleculair gewicht en orale anticoagulantia bij de preventie en behandeling van veneuze trombo-embolische aandoeningen”, die van 10 mei 2012 “De doelmatige medicamenteuze aanpak bij preventie en bij behandeling van cerebrovasculaire pathologieën in de eerstelijnsgezondheidszorg” waarin onder andere de preventieve aspecten van het CVA in geval van voorkamerfibrillatie (VKF) (zowel in het kader van primaire als secundaire preventie) werden besproken en ten slotte was er de vergadering van 21 november 2013 met als onderwerp “Preventie en behandeling van de veneuze trombo-embolieën”.

Aangezien er momenteel een nieuwe farmaceutische klasse binnen de anticoagulantia beschikbaar is gekomen, die overigens steeds meer wordt gebruikt - namelijk de directe orale anticoagulantia (DOAC’s alias NOAC’s voor Nieuwe Orale Anticoagulantia), hetzij trombine-inhibitoren (dabigatran), hetzij specifieke factor Xa-inhibitoren (apixaban, edoxaban en rivaroxaban) - heeft het CEG het opportuun geacht om de gegevens van de voorgaande consensusgegevens bij te werken.

Tijdens deze consensusvergadering zullen wij ons beperken tot de twee hoofdindicaties van de DOAC’s, namelijk trombo-embolische preventie in geval van (niet-valvulaire) voorkamerfibrillatie en de behandeling en secundaire preventie in geval van veneuze trombo-embolie. Op basis van literatuuronderzoek (met inbegrip van de huidige Richtlijnen) en van de commentaren van deskundige zorgverleners zullen we de plaats bespreken van die recentelijk beschikbaar gestelde behandelingen ten aanzien van de anticoagulantia vitamine K-antagonisten (VKA’s). We zullen de verschillende aspecten bespreken die de keuze bepalen tussen de twee geneesmiddelenklassen en indien mogelijk, binnen de klasse de keuze tussen de verschillende DOAC’s: werkzaamheid, veiligheid, toezicht, therapietrouw, doelmatigheid (in geval van VKF). Het rationeler gebruik van die geneesmiddelen zal worden geëvalueerd met bijzondere aandacht voor specifieke situaties (of doelgroepen): ouderen (bejaarden), in geval van nierinsufficiëntie, in geval van kanker, in geval van aanwezigheid van een coronaire endoprothese, bij gelijktijdig gebruik met een bloedplaatjesaggregatieremmer. De aanbevolen duur van de behandeling zal worden besproken, alsook of het al dan niet noodzakelijk is om voor deze geneesmiddelen een tijdelijke stopzetting te voorzien, met of zonder substitutie, in bepaalde klinische omstandigheden (bijvoorbeeld in geval van heelkundige ingrepen).
Het potentieel belang van de overschakeling van het ene type orale anticoagulans naar het andere zal eveneens aan bod komen tijdens de consensusvergadering.

Tijdens de vergadering zal de cruciale kwestie van de therapietrouw in geval van een behandeling met anticoagulantia en de evaluatie hiervan besproken worden: INR (en TTR) voor de VKA’s, hoe staat het met de DOAC’s? Hoe kan die therapietrouw geoptimaliseerd worden?
Kunnen er op basis van alle voormelde elementen aanbevelingen voor de clinicus worden geformuleerd opdat deze een rationele voorkeurskeuze kan maken tussen de verschillende geneesmiddelen, hierbij rekening houdende met specifieke patiëntenkenmerken?

Net als de vorige consensusvergaderingen die het RIZIV en het CEG hebben georganiseerd, spitst ook deze consensusvergadering zich voornamelijk toe op de eerstelijnsgezondheidszorg, maar ook, gelet op het onderwerp, op cardiologen, internisten en geriaters en dit alles om de samenwerking tussen alle voorschrijvers van de orale anticoagulantia voor de vermelde indicaties te verbeteren. De diagnostische evaluaties of de follow-up van de behandelingen die uitsluitend in het ziekenhuis moeten worden uitgevoerd, zullen niet worden besproken.

De sprekers zullen tijdens hun uiteenzettingen dus sommige aspecten niet bespreken. Die beperking is niet hun beslissing, maar die van het organisatiecomité en houdt verband met de haalbaarheid voor de literatuurstudie en het programma van deze consensusvergadering. Ten slotte benadrukken we dat de literatuurstudie minstens twee maanden voor de consensusvergadering wordt afgesloten zodat de recentste publicaties niet in het literatuuroverzicht voorkomen, maar indien nodig worden ze voorgesteld en becommentarieerd door de deskundige sprekers (of aangekondigd als ze op de dag van de vergadering niet zijn gepubliceerd).

Methodologie

De consensusvergaderingen van het CEG worden volgens een welbepaalde methode georganiseerd. Een consensusconferentie is een methode om medische en professionele richtlijnen uit te werken met het oog op de vaststelling van een consensueel standpunt in een controverse over een medische procedure; daarbij is het einddoel de verbetering van de kwaliteit van de geneeskundige verzorging. Een multidisciplinaire jury stelt consensusbesluiten op die een antwoord geven op bepaalde vragen. Daartoe baseert de jury zich enerzijds op een uitgebreid literatuuroverzicht dat werd opgesteld door een onafhankelijke bibliografiegroep en anderzijds op uiteenzettingen door deskundigen die de literatuur toelichten en vervolledigen. De deskundigen moeten de waaier aan en de diversiteit van de bekende opinies over het onderwerp weergeven.

Ten slotte vindt er een debat plaats waarin elke deelnemer (zowel van de jury als van het publiek) de gelegenheid krijgt om zijn standpunt toe te lichten. Vervolgens trekt de jury zich terug om in alle onafhankelijkheid een antwoord op de gestelde vragen te formuleren. Binnen een redelijke termijn legt de jury haar antwoorden vast in een verslag waarvan de besluiten “ten aanzien van de klinische implicaties praktisch en direct” moeten zijn.

Die specifieke methode werd gekozen om zoveel mogelijk bewijzen aan te voeren in de consensusbesluiten die de jury heeft opgesteld, rekening houdende met het advies van de deskundige clinici in het besproken domein. De multidisciplinaire samenstelling en de onafhankelijkheid van de jury bieden bovendien een garantie op relevante besluiten voor de klinische praktijkvoering in het kader van de gekozen aanpak. Die werkwijze kan leiden tot een verschil tussen de besluiten die uit die consensusconferenties voortvloeien en de richtlijnen of aanbevelingen die bij een andere methodologische aanpak worden geformuleerd.

Dankbetuigingen

Het organisatiecomité van deze consensusvergadering heeft met de efficiënte samenwerking van alle leden, deze vergadering zo goed mogelijk voorbereid, zodat een antwoord kan worden geboden op de vragen betreffende de dagelijkse praktijkvoering. De precieze vragen die aan de jury worden gesteld, liggen eveneens in die lijn.

Bedankt aan iedereen voor zijn inspanningen om deze consensusvergadering tot een geslaagd einde te brengen.

Prof. Dr. Guy Hans
Voorzitter van het organisatiecomité van deze consensusvergadering

Préface

Une des missions du Comité d'évaluation de la pratique médicale en matière de médicaments (CEM) est d'organiser deux fois par an une réunion de consensus. Ces réunions ont pour but d'évaluer la pratique médicale en matière de traitements médicamenteux dans un domaine particulier, par rapport aux autres prises en charge possibles, et d'apporter une synthèse des preuves actuelles et des avis des experts dans ce domaine précis. Cette réunion de consensus est la 38e dans la série et concerne l'usage rationnel des anticoagulants oraux (directs (AOD) ou antagonistes de la vitamine K (AVK)) en cas de fibrillation auriculaire (prévention thromboembolique) et en cas de thromboembolie veineuse (traitement et prévention secondaire).

De précédentes réunions de consensus ont concerné les anticoagulants versus alternatives thérapeutiques : la réunion du 5 novembre 2002 concernait « L'usage adéquat de l'héparine non fractionnée, des héparines de bas poids moléculaire et des anticoagulants oraux dans la prévention et le traitement de la maladie thrombo-embolique veineuse », celle du 10 mai 2012 « La prise en charge médicamenteuse efficiente en prévention et en traitement des pathologies cérébrovasculaires en première ligne de soins », en reprenant, entre autres les aspects préventifs de l'AVC en cas de Fibrillation Auriculaire (FA) (en prévention primaire comme secondaire) et, enfin, celle du 21 novembre 2013 une mise à jour de « La prévention et le traitement des thromboembolies veineuses ».

Une nouvelle classe de médicaments anticoagulants étant actuellement disponible et de plus en plus utilisée, les anticoagulants oraux directs (AOD alias NACO pour Nouvel Anticoagulant Oral), soit inhibiteur de la thrombine (dabigatran), soit inhibiteurs spécifiques du facteur Xa (apixaban, édoxaban et rivaroxaban), le CEM a jugé important de mettre les données de consensus plus anciennes à jour.

Cette réunion de consensus se limitera aux deux indications principales des AOD, la prévention thromboembolique en cas de fibrillation auriculaire (non valvulaire) et le traitement et la prévention secondaire en cas de thromboembolie veineuse. Sur base de la recherche dans la littérature (incluant les Guides de Pratique actuels) et des commentaires d'experts praticiens, nous discuterons de la place de ces traitements plus récemment introduits par rapport aux anticoagulants antagonistes de la vitamine K (AVK) ? Nous aborderons les différents aspects du choix entre ces deux classes de médicaments et, si possible, entre les différents ADO : efficacité, sécurité, surveillance, observance, efficience (pour la FA). L'utilisation la plus rationnelle de ces médicaments sera évaluée, avec attention particulière pour des situations (ou populations) plus précises : personnes (fort) âgées, en cas d'insuffisance rénale, en cas de cancer, en cas d'endoprothèse coronaire, en cas d'utilisation en association avec un antiagrégant plaquettaire. La durée recommandée pour le traitement sera discutée ainsi que la nécessité ou non d'un arrêt temporaire de ces médicaments, avec ou sans substitution, dans certaines circonstances cliniques (interventions chirurgicales par exemple).
L'intérêt potentiel du passage d'un type d'anticoagulant oral à un autre sera également abordé.

La réunion se penchera sur la question essentielle de l'observance thérapeutique en cas de traitement anticoagulant et de son évaluation : INR (et TTR) pour les AVK, quid pour les AOD ? Comment améliorer cette observance ?
En fonction de tous les éléments précédemment cités, peut-on faire des recommandations pour le clinicien pour un choix préférentiel rationnel entre les différents médicaments en fonction des caractéristiques du patient ?

Comme les précédentes réunions de consensus organisées par l'INAMI et la CEM, celle-ci cible surtout la première ligne de soins, mais aussi, au vu du sujet, les cardiologues, internistes et gériatres, afin d'améliorer la collaboration entre tous les prescripteurs des anticoagulants oraux dans les indications abordées, en collaboration également avec les autres soignants. Les évaluations diagnostiques ou le suivi des traitements qui doivent être effectués uniquement dans un cadre hospitalier ne sont pas abordés.

Certains aspects ne seront donc pas abordés par les orateurs lors de leurs exposés. Cette limite n'est pas leur décision mais celle du Comité d'organisation et elle est liée à des questions de faisabilité pour l'étude de la littérature et la programmation de ce consensus. Enfin, soulignons que l'étude de la littérature est clôturée au moins deux mois avant la réunion de consensus, si bien que des publications plus récentes ne figurent pas dans la synthèse de la littérature, mais seront, si nécessaire, présentées et commentées par les experts orateurs (ou annoncées si non publiées au jour de la réunion).

Méthodologie

Les réunions de consensus de la CEM sont organisées selon une méthodologie bien précise. Une conférence de consensus est une méthode visant à élaborer des directives médicales et professionnelles qui ont pour but de définir une position consensuelle dans une controverse relative à une procédure médicale, l'objectif final étant d'améliorer la qualité des soins de santé. Un jury multidisciplinaire rédige des conclusions de consensus en réponse à certaines questions. A cet effet, le jury se base d'une part sur une large revue de la littérature effectuée par un groupe bibliographique indépendant et d'autre part, sur des exposés faits par des experts qui éclairent et complètent la littérature. Les experts doivent refléter l'éventail et la diversité des opinions connues sur le sujet.

Finalement, un débat a lieu, durant lequel chaque participant (du jury comme du public) a l'occasion d'exposer son point de vue. Ensuite, le jury se retire afin de formuler, en toute indépendance, une réponse aux questions posées. Dans un délai raisonnable, le jury consigne ses réponses dans un rapport dont les conclusions doivent être « pratiques, directes à l'égard des implications cliniques ».

Cette méthodologie spécifique a été choisie afin de retrouver un maximum de preuves dans les conclusions de consensus rédigées par le jury, tout en prenant en compte l'avis des experts cliniciens dans le domaine débattu. La composition multidisciplinaire et l'indépendance du jury garantissent par ailleurs des conclusions pertinentes pour la pratique clinique dans le cadre de la démarche choisie. Cette méthode de travail peut entraîner une divergence entre les conclusions qui découlent de ces conférences de consensus et des directives ou recommandations formulées à l'issue d'une autre démarche méthodologique.

Remerciements

Le comité d'organisation du présent consensus a, avec la collaboration efficace de tous ses membres, préparé au mieux cette réunion pour qu'elle puisse répondre aux questions de la pratique quotidienne. Les questions précises posées au jury vont également dans ce sens.

Que chacun soit remercié pour l'investissement placé dans la réussite de ce consensus.

Prof. Dr Guy Hans
Président du Comité d'organisation de cette réunion de consensus.

Samenstelling organisatiecomité, bibliografiegroep en jury

Composition du comité d'organisation, groupe bibliographique et jury

Samenstelling organisatiecomité, bibliografiegroep en jury

Organisatiecomité

Voorzitter: Guy Hans
Secretaris: Herman Beyers (RIZIV)
Deskundige: Christiaan Vrints
Vertegenwoordigers bibliografiegroep: Bérengère Couneson, Griet Goesaert, Thierry Christiaens
Voorzitter van de jury: Ivan Leunckens
Leden CEG: Peter Dieleman, Kris Van haecht
Deskundige RIZIV : Pierre Chevalier

Bibliografiegroep

vzw Farmaka asbl + Leescomité (Thierry Christiaens (BCFI- Heymans Instituut Gent), André Crismer (ULg), Jonathan Douxfils (FNDP Namur), Bert Vaes (KUL))

Jury

Vertegenwoordigers van de artsen

- Stephanie Bauduin (huisarts)
- Wim Janssens (specialist)
- Sarah Lessire (specialist)
- Ivan Leunckens (huisarts) Voorzitter
- Bram Spinnewijn (huisarts)
- Marc Vincent (specialist) Vicevoorzitter

Vertegenwoordigers van de verzekeringsinstellingen

- Steven Brabant
- Caroline Lebbe

Vertegenwoordigers van de apothekers

- Nathalie Duquet
- Lorenz Van der Linden

Vertegenwoordigers van de paramedici

- Irina Dumitrescu
- Ayhan Findik

Vertegenwoordiger van het publiek

- Willy Devriesere

Composition du comité d'organisation, groupe bibliographique et jury

Comité d'organisation

Président : Guy Hans
Secrétaire : Herman Beyers (INAMI)
Expert : Christiaan Vrints
Représentants du groupe bibliographique : Bérengère Couneson, Griet Goesaert, Thierry Christiaens
Président du jury : Ivan Leunckens
Membres du CEM : Peter Dieleman, Kris Van haecht
Expert INAMI : Pierre Chevalier

Groupe bibliographique

vzw Farmaka asbl + Comité de lecture (Thierry Christiaens (BCFI- Heymans Instituut Gent), André Crismer (ULg), Jonathan Douxfils (FNDP Namur), Bert Vaes (KUL))

Jury

Représentants des médecins

- Stephanie Bauduin (médecin généraliste)
- Wim Janssens (spécialiste)
- Sarah Lessire (spécialiste)
- Ivan Leunckens (médecin généraliste) Président
- Bram Spinnewijn (médecin généraliste)
- Marc Vincent (spécialiste) Vice-président

Représentants des organismes assureurs

- Steven Brabant
- Caroline Lebbe

Représentants des pharmaciens

- Nathalie Duquet
- Lorenz Van der Linden

Représentants des paramédicaux

- Irina Dumitrescu
- Ayhan Findik

Représentant du public

- Willy Devriesere

Methodologie

Méthodologie

Methodologie

Het koninklijk besluit van 6 december 1994 houdende oprichting van een **Comité voor de evaluatie van de medische praktijk inzake geneesmiddelen (Evaluatiecomité)** bepaalt in artikel 3 dat het comité regelmatig, minstens twee maal per jaar, consensusvergaderingen moet organiseren. Die consensusvergaderingen zijn bedoeld om de medische praktijk inzake geneesmiddelen in een bepaalde sector te evalueren en om aanbevelingen te formuleren ten behoeve van alle voorschrijvende artsen.

Op 27 april 2000 heeft het Evaluatiecomité beslist om de consensusvergaderingen te organiseren volgens de hierna beschreven methodologie. Die methodologie is in grote mate gebaseerd op de tekst “Symposium - A methodology for consensus conferences (A. Durocher, F. Carpentier, P. Dosquet)”.

I. Inleiding

Een consensusvergadering is een methode voor het ontwikkelen van geneeskundige en professionele richtlijnen die een op een consensus berustend standpunt willen innemen in een controverse betreffende een geneeskundige procedure, met als einddoel de verbetering van de kwaliteit van de geneeskundige verzorging.

In de consensusvergaderingmethode stelt een jury zijn richtlijnen op volgens een openbare voorstelling van de rapporten van deskundigen, die de beschikbare kennis samenvat (zie afbeelding). De publieke zitting is zowel een wetenschappelijke conferentie (de wetenschappelijk aangetoonde bewijzen worden voor elk antwoord opgesteld) als een democratisch debat waarin elke deelnemer (de deskundigen en het publiek) de gelegenheid hebben hun standpunt uit te drukken. Tenslotte geeft de interventie van een jury aan de vergadering een gedeeltelijk onpartijdig karakter. De jury stelt achter gesloten deuren de richtlijnen op een zo onafhankelijk en objectief mogelijke manier op door:

- te onderscheiden wat wetenschappelijk bewezen is
- wat aangenomen wordt
- wat de dagelijkse praktijk vormt (1).

Die richtlijnen worden nadien niet meer betwist.

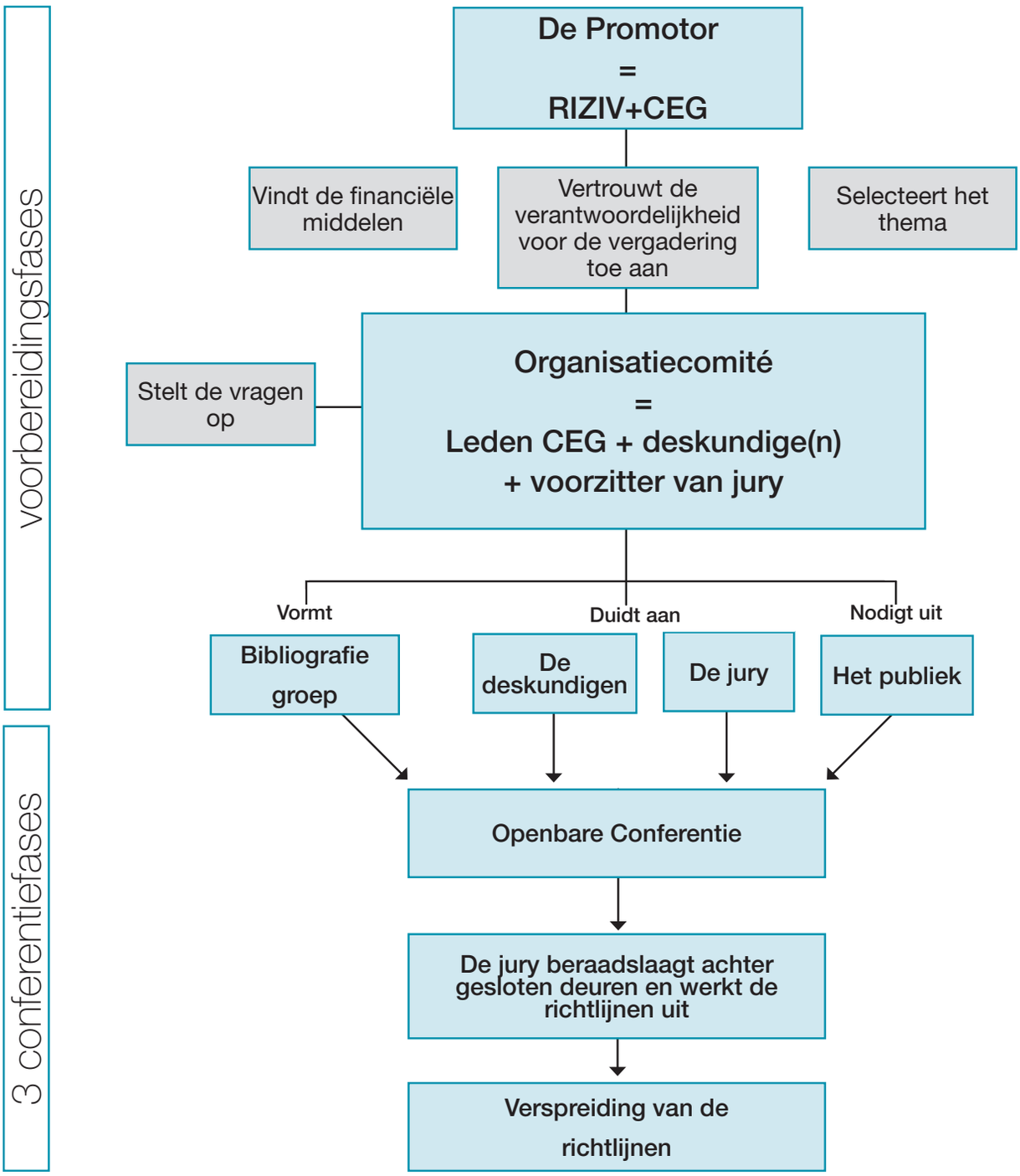
Wanneer is de consensusvergadering-methode geschikt?

- Er is slechts één te behandelen thema dat in vier tot zes precieze vragen kan worden opgesplitst. In zo’n geval kunnen de richtlijnen worden opgesteld binnen de beperkte periode (24-48 uren) waarover de jury beschikt op het einde van het publieke debat;

- Het te behandelen thema is controversieel. Het vereist een publiek debat over de verschillende meningen van de professionelen en het definiëren van een duidelijk standpunt door de professionele gemeenschap;

- De controverse spruit voort uit beschikbare data, die ofwel tegenstrijdig ofwel gedeeltelijk en onvoldoende zijn, en er kunnen (om technische, ethische of tijdsredenen) geen bijkomende onderzoeken worden uitgevoerd.

Organisatie van een consensusvergadering



II. Wie is hierbij betrokken?

1. De promotor

a. Wie is de promotor?

Het RIZIV fungeert als promotor en wordt daarin bijgestaan door het Evaluatiecomité o.a. wat de keuze van het onderwerp en de bepaling van de doelstellingen betreft.

b. Welke is de rol van de promotor?

- De promotor neemt het initiatief, selecteert het thema en bepaalt de doelstellingen.
- De promotor levert de nodige fondsen voor het uitwerken en verspreiden van de richtlijnen en het meten van hun weerslag. De promotor werkt de agenda uit en in het bijzonder de termijnen voor het publiceren van de richtlijnen. De promotor geeft het Organisatiecomité dan volledige vrijheid, zodat het volledig onafhankelijk kan opereren.

2. Het Organisatiecomité

a. Wie is het Organisatiecomité?

Het comité bestaat uit 5-10 leden, waaronder minstens een methodoloog.
Het is volledig onafhankelijk van de promotor.
De leden nemen geen deel aan het werk van de jury.
De voorzitter van de jury wordt door zijn benoeming ook lid van het Organisatiecomité.

Er wordt een Voorzitter aangeduid om de vergaderingen te organiseren en te coördineren.

Voor elke consensusvergadering zal het Evaluatiecomité een aantal leden afvaardigen om te zetelen in het Organisatiecomité. Er zullen eveneens één of meerdere deskundigen die niet tot Evaluatiecomité behoren, worden uitgenodigd om deel uit te maken van het Organisatiecomité.

b. Welke is de rol van het Organisatiecomité?

Het Organisatiecomité:

- bepaalt het te bespreken thema
- bepaalt de vragen en bijkomende vragen, die door de jury moeten worden beantwoord (maximaal zes vragen)
- identificeert alle mogelijke doelstellingen van de richtlijnen
- selecteert de deskundigen, de leden van de jury en van de bibliografiegroep en brengt hen op de hoogte van hun respectievelijke rol
- draagt bij tot het definiëren van een strategie bij het opzoeken van literatuur. Het Organisatiecomité kan een interpretatiemiddel voor de artikels en het bewijsniveau, dat moet worden gebruikt bij het klasseren van artikels en richtlijnen (2-3), voorstellen of opleggen
- beslist welke bijkomende analyses moeten worden uitgevoerd (meta-analyse, analyse van de economische literatuur, van juridische of ethische gegevens)

- definieert de modaliteiten voor het verspreiden van de richtlijnen (welk doelpubliek, welke documenttypes, welke opleidingsvormen? enz.)
- helpt te definiëren welk type van metingen van de invloed voor de richtlijnen zou moeten worden uitgevoerd
- organiseert de vereiste human resources en materiële middelen (secretariaat, documentatiedienst, communicatiedienst, ateliers, computeruitrusting, enz.)
- organiseert het publieke debat.

3. De Jury

a. Wie?

In principe bestaat de jury uit 8 tot 16 leden die gekozen worden uit de volgende personen:

- geneesheren met verschillende beroepspraktijktypes (privé of openbaar, ziekenhuis of niet-ziekenhuis, universitair of niet-universitair) en die tot verschillende, bij het thema betrokken disciplines behoren
- onderzoekers, in het bijzonder onderzoekers in de klinische geneeskunde
- niet-geneeskundigen die professioneel in de gezondheidssector werkzaam zijn met verschillende beroepspraktijktypes
- methodologen
- vertegenwoordigers uit het ethische, economische of wetgevende domein
- vertegenwoordigers van het algemene publiek (patiëntenverenigingen of consumentengroepen) of van de media.

De leden van het Evaluatiecomité krijgen de mogelijkheid om juryleden voor te stellen volgens de volgende verdeling:

- 6 artsen
- 2 vertegenwoordigers van de verzekeringsinstellingen
- 2 apothekers
- 2 verplegers
- 1 vertegenwoordiger van de patiëntenverenigingen.

Het is uiteindelijk het Organisatiecomité die de jury samenstelt.

Het Organisatiecomité moet ervoor zorgen dat de juryleden:

- ervaring hebben met het werken in groep
- geen enkel persoonlijk voordeel van welke aard ook kunnen halen uit hun deelname aan de conferentie en geen financiële belangen hebben die het verloop zouden kunnen beïnvloeden (belangenconflict)
- niet staan op de lijst van de deskundigen die voor de conferentie zijn aangeduid
- geen in het openbaar bekend en geëngageerd standpunt hebben ingenomen over het thema van de conferentie
- geen leden van het Organisatiecomité (met uitzondering van de voorzitter van de jury) of van het Evaluatiecomité zijn.

Bovendien is er van de juryleden discretie vereist tijdens hun deelname aan het verloop van de consensusvergadering. Zij mogen de voorbereidende teksten, die zij voor de openbare vergadering ontvangen, en de tekst van de richtlijnen, vooraleer zij openbaar worden gemaakt, niet bekend maken (vertrouwelijkheidsclausule).

b. De Voorzitter van de jury

De voorzitter van de jury wordt door het Organisatiecomité benoemd.
De voorzitter coördineert de jury.

PROFIEL

De menselijke en wetenschappelijke kwaliteiten van de voorzitter moeten erkend zijn en hij moet een goed gekende personaliteit uit de medische wereld zijn of een professioneel beoefenaar die rechtstreeks bij het thema betrokken is. Hij/zij moet ervaring hebben in het voorzitten van openbare wetenschappelijke vergaderingen en over de vereiste kwaliteiten beschikken om een groep te leiden.

Volledig betrokken moet hij/zij belangstelling hebben voor zowel de evaluatie als het thema van de conferentie. Hij kan enige kennis hebben van het domein waarop het thema van de conferentie betrekking heeft, maar moet niet rechtstreeks betrokken zijn bij een onderzoeksdomein dat door de conferentie bevoorrecht zou kunnen worden.

Zoals de andere leden van de jury moet de voorzitter over het thema van de conferentie geen in het openbaar bekend en gengageerd standpunt hebben ingenomen. Evenmin mag hij een financieel of professioneel belang hebben bij het thema van de conferentie of bij de deelname aan de conferentie (belangenconflict).

c. Welke is de rol van de jury?

De voornaamste functie van de jury is het leveren van een consensustekst - de besluiten en richtlijnen. Deze tekst moet elke vraag op precieze wijze beantwoorden. De jury draagt de rechtstreekse en volledige verantwoordelijkheid voor de inhoud en kwaliteit van de geproduceerde teksten.

Tijdens de voorbereidende vergadering voor de consensusvergadering stelt de jury de procedures op, die de groep voor, tijdens en na de openbare vergadering zal gebruiken:

- **Voor de openbare vergadering** werkt elk jurylid individueel met de teksten die werden uitgewerkt door de bibliografiegroep en de deskundigen. Het Organisatiecomité bezorgt de teksten aan de juryleden.

  De juryleden worden uitgenodigd op een contactvergadering om hen in te lichten over de algemene principes van een consensusvergadering en hun rol daarin.

- **Tijdens de openbare vergadering** zit de voorzitter van de jury alle zittingen voor. Hij/zij coördineert de voorstellingen door de deskundigen en hij zit de discussie met de jury en het aanwezige publiek voor, terwijl hij voor het bespreken van de meest controversiële kwesties volop tijd geeft. Gewoonlijk is de tijd voor discussie minstens gelijk aan de tijd besteed aan de voorstellingen.

  De deskundigen en juryleden zijn bij de presentaties aanwezig en zij nemen deel aan de discussie met het publiek. De jury verzamelt alle informatiegegevens, die worden bezorgd door de deskundigen en het publiek. Tijdens het debat noteert de jury zowel de verschillende punten van overeenstemming en niet-overeenstemming als andere kwesties, zoals de voornaamste lacunes in de huidige kennis, aangezien dit onderzoeksonderwerpen zou kunnen opleveren.

- **Bij de vergadering "achter gesloten deuren"** produceert de jury een tekst die met de geformuleerde vragen rekening houdt. Deze tekst bestaat uit de besluiten en richtlijnen van de conferentie. Soms wordt hij de "korte tekst" genoemd. De jury schrijft ook een andere tekst, de "lange tekst", die de informatie samenvat waarop de jury zijn antwoorden heeft gebaseerd. De "korte tekst" en de "lange tekst" worden soms tot een enkele tekst gecombineerd. De tijd, die aan de jury geven wordt om die teksten te schrijven is beperkt (twee dagen op het einde van de openbare vergadering); het werk is intensief.

- **Aan het einde van de conferentie** wordt de tekst van de richtlijnen bekend gemaakt.

4. De bibliografiegroep

De taak van de bibliografiegroep is objectief analyseren van de literatuur, zonder de resultaten te interpreteren.

De bibliografiegroep omvat 4-6 leden: ervaren schrijvers die een opleiding hebben gehad inzake het analyseren van de medische literatuur en van op evidentie gebaseerde geneeskunde. Ze worden gekozen door het Organisatiecomité.

In het algemeen wordt elk lid van de bibliografiegroep gevraagd de literatuur omtrent een van de vragen op de conferentie zo volledig mogelijk te analyseren. De overzichtsdocumenten worden dan ter herlezing aan het Organisatiecomité voorgelegd. Ze worden minstens twee maanden voor de openbare vergadering ter beschikking van de jury gesteld en ter informatie eveneens naar de deskundigen verzonden. Het analyserende werk, dat op de principes van de literatuuranalyse is gebaseerd (4-16), maakt het mogelijk het niveau van het wetenschappelijk bewijs dat door de literatuur wordt aangebracht te onderkennen.

5. De deskundigen

a. Wie zijn de deskundigen?

Zij worden geselecteerd door het Organisatiecomité.
Zij moeten in het domein van het conferentiethema een bijzondere bekwaamheid bezitten, geruggensteund door werk en recente publicaties.
Zij kunnen ook afkomstig zijn van buiten de wetenschappelijke en medische wereld.

→ De groep deskundigen moet het spectrum en de diversiteit van de gekende opinies terzake weerspiegelen.

b. Welke rol spelen de deskundigen?

Elke deskundige moet een tekst produceren die de informatie verzamelt om een specifieke vraag, geformuleerd door het Organisatiecomité, te beantwoorden.

Die tekst wordt uitgewerkt op basis van eigen ervaringen en van de literatuur.

De teksten moeten minstens een maand voor het openbare debat naar het Organisatiecomité worden teruggestuurd. Het Organisatiecomité verspreidt ze dan onder de juryleden.

De deskundigen stellen hun werk voor tijdens de openbare vergadering en zetten volgens hun opvattingen en overtuigingen hun interpretatie uiteen.

→ De teksten, die werden geproduceerd door de bibliografiegroep, geven een eerste analyse van de gegevens in de literatuur. De teksten van de deskundigen vullen ze aan door een interpretatie te geven van de gegevens, die voortkomt uit praktijk en ervaring

III. De richtlijnen schrijven, verdelen en hun impact meten

1. Het schrijven van de richtlijnen

a. Inhoud van de richtlijnen

Aan het einde van de consensusvergadering schrijft de jury de richtlijnen in antwoord op de gestelde vragen. De consensus weerspiegelt het akkoord, dat werd bereikt door de jury, eenmaal het zijn besluiten en richtlijnen produceert. Het akkoord is niet ipso facto het standpunt van de meerderheid van zij die aan de openbare zitting deelnemen (17-19).

b. Kwaliteitscriteria voor de richtlijnen

De besluiten en richtlijnen moeten:

- algemeenheden vermijden
- in korte, eenvoudige zinnen geschreven zijn
- duidelijk, beknopt, precies, specifiek en goed samengevat zijn
- praktisch zijn, gericht op klinische toepassingen.

c. Bewijsniveau voor de richtlijnen

De jury is nodig om samen te vatten en, tot in een bepaalde mate, om een aanzienlijke hoeveelheid wetenschappelijke kennis te evalueren. Niet al het werk dat ten grondslag ligt aan die kennis is van dezelfde kwaliteit. Elke beschikbare wetenschappelijke informatie kan worden geassocieerd met een specifiek bewijsniveau (4-16).

2. Het verspreiden van de richtlijnen

Het verspreiden van de richtlijnen behoort tot de specificaties van elke consensusvergadering.

Het communicatieplan is een belangrijk onderdeel van de specificaties van een consensus-vergadering. Een accurate identificatie van de doelstellingen en hun verwachtingen is belangrijk. Het is ook belangrijk de initiatieven tot communicatie te vermenigvuldigen en voor de verschillende doelgroepen aangepaste boodschappen te ontwikkelen.

De richtlijnen, die voor het publiek beschikbare documenten worden, worden onmiddellijk en zo ruim mogelijk verspreid. De ontvangers ervan zijn zij die professioneel in de gezondheidssector werken en bij het thema betrokken zijn, “relaisbestemmingen” (instituten, wetenschappelijke verenigingen, beroepsorganisaties, organisaties voor beginnende of voortgezette medische opleiding, patiëntenverenigingen, enz.) en eveneens de media, die geïnteresseerd zijn om verslag te geven van de conferentie en de richtlijnen zowel aan het medisch korps als aan het brede publiek mede te delen. De wetenschappelijke impact van de conferentieteksten neemt toe wanneer deze in een aantal gespecialiseerde bladen in extenso worden gepubliceerd.

3. Het meten van de impact van de richtlijnen

Een centrale bekommernis van de verschillende actoren die bij de consensusvergadering betrokken zijn (de promotoren, het Organisatiecomité) bestaat erin de impact van de opgestelde richtlijnen te meten.

Op het moment dat de richtlijnen worden verspreid is het te laat om metingen van de impact in te stellen, aangezien het essentieel is een referentiemeting te hebben vooraleer het proces van verspreiding start. Het Organisatiecomité moet maw. een impactmetingsstrategie onmiddellijk bij het begin van het proces bepalen.

Om professionele onderzoeken uit te voeren is het vaak noodzakelijk specialisten te vragen.

Verschillende dimensies moeten worden ontleed - in het bijzonder wijzigingen van de beroeps-praktijk.

Een instrument dat ter beschikking staat om de impact van de consensusvergadering te meten is Farmanet. Daarnaast kan bijkomende informatie van de voorschrijvers worden bekomen via vragenlijsten (al dan niet via een steekproef).

IV. Referenties

Deze lijst is overgenomen uit “Symposium - A methodology for consensus conferences (A. Durocher, F. Carpentier, P. Dosquet)”.

1. Agence Nationale pour le Développement de l’Evaluation Médicale. Les conférences de consensus. Base méthodologique pour leur réalisation en France. Paris : ANDEM, 1997.
2. SACKETT D.L. Rules of evidence and clinical recommendations on the use of antithrombotic agents. Chest, 1989, **95** (Suppl. 2) : 2S-4S.
3. GUYATT G.H., SACKETT D.L., SINCLAIR J.C., HAYWARD R., COOK D.J., COOK R.J. Users’ guides to the medical literature. IX. A method for grading health care recommendations. JAMA, 1995, **274** : 1800-4.
4. OXMAN A.D., SACKETT D.L., GUYATT G.H. Users’ guides to the medical literature. I. How to get started. JAMA, 1993, **270** : 2093-5.
5. GUYATT G.H., SACKETT D.L., COOK D.J. Users’ guides to the medical literature. II. How to use an article about therapy or prevention. A. Are the results to the study valid ? JAMA, 1993, **270**: 2598-601.
6. GUYATT G.H., SACKETT D.L., COOK D.J. Users’ guides to the medical literature. II. How to use an article about therapy or prevention. B. What were the results and will they help me in caring for my patients ? JAMA, 1994, **271** : 59-63.
7. JAESCHKE R., GUYATT G., SACKETT D.L. Users’ guides to the medical literature. III. How to use an article about a diagnostic test. A. Are the results of the study valid ? JAMA, 1994, **271** : 389-91.
8. JAESCHKE R., GUYATT G.H., SACKETT D.L. Users’ guides to the medical literature. III. How to use an article about a diagnostic test. B. What are the results and will they help me in caring for my patients ? JAMA, 1994, **271** : 703-7.
9. LEVINE M., WALTER S., LEE H., HAINES T., HOLBROOK A., MOYER V. Users’ guides to the medical literature. IV. How to use an article about harm. JAMA, 1994, **271**: 1615-9.
10. LAUPACIS A., WELLS G., RICHARDSON S., TUGWELL P. Users’ guides to the medical literature. V. How to use an article about prognosis. JAMA, 1994, **272** : 234-7.
11. OXMAN A.D., COOK D.J., GUYATT G.H. Users’ guides to the medical literature. VI. How to use an overview. JAMA, 1994, **272** : 1367-71.
12. RICHARDSON W.S., DETSKY A.S. Users’ guides to the medical literature. VII. How to use a clinical decision analysis. A. Are the results of the study valid ? JAMA, 1995, **273**: 1292-5.
13. RICHARDSON W.S., DETSKY A.S. Users’ guides to the medical literature. VII. How to use a clinical decision analysis. B. What are the results and will they help me in caring for my patients ? JAMA, 1995, **273** : 1610-3.
14. HAYWARD R.S.A., WILSON M.C., TUNIS S.R., BASS E.B., GUYATT G. Users’ guides to the medical literature. VIII. How to use clinical practice guidelines. A. Are the recommendations valid ? JAMA, 1995, **274** : 570-4.
15. WILSON M.C., HAYWARD R.S.A., TUNIS S.R., BASS E.B. Users’ guides to the medical literature. VIII. How to use clinical practice guidelines. B. What are the recommendations and will they help you in caring for your patients ? JAMA, 1995, **274** : 1630-2.
16. NAYLOR C.D., GUYATT G.H. Users’ guides to the medical literature. X. How to use an article reporting variations in the outcomes of health services. JAMA, 1996, **275** : 554-8.
17. BRENNAN T.A. Practice guidelines and malpractice litigation : collision or cohesion ? J. Polit. Policy Law, 1991, **16** : 67-85.
18. Institute of Medecine, Council on Health Care Technology. Improving consensus for health technology assessment : an international perspective. Washington : National Academy Press, 1990 : 163P.
19. DROUIN P. Consensus ? Vous avez dit consensus ? A propos de la conférence de consensus : cholestérol sanguin, alimentation et risque coronarien : la population française est-elle protégée ou menacée ? Diab. Métab., 1190, **16** : 341-3.

Méthodologie

L'arrêté royal du 6 décembre 1994 portant création d'un **Comité d'évaluation des pratiques médicales en matière de médicaments** stipule dans son article 3 que le Comité a pour mission d'organiser périodiquement et au moins deux fois par an, des réunions de consensus. Ces réunions de consensus sont destinées à évaluer la pratique médicale en matière de médicaments dans un secteur déterminé et à formuler les recommandations à l'usage de tous les médecins prescripteurs.

Le 27 avril 2000, le Comité d'évaluation a décidé d'organiser les réunions de consensus en suivant la méthodologie décrite ci-après. Cette méthodologie est en grande partie basée sur le texte "Symposium - A methodology for consensus conferences (A. Durocher, F. Carpentier, P. Dosquet)".

I. Introduction

Une conférence de consensus est une méthode visant à élaborer des directives médicales et professionnelles qui ont pour but de définir une position consensuelle dans une controverse relative à une procédure médicale, l'objectif final étant d'améliorer la qualité des soins de santé.

Dans la méthode de conférence de consensus, un jury élabore ses directives après une présentation publique des rapports d'experts qui résument les connaissances disponibles (voir figure). La session publique est une conférence scientifique (un niveau de preuve scientifique est établi pour chacune des réponses) et un débat démocratique au cours duquel chaque participant (les experts et le public) a l'occasion d'exprimer son point de vue. Finalement, l'intervention d'un jury donne un caractère partiellement judiciaire à la séance. Le jury qui est multidisciplinaire et multi-professionnel élabore les directives à huis clos, de la manière la plus indépendante et objective possible :

- en opérant une distinction entre ce qui constitue une preuve scientifique
- ce qui est admis
- ce qui est la pratique courante (1).

Ces directives ne sont plus contestées par la suite.

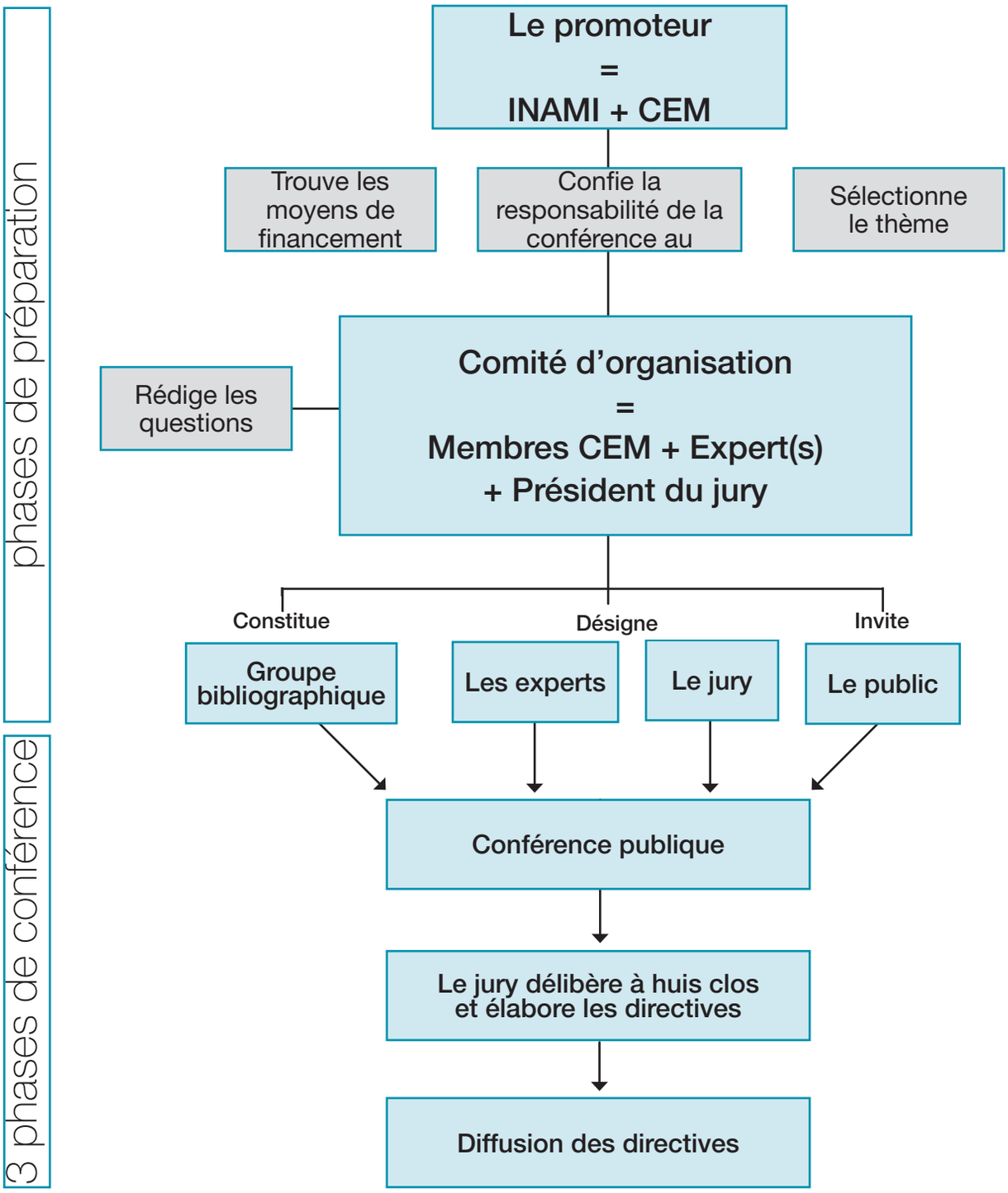
La méthode de "conférence de consensus" est particulièrement appropriée lorsque:

- le thème à traiter est un thème limité qui peut être scindé en quatre à six questions précises. Dans un pareil cas, les directives peuvent être élaborées dans la période limitée (24-48 heures) dont dispose le jury à la fin du débat public

- le thème à traiter est controversé, ce qui requiert un débat public concernant les différences d'opinion parmi les professionnels et la définition d'une position claire par la communauté professionnelle

- la controverse provient de données disponibles qui sont soit contradictoires, soit partiales et insuffisantes et lorsqu'il est impossible d'effectuer des études complémentaires (pour des raisons techniques, éthiques ou par manque de temps).

Organisation d'une conférence de consensus



II. Qui est concerné?

1. Le promoteur

a. Qui est le promoteur?

L'INAMI fait fonction de promoteur et, à cet effet, il est assisté du Comité d'évaluation entre autre en ce qui concerne le choix du sujet et la fixation des objectifs.

b. Quel est le rôle du promoteur?

- Le promoteur prend l'initiative, choisit le thème et fixe les objectifs.
- Le promoteur fournit les moyens financiers nécessaires pour élaborer les directives, pour les diffuser et mesurer leur impact. Le promoteur fixe le calendrier et en particulier les délais de publication des directives. Le Promoteur donne ensuite carte blanche au Comité d'organisation de sorte qu'il puisse agir en toute indépendance.

2. Le Comité d'organisation

a. Qu'est-ce que le Comité d'organisation?

Le Comité se constitue de 5 à 10 membres y compris au moins un méthodologiste.
Le Comité est totalement indépendant du promoteur.
Les membres du Comité ne participent pas aux travaux du jury.
En raison de sa nomination, le président du jury devient membre du Comité d'organisation.

Un Président est désigné pour organiser et coordonner les réunions.

Pour chaque réunion de consensus, le Comité d'évaluation déléguera un certain nombre de membres pour siéger au sein du Comité d'organisation. Un ou plusieurs experts qui ne font pas partie du Comité d'évaluation seront également invités à faire partie du Comité d'organisation.

b. Quel est le rôle du Comité d'organisation?

Le Comité d'organisation :

- définit le thème qui doit être discuté
- définit les questions générales et subsidiaires auxquelles le jury doit répondre (un maximum de six questions)
- identifie tous les objectifs possibles des directives
- choisit les experts, les membres du jury et les membres du groupe bibliographique et les informe de leur rôle respectif
- contribue à la définition d'une stratégie de recherche de la littérature. Le Comité d'organisation peut proposer ou imposer un outil d'interprétation pour les articles et le niveau de preuve à utiliser dans le classement des articles et des directives (2-3)
- décide quelles analyses complémentaires doivent être effectuées (méta-analyse, analyse de la littérature économique, analyse des données juridiques ou éthiques).

- définit les modalités de diffusion des directives (quels objectifs? quels types de documents? quelles approches de formation? Etc.)
- aide à définir quel type de mesures draconiennes devraient être réalisées pour les directives
- organise les ressources humaines et matérielles requises (secrétariat, service de documentation, service de communication, ateliers, matériel informatique etc.).
- organise le débat public

3. Le jury

a. De qui est-il composé?

Le jury se compose en principe de 8 à 16 membres, qui sont choisis parmi les personnes suivantes :

- des médecins ayant différents types de pratique professionnelle (privée ou publique, en hôpital ou non, universitaire ou non universitaire) et qui appartiennent à différentes disciplines concernées par le thème
- des chercheurs, notamment des chercheurs cliniciens
- des professionnels de santé non médecins avec différents types de pratique professionnelle
- des méthodologistes
- des représentants des domaines éthique, économique ou législatif
- des représentants du public (associations de malades ou associations de consommateurs) ou des représentants des médias.

Les membres du Comité d'évaluation ont la possibilité de proposer des membres du jury selon la répartition suivante :

- 6 médecins
- 2 représentants des organismes assureurs
- 2 pharmaciens
- 2 infirmiers
- un représentant des associations de patients.

C'est finalement le Comité d'organisation qui compose le jury.

Le Comité d'organisation doit s'assurer que les membres du jury :

- ont l'expérience du travail en groupe
- ne peuvent pas tirer d'avantages personnels de leur participation à la conférence ni avoir d'intérêts financiers qui pourraient influencer le processus (conflit d'intérêt)
- ne figurent pas sur la liste des experts désignés pour la conférence
- ne doivent pas avoir pris de position publique notoire et engagée sur le sujet traité par la conférence
- ne sont pas membres du Comité d'organisation (à l'exception du président du jury) ou du Comité d'Evaluation.

En plus, la discrétion des membres du jury est requise en ce qui concerne leur participation au processus de la conférence de consensus. Ils doivent s'engager à ne pas divulguer les textes préparatoires qu'ils reçoivent avant la réunion publique, ni le texte des directives avant qu'elles ne soient rendues publiques (cas de confidentialité).

b. Le Président du jury

Le président du jury est nommé par la Comité d'organisation.
Le président coordonne le jury.

PROFIL

Le président doit être reconnu pour ses qualités humaines et scientifiques. Il doit s'agir d'une personnalité du monde médical ou d'un professionnel directement concerné par le thème. Il/elle doit avoir une expérience de la présidence de réunions scientifiques publiques et les qualités nécessaires à l'animation d'un groupe.

Entièrement impliqué(e), il/elle doit être intéressé(e) par l'évaluation et par le thème de la conférence. Il peut prendre connaissance du domaine concerné par le thème de la conférence mais il ne doit pas être directement impliqué dans un domaine de recherche susceptible d'être promu par la conférence.

Tout comme les autres membres du jury, le président ne doit pas avoir pris de position publique notoire et engagée sur le sujet traité par la conférence. De même, il ne doit pas avoir d'intérêt financier ou professionnel vis-à-vis du thème de la conférence ou en rapport avec sa participation à la conférence (conflit d'intérêt).

c. Quel est le rôle du jury?

La fonction principale du jury est de fournir à l'issue de la conférence un texte consensuel - les conclusions et directives de la conférence. Ce texte doit comporter une réponse précise à chacune des questions. Le jury seul est directement responsable de la teneur et de la qualité des textes.

Au cours de la réunion préparatoire de la conférence de consensus, le jury fixe les modalités de travail que suivra le groupe avant, pendant et après la réunion publique :

- **Avant la conférence publique**, chaque membre du jury travaille de façon individuelle sur les textes élaborés par le groupe bibliographique et les experts. Le Comité d'organisation transmet les textes aux membres du jury.

  Les membres du jury sont invités à une réunion de contact pour les informer des principes généraux au sujet d'une réunion de consensus et leur rôle à apporter à celle-ci.

- Le président du jury préside toutes les sessions **pendant la conférence publique**. Il/elle coordonne les présentations des experts et les prises de parole des membres du jury et du public présent, en laissant, au besoin, une large part aux débats portant sur les points les plus controversés. Le temps de la discussion est généralement égal au temps imparti aux présentations.

  Les experts et les membres du jury sont présents durant l'ensemble des présentations et participent à la discussion des interventions avec le public. Le jury recueille l'ensemble des éléments d'information fournis par les experts et le public. Durant le débat, le jury répertorie les points d'accord et de désaccord ainsi que d'autres éléments comme les principales lacunes dans les connaissances qui pourraient susciter des thèmes de recherche.

- **Lors de la session de "travail à huis clos"**, le jury procède à la rédaction d'un texte qui traite des questions formulées. Ce texte comprend les conclusions et les directives de la conférence, parfois intitulées "texte court". Le jury rédige aussi un autre texte, généralement appelé "texte long", qui résume les informations sur lesquelles le jury a basé ses réponses. Le "texte court" et le "texte long" sont souvent combinés en un seul texte. Le temps qui est imparti au jury pour rédiger ces textes est limité (deux jours à l'issue de la conférence publique); le travail est intensif.

- **A l'issue de la conférence**, le texte des directives est rendu public.

4. Le groupe bibliographique

La tâche du groupe bibliographique est de fournir une analyse objective de la littérature sans interpréter les résultats.

Le groupe se compose de 4 à 6 membres: ils doivent être des rédacteurs qualifiés, formés pour l'analyse de la littérature médicale et la médecine basée sur des preuves. Ils sont choisis par le Comité d'organisation

En général, chaque membre du groupe bibliographique doit pouvoir effectuer une analyse aussi exhaustive que possible de la littérature sur l'une des questions de la conférence. Les documents sommaires sont ensuite transmis au Comité d'organisation pour relecture et mis à la disposition du jury au moins deux mois avant la réunion publique. Ils sont aussi envoyés aux experts à titre d'information. Le travail analytique se base sur des principes d'analyse de littérature (4-16) et permet d'identifier le niveau de preuve scientifique fourni par la littérature.

5. Les experts

a. Qui sont les experts?

Ils sont choisis par le Comité d'organisation.
Ils doivent avoir une compétence particulière dans le domaine du thème de la conférence, attestée par un travail ou des publications récentes.
Le Comité d'organisation peut faire appel à des experts faisant autorité en dehors du monde scientifique et médical.

→ Les experts doivent refléter l'éventail et la diversité des opinions connues sur le sujet.

b. Quel rôle jouent les experts?

Chaque expert doit fournir un texte qui rassemble les informations nécessaires pour répondre à une question précise formulée par le Comité d'organisation.

Ce texte est issu de leur expérience personnelle et de la littérature.

Les textes doivent être renvoyés au Comité d'organisation au moins un mois avant le débat public. Ensuite, le Comité d'organisation les distribue aux membres du jury.

Les experts présentent leur travail en séance publique et expliquent leur interprétation en fonction de leurs affirmations et convictions.

→ Les textes produits par le groupe bibliographique fournissent une première analyse des données dans la littérature. Les textes des experts les complètent en fournissant une interprétation des données fondée sur la pratique et l'expérience.

III. Rédiger, distribuer et mesurer l'impact des directives

1. Rédiger les directives

a. Contenu des directives

A l'issue de la conférence de consensus, le jury rédige les directives en réponse aux questions avancées. Le consensus reflète l'accord réalisé par le jury, obtenu lorsqu'il produit ses conclusions et ses directives. L'accord n'est pas ipso facto le point de vue de la majorité de ceux qui ont pris part à la séance publique (17-19).

b. Critères de qualité des directives

Les conclusions et les directives doivent :

- éviter les généralités
- être rédigées sous forme de phrases courtes, simples
- être claires, concises, précises, spécifiques et bien résumées
- être pratiques, directes à l'égard des implications cliniques.

c. Niveau de preuve des directives

Le jury est requis pour résumer et, dans une certaine mesure, évaluer un nombre considérable de connaissances scientifiques. Tous les travaux à la base de ces connaissances ne sont pas de même qualité. Chaque information scientifique disponible peut être associée à un niveau de preuve particulier (4-16).

2. Diffuser les directives

La diffusion des directives fait partie des caractéristiques de toute conférence de consensus.

Le plan de communication est une composante majeure des caractéristiques d'une conférence de consensus. L'identification exacte des objectifs et de leurs attentes est primordiale. Il importe aussi de multiplier les initiatives de communication et de développer des messages adaptés aux différents groupes-cibles.

Les directives qui deviennent des documents publiquement disponibles sont diffusées immédiatement et à grande échelle. Les destinataires sont des professionnels de la santé concernés par le thème, "des cibles-relais" (institutions, sociétés scientifiques, associations professionnelles, institutions de formation médicale continue ou initiale, associations de patients, etc) et des médias intéressés par le compte-rendu de la conférence et par la communication des directives à la profession médicale et au public. L'impact scientifique des textes de la conférence augmente lorsqu'ils sont publiés in extenso dans un certain nombre de revues spécialisées.

3. Mesurer l'impact des directives

Un souci principal des différents acteurs concernés par la conférence de consensus (Promoteur, Comité d'organisation) consiste à mesurer l'impact des directives.

Il est trop tard pour commencer à mettre en œuvre les mesures d'impact au moment où les directives sont diffusées étant donné qu'il est essentiel d'avoir une mesure de référence avant le début du processus de diffusion. En d'autre termes, le Comité d'organisation se doit de définir une stratégie visant à mesurer l'impact juste avant le début du processus.

Il est souvent nécessaire de faire appel à des spécialistes pour mener des études professionnelles.

Plusieurs dimensions différentes doivent être analysées - en particulier les modifications apportées à la pratique professionnelle.

Pharmanet est un instrument disponible pour mesurer l'impact de la réunion de consensus. En outre, des informations supplémentaires sur les prescripteurs peuvent être obtenues à l'aide de questionnaires (par voie de sondage ou non).

IV. Références

La présente liste est tirée de “Symposium - A methodology for consensus conferences (A. Durocher, F. Carpentier, P. Dosquet)”.

1. Agence Nationale pour le Développement de l’Evaluation Médicale. Les conférences de consensus. Base méthodologique pour leur réalisation en France. Paris : ANDEM, 1997.
2. SACKETT D.L. Rules of evidence and clinical recommendations on the use of antithrombotic agents. Chest, 1989, **95** (Suppl. 2) : 2S-4S.
3. GUYATT G.H., SACKETT D.L., SINCLAIR J.C., HAYWARD R., COOK D.J., COOK R.J. Users’ guides to the medical literature. IX. A method for grading health care recommendations. JAMA, 1995, **274** : 1800-4.
4. OXMAN A.D., SACKETT D.L., GUYATT G.H. Users’ guides to the medical literature. I. How to get started. JAMA, 1993, **270** : 2093-5.
5. GUYATT G.H., SACKETT D.L., COOK D.J. Users’ guides to the medical literature. II. How to use an article about therapy or prevention. A. Are the results to the study valid ? JAMA, 1993, **270**: 2598-601.
6. GUYATT G.H., SACKETT D.L., COOK D.J. Users’ guides to the medical literature. II. How to use an article about therapy or prevention. B. What were the results and will they help me in caring for my patients ? JAMA, 1994, **271** : 59-63.
7. JAESCHKE R., GUYATT G., SACKETT D.L. Users’ guides to the medical literature. III. How to use an article about a diagnostic test. A. Are the results of the study valid ? JAMA, 1994, **271** : 389-91.
8. JAESCHKE R., GUYATT G.H., SACKETT D.L. Users’ guides to the medical literature. III. How to use an article about a diagnostic test. B. What are the results and will they help me in caring for my patients ? JAMA, 1994, **271** : 703-7.
9. LEVINE M., WALTER S., LEE H., HAINES T., HOLBROOK A., MOYER V. Users’ guides to the medical literature. IV. How to use an article about harm. JAMA, 1994, **271**: 1615-9.
10. LAUPACIS A., WELLS G., RICHARDSON S., TUGWELL P. Users’ guides to the medical literature. V. How to use an article about prognosis. JAMA, 1994, **272** : 234-7.
11. OXMAN A.D., COOK D.J., GUYATT G.H. Users’ guides to the medical literature. VI. How to use an overview. JAMA, 1994, **272** : 1367-71.
12. RICHARDSON W.S., DETSKY A.S. Users’ guides to the medical literature. VII. How to use a clinical decision analysis. A. Are the results of the study valid ? JAMA, 1995, **273**: 1292-5.
13. RICHARDSON W.S., DETSKY A.S. Users’ guides to the medical literature. VII. How to use a clinical decision analysis. B. What are the results and will they help me in caring for my patients ? JAMA, 1995, **273** : 1610-3.
14. HAYWARD R.S.A., WILSON M.C., TUNIS S.R., BASS E.B., GUYATT G. Users’ guides to the medical literature. VIII. How to use clinical practice guidelines. A. Are the recommendations valid ? JAMA, 1995, **274** : 570-4.
15. WILSON M.C., HAYWARD R.S.A., TUNIS S.R., BASS E.B. Users’ guides to the medical literature. VIII. How to use clinical practice guidelines. B. What are the recommendations and will they help you in caring for your patients ? JAMA, 1995, **274** : 1630-2.
16. NAYLOR C.D., GUYATT G.H. Users’ guides to the medical literature. X. How to use an article reporting variations in the outcomes of health services. JAMA, 1996, **275** : 554-8.
17. BRENNAN T.A. Practice guidelines and malpractice litigation : collision or cohesion ? J. Polit. Policy Law, 1991, **16** : 67-85.
18. Institute of Medecine, Council on Health Care Technology. Improving consensus for health technology assessment : an international perspective. Washington : National Academy Press, 1990 : 163P.
19. DROUIN P. Consensus ? Vous avez dit consensus ? A propos de la conférence de consensus : cholestérol sanguin, alimentation et risque coronarien : la population française est-elle protégée ou menacée ? Diab. Métab., 1190, **16** : 341-3.

Wetenschappelijk programma

Programme scientifique

Wetenschappelijk programma

08u30 Onthaal

09u15 Inleiding
Dr. Michel Vermeylen, Voorzitter van het Comité voor de evaluatie van de medische praktijk inzake geneesmiddelen

09u20 Toespraak
Apr. Ellen Vanhaeren, Vertegenwoordiger van mevrouw Maggie De Block, Minister van Sociale Zaken en Volksgezondheid

09u30 Methodologie van de consensusvergaderingen
Prof. Guy Hans, UA – Voorzitter van het Organisatiecomité

09u40 Methodologie van het bibliografisch onderzoek en kritische bedenkingen
Bibliografiegroep (*)

09u50 Cijfers over de terugbetaling van de orale anticoagulantia
Prof. Marc Van de Casteele , Dienst voor geneeskundige verzorging RIZIV

1. DOAC's versus VKA in (niet-valvulaire) voorkamerfibrillatie

10u00 Samenvatting van het bibliografisch onderzoek
Bibliografiegroep (*)

10u15 Commentaar van de deskundige
Prof. Hein Heidbuchel, UZ Antwerpen

10u40 Discussie

10u55 Pauze

2. DOAC's versus VKA in diepe veneuze trombose en/of longembolie (behandeling en secundaire preventie)

11u15	Samenvatting van het bibliografisch onderzoek Bibliografiegroep (*)
11u30	Commentaar van de deskundige Prof. Cédric Hermans, UCL
11u55	Discussie

3. Therapietrouw bij de behandeling met orale anticoagulantia

12u15	Samenvatting van het bibliografisch onderzoek Bibliografiegroep (*)
12u25	Commentaar van de deskundige Apr. Silas Rydant, KAVA
12u50	Discussie
13u05	Lunch

4. Tijdelijke stopzetting en heropstarten van een behandeling met orale anticoagulantia

14u15	Samenvatting van het bibliografisch onderzoek Bibliografiegroep (*)
14u25	Commentaar van de deskundige Prof. Jean-Claude Wautrecht, ULB
14u50	Discussie

5. Gebruik van orale anticoagulantia vanuit klinisch perspectief

15u05	Samenvatting van het bibliografisch onderzoek Bibliografiegroep (*)
15u15	Commentaar van de deskundige Prof. Peter Verhamme/Prof. Thomas Vanassche, UZ Leuven
15u40	Discussie
15u45	Pauze

6. Rapport KCE over antistolling en voorkamer-fibrillatie

16u15	Commentaar van de deskundige Dr. Hans Van Brabandt, KCE
16u40	Discussie
17u00	Einde
18u30	Vergadering van de jury

(*) Bibliografiegroep: vzw Farmaka asbl + Leescomité (Thierry Christiaens (BCFI-Heymans Instituut Gent), André Crismer (ULg), Jonathan Douxfils (FNDP Namur), Bert Vaes (KUL))

Programme scientifique

08h30 Accueil

09h15 Introduction
Dr Michel Vermeylen, Président du Comité d'évaluation des pratiques médicales en matière de médicaments

09h20 Allocution
Pharm. Ellen Vanhaeren, Représentant de Mme Maggie De Block, Ministre des Affaires Sociales et de la Santé publique

09h30 Méthodologie des réunions de consensus
Prof. Guy Hans, UA - Président du Comité d'organisation

09h40 Méthodologie de la recherche bibliographique et réflexions critiques
Groupe bibliographique (*)

09h50 Chiffres sur le remboursement des anticoagulants oraux
Prof. Marc Van de Casteele, Service des soins de santé INAMI

1. AOD versus AVK en cas de fibrillation auriculaire (non-valvulaire)

10h00 Résumé de la recherche bibliographique
Groupe bibliographique (*)

10h15 Commentaires de l'expert
Prof. Hein Heidbuchel, UZ Antwerpen

10h40 Discussion

10h55 Pause

2. AOD versus AVK en cas de thrombose veineuse profonde et/ou d'embolie pulmonaire (traitement et prévention secondaire)

11h15 Résumé de la recherche bibliographique
Groupe bibliographique (*)

11h30 Commentaires de l'expert
Prof. Cédric Hermans, UCL

11h55 Discussion

3. Observance d'un traitement anticoagulant oral

12h15 Résumé de la recherche bibliographique
Groupe bibliographique (*)

12h25 Commentaires de l'expert
Pharm. Silas Rydant, KAVA

12h50 Discussion

13u05 Lunch

4. Arrêt temporaire et reprise d'un traitement anticoagulant oral

14h15 Résumé de la recherche bibliographique
Groupe bibliographique (*)

14h25 Commentaires de l'expert
Prof. Jean-Claude Wautrecht, ULB

14h50 Discussion

5. Usage des anticoagulants oraux en perspective clinique

15h05	Résumé de la recherche bibliographique Groupe bibliographique (*)
15h15	Commentaires de l'expert Prof. Peter Verhamme/Prof. Thomas Vanassche, UZ Leuven
15h40	Discussion
15h55	Pauze

6. Rapport du KCE concernant l'anticoagulation dans la FA

16h15	Commentaires de l'expert Dr. Hans Van Brabandt, KCE
16h40	Discussion
17h00	Fin
18h30	Réunion du jury

(*) Groupe bibliographique : vzw Farmaka asbl + Comité de lecture (Thierry Christiaens (BCFI-Heymans Instituut Gent), André Crismer (ULg), Jonathan Douxfils (FNDP Namur), Bert Vaes (KUL))

Cijfers over de terugbetaling van de orale anticoagulantia

Chiffres sur le remboursement des anticoagulants oraux

Prof. Marc Van de Casteele, Dienst voor geneeskundige verzorging RIZIV

Cijfers over de terugbetaling van de orale anticoagulantia

Marc Van de Casteele, MD PhD

Afdeling Farmaceutisch Beleid – RIZIV Afdeling Gastro-entero-hepatologie UZ-KU Leuven

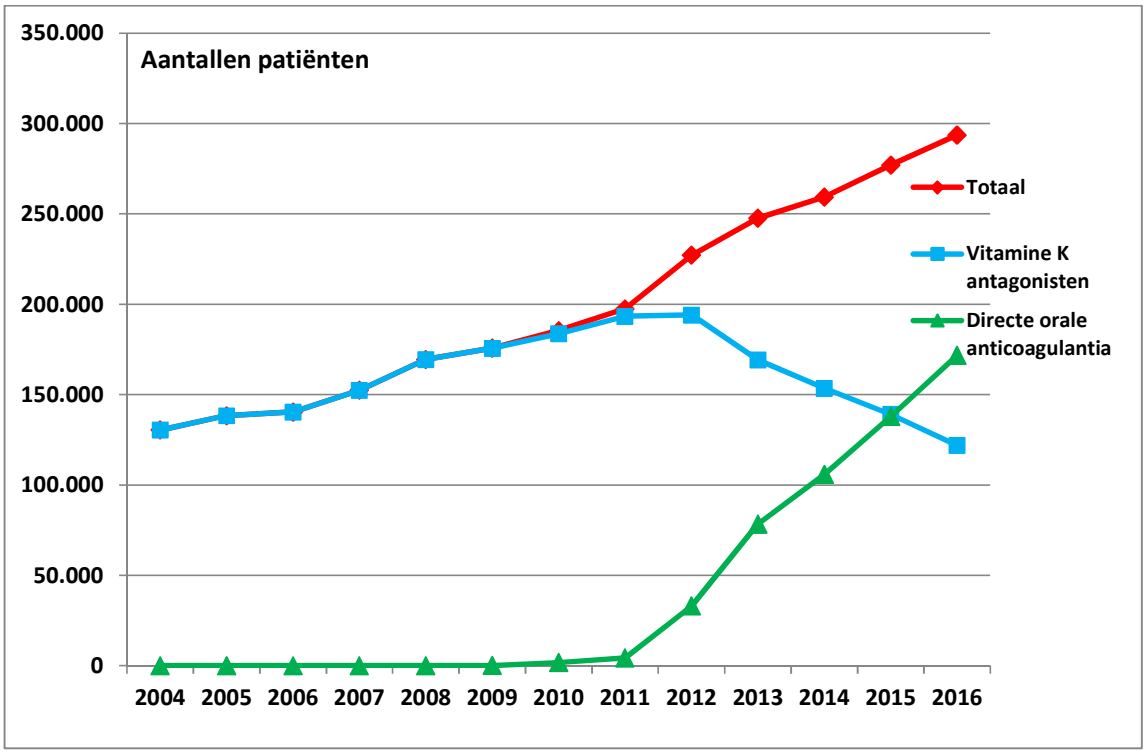
De hier voorgestelde data komen uit de databank Farmanet. Deze databank collecteert de vergoede farmaceutische specialiteiten in de openbare apotheken, dus niet uit de ziekenhuisapotheken.

Deze databank is geanonimiseerd en bevat unieke (anonieme) patiënten. Met andere woorden, er zijn geen dubbeltellingen.

a) Aantallen patiënten

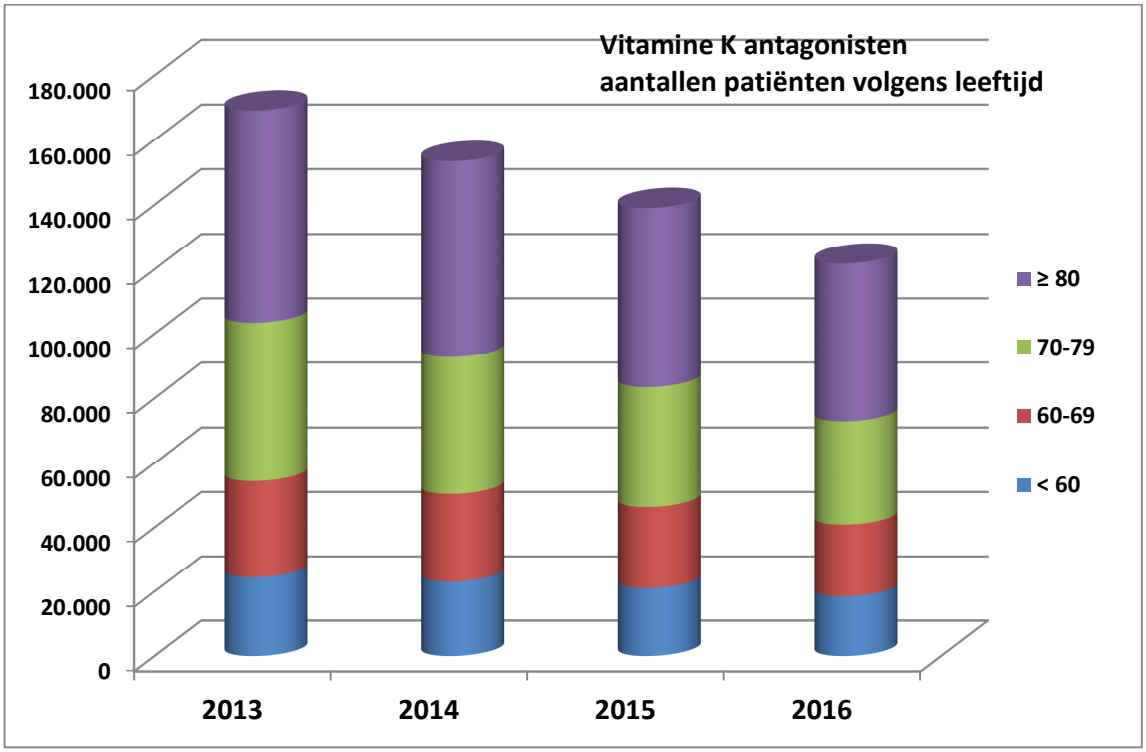
ATC	N	2013	2014	2015	2016
B01AA03	Warfarine MAREVAN	45.294	41.035	37.131	32.395
B01AA04	Fenprocoumon MARCOUMAR	52.817	47.180	41.993	36.534
B01AA07	Acenocoumarol SINTROM	72.226	66.295	60.787	53.556
B01AE07	Dabigatran PRADAXA	24.653	25.584	28.577	32.738
B01AF01	Rivaroxaban XARELTO	52.305	64.787	76.463	86.380
B01AF02	Apixaban ELIQUIS	2.587	17.234	34.795	53.286
B01AF03	Edoxaban LIXIANA	0	0	0	1.810
B01AA	Vitamine K-antagonisten	169.224	153.487	139.069	121.905
B01AE07 + B01AF	Directe orale anticoagulantia	78.324	105.817	137.869	171.663
	Totaal	234.277	250.726	268.623	284.925

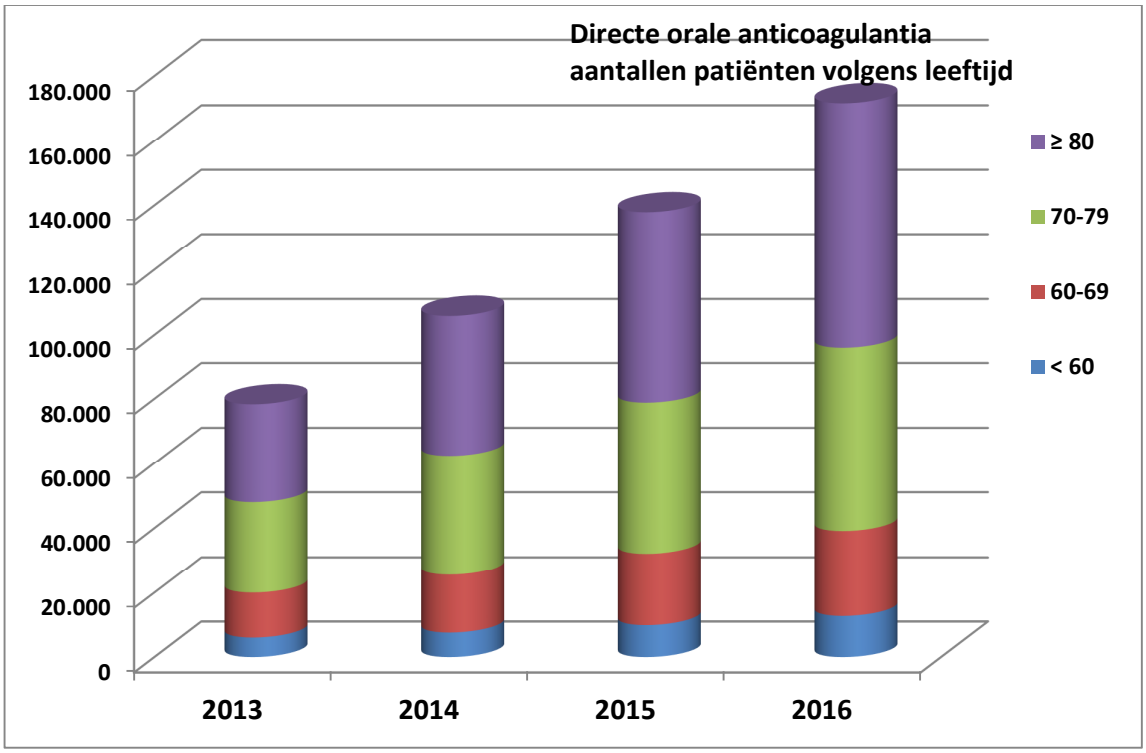
Over de voorbije jaren is het duidelijk dat het aantal patiënten met een vitamine K-antagonist daalde. Maar de toename van patiënten in behandeling met een directe oraal anticoagulans was veel groter. In het jaar 2015 waren er evenveel patiënten met elk van beide klassen; hier kruisen de beide curven mekaar. Over de voorbije decade is het totaal aantal patiënten behandeld met eender welk anticoagulans verdubbeld : van circa 150.000 naar 300.000 patiënten. Meest waarschijnlijk heeft dit te maken met het behandelen van patiënten met chronische voorkamerfibrillatie, die tevoren niet ontstold werden.



b) Leeftijdstranches

We nemen de volgende opdeling volgens leeftijd : < 60 jaar ; 60-69 jaar ; 70-79 jaar ; 80 jaar of ouder. De leeftijdsverdeling voor de jaren 2013-2016 wordt gegeven zowel voor hen met vitamine K-antagonisten als voor hen met directe orale anticoagulantia, in de 2 volgende grafieken.



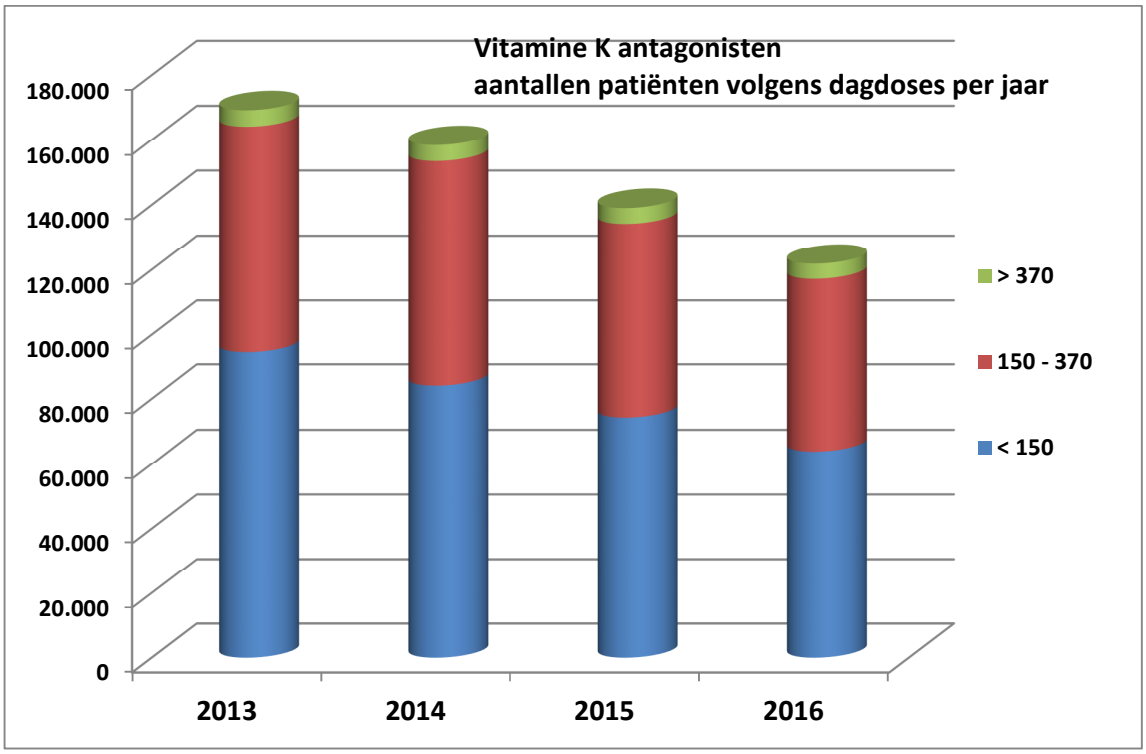


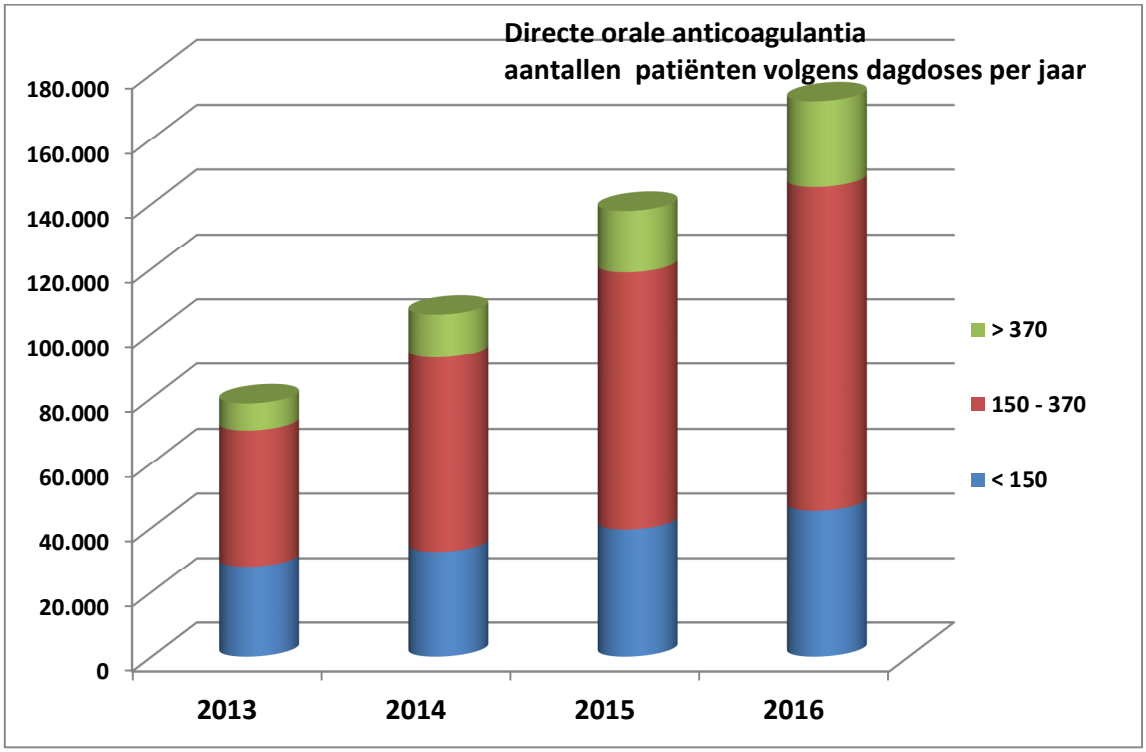
Proportioneel worden er méér hoogbejaarde patiënten behandeld met directe orale anticoagulantia dan met vitamine K-antagonisten.

c) Hoeveelheid anticoagulantia per patiënt op één jaar

Voor de hoeveelheid anticoagulantia nemen we de dagdoses gebruikelijk bij chronische voorkamerfibrillatie, namelijk acenocoumarol 5 mg ; fenprocoumon 3 mg ; warfarine 7,5 mg ; dabigatran 300 mg ; rivaroxaban 20 mg ; apixaban 10 mg ; edoxaban 60 mg. Deze benadering heeft wel een zekere foutenmarge, aangezien 43% der Belgische patiënten lagere doses gebruiken van directe orale anticoagulantia dan dewelke in de RCT werd bestudeerd (bron: KCE rapport 279, 2017). Ook dient men rekening te houden met gebrekkelijke compliantie (bron: zelfde KCE-rapport) en patiënten die niet een volledig jaar tabletten innemen (bron: Farmanet). Vandaar dat hier enkel conclusies op de tendensen getrokken worden.

De patiënten worden opgedeeld op basis van 3 hoeveelheden anticoagulantia die zij innemen. Zodoende ontstaan 3 groepen patiënten : zij met < 150 dagdoses per jaar ; zij met hoeveelheid tussen de 150 en 370 dagdoses per jaar ; zij met meer dan 370 dagdoses per jaar.





De tendens is dat, bij de directe orale anticoagulantia, er een toename is in langdurig gebruik, namelijk minstens 150 dagdoses op een jaar, of, grosso modo, méér dan 6 maanden per jaar behandeld.

d) Anti-trombotische co-medicatie

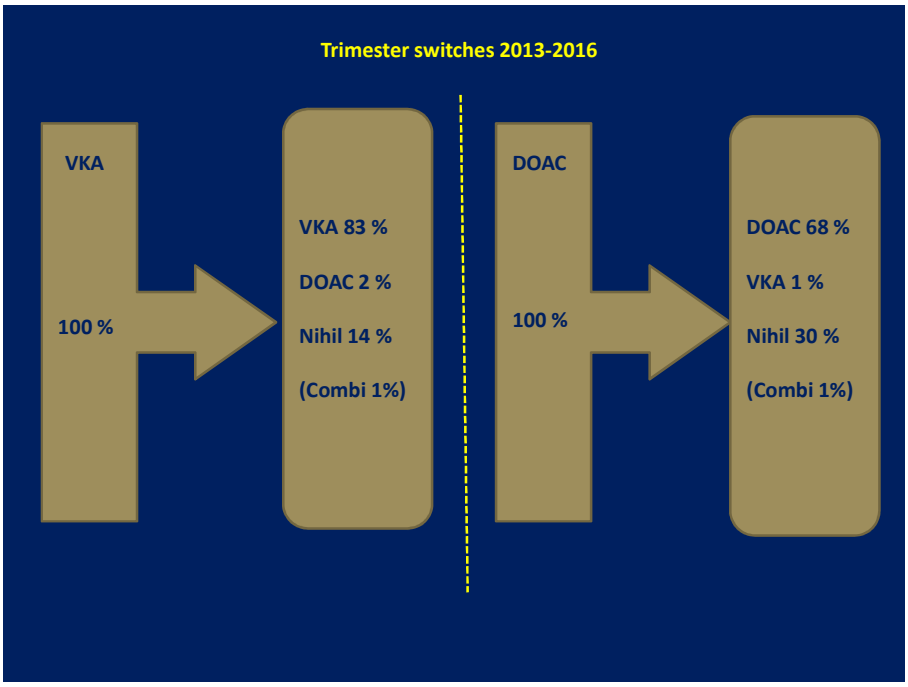
Om na te gaan welke anti-trombotische co-medicatie patiënten innemen, hebben we ons beperkt tot dezen met belangrijke volumes. Hiertoe nemen we wat arbitrair de minimale grens van 300 DDD antitrombotica per jaar. Dit geeft aan welke patiënten op chronische wijze anti-trombotica innamen. De oefening geldt hier enkel voor het jaar 2016.

Antistolling 2016		Co-medicatie > 300 dagdoses in 2016	Aantallen patiënten
Vitamine K-antagonist	+	gefractioneerd heparine	2.499 op 121.905 (2%)
«	+	anti-plaatjes aggregans	941 op 121.905 (<1%)
«	+	gef.hep. + antipl.aggr.	451 op 121.905 (<1%)
Directe orale anticoagulans	+	gefractioneerd heparine	4.449 op 171.663 (3%)
«	+	anti-plaatjes aggregans	6.490 op 171.905 (4%)
«	+	gef.hep. + antipl.aggr.	1.098 op 171.905 (<1%)

Een belangrijk gebruik van dergelijke co-medicatie is gelimiteerd tot een minderheid van patiënten, hoogstens 2% der patiënten met vitamine K-antagonisten, en hoogstens 4% der patiënten met directe anticoagulantia.

e) Trimester switches in de jaren 2013 tot 2016

In deze oefening werden de patiënten individueel gevolgd elk trimester in de jaren 2013 tot het eerste trimester van 2016. Het type anticoagulerend medicament in het daarop volgend trimester werd genoteerd en dit voor elke trimesterovergang. Indien geen medicament het volgende trimester werd ingenomen, wordt 'nihil' vermeld.



Zo blijkt dat vitamine K-antagonisten (VKA) voor meer dan 80 % werden doorgenomen in het volgende trimester en weinig gestopt worden (één op 7 slechts), zichtbaar hier op de linker helft. Op de rechter helft staan de directe anticoagulantia (DOAC). Voor directe orale anticoagulantia is de stop rate hoger (1 op 3) en is er een kleine switch naar de oude vitamine K-antagonisten (1 %). In deze oefening wegen de talrijke trimesters in 2013 en 2014 door, want directe orale anticoagulantia waren toen niet chronisch terugbetaald. De data hier onder punt e) zijn dus niet in tegenspraak met de data onder punt c) Hoeveelheden gebruikt.

f) RIZIV-uitgaven

Hieronder worden de uitgaven weergegeven voor de ziekteverzekering. Dit wil zeggen dat remgelden van patiënten terzijde werden gelaten. De RIZIV-uitgaven voor de directe orale anticoagulantia zijn bruto uitgaven, wat wordt weergegeven in de laatste kolom met de term "bruto". Dit wil zeggen dat de netto-kost voor het RIZIV, die overigens confidentieel is, berekend moet worden op basis van contractuele verplichtingen die elke firma heeft besloten met het RIZIV. De bedragen zijn in miljoenen €.

Klasse/medicament Miljoenen €	2013	2014	2015	2016	opmerking
VKA	7,1	6,6	6,1	5,3	
DOAC :	46,8	68,2	92,1	117,7	bruto
- PRADAXA	16,7	18,8	21,0	24,0	«
- XARELTO	29,5	40,3	49,0	57,4	«
- ELIQUIS	0,6	9,1	22,1	35,9	«
- LIXIANA	-	-	-	0,5	«
TOTAAL	**53,9**	**74,8**	**98,2**	**123,0**	

De RIZIV-uitgaven zijn belangrijk gestegen en dit heeft te maken zowel met het toegenomen volume als met de toegenomen eenheidskost van DOAC. De RIZIV-kost voor 1 dagdosis AVK bedroeg 0,28 € en voor 1 dagdosis DOAC 2,85 € (2016).

g) Remgelden

Hieronder volgen de remgelden die patiënten betalen voor hun anticoagulantia.

Klasse/medicament Miljoenen €	2013	2014	2015	2016
VKA	0,7	0,6	0,5	0,5
DOAC :	2,9	4,3	5,4	6,7
- PRADAXA	1,1	1,2	1,2	1,4
- XARELTO	1,9	2,4	2,7	3,1
- ELIQUIS	0,0	0,7	1,4	2,2
- LIXIANA	-	-	-	0,0
TOTAAL	**3,6**	**4,9**	**5,9**	**7,2**

Deze bedragen, betaald door individuele patiënten, namen toe.

h) Kleine vergelijking België - Nederland

Omdat er geen OESO-vergelijking bestaat van consumptie van orale anticoagulantia, beperken we ons hier tot een vergelijking van het aantal patiënten met anticoagulantia in de Belgische databank Farmanet en de Nederlandse databank Gip. We beperken ons tot de jaren 2013-2015.

Aantallen patiënten (n) VKA	**2013**	**2014**	**2015**
België	169.224	153.487	139.069
Nederland	418.720	424.110	420.870

Aantallen patiënten (N) DOAC	2013	2014	2015
België	78.324	105.817	137.869
Nederland	26.481	44.114	77.305

Ratio Aantallen patiënten (n/N) (afgeronde ratio) VKA / DOAC	2013	2014	2015
België	2 / 1	3 / 2	1 / 1
Nederland	16 / 1	10 / 1	5 / 1

De Nederlandse patiëntengroep met VKA was proportioneel veel groter dan de Belgische groep, beschouwd op populatieniveau. Daarnaast bleek er in Nederland geen erosie te bestaan van het aantal gebruikers met VKA, terwijl deze in België wel ontstond.

BESLUIT

Cijfermatig uitgedrukt, is er een manifeste stijging in gebruik en in kost van de directe orale anticoagulantia in België. Dit wijst erop dat elk contract tussen bedrijf en RIZIV op nauwkeurige cijferanalysen moet blijven steunen. De kernboodschappen uitgedrukt in het KCE-rapport n° 279 (2017) blijven eens te meer geldig voor een doelmatig gebruik van deze farmaca.

Afkortingen

VKA vitamin K-antagonists
DOAC direct acting oral anticoagulants
ATC Anatomic-Therapeutic-Chemical classification of pharmaceuticals (WHO)
DDD Defined daily doses (WHO)
n N numbers
RCT randomized clinical trial

Le remboursement des anticoagulants oraux en Belgique

Marc Van de Casteele, MD PhD

Dépt. Politique Pharmaceutique de l'INAMI – Dépt. Gastro-entéro-hépatologie UZ-KU Leuven

Les données utilisées ci-après proviennent de la banque de données Pharmanet qui contient des informations concernant les spécialités pharmaceutiques remboursées exclusivement dans les officines belges ouvertes au public .

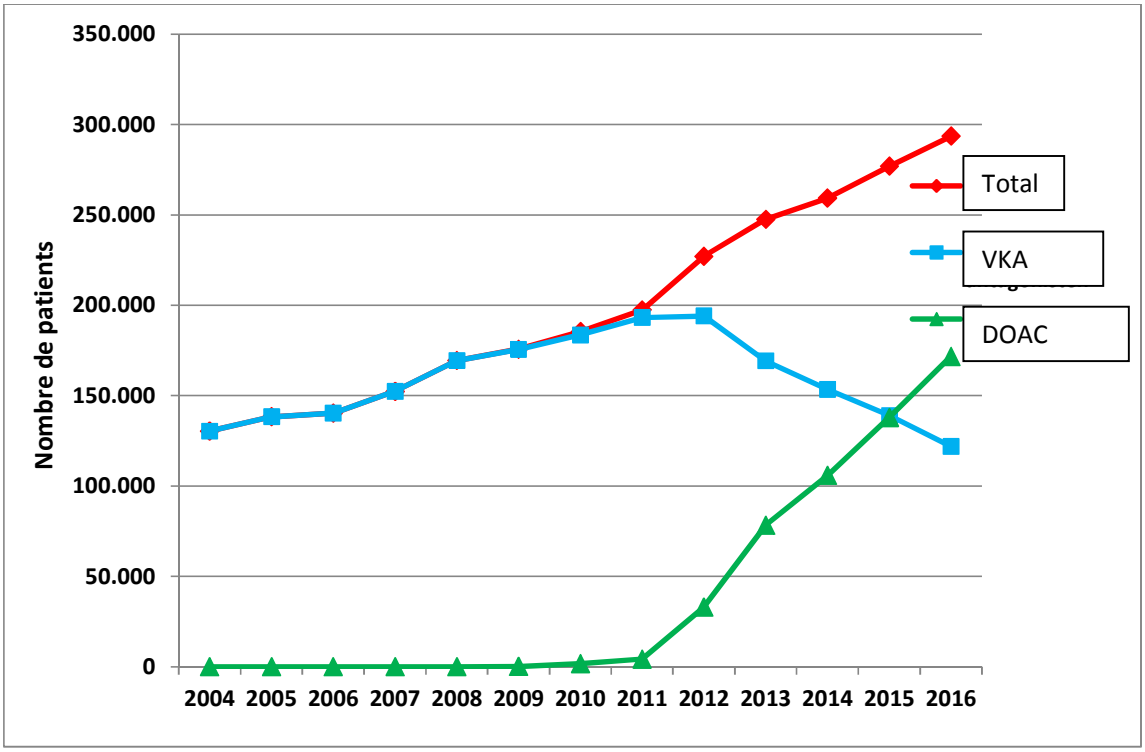
La banque de données Pharmanet est anonymisée. Elle contient non seulement des données de patients qui sont uniques mais aussi anonymisées. En d'autres termes, il n'y a pas de double comptage.

a) Nombres de patients

ATC	N	2013	2014	2015	2016
B01AA03	Warfarine MAREVAN	45.294	41.035	37.131	32.395
B01AA04	Phenprocoumon MARCOUMAR	52.817	47.180	41.993	36.534
B01AA07	Acénocoumarol SINTROM	72.226	66.295	60.787	53.556
B01AE07	Dabigatran PRADAXA	24.653	25.584	28.577	32.738
B01AF01	Rivaroxaban XARELTO	52.305	64.787	76.463	86.380
B01AF02	Apixaban ELIQUIS	2.587	17.234	34.795	53.286
B01AF03	Edoxaban LIXIANA	0	0	0	1.810
B01AA	Antagonistes de la vitamine K	169.224	153.487	139.069	121.905
B01AE07 + B01AF	Anticoagulants oraux directs	78.324	105.817	137.869	171.663
	Au total	234.277	250.726	268.623	284.925

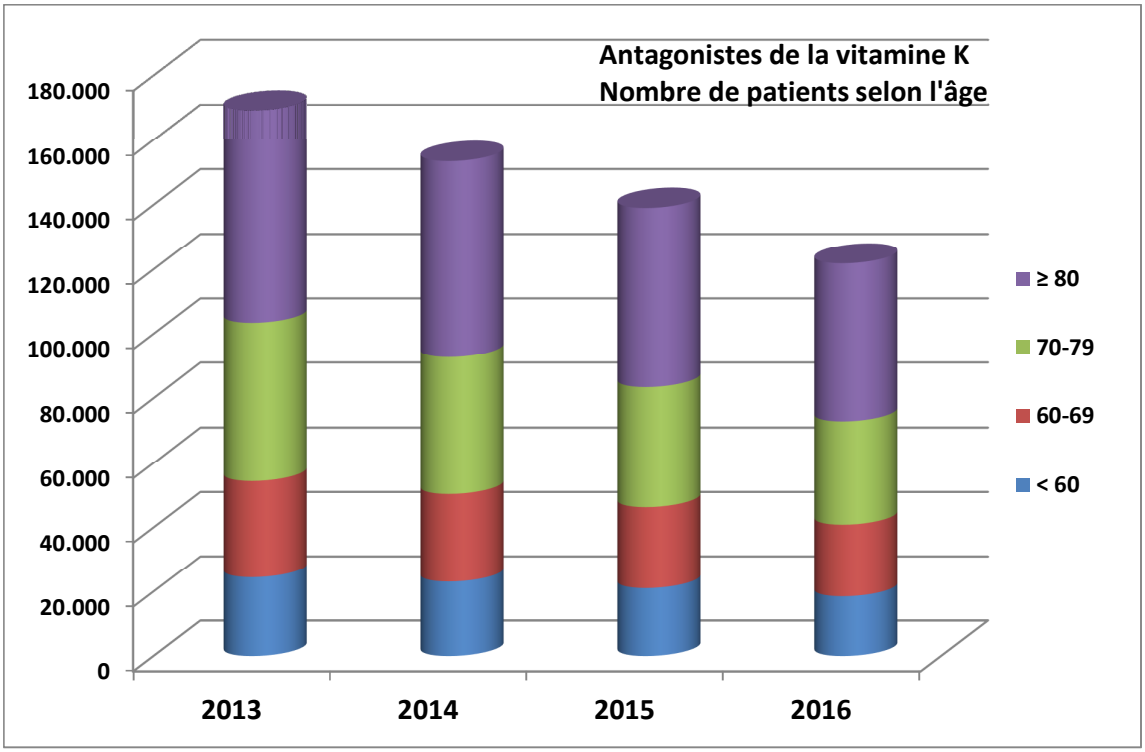
Le nombre de patients traités par un agoniste de la vitamine K (AVK) a clairement diminué au cours de ces dernières années. Mais l'augmentation du nombre de patients traités par un anticoagulant oral direct (DOAC) a été plus importante. En 2015, il y eu autant de patients traités par l'une des classes que par l'autre. Durant la dernière décennie, le nombre de patients traités par un des anticoagulants a doublé, passant d'approximativement 150.000 à

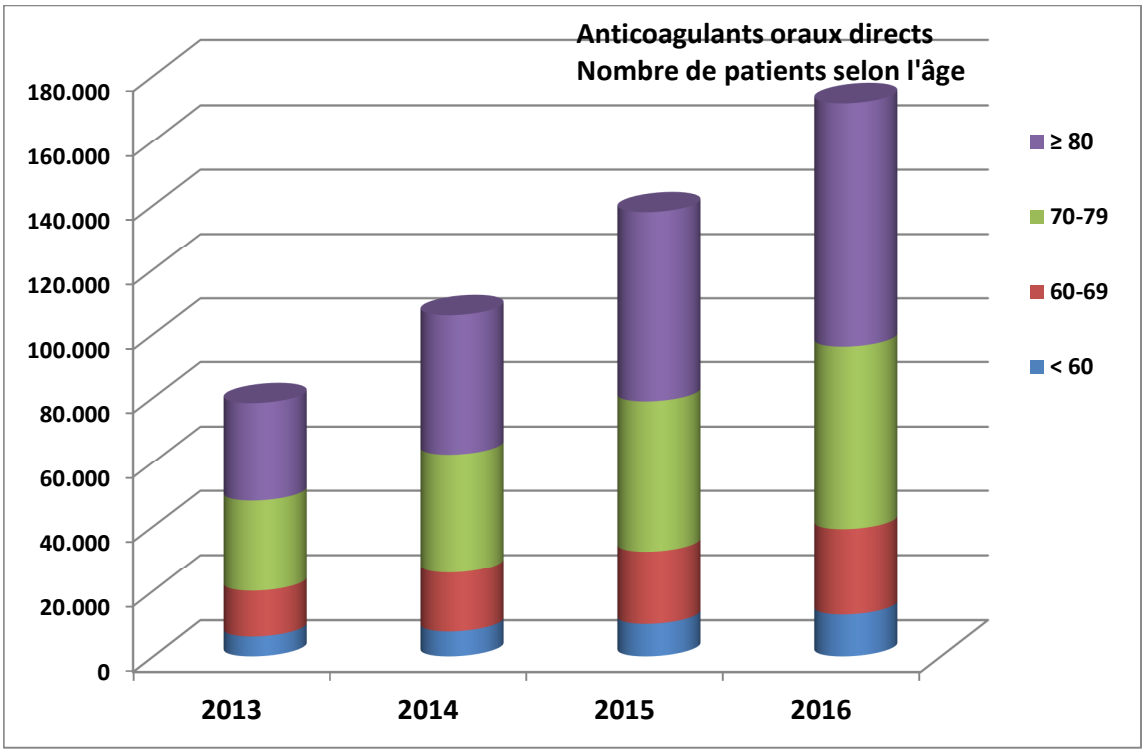
près de 300.000 patients. Ce phénomène s'explique probablement par le fait que plus de patients ayant une fibrillation auriculaire chronique ont été traités que par le passé.



b) Tranches d'âge

Le nombre de patients est réparti selon les tranches d'âge suivantes : < 60 ans ; 60-69 ans ; 70-79 ans ; 80 ans ou plus. La répartition par âge est donnée pour les années 2013 à 2016, tant pour les patients traités par un antagoniste de la vitamine K que ceux traités par un anticoagulant oral direct.
(voir les deux graphiques suivants)



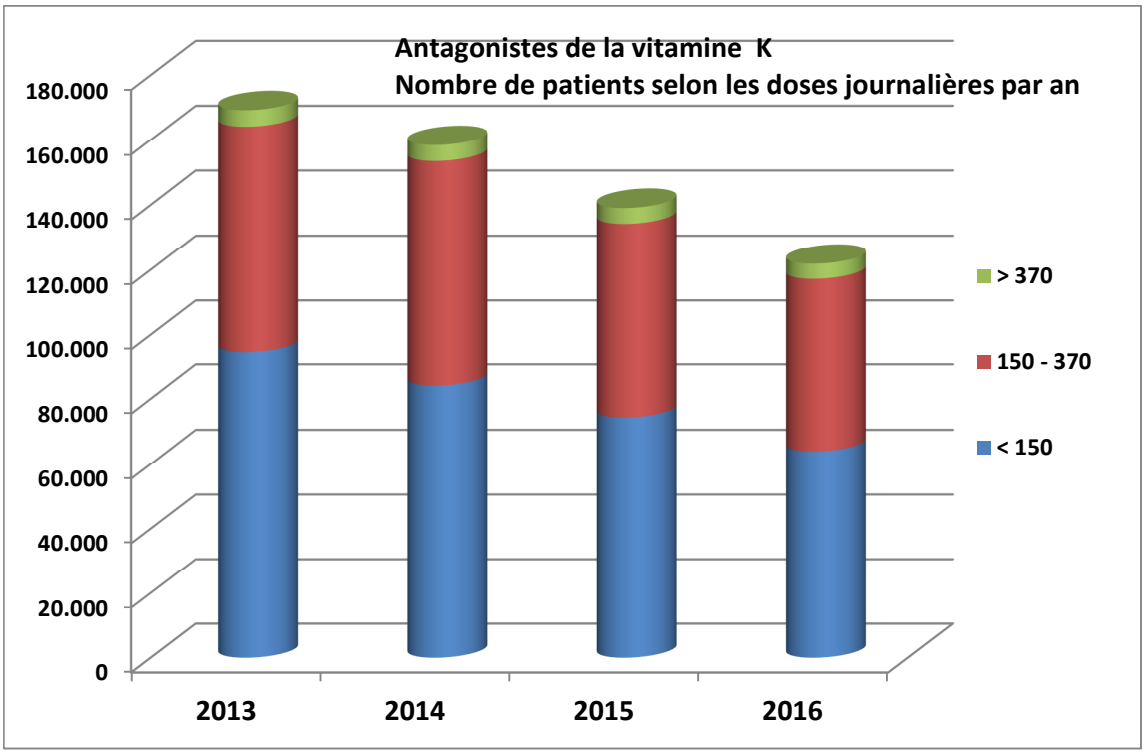


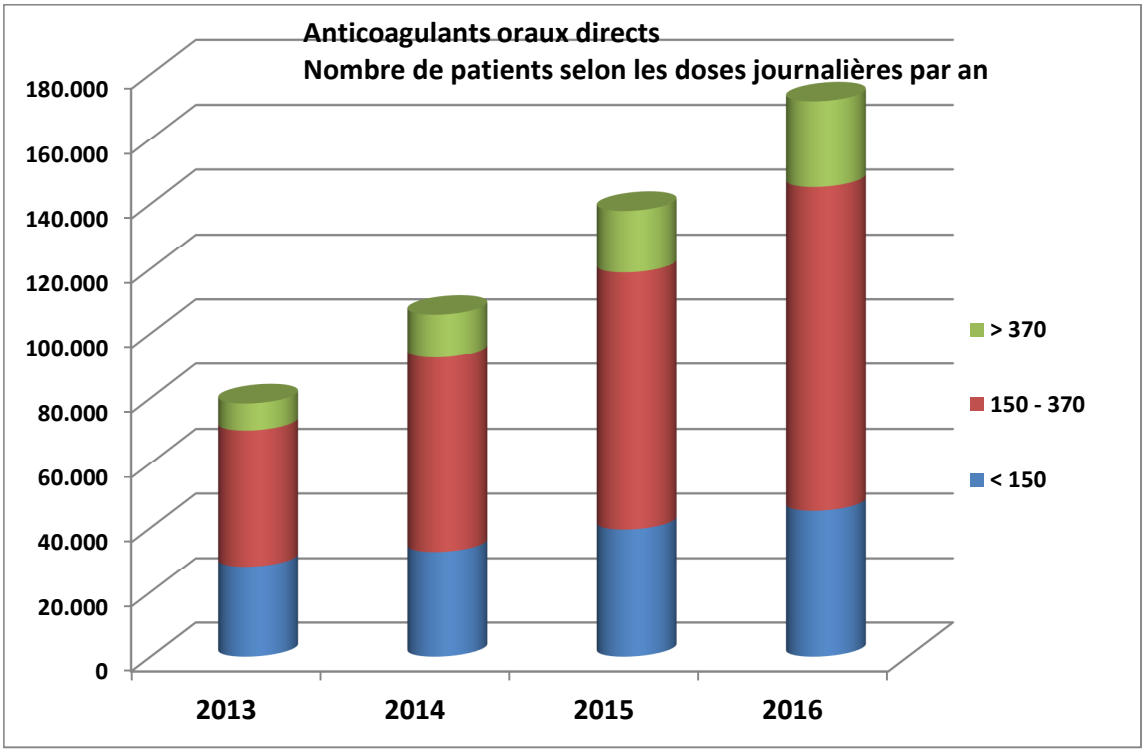
Ces graphiques montrent qu'actuellement plus de patients âgés de 80 ans et plus sont traités par un DOAC que par un antagoniste de la vitamine K.

c) Consommation d'anticoagulants par patient et par année

Afin d'exprimer la quantité d'anticoagulants prise, la posologie courante pour la fibrillation auriculaire chronique a été considérée, à savoir : acénocoumarol 5 mg ; phenprocoumon 3 mg ; warfarine 7,5 mg ; dabigatran 300 mg ; rivaroxaban 20 mg ; apixaban 10 mg ; édoxaban 60 mg. Cette approche contient une certaine marge d'erreur, car 43% des patients belges prenant un anticoagulant oral direct sont traités par des doses plus faibles que celles étudiées dans les RCT (source : rapport KCE 279, 2017). Il faut également tenir compte d'une observance qui est loin d'être optimale (source : même rapport KCE) ; mais aussi du fait que des patients ne prennent pas leurs comprimés tout au long d'une année calendrier (source: Pharmanet). Par conséquent, ces données-ci ne peuvent que mener à des conclusions sur les tendances.

Les patients sont groupés selon 3 quantités de doses annuelles possibles, ceux qui prennent < 150 doses journalières par an, ceux qui prennent entre 150 et 370 doses journalières et finalement ceux prenant plus de 370 doses journalières par an.





Les patients qui sont traités par des anticoagulants oraux directs montrent une tendance à un traitement annuel prolongé, à savoir un traitement au-delà de 150 doses journalières par an soit un traitement de plus de 6 mois par an.

d) Co-médication anti-thrombotique

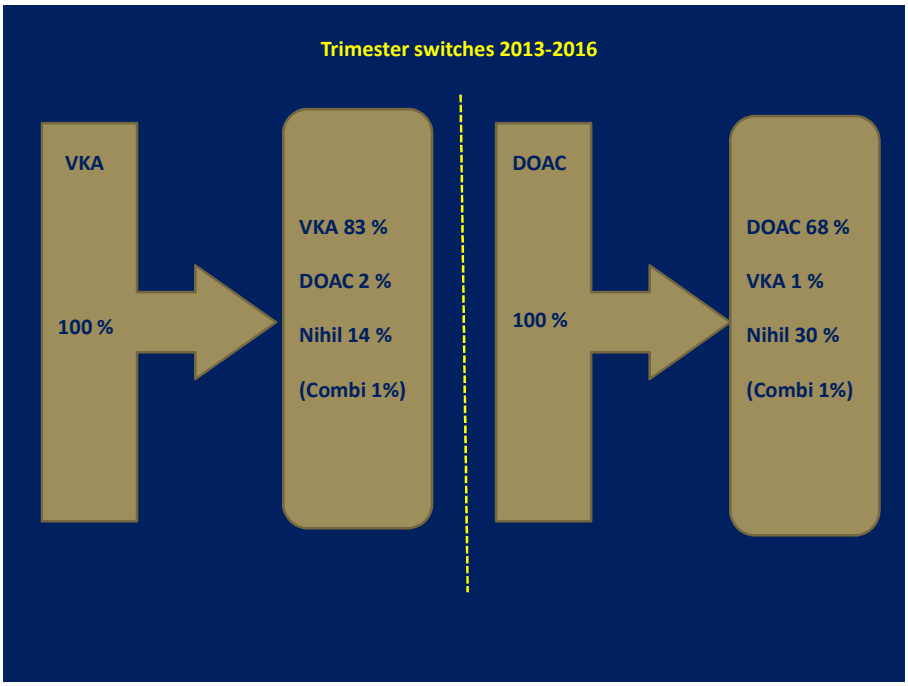
Afin de vérifier le type de co-médication anti-thrombotique, nous nous sommes limités aux patients qui en prennent des quantités importantes. Le seuil minimal de consommation, qui est arbitraire mais applicable, était de 300 DDD d'antithrombotiques par an. Ainsi les patients traités d'une façon continue par un agent anti-thrombotique supplémentaire ont pu être identifiés. L'exercice n'a été fait que pour l'année 2016.

Anticoagulant en 2016		Co-medication > 300 doses journ. en 2016	Nombre de patients
Antagoniste de la vitamine K	+	héparine fractionnée	2.499 sur 121.905 (2%)
«	+	antiagrégants plaquettaires	941 sur 121.905 (<1%)
«	+	héparine + antiag.plaq.	451 sur 121.905 (<1%)
Anticoagulant oral direct	+	héparine fractionnée	4.449 sur 171.663 (3%)
«	+	antiagrégants plaquettaires	6.490 sur 171.905 (4%)
«	+	héparine + antiag.plaq.	1.098 sur 171.905 (<1%)

Une prise importante de co-médication anti-thrombotique se limite à une faible fraction de patients traités par un anticoagulant : au maximum 2% en cas de prise d'un VKA et au maximum 4% en cas de prise d'un DOAC.

e) Switch trimestriel pendant les années 2013-2016

Dans l'exercice suivant, les patients ont été suivis individuellement durant chaque trimestre, qui s'achève au début du trimestre suivant. La période étudiée comprend les trimestres des années 2013-2015, ainsi que le premier trimestre de 2016. La classe d'anticoagulant a été suivie de trimestre en trimestre et plus particulièrement pour chaque transition de trimestre. Si aucun anticoagulant n'était pris durant le trimestre suivant, l'observation 'nihil' était de mise.



Les patients prenant un VKA ont poursuivi leur traitement le trimestre suivant dans plus de 80% des cas. Uniquement un sur sept a arrêté son VKA, ce qui est montré au côte gauche ci-dessus. Du côté droit, on peut voir que le taux d'arrêt d'un DOAC était plus élevé, approximativement chez 1 sur 3. Il existe également un switch d'un DOAC à un VKA (1%). Dans cet exercice, la prépondérance des trimestres de 2013 et 2014 était importante, car à l'époque un traitement chronique n'était pas remboursable. Ceci peut expliquer le taux d'arrêt plus élevé d'un DOAC par rapport à un VKA. Les données du point e) ci-dessus ne sont donc pas en contradiction avec les quantités observées sous le point c).

f) Dépenses INAMI

Le Tableau suivant présente les dépenses INAMI de tous les anticoagulants. Il s'agit de l'intervention de l'assurance-maladie obligatoire et non des quotes-parts des patients. En ce qui concerne les dépenses des DOAC, il s'agit de dépenses brutes, ce qui est mentionné dans la dernière colonne. Le coût net pour l'INAMI est en effet confidentiel, et doit être calculé sur base des rétrocessions réglées par une convention entre la firme pharmaceutique et l'INAMI. Les dépenses sont exprimées en millions d'€.

Classe/médicament Millions €	2013	2014	2015	2016	remarque
VKA	7,1	6,6	6,1	5,3	
DOAC :	46,8	68,2	92,1	117,7	brut
- PRADAXA	16,7	18,8	21,0	24,0	«
- XARELTO	29,5	40,3	49,0	57,4	«
- ELIQUIS	0,6	9,1	22,1	35,9	«
- LIXIANA	-	-	-	0,5	«
TOTAAL	**53,9**	**74,8**	**98,2**	**123,0**	

Les dépenses INAMI ont fortement augmentées et ceci s'explique non seulement par un volume de DOAC augmenté mais également par le coût unitaire plus élevé des DOAC. Le coût INAMI journalier d'un AVK était de 0,28 € par jour tandis que le coût INAMI journalier d'un DOAC était de 2,85 € (situation 2016).

g) Quotes-parts

Le Tableau ci-dessous montre les quotes-parts que les patients ont payés pour leur traitement par anticoagulants oraux.

Classe/médicament Millions €	2013	2014	2015	2016
VKA	0,7	0,6	0,5	0,5
DOAC :	2,9	4,3	5,4	6,7
- PRADAXA	1,1	1,2	1,2	1,4
- XARELTO	1,9	2,4	2,7	3,1
- ELIQUIS	0,0	0,7	1,4	2,2
- LIXIANA	-	-	-	0,0
TOTAAL	**3,6**	**4,9**	**5,9**	**7,2**

Les montants payés par chaque patient sont en hausse.

h) Petite comparaison Belgique – Pays-Bas

Comme l'OCDE ne fournit pas de comparaisons européennes de la consommation des anticoagulants oraux, une comparaison limitée est réalisée uniquement sur base des données belges de Pharmanet et des données néerlandaises de la base de données Gip. De plus, l'analyse est limitée aux années 2013-2015.

Nombres de patients (n) VKA	**2013**	**2014**	**2015**
Belgique	169.224	153.487	139.069
Pays-Bas	418.720	424.110	420.870

Nombres de patients (N) DOAC	**2013**	**2014**	**2015**
Belgique	78.324	105.817	137.869
Pays-Bas	26.481	44.114	77.305

Ratio nombres de patients (n/N) ratio arrondi VKA / DOAC	**2013**	**2014**	**2015**
Belgique	2 / 1	3 / 2	1 / 1
Pays-Bas	16 / 1	10 / 1	5 / 1

Au niveau population totale, le groupe de patients néerlandais traités par un VKA était proportionnellement plus grand que le groupe équivalent belge. Il s'avère également qu'il n'existe pas en Hollande d'érosion du groupe VKA avec l'arrivée des DOAC, tandis qu'en Belgique le nombre de patients sous VKA a diminué.

CONCLUSION

Les chiffres indiquent qu'il existe une hausse de l'utilisation et des coûts des anticoagulants oraux directs en Belgique. Ceci implique que chaque convention conclue entre les firmes pharmaceutiques et l'INAMI doit continuer à être basée sur des analyses approfondies des chiffres. Les messages-clés du rapport KCE n° 279 (2017) restent d'application afin de déterminer une utilisation rationnelle de cette classe de médicaments.

Abbreviations

VKA vitamin K-antagonists
DOAC direct acting oral anticoagulants
ATC Anatomic-Therapeutic-Chemical classification of pharmaceuticals (WHO)
DDD Defined daily doses (WHO)
n N numbers
RCT randomized clinical trial

DOAC's versus VKA in (niet-valvulaire) voorkamerfibrillatie

AOD versus AVK en cas de fibrillation auriculaire (non-valvulaire)

Commentaar van de deskundige / Commentaires de l'expert
Prof. Hein Heidbuchel, UZ Antwerpen

RIZIV Consensus Meeting on DOACs

30 November 2017

DOACs vs. VKA for stroke prevention in patients with atrial fibrillation

Prof. Dr. Hein Heidbuchel, MD PhD FESC FEHRA

Antwerp University & University Hospital, Antwerp, Belgium

Short title: DOAC Consensus Conference: AF

Address for correspondence:

Prof. Dr. Hein Heidbuchel
Department of Cardiology
University Hospital Antwerp
Wilrijkstraat 10
2650 Edegem
Belgium

Phone: +32 3 821 46 93
Fax: +32 3 830 23 05
E-mail: hein.heidbuchel@uantwerpen.be, hein.heidbuchel@uza.be, or heinheid@gmail.com

Word count: 3280 words (31 references)

Introduction

Effective and safe medication can only be effective and safe when it is prescribed correctly by physicians and taken correctly by patients. The extensive report of the literature group summarizes nicely the available evidence about the effectiveness and safety of DOACs compared to VKA in patients with atrial fibrillation (AF). This text provides some reflections on that report, based on my background as clinical scientist and my experience as clinician. It addresses specifically the questions raised by the organising committee.

Please note that I acted as co-author and as first author of the AF Guidelines by the European Society of Cardiology (ESC)[1] and of the Practical Guide on the Use of DOACs in Patients with AF by the European Heart Rhythm Association (EHRA),[2, 3] respectively. I will mainly refer to these texts as they reflect the interpretation of a wide group of international experts, rather than my personal opinion, on the questions raised appropriately for this Consensus Meeting. Hence, allow me to express my surprise for the fact that the EHRA Practical Guide, which summarizes most of the issues raised for this Consensus Conference and which is the most cited educational source on this topic world-wide (it's "Key Message Booklet" version was sold >450.000 times by the ESC), was not even mentioned in the literature review. For instance, the adherence issue comprises a specific chapter in this EHRA Practical Guide, and its 'temporary interruption' tables (Tables 10 and 11)[2] constitute the most detailed instructions on peri-intervention management (explicitly stating that no bridging is needed with DOACs, except for the post-operative phase where one can opt to give a thrombo-prophylactic low dose of LMWH before restarting DOAC when full haemostasis is deemed to be restored). The EHRA Practical Guide is currently going through a second update, which will be published in 2018.

Question 2: preference for DOAC or VKA in patients with AF?

The ESC Guidelines are very firm in this respect: in AF patients qualifying for anticoagulation there is a clear preference to do so with DOAC (it is a Class 1, LOE A, indication, the strongest possible) rather than with VKA.[1] This preference is based on the significant and consistently found better net clinical benefit of DOAC over VKA (although the definition of 'net clinical benefit' is diverse, and should ideally be weighted for the impact on the quality-of-life of the different outcomes). Moreover, there is an undeniable mortality benefit of DOAC over VKA, both for all DOAC as a whole (in meta-analyses), but also for some DOAC in their respective phase-3 trials (e.g. apixaban in ARISTOTLE; e.g. dabigatran when both arms of the trial are combined; in the other trials, statistical power may have been insufficient to come to the same conclusion of mortality benefit). As a clinical scientist, there is no value of the argument that "an ischemic event happens, and a bleeding event is caused": we have to look at the data in an objective, unemotional way, and also explain the data as such to colleagues and patients alike. The datasets on DOAC vs. VKA in AF are among the largest and most consistent datasets in clinical medicine, covering a wide range of patients.

One could argue that in patients with optimal INR control, that net clinical benefit is less or absent, since there was no interaction with the quartile of center-based INR control on ischemic outcomes although in most trials (except ROCKET-AF) the bleeding benefit was preserved.[4] Nevertheless, the guidelines did not retain this as a reason to weaken or tweak their "DOAC preference" recommendation for the following arguments: 1) INR control in real-life is known to be weaker than in clinical trials;[5] 2) there was a consistent lower rate of intracranial haemorrhage (ICH) in the DOAC patients, also in the centers with good INR control; 3) it is known that most ICH in VKA patients occurs in those with INRs between 2 and 3; 4) AF patients are treated long-term and INR stability will become more difficult when patients age and accumulate more comorbidities, whereas DOAC trials demonstrated that even in the more frail patient populations, the net clinical benefit of DOAC over VKA was preserved;[6, 7] 5) patient preference, albeit a modern hype, is rarely used as a treatment determinant; for AF patients requiring anticoagulation, it clearly is preferred over VKA therapy.[8]

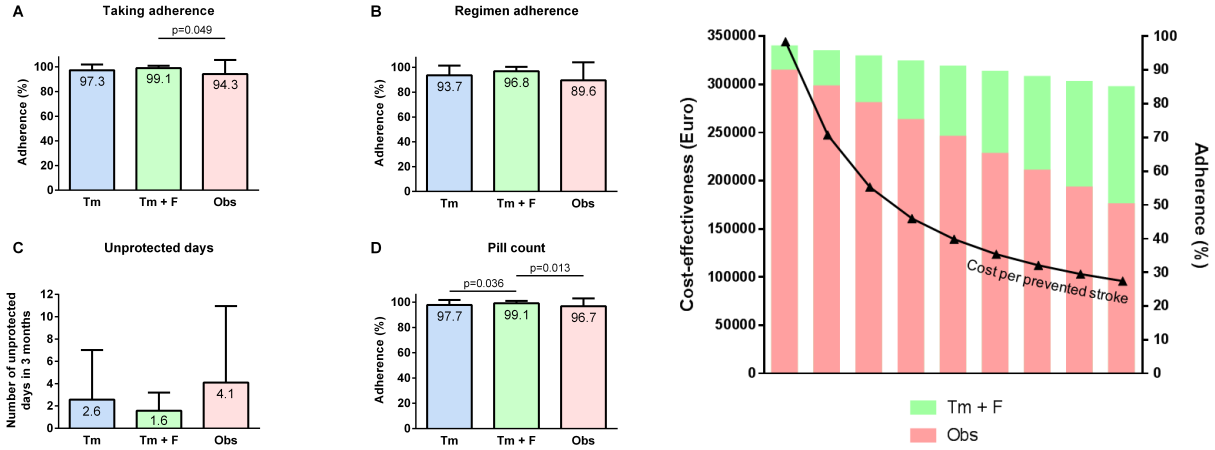
An intriguing new area is the patients with prior intracranial bleeding. Although these patients were excluded from all trials with DOACs in AF patients, real-world data indicate that patients who are restarted on anticoagulation fare better than those in whom OAC is not resumed. This has led to detailed guidance on clinical situations in which resumption of OAC can be considered after an intracranial bleeding, and a clear preference to do so with a DOAC over VKA given the very consistent, very sizeable, and very significant lower rate of intracranial bleeding in DOAC treated patients compared to VKA patients (both in the phase-3 trials and in later real-world data sets).

There might be some concern on the fact that long-term data for DOACs are lacking compared to data for VKA treatment, since the follow-up in the pivotal clinical trials was between 1.8 and 2.8 years. However, there is no indication that the long-term net clinical benefit would be lower than for VKA, or lower than observed in the trials, rather on the contrary. Multiple real-world data sets did not show any safety concern and confirmed largely the findings of the trials. There is some preliminary data that the decrease in kidney function which is known as a result of VKA therapy is not observed in patients on DOAC.[9] Moreover, in patients with decreasing renal function over time (which might be anticipated in all AF patients over long follow-up), the DOAC net clinical benefit was preserved.[10, 11]

There rightfully is a concern about persistence of anticoagulant therapy, although this is true for both VKA and DOAC. While the phase-3 studies did not show a different persistence to therapy for DOAC vs. VKA, many real-world datasets do.[12, 13] The reasons for discontinuation are poorly understood (including the Belgian data) and are likely very multifactorial, often associated to intercurring events. The observational data may also be affected by the fact that younger patients who do not qualify for long-term OAC treatment but need short-term OAC (e.g. around cardioversion or ablation) are now preferentially put on DOAC therapy, which then is stopped (appropriately) later on.

Although adherence is crucial for expected treatment effects, and although INR may be a tool to 'control' adherence to VKA therapy, the ESC Guidelines or EHRA Practical Guide do not consider INR follow-up as the primary way to optimise adherence with VKA. Adherence is mainly dependent on the motivation of the patient, feeling responsibility for his/her medical outcome. VKA patients' intake may

even be irregular because of the INR measurement itself, which only occurs at discrete time points. Motivation requires proper education of patients and their care-takers. Our research group has explored the impact of individualised education, combined with daily electronic measurement of DOAC intake (Desteghe et al, Eur Heart J, in press).[14] Our data showed that this approach leads to regimen



adherence values that exceed 93%, and further improvement after instalment of remote monitoring based personal feedback (to 97%). Such approach is not economically viable for each DOAC patient, but targeted use of such adherence measurements could be cost-effective in patients with high stroke or bleeding risks and/or low anticipated adherence (as has been calculated in our manuscript). Clearly, further research is required in larger scale studies, but we have proven the concept that adherence improvement through improved education works.[14]

Question 3: when to switch from DOAC to VKA or vv. in patients with AF?

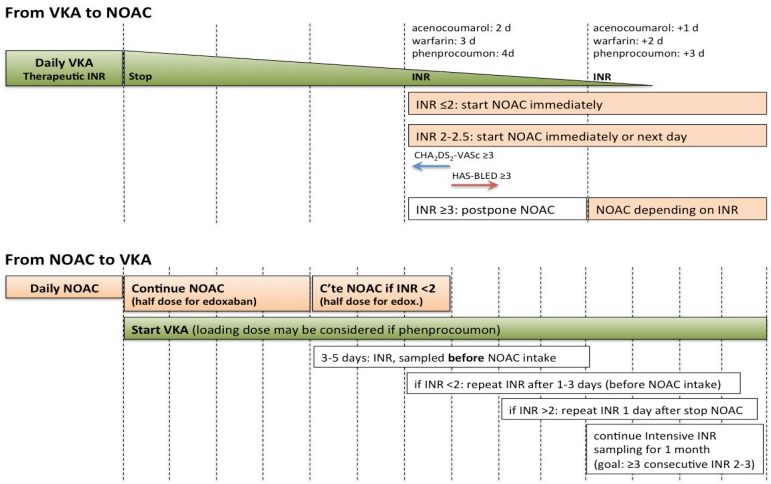
The term 'non-valvular atrial fibrillation' has completely disappeared from the European Guidelines and Guidance documents, despite the fact that the labelling of all DOACs still uses this very confusing denominator. The simple explanation is that all four randomised DOAC trials allowed inclusion of patients with valvular disease, only explicitly excluding patients with 1) mechanical prosthetic heart valves, and 2) moderate to severe mitral stenosis (which usually occurs in the context of rheumatic heart disease, a very rare condition in our modern Western world, but associated with a high thrombo-embolic risk). The randomised trials included 14-26% of patients with mild to moderate valve disease, mainly mitral and tricuspid regurgitation, but also mild mitral stenosis and mild to moderate aortic stenosis. Post-hoc analyses of these 'valvular' patient groups indicated that the relative efficacy and safety of DOACs compared to VKA was similar as in the other groups,[15, 16] with the exception of slightly higher (but significant) major + clinically relevant non-major bleeding risk in the ROCKET-AF trial.[17] It is important to note that 'valvular' patients have higher absolute thrombo-embolic and bleeding event rates, meaning that higher absolute benefit is present in those groups when treated with DOAC compared to VKA. Even a few hundred patients with biological prosthetic valves or prior

valve repair (often including a prosthetic ring) were included in the pivotal phase-3 trials, without any signal for worse outcome.[15, 16] That finding contrasted with both a significantly higher bleeding and thrombo-embolic rate in the single prospective trial evaluating DOAC therapy (with dabigatran) in patients (early after) mechanical heart valve implantation, explaining the clear contra-indication for DOAC in such AF patients.[18] Also the fact that there is no plausible biological reason why DOAC would be less performant in patients with biological prosthetic valves, TAVI, or prior valve repair (conditions that by themselves do not require anticoagulant therapy), explains the guidance to also prefer DOAC in such AF patients based on the anticipated overall net clinical benefit, and to only exclude AF patients for DOAC therapy (and hence prefer VKA therapy) in the case of 1) mechanical heart valves; 2) moderate to severe mitral stenosis (a condition with a known very high risk of thrombo-embolism and not any study data); 3) kidney dysfunction (cut-off dependent on the label of the different DOAC); and 4) prohibitive concomitant medication intake (as shown in Table 5 of the Updated EHRA Practical Guide).[1, 2]

The ESC Guidelines did not adopt the concept of a 'trial with VKA' as a qualifier to select a DOAC given their analysis of superior net clinical benefit with DOAC in most patients with AF, including those from centers with high cTTR. On the other hand, if patients under VKA do show suboptimal INR control despite good adherence (without specific value mentioned in the AF Guidelines; the EHRA Practical Guide points to a TTR ≤65% as cut-off; also NICE uses the same cut-off),[1, 2] a switch to DOAC should be considered (Class IIa recommendation).

Apart from the exclusion criteria as mentioned above, there may be situations in eligible patients in whom a combination of different factors leads to major uncertainty about the DOAC plasma level. These factors comprise co-medications and physiological parameters (extremes of body weight; borderline renal function; age; frailty; …) as described in Table 5 of the Updated EHRA Practical Guide and as also discussed below. One could defend the determination of DOAC plasma levels in such patients, but the interpretation of measured levels is associated with much uncertainty: the range of such levels in the phase-3 trials was rather wide; dosing needs be performed at very well defined time-points; and there is no definitive data on what should be the 'target plasma level'. In such patients, it may therefore be desirable to opt for VKA therapy that is titrated by INR measurements.

The 'how to switch' question has been dealt with in detail in the EHRA Practical Guide.[2] Especially the



switching from DOAC to VKA is a critical transition, as data from the termination of the phase-3 trials have shown: during that phase, both in ROCKET-AF[19] and ARISTOTLE, there was an excess of ischemic events. This relates to a transitory increased thrombo-embolic risk during initiation of VKA therapy, combined with a potential overestimation of the INR due to the effect of aFX-inhibitors. Therefore, a confirmatory INR read-out >2 one or two days after such value is required before stopping the concomitant administration of DOAC, and further intensive INR monitoring in the 2 weeks after the transition are required to ensure stable anticoagulation with VKA.

Concerning the switch from VKA to DOAC, each SPC specifies different INR values below which DOAC should be started after cessation of VKA. Since confusion leads to error in daily practice, and since there is no biological rationale for different INR values, the EHRA Practical Guide writing group explicitly put forward a unified scheme for this scenario.

Question 4: preferring one DOAC over other DOACs in a patient with AF?

The effect and net clinical benefit of DOAC is very consistent when compared to VKA in the different phase-3 trials and real-world registry data. Therefore, the Guidelines very rarely express preference for any DOAC except for a few particular situations. The Guidelines mainly stress the appropriate application of the dose-reduction schemes for all DOACs.

A special situation is for instance the <u>need for concomitant single or dual antiplatelet therapy</u> (SAPT or DAPT) on top of anticoagulation in AF patients requiring coronary revascularisation (PCI) with or without stenting. The classical triple therapy of VKA + DAPT is known to be associated with very high major bleeding risk. Nevertheless, the fear of stent thrombosis and/or reinfarction define the need for antiplatelet therapy. Whereas earlier guidance suggested to use the low dose of DOAC in such combination scenarios, later guidance suggests to use a dose of DOAC that has proven to be effective in the prevention of ischemic stroke. Such is the case for any of the lower dose schemes in patients that do not qualify for the lower dose (e.g. based on renal function), except for the 110 mg dose of dabigatran (which was non-inferior to VKA in the RE-LY trial). Hence, dabigatran 110 mg BID could be preferred in such triple therapy situations, as indicated in the EHRA Practical Guide.[2] More recent data have pointed to the fact that early double therapy (a SAPT with OAC) is a safe alternative (cf. PIONEER-AF with rivaroxaban 15 mg, and RE-DUAL with dabigatran 110 or 150 mg),[20, 21] although these trials are underpowered for efficacy outcomes (and a detailed look into the numerical data hint to the fact that the lower dose regimens of either drug are less protective for ischemic events than the classical triple => double scheme with VKA).

Another possible preference of one DOAC over others is in patients with a <u>history of or at risk of gastro-intestinal bleeding</u>. ARISTOTLE (with apixaban) was the only DOAC trial that did not show an increase of gastro-intestinal bleeding compared to VKA, in contrast with the other DOACs. Also real-world data seem to confirm this observation.[22] The exact explanation of this finding remains elusive, but its consistency can be used as an argument to prefer apixaban in AF patients with a history of or at risk of gastro-intestinal bleeding.

A third situation is in patients with decreased renal function, a condition that is expected to worsen in a population that is treated long-term.[10, 11] Although all DOACs are partially renally cleared, that proportion is highest for dabigatran (80%), followed by edoxaban (50%), rivaroxaban (33%) and apixaban (27%). It is known that the bleeding rate under DOACs increases with increasing plasma levels. In RE-LY (dabigatran) there were significant interactions between treatment and renal function for either dose.[23] For apixaban, there also was an association between eGFR and major bleeding, but in a different direction, i.e. with a better safety profile compared to VKA in those with eGFR ≤50ml/min.[24] Therefore, European recommendations suggest dose-lowering of dabigatran in patients with decreasing renal function and express preference for a DOAC with less renal clearance (preferably apixaban) in patients at the low end of the approved renal function spectrum and/or with anticipated unstable renal function.[1]

At higher age (especially >80 years), the bleeding advantage of dabigatran vs. VKA is lost (with similar major bleeding rates for D110, but higher bleeding rates with D150).[25] Therefore, the European label specifies dose reduction based on age only for dabigatran (which is not the case for other DOACs), without excluding it from use. Of note, not all phase-3 trials made an analysis of the group >80y (most divided the population between <75y vs. ≥75y), although this is a clinically very relevant analysis. Such data are available for apixaban and edoxaban [6, 26, 27] (both showing consistent net clinical benefit with DOAC in the very elderly), and more recently for dabigatran (confirming the findings of lost bleeding benefit for D110 and higher bleeding for D150 from the earlier Eikelboom analysis in the >80y and >85y age groups).[28] In my opinion, that should be interpreted as a preference to use apixaban and edoxaban (with their appropriate dose reduction algorithms) in the +80 year population.

A fourth situation concerns the co-medication or co-morbidities of the patients, since these may impact the plasma level of the DOAC. The EHRA Practical Guide offers the most comprehensive and unifying advice on how to deal with such situations, using a color-coded Table (see below).[2, 3] The Table is compiled based on available pharmacokinetic and/or pharmacodynamic interactions, and provides a rational framework for selecting a DOAC that is best suited to the patient (and at what dose). The authors have acknowledged that 1) for some interactions there are no pharmacokinetic data (for which they have urged the companies to provide such information), and 2) that further research into the relation between DOAC plasma level and efficacy/safety could further improve the selection approach. As can be seen from the Table, in some instances, choosing another DOAC provides a safer alternative by eliminating potential interactions. Despite the described concerns about medication interaction, post-hoc analyses from both ROCKET-AF and ARISTOTLE did not show a specific safety signal in patients with polypharmacay (although there was weaker bleeding benefit in the poly-medicated patients with apixaban; interaction p-value = 0.017), also not in the group of patients taking P-gp interacting drugs.[29, 30] Poly-medicated patients clearly represent a population with higher stroke and major bleeding rates and higher mortality.[29, 30] Of note, the same factors may have an impact on the clearance of the DOAC during temporary interruption before a (planned) surgical

intervention, e.g. showing slower clearance in DOAC patients taking concomitant amiodarone or verapamil.[31]

	Via	Dabigatran	Apixaban	Edoxaban	Rivaroxaban
Antiarrhythmic drugs:					
Amiodarone	moderate P-gp competition	+12-60%	No PK data[a]	+40%	Minor effect[a] (use with caution if CrCl <50 ml/min)
Digoxin	P-gp competition	No effect	No data yet	No effect	No effect
Diltiazem	P-gp competition and weak CYP3A4 inhibition	No effect	+40%	No data yet	Minor effect (use with caution if CrCl 15-50 ml/min)
Dronedarone	P-gp competition and CYP3A4 inhibition	+70-100% (US: 2 x 75 mg if CrCl 30-50 ml/min)	No PK or PD data: caution	+85% (Reduce NOAC dose by 50%)	Moderate effect but no PK or PD data: caution and try to avoid
Quinidine	P-gp competition	+53%	No data yet	+77% (No dose reduction required by label)	Extent of increase unknown
Verapamil	P-gp competition (and weak CYP3A4 inhibition)	+12-180% (reduce NOAC dose and take simultaneously)	No PK data	+53% (SR) (No dose reduction required by label)	Minor effect (use with caution if CrCl 15-50 ml/min)
Other cardiovascular drugs					
Atorvastatin	P-gp competition and CYP3A4 inhibition	+18%	No data yet	No effect	No effect
Antibiotics					
Clarithromycin; Erythromycin	moderate P-gp competition and CYP3A4 inhibition	+15-20%	No data yet	+90% (reduce NOAC dose by 50%)	+30-54%
Rifampicin***	P-gp/ BCRP and CYP3A4/CYP2J 2 inducers	minus 66%	minus 54%	avoid if possible: minus 35%, but with compensatory increase of active metabolites	Up to minus 50%
Antiviral drugs					
HIV protease inhibitors (e.g. ritonavir)	P-gp and BCRP competition or inducer; CYP3A4 inhibition	No data yet	Strong increase	No data yet	Up to +153%

	Via	Dabigatran	Apixaban	Edoxaban	Rivaroxaban
Fungostatics					
Fluconazole	Moderate CYP3A4 inhibition	No data yet	No data yet	No data yet	+42% (if systemically administered)
Itraconazole; Ketoconazole; Posaconazole; Voriconazole;	potent P-gp and BCRP competition; CYP3A4 inhibition	+140-150% (US: 2 x 75 mg if CrCl 30-50 ml/min)	+100%	+87-95% (reduce NOAC dose by 50%)	Up to +160%
Immunosuppressive					
Cyclosporin; Tacrolimus	P-gp competition	Not recommended	No data yet	+73%	Extent of increase unknown
Antiphlogistics					
Naproxen	P-gp competition	No data yet	+55%	No effect (but pharmacodynamically increased bleeding time)	No data yet
Antacids					
H2B; PPI; Al-Mg-hydroxide	GI absorption	Minus 12-30%	No effect	No effect	No effect
Others					
Carbamazepine[b]; Phenobarbital[b]; Phenytoin[b]; St John's wort[b]	P-gp/ BCRP and CYP3A4/CYP2J 2 inducers	minus 66%	minus 54%	minus 35%	Up to minus 50%
Other factors:					
Age ≥ 80 years	Increased plasma level		b	d	
Age ≥75 years	Increased plasma level			d	
Weight ≤ 60 kg	Increased plasma level		b		
Renal function	Increased plasma level	See specific dose instructions according to renal function			
Other increased bleeding risk		Pharmacodynamic interactions (antiplatelet drugs; NSAID; systemic steroid therapy; other anticoagulants); history of GI bleeding; recent surgery on critical organ (brain; eye); thrombocytopenia (e.g. chemotherapy); HAS-BLED ≥3			

The availability or not of specific reversal agents did not lead to specific preference for one specific DOAC in the Guidelines, due to the following reasons: 1) the net clinical benefit of the DOACs over VKA was present despite the absence of specific reversal agents at the time of the phase-3 trials; 2) there are validated non-specific reversal strategies with (activated) prothrombin-complex concentrates, applicable to all types of DOAC; 3) it is unproven that early reversal changes the outcome of major bleeding events vs. no reversal, or that specific reversal changes the outcome vs. non-specific reversal although there is evidence that e.g. for ICH the bleeding expansion is limited with early reversal. Nevertheless, there are circumstances in which the potential of a specific reversal agent clearly carry benefit, like in patients on a transplant waiting list. Moreover, specific reversal agents allow for earlier emergency surgical intervention, and there is accumulating evidence that thrombolysis for ischemic stroke in patients on DOAC therapy is feasible and safe after administration of idarucizumab to antagonise the dabigatran effect. These potential advantages have to be evaluated in the context of the above-described considerations for selecting a specific DOAC and cost, and may tilt the choice at the end of 2017 towards dabigatran given that it is the only DOAC with a specific reversal agent at this moment.

Potential conflicts of interest

H.H. has been member of the scientific advisory boards and/or lecturer for Boehringer-Ingelheim, Bayer, Bristol-Myers Squibb, Pfizer, Daiichi-Sankyo, and Cardiome, and received an unconditional research grant through the University of Hasselt from Bayer.

References

1. Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, Ahlsson A, Atar D, Casadei B, et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Eur Heart J* 2016; **37**: 2893-962.
2. Heidbuchel H, Verhamme P, Alings M, Antz M, Diener HC, Hacke W, et al. Updated European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation. *Europace* 2015; **17**: 1467-507.
3. Heidbuchel H, Verhamme P, Alings M, Antz M, Diener HC, Hacke W, et al. Updated European Heart Rhythm Association practical guide on the use of non-vitamin-K antagonist anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation: Executive summary. *Eur Heart J* 2017; **38**: 2137-49.
4. Carmo J, Ferreira J, Costa F, Carmo P, Cavaco D, Carvalho S, et al. Non-vitamin K antagonist oral anticoagulants compared with warfarin at different levels of INR control in atrial fibrillation: A meta-analysis of randomized trials. *Int J Cardiol* 2017; **244**: 196-201.
5. Claes N, Buntinx F, Vijgen J, Arnout J, Vermylen J, Fieuws S, et al. Quality assessment of oral anticoagulation in Belgium, as practiced by a group of general practitioners. *Acta Cardiol* 2005; **60**: 247-52.
6. Kato ET, Giugliano RP, Ruff CT, Koretsune Y, Yamashita T, Kiss RG, et al. Efficacy and Safety of Edoxaban in Elderly Patients With Atrial Fibrillation in the ENGAGE AF-TIMI 48 Trial. *Journal of the American Heart Association* 2016; **5**.
7. Steffel J, Giugliano RP, Braunwald E, Murphy SA, Mercuri M, Choi Y, et al. Edoxaban Versus Warfarin in Atrial Fibrillation Patients at Risk of Falling: ENGAGE AF-TIMI 48 Analysis. *J Am Coll Cardiol* 2016; **68**: 1169-78.
8. Zolfaghari S, Harenberg J, Frolich L, Weiss C, Wehling M, Wild P, et al. Development of recommendations to continue anticoagulation with one of the two types of oral anticoagulants based on the identification of patients' preference. *Semin Thromb Hemost* 2015; **41**: 166-77.
9. Bohm M, Ezekowitz MD, Connolly SJ, Eikelboom JW, Hohnloser SH, Reilly PA, et al. Changes in Renal Function in Patients With Atrial Fibrillation: An Analysis From the RE-LY Trial. *J Am Coll Cardiol* 2015; **65**: 2481-93.
10. Fordyce CB, Hellkamp AS, Lokhnygina Y, Lindner SM, Piccini JP, Becker RC, et al. On-Treatment Outcomes in Patients With Worsening Renal Function With Rivaroxaban Compared With Warfarin: Insights From ROCKET AF. *Circulation* 2016; **134**: 37-47.
11. Hijazi Z, Hohnloser SH, Andersson U, Alexander JH, Hanna M, Keltai M, et al. Efficacy and Safety of Apixaban Compared With Warfarin in Patients With Atrial Fibrillation in Relation to Renal Function Over Time: Insights From the ARISTOTLE Randomized Clinical Trial. *JAMA Cardiol* 2016; **1**: 451-60.
12. Beyer-Westendorf J, Ehlken B, Evers T. Real-world persistence and adherence to oral anticoagulation for stroke risk reduction in patients with atrial fibrillation. *Europace* 2016; **18**: 1150-7.

13. Lamberts M, Staerk L, Olesen JB, Fosbol EL, Hansen ML, Harboe L, et al. Major Bleeding Complications and Persistence With Oral Anticoagulation in Non-Valvular Atrial Fibrillation: Contemporary Findings in Real-Life Danish Patients. *Journal of the American Heart Association* 2017; **6**.

14. Desteghe L, Vijgen J, Dilling-Boer D, Koopman P, Schurmans J, Dendale P, et al. Telemonitoring based feedback improves adherence to non-vitamin K antagonist oral anticoagulants intake in patients with atrial fibrillation. *Eur Heart J*; **(in press 2017)**.

15. Avezum A, Lopes RD, Schulte PJ, Lanas F, Gersh BJ, Hanna M, et al. Apixaban Compared with Warfarin in Patients With Atrial Fibrillation and Valvular Heart Disease: Findings From the ARISTOTLE Trial. *Circulation* 2015.

16. De Caterina R, Renda G, Carnicelli AP, Nordio F, Trevisan M, Mercuri MF, et al. Valvular Heart Disease Patients on Edoxaban or Warfarin in the ENGAGE AF-TIMI 48 Trial. *J Am Coll Cardiol* 2017; **69**: 1372-82.

17. Breithardt G, Baumgartner H, Berkowitz SD, Hellkamp AS, Piccini JP, Stevens SR, et al. Clinical characteristics and outcomes with rivaroxaban vs. warfarin in patients with non-valvular atrial fibrillation but underlying native mitral and aortic valve disease participating in the ROCKET AF trial. *Eur Heart J* 2014; **35**: 3377-85.

18. Eikelboom JW, Connolly SJ, Brueckmann M, Granger CB, Kappetein AP, Mack MJ, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with mechanical heart valves. *N Engl J Med* 2013; **369**: 1206-14.

19. Mahaffey KW, Hellkamp AS, Patel MR, Hannan KL, Schwabe K, Nessel CC, et al. End of study transition from study drug to open-label vitamin K antagonist therapy: the ROCKET AF experience. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2013; **6**: 470-8.

20. Cannon CP, Bhatt DL, Oldgren J, Lip GYH, Ellis SG, Kimura T, et al. Dual Antithrombotic Therapy with Dabigatran after PCI in Atrial Fibrillation. *N Engl J Med* 2017; **377**: 1513-24.

21. Gibson CM, Mehran R, Bode C, Halperin J, Verheugt FW, Wildgoose P, et al. Prevention of Bleeding in Patients with Atrial Fibrillation Undergoing PCI. *N Engl J Med* 2016; **375**: 2423-34.

22. Yao X, Abraham NS, Sangaralingham LR, Bellolio MF, McBane RD, Shah ND, et al. Effectiveness and Safety of Dabigatran, Rivaroxaban, and Apixaban Versus Warfarin in Nonvalvular Atrial Fibrillation. *Journal of the American Heart Association* 2016; **5**.

23. Hijazi Z, Hohnloser SH, Oldgren J, Andersson U, Connolly SJ, Eikelboom JW, et al. Efficacy and safety of dabigatran compared with warfarin in relation to baseline renal function in patients with atrial fibrillation: a RE-LY (Randomized Evaluation of Long-term Anticoagulation Therapy) trial analysis. *Circulation* 2014; **129**: 961-70.

24. Hohnloser SH, Hijazi Z, Thomas L, Alexander JH, Amerena J, Hanna M, et al. Efficacy of apixaban when compared with warfarin in relation to renal function in patients with atrial fibrillation: insights from the ARISTOTLE trial. *Eur Heart J* 2012; **33**: 2821-30.

25. Eikelboom JW, Wallentin L, Connolly SJ, Ezekowitz M, Healey JS, Oldgren J, et al. Risk of bleeding with 2 doses of dabigatran compared with warfarin in older and younger patients with atrial fibrillation: an analysis of the randomized evaluation of long-term anticoagulant therapy (RE-LY) trial. *Circulation* 2011; **123**: 2363-72.

26. Alexander JH, Andersson U, Lopes RD, Hijazi Z, Hohnloser SH, Ezekowitz JA, et al. Apixaban 5 mg Twice Daily and Clinical Outcomes in Patients With Atrial Fibrillation and Advanced Age, Low Body Weight, or High Creatinine: A Secondary Analysis of a Randomized Clinical Trial. *JAMA Cardiol* 2016; **1**: 673-81.

27. Halvorsen S, Atar D, Yang H, De Caterina R, Erol C, Garcia D, et al. Efficacy and safety of apixaban compared with warfarin according to age for stroke prevention in atrial fibrillation: observations from the ARISTOTLE trial. *Eur Heart J* 2014; **35**: 1864-72.

28. Lauw MN, Eikelboom JW, Coppens M, Wallentin L, Yusuf S, Ezekowitz M, et al. Effects of dabigatran according to age in atrial fibrillation. *Heart* 2017; **103**: 1015-23.

29. Jaspers Focks J, Brouwer MA, Wojdyla DM, Thomas L, Lopes RD, Washam JB, et al. Polypharmacy and effects of apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation: post hoc analysis of the ARISTOTLE trial. *Br Med J* 2016; **353**: i2868.

30. Piccini JP, Hellkamp AS, Washam JB, Becker RC, Breithardt G, Berkowitz SD, et al. Polypharmacy and the Efficacy and Safety of Rivaroxaban Versus Warfarin in the Prevention of Stroke in Patients With Nonvalvular Atrial Fibrillation. *Circulation* 2016; **133**: 352-60.

31. Godier A, Dincq AS, Martin AC, Radu A, Leblanc I, Antona M, et al. Predictors of pre-procedural concentrations of direct oral anticoagulants: a prospective multicentre study. *Eur Heart J* 2017; **38**: 2431-9.

AOD versus AVK en cas de thrombose veineuse profonde et/ou d'embolie pulmonaire (traitement et prévention secondaire)

DOAC's versus VKA in diepe veneuze trombose en/of longembolie (behandeling en secundaire preventie)

Commentaires de l'expert / Commentaar van de deskundige
Prof. Cédric Hermans, UCL

AOD versus AVK en cas de thrombose veineuse profonde et/ou d'embolie pulmonaire (traitement et prévention secondaire)

Professeur Cedric HERMANS

MD, PhD, FRCP (Lon, Edin)

Professeur Ordinaire Clinique,

Head Haemostasis and Thrombosis Unit

Haemophilia Clinic

Division of Haematology

St-Luc University Hospital

Avenue Hippocrate 10

1200 Brussels

BELGIUM

Tel : -32-2-764-17-85 (Direct line)

- 32-2-764-17-40 (Secretary)

Fax : -32-2-764-89-59

E-mail : cedric.hermans@uclouvain.be

E-mail (bis) : hermans.cedric@gmail.com

Conflits d'intérêt. L'auteur déclare avoir perçu des honoraires de consultance pour participation à des Advisory Boards et/ou la rédaction d'articles scientifiques des sociétés Daiichi-Sankyo, Bayer, Pfizer, BMS, Sanofi-Aventis, Boerhinger-Ingelheim

En cas de thromboembolie veineuse (avec ou sans embolie pulmonaire), quel est le traitement anticoagulant de premier choix à initier (efficacité/sécurité/surveillance/observance) ?

Le but du traitement de la TVP est d'éviter l'extension du caillot, réduire le risque d'embolie pulmonaire, réduire les symptômes, prévenir le syndrome post-thrombotique et la récidive de la TVP. L'anticoagulation est la pierre angulaire du traitement de la TVP. Pour les patients avec une forte probabilité clinique de TVP, et sans risque hémorragique élevé, le traitement anticoagulant doit être démarré en attendant les investigations complémentaires.

A noter qu'il n'y a pas de consensus au niveau international en ce qui concerne la nécessité d'un traitement anticoagulant en cas de thrombose veineuse infra-poplitée (distale) asymptomatique. En Belgique, la plupart des TVP distales font toutefois l'objet d'un traitement anticoagulant.

Les dernières recommandations d'experts favorisent les anticoagulants oraux directs (AODs) par rapport aux anti-vitaminiques K (AVK) pour les patients présentant une TVP/EP [1].

Actuellement, le Rivaroxaban [2;3], l'Apixaban [4;5], l'Edoxaban [6] et le Dabigatran [7;8] sont tous remboursés en Belgique pour les patients présentant une maladie thrombo-embolique veineuse (MTEV) après avoir été validés dans la cadre de vastes études de phase III. De multiples publications récentes ont synthétisé les résultats de ces études en soulignant les bénéfices antithrombotiques de ces nouvelles molécules, comparables aux AVKs, le moindre risque hémorragique par rapport aux AVKs en insistant sur l'importance de respecter certaines précautions [9;10].

Les avantages des AODS sont multiples dans ce contexte [9]. Ils n'ont pas besoin de monitoring biologique, ne sont pas modifiés par le régime alimentaire et certains d'entre eux (Apixaban, Rivaroxaban) ne nécessitent pas l'introduction préalable d'héparine en cas de TVP/EP. Du moins, pour ces deux OADs, les études ont démontré qu'ils peuvent être utilisés d'emblée, dès le diagnostic, sans recours préalable à un traitement de quelques jours par HBPM. Ils ont également moins d'interactions que les AVKs, à l'exception d'interactions avec les traitements anti-HIV, anti-fongiques, immunosuppresseurs. Un des désavantages potentiels est l'absence d'antidote spécifique en cas de complication hémorragique, sauf pour le dabigatran pour lequel un agent neutralisant existe (Idarucizumab) et est disponible [11;12]. Le coût des AODS est (actuellement) très supérieur à celui des AVK, mais il est compensé par l'absence de nécessité de monitoring régulier.

Le tableau ci-dessous résume les avantages et inconvénients des AODs.

Avantages des AODs	Inconvénients des AODs
Administration orale	Elimination rénale
Rapidité de l'effet anticoagulant permettant d'éviter un traitement concomitant avec une HBPM en début de traitement	Antidote (agent de neutralisation spécifique) uniquement disponible pour le Dabigatran
Inhibition directe et ciblée du FXa ou du FIIa	Monitoring complexe, spécifique à chaque AOD, devant tenir compte du timing de la prise, coûteux
Demi-vie courte (12h)	Validation dans un nombre limité d'indications
Effet anticoagulant prévisible ne justifiant pas de monitoring	Multiplicité des molécules (embarras du choix)
Pas d'interférence alimentaire Peu d'interférences médicamenteuses	Schémas de traitement et posologies spécifiques à chaque molécule, source d'éventuelle confusion

Plus facile à manipuler	
Education des patients relativement simple	
Réversibilité rapide facilitant la gestion des gestes invasifs sans bridging par HBPM	

Le Rivaroxaban et l'Apixaban ne nécessitent pas de traitement initial par d'HBPM. Pour l'Edoxaban et le Dabigatran une couverture par HBPM est nécessaire pendant au moins 5 jours avant que le traitement par AOD ne soit instauré en relais de l'HBPM (sans chevauchement toutefois, comme c'est le cas avec les AVKs).

Dans certaines circonstances décrites dans le tableau ci-dessous, il semble bienvenu de privilégier un traitement initial par une HBPM avant d'avoir recours (éventuellement) à un AOD.

Thromboses veineuses : Indications d'un traitement initial par HBPM plutôt que par AOD
Au début du traitement avant obtention du remboursement d'un OAD
En cas de doute en ce qui concerne le diagnostic
TVP étendue en phase précoce (plus efficace que AOD ?) – à démontrer
TVP distale limitée ne devant pas être anticoagulée de façon prolongée (traitement de < 40 jours)
Contexte néoplasique
Grossesse
Contre-indication aux AODs ou AVKs
Insuffisance rénale sévère contre-indiquant un traitement par AOD

Les anti-vitamines K (AVK) principalement utilisés en Belgique sont l'Acénocoumarol et le Phenprocoumone. Le traitement par AVK nécessite plusieurs jours pour être efficace. Le traitement parentéral par HBPM doit donc être poursuivi au minimum 5 jours, jusqu'à l'obtention d'un INR thérapeutique entre 2 et 3 lors de deux dosages successifs à un intervalle de 24h ou plus. De plus, un traitement concomitant par HBPM est requis au moment d'initier le traitement par AVKs parce que ces derniers induisent au démarrage un état d'hypercoagulabilité (chute rapide de la protéine C).

L'Acénocoumarol (Sintrom®) est à débuter selon la posologie suivante : - Dose initiale 3 à 4 mg J1 – 3 à 4 mg J2 puis INR : si âge <65 ans et Quick J1 >85% et poids >50 kg - Dose initiale 2 mg J1 - 2 mg J2 puis INR : si âge >65 ans ou Quick J1 70-85% ou poids <50 kg. Le début du traitement, dans majorité des cas, peut être débuté le jour du diagnostic. Le monitoring de ce traitement nécessite des prises de sang itératives pour contrôler l'INR étant donné qu'un nombre important de facteurs interfèrent avec l'activité des anti-vitamines K : l'alimentation, d'autres médicaments, etc..

Les avantages et inconvénients des AVKs sont décrits dans le tableau ci-dessous.

Inconvénients des AVKs	**Avantages des AVKs**
Mécanisme d'action complexe - Action indirecte (via la vitamine K) sur la production sous forme fonctionnelle (gamma-carboxylation) de 4 facteurs de la coagulation (II, VII, IX et X) (ce qui pourrait toutefois être un avantage ainsi que le démontre l'intérêt des AVKs chez les patients avec prothèse valvulaire cardiaque)	Administration orale

Réduction/inhibition de diverses autres protéines : Protéines C et S (hypercoagulabilité) Ostéocalcine (ostéoporose), Métalloprotéinase (Calciphylaxie)	Agents de réversibilité (vitamine K et PPSB ou PFC) disponibles et validés
Multiples interactions Alimentaires, médicamenteuses, génétiques	Absence d'élimination rénale
Latence d'effet et réversibilité lente (et variable) • Pas d'effet on-off • Co-traitement par HBPM • Bridging par HBPM si arrêt	Réduction de la concentration de 4 facteurs : FII, FVII, FIX et FX
Monitoring indispensable (INR) et individualisation de la dose	Peu coûteux (sans tenir compte du monitoring)
Impossible d'obtenir une anticoagulation prophylactique (INR : 2-3)	Anticoagulant quasi « UNIVERSEL » (sauf femme enceinte)
Difficile sinon impossible de prédire la dose appropriée pour chaque patient, l'hypersensibilité, l'instabilité	Monitoring par INR aisément accessible, validé, peu coûteux, non spécifique d'un AVK, peu influencé par timing de la dernière prise. Point-of-Care device disponible
Absence de standardisation des schémas de traitement (initiation, suivi)	
Absence de structures de suivi (Network of Anticoagulation Clinics), du moins en Belgique	
Absence de promotion du self-management (point-of-care)	
Contraintes d'éducation du patient	

Fondaparinux et héparines de bas poids moléculaire (HBPM)

Le Fondaparinux et les HBPM (Enoxaparine, Nadroparine, Daltéparine, Tinzaparine) constituent les traitements standards de la TVP car ils sont aussi efficaces, plus faciles à utiliser et présentent un risque hémorragique moindre que l'Héparine non Fractionnée (HNF).

Le Fondaparinux est le premier choix, notamment en Suisse et en France. Cette molécule n'est toutefois pas disponible et remboursée en Belgique dans cette indication. Son principal avantage est son origine synthétique, contrairement aux HNF et aux HBPM; il ne nécessite pas de contrôler les plaquettes car il n'induit en principe pas de thrombopénie immuno-allergique. La posologie recommandée est de 7,5 mg/j par voie sous-cutanée (5 mg/j si le poids est <50 kg et 10 mg/j si le poids est >100 kg).

Les HBPM constituent le traitement de choix pour les femmes enceintes ou qui allaitent (données insuffisantes pour le Fondaparinux).

Lors d'insuffisance rénale avec une clearance à la créatinine <30 ml/min, il s'agit de diminuer les doses et/ou d'augmenter l'intervalle entre les doses, et de suivre l'activité anti-Xa ou alors de passer à une HNF (ce qui en pratique est rarement fait).

Compte tenu des forces et des faiblesses des divers types d'anticoagulants disponibles, un choix doit s'opérer en fonction des circonstances de survenue de la thrombose veineuse, tel que décrit dans le tableau ci-dessous.

Facteurs qui peuvent influencer le choix de l'anticoagulant en cas de MTEV		
Comorbidités	**Anticoagulant(s) de choix**	**Remarque(s)**
Cancer	HBPM	En particulier si : diagnostic récent, MTE étendue, cancer métastatique, chimiothérapie en cours
Maladie hépatique ou coagulopathie	HBPM	AODS contre-indiqués si INR élevé sur maladie hépatique, AVK difficile à contrôler
Insuffisance rénale et clearance à la créatinine <30 ml/min	AVK HBPM avec suivi attentif de l'anti-Xa	AODS et HBPM contre-indiqués
Maladie coronarienne	AVK Rivaroxaban Apixaban Edoxaban	Evénements coronariens un peu plus fréquents avec Dabigatran que les AVK. Anti-plaquettaire à utiliser parcimonieusement au vu du risque accru de saignement en cas d'association
Dyspepsie ou ATCD d'hémorragie digestive haute	AVK Apixaban	Dabigatran associé à la péjoration de la dyspepsie et à plus de saignements digestifs que les AVK, le Rivaroxaban et Edoxaban
Grossesse ou possibilité de grossesse	HBPM	Les autres molécules passent la barrière placentaire
Mauvaise compliance	AVK AOD	Le monitoring de l'INR permet de détecter des éventuels problèmes. Mais les AODS peuvent améliorer la prise car moins de contraintes
Syndrome anti-phospholipide	HBPM - AVK	AODs peu validés actuellement

TVP distales

Le dernier consensus d'experts concernant les TVP distales est de traiter par anticoagulation si présence d'un ou plusieurs facteurs de risque de MTEV ou si le patient présente des symptômes très importants. En l'absence de ces éléments, il est possible de surseoir au traitement tout en répétant un doppler des membres inférieurs dans les 2 semaines. La décision thérapeutique dépendra alors d'une extension proximale du thrombus.

En cas d'anticoagulation d'une TVP distale, la durée est habituellement calquée sur celle d'une TVP proximale. Toutefois, pour des TVP distales limitées (veine musculaire, TVP distale mono-tronculaire), un traitement limité de 40 jours (6 semaines) est probablement suffisant (à valider).

Il est important de souligner que les AODs ont été validés parmi des patients présentant une TVP proximale. Dans la pratique, les AODs sont fréquemment prescrits pour des patients avec une TVP distale isolée (expérience personnelle).

Quel anticoagulant privilégier en cas de TVP ?

Sur base de ces éléments et des nombreuses études publiées démontrant clairement une non-infériorité antithrombotique et un moindre risque hémorragique des AODs par rapport aux AVKs, il semble légitime de privilégier un traitement par AOD (avec ou sans prétraitement par HBPM, tableau ci-dessus) chez tout patient présentant une TVP proximale, en l'absence de contre-indication (grossesse, insuffisance rénale, certains co-traitements, …).

Il semble difficile de privilégier un AOD particulier et/ou de mettre à disposition du corps médical un seul agent, chacun présentant ses propriétés spécifiques (prise 1 à 2x/jour, interférences médicamenteuses, effets secondaires, validation spécifique). Les propriétés spécifique (mode d'action, pharmacocinétique, métabolisme, excrétion, effets secondaires, interactions médicamenteuses) de chaque molécule doivent être rigoureusement prises en compte dans la prescription [13].

Le tableau ci-dessous résume les modalités pratiques de prise en charge d'une TVP.

Prise en charge pratique d'une TVP
Confirmation du diagnostic (localisation et extension du thrombus, gravité, EP associée ?)
Evaluer opportunité d'une hospitalisation (généralement pas indiquée)
Identification des facteurs de risque : TVP circonstancielle versus idiopathique
Choix de la modalité d'anticoagulation la plus appropriée – HBPM (Antécédents d'allergie ? de thrombopénie ?) – HBPM puis AVK (Traitement antérieur par AVK ? Dose requise ? Hypersensibilité ?) – HBPM puis AOD (Dabigatran – Edoxaban) – AOD seul (Rivaroxaban - Apixaban)
Bilan biologique minimal (hémogramme / fonction rénale / tests hépatiques / tests de base de coagulation pour exclure coagulopathie)
Information du patient (à propos de la MTEV, complications..)
Estimation de la durée probable d'anticoagulation
Demande de remboursement si AOD (Idéalement demander d'emblée 1 an)
Expliquer modalités de traitement (livret d'information, carte d'identification)
Transmettre courrier au médecin traitant
Prévoir consultation de suivi pour évaluer tolérance, efficacité, adhérence

Il est important de souligner que les AODs n'ont à ce stade pas été validés pour les patients avec thrombose veineuse cérébrale, thrombose de la veine porte ou thrombose veineuse à d'autres sites inhabituels (même si on peut anticiper une efficacité comparable à celle démontrée dans la MTEV). De même, nous ne disposons pas de données concernant l'efficacité des AODs chez les patients qui sous AVK avec un INR cible > 2.5

En cas de thromboembolie veineuse (avec ou sans embolie pulmonaire) avec indication d'un traitement anticoagulant, quelle doit être la durée de ce traitement (en fonction de quels critères) ?

La durée de l'anticoagulation dépend des facteurs de risque sous-jacents et est sujette à controverse. La durée optimale d'anticoagulation dépend avant tout des circonstances de survenue de la TVP/EP (tableau ci-dessous) et de la présence de facteurs de risque de récidive qui doivent être identifiés.

Durée de l'anticoagulation selon le contexte.	
Toute TVP inaugurale associées à la présence d'un de facteur de risque réversible clairement identifié (chirurgie, plâtre, immobilité de > 3 jours etc.)	3 mois
TVP proximale inaugurale idiopathique	Au minimum 3 mois, 3 à 6 mois recommandés, discuter traitement au long cours (cf. infra) Option proposée de poursuivre par aspirine 100 mg/jour Option de poursuivre avec INR entre 1.5-2 (peu validé) Ces deux dernières options ne doivent toutefois pas être privilégiées
Récidive de TVP proximale TVP et présence d'une thrombophilie sévère	Traitement au long cours
TVP secondaire au cancer	Traiter par HBPM pendant 3-6 mois Poursuite HBPM aussi longtemps que le cancer est actif Relais éventuel par AVK/AOD tant que le cancer est actif

A l'exception de certaines TVP distales (ci-dessus), il existe un consensus concernant l'indication formelle et indiscutable de traiter par anticoagulants tout patient présentant une TVP. Décider de la durée optimale d'anticoagulation et identifier les patients chez lesquels une anticoagulation prolongée est indiquée est une tâche complexe et souvent empreinte d'une certaine subjectivité. La décision de maintenir le traitement anticoagulant doit prendre en compte et intégrer de multiples paramètres décrits ci-dessous.

Quel score pour prédire le risque de récidive et identifier les candidats à une anticoagulation prolongée ?

Contrairement au score **CHA_2DS_2-VASc** largement utilisé pour prédire le risque d'AVC thrombo-embolique (premier épisode ou récidive) chez les patients en FA, il n'existe pas de score unique, largement adopté permettant de prédire rigoureusement le risque de récidive de TVP et d'identifier les patients candidats à une anticoagulation prolongée.

Toutefois plusieurs scores ont été récemment proposés et pour certains validés. Ils devraient permettre d'identifier plus rigoureusement/aisément les patients candidats à une anticoagulation prolongée.

Il s'agit du score de vienne (Dynamic Vienna Prediction Model for Recurrent VTEhttp://www.meduniwien.ac.at/user/georg.heinze/dvpm/) qui tient compte du sexe, de la localisation du thrombus, de la valeur des D-dimères et du délai écoulé entre la mesure des DD et l'interruption du traitement anticoagulant. Il s'agit par ailleurs du score DASH (D-dimer, Age, Sex, Hormonal therapy) récemment validé [14;15] ainsi que du score HERDOO2 (Hyperpigmentation, Edema, or Redness in either leg; D-dimer level ≥250 µg/L; Obesity with body mass index ≥30; or Older age, ≥65 years) également validé [16;17].

Les paramètres pris en compte respectivement par ces scores sont détaillés ci-dessous.

Scores proposés pour estimer le risque de récidive après arrêt du traitement anticoagulant suite à un épisode de MTEV idiopathique			
Score	HERDOO2	Vienna	DASH
Predicteurs			
D-Dimer	X	X	X
Age	X	-	X
Sexe	-	X	X
BMI	X	-	-
Syndrome post-thrombotique	X	-	-
Site de la thrombose	-	X	-
Hormonothérapie	-	-	X

Une revue systématique récente a mis en lumière les limites de ces scores, l'absence de validation suffisante et l'impossibilité de les implémenter actuellement en routine clinique [18].

Quels paramètres prendre en compte pour identifier les patients candidats à une anticoagulation prolongée ?

Paramètres à prendre en compte pour identifier les patients candidats à une anticoagulation prolongée
Circonstances de survenue de l'accident thrombotique (Idiopathique versus circonstanciel)
Sévérité / localisation de l'accident thrombotique / séquelles (HTAP, syndrome posthrombotique)
Risques hémorragiques
Accidents thrombotiques antérieurs
Maladie inflammatoire chronique sous-jacente / Cancer
Antécédents familiaux / Thrombophilie (sévérité et pénétrance)
D-Dimères élevés après arrêt du traitement anticoagulant
Persistance de thrombi résiduels (identifiés par imagerie ou cliniquement patents sous forme d'un syndrome post-thrombotique)
Qualité du traitement anticoagulant (AVK, AOD)
Préférences du patient
Compliance
Coût du traitement, remboursement

Difficultés de définir la durée optimale d'anticoagulation chez certains patients

Sur base de la littérature actuelle, certaines conditions justifient formellement une anticoagulation courte ou prolongée. Il existe toutefois plusieurs situations cliniques pour lesquelles la décision d'avoir recours à une anticoagulation prolongée est très débattue.

Certitude et incertitude concernant la durée optimale d'anticoagulation après MTEV		
	Durée d'anticoagulation	Circonstance(s)
Certitude	Anticoagulation courte de 3 mois	MTEV clairement provoquée / circonstantielle : Plâtre, post-op, immobilité (> 3 jours)
Certitude	Anticoagulation prolongée	Cancer actif, MTEV récurrentes idiopathiques, thrombophilie sévère (syndrome anti-PL, déficit en AT, ..)
Incertitude Ambigu	Que faire ? Anticoagulation courte Anticoagulation prolongée	TVP proximale et/ou EP idiopathique Cancer considéré comme guéri TVP/EP après trauma mineur, immobilité mineure, vol long courrier, hormonothérapie

A titre d'exemple, lors d'une TVP proximale idiopathique, la durée du traitement anticoagulant est à adapter en fonction du risque de saignement et des préférences du patient. Les facteurs plaidant pour une anticoagulation au long cours sont : sexe masculin, syndrome post-thrombotique (SPT) modéré à sévère, bon contrôle de l'anticoagulation, D-dimères élevés à la fin du traitement.

Quelle que soit la décision prise, toutes les indications à l'anticoagulation à long terme doivent être revues chaque année pour réévaluer la balance risque-bénéfice de ce traitement (risques hémorragiques versus bénéfices antithrombotiques) et le choix de la molécule [19]. Il s'agit d'une démarche difficile, nécessitant une réelle expertise clinique et qui n'est pas dénuée d'éventuelles implications médico-légales.

Il est important que les arguments/éléments justifiant une anticoagulation prolongée (ou la non prolongation) soient clairement explicités dans le dossier, communiqués au médecin traitant et expliqués au patient.

Faut-il démontrer la résolution du thrombus en fin de traitement et poursuivre en cas de persistance ?

Il n'est pas clairement démontré que la durée du traitement doive être influencée par la persistance de thrombi résiduels. Toutefois, si après une durée de traitement de 3 mois, il s'avère qu'il persiste un thrombus résiduel significatif surtout si toujours occlusif au niveau des veines des membres inférieurs, il semble légitime de maintenir le poursuivre le traitement anticoagulant afin d'augmenter les chances de résolution (durée difficile à préciser d'autant plus que chez certains patients une résolution complète ne sera jamais obtenue).

Quel agent anticoagulant pour une anticoagulation prolongée ?

Les options de traitement antithrombotique au long cours sont le maintien du traitement par AVK (éventuellement à dose réduite en visant un INR entre 1.5 et 2), le remplacement de l'AVK par une faible dose d'aspirine, la poursuite par un AOD, éventuellement à dose réduite.

Plusieurs études ont évalué une anticoagulation prolongée par AVK en visant un INR réduit entre 1.5-2, soit par rapport au placébo (étude Prevent) [20] soit par rapport au traitement classique (étude

ELATE - INR cible 2-3) [21]. Ces études démontrent qu'une réduction de l'INR cible (1.5-2) n'est pas l'option thérapeutique de choix en cas d'anticoagulation prolongée par AVK.

Même si les données issues de la chirurgie orthopédique lourde et d'études récentes en prévention secondaire démontrent un effet préventif de l'aspirine sur la maladie thrombo-embolique veineuse, les bénéfices antithrombotiques sont largement inférieurs à ceux observés avec les anticoagulants (HBPMs, AVKs, nouveaux anticoagulants oraux) [22;23]. Sur base de ces données, l'aspirine ne peut certainement pas se substituer aux anticoagulants. Elle peut toutefois apporter une certaine protection chez les patients à risque de thrombose veineuse et chez lesquels les anticoagulants sont contre-indiqués tout en étant bien conscient que le degré de protection est bien moindre.

Plusieurs études récentes (extension trials) ont évalué les bénéfices des AODs (généralement comparativement à un placébo et/ou à doses réduites d'ADO) utilisés de façon prolongée après un traitement de 6-12 mois d'un accident thrombotique veineux initial. Les 4 AODs réduisent significativement le risque de récidive d'accident thrombotique sans induire de saignements en excès. Il est évident que ces données ouvrent de nouvelles perspectives et permettent d'envisager de proposer une anticoagulation prolongée à un plus grand nombre de patients.

Se pose la question de la sécurité d'avoir recours à une réduite d'AOD au long cours chez tous les patients. Certaines études d'extension ont en effet inclus des patients à faible risque de récidive. On peut s'interroger à propos de la posologie optimale en prévention secondaire prolongée en cas de thrombophilie sévère, multiple, d'antécédents thrombo-emboliques majeurs (EP massive, TVP très étendue) ou accompagnés de séquelles significatives (thrombus résiduel étendu, hypertension artérielle pulmonaire résiduelle,..).

Il sera important de définir individuellement la posologie appropriée pour un traitement d'extension prolongé, en veillant à ne pas surdoser des patients à faible risque de récidive et sous-doser des patients à risque élevé.

Traitement anticoagulant prolongé et compliance

En termes de compliance/adhérence, il est important de souligner qu'elle est généralement meilleure parmi les patients anticoagulés compte tenu de leurs antécédents trhombo-emboliques veineux par rapport aux patients en FA. De nombreux patients en FA sont anticoagulés préventivement (prévention primaire), alors que les patients anticoagulés compte tenu de leurs antécédents thrombotiques veineux ont tous un jour expérimenté une TVP et/ou une EP, ce qui a un impact sur leur adhérence (expérience personnelle).

En cas d'embolie pulmonaire, quel est le traitement anticoagulant de premier choix (efficacité/sécurité/surveillance/observance) ?

Les informations ci-dessus concernant la prise en charge d'une TVP sont largement applicables à la prise en charge d'une EP.

La plupart des études cliniques ne font pas de distinction entre le traitement anticoagulant d'une TVP et celui d'une EP, qui sont deux entités étroitement associées.

Compte tenu de la disponibilité des AODs, la question qui se pose est de comparer l'efficacité des 3 approches : HBPM – AVK / HBPM – AOD / AOD seul. Le recours aux AODs dans ce contexte est efficace (non-infériorité par rapport aux AVKs) et associé à moins de complications hémorragiques.

On peut s'interroger sur l'opportunité de privilégier un traitement initial par HBPM (ou HNF) en cas d'EP sévère. De nombreux cliniciens hésitent en effet actuellement à traiter un accident thrombo-embolique veineux sévère d'emblée par un nouvel anticoagulant oral et privilégient un traitement initial par HBPM largement validé. Il n'est pas exclu que le recours à une HBPM (qui inhibe deux facteurs de la coagulation) soit plus efficace en phase précoce mais cela n'a pas été clairement démontré. D'ailleurs, des études ont confirmé une résolution rapide du caillot démontrée par imagerie après une EP aigüe traitée d'emblée par AOD, suggérant l'absence de différence par rapport aux HBPMs [24].

En termes d'observance et d'efficacité, les recommandations ne sont pas différentes de celles faites pour la prise en charge d'une TVP.

En cas d'embolie pulmonaire avec indication d'un traitement anticoagulant, quelle doit être la durée de ce traitement (en fonction de quels critères) ?

La durée d'anticoagulation est de minimum 3 mois, du moins en cas d'EP dite circonstancielle. Pour les patients ayant présenté une EP idiopathique, on peut s'interroger sur l'opportunité de maintenir le traitement anticoagulant, éventuellement à dose réduite en fonction du profil de risque.

Paramètres à prendre en compte pour identifier les patients candidats à une anticoagulation prolongée après une EP
Circonstances de survenue de l'EP (Idiopathique versus circonstancielle)
Sévérité
Risques hémorragiques
Accidents thrombotiques antérieurs
Maladie inflammatoire chronique sous-jacente
Antécédents familiaux / Thrombophilie (et sa pénétrance)
D-Dimères élevés après arrêt du traitement anticoagulants
Persistance de thrombi résiduels / hypertension artérielle pulmonaire / maladie pulmonaire sous-jacente éventuelle
Qualité du traitement anticoagulant (AVK, AOD)
Préférences du patient
Compliance
Coût du traitement, remboursement

En cas de TEV avec indication de prise d'une anticoagulation, quels sont les arguments pour un passage des AVK à un AOD (ou l'inverse) ?

Les AODs sont actuellement prescrits et uniquement remboursés en Belgique pour les patients présentant un épisode de novo ou une récidive de TVP/EP. Ils ne sont actuellement pas remboursés comme agents de substitution aux AVKs pour les patients sous AVKs de longue date compte tenu de leurs antécédents thromboemboliques veineux survenus avant l'introduction des AODs.

De nombreux patients actuellement sous AVKs seraient éligibles pour les AODs. Inversement, certains patients sous AODs doivent (rarement) être switchés vers un AVK. Il existe également des patients sous AVKs pour lesquels le recours à un AOD est contre- indiqué.

Les divers scénarios sont détaillés dans le tableau ci-dessous.

Patients sous AVK à switcher à un AOD
Patients dont l'anticoagulation n'est pas stable sous AVK, appréciée de façon rigoureuse et objective (nombre d'INR dans le range, nombre d'INR > 3.5 et < 1.5)
Présence d'interactions médicamenteuses multiples rendant l'anticoagulation par AVK difficile
Réduction du risque hémorragique (moindre sous AOD versus AVK)
Patients sous AVK à ne pas SWITCHER à un AOD
Les patients déjà traités par antivitamines K et chez lesquels l'anticoagulation est stable et facile à gérer – ces patients pourraient toutefois bénéficier des avantages des AODs (facilité d'emploi et moindre risque hémorragique)
Les patients avec insuffisance rénale
Les patients avec maladie gastro-intestinale exposant à un risque accru de saignement
Patients sous immunosuppresseurs
Mauvaise observance (à discuter – explorer si elle dépend de la contrainte des contrôles d'INR ou à un manque de confiance dans l'AVK)
Patients porteurs de valves cardiaques / sténose mitrale modérée à sévère
Contraintes financières
Patients sous AOD à switcher vers AVK
Altération de la fonction rénale
Introduction traitement immunosuppresseur

Reference List

1. Kearon C, Akl EA, Ornelas J, Blaivas A, Jimenez D, Bounameaux H et al. Antithrombotic Therapy for VTE Disease: CHEST Guideline and Expert Panel Report. Chest 2016; 149(2):315-352.

2. Bauersachs R, Berkowitz SD, Brenner B, Buller HR, Decousus H, Gallus AS et al. Oral rivaroxaban for symptomatic venous thromboembolism. N Engl J Med 2010; 363(26):2499-2510.

3. Buller HR, Prins MH, Lensin AW, Decousus H, Jacobson BF, Minar E et al. Oral rivaroxaban for the treatment of symptomatic pulmonary embolism. N Engl J Med 2012; 366(14):1287-1297.

4. Agnelli G, Buller HR, Cohen A, Curto M, Gallus AS, Johnson M et al. Oral apixaban for the treatment of acute venous thromboembolism. N Engl J Med 2013; 369(9):799-808.

5. Agnelli G, Buller HR, Cohen A, Curto M, Gallus AS, Johnson M et al. Apixaban for extended treatment of venous thromboembolism. N Engl J Med 2013; 368(8):699-708.

6. Buller HR, Decousus H, Grosso MA, Mercuri M, Middeldorp S, Prins MH et al. Edoxaban versus warfarin for the treatment of symptomatic venous thromboembolism. N Engl J Med 2013; 369(15):1406-1415.

7. Schulman S, Kearon C, Kakkar AK, Mismetti P, Schellong S, Eriksson H et al. Dabigatran versus warfarin in the treatment of acute venous thromboembolism. N Engl J Med 2009; 361(24):2342-2352.

8. Schulman S, Kearon C, Kakkar AK, Schellong S, Eriksson H, Baanstra D et al. Extended use of dabigatran, warfarin, or placebo in venous thromboembolism. N Engl J Med 2013; 368(8):709-718.

9. Thachil J. The newer direct oral anticoagulants: a practical guide. Clin Med (Lond) 2014; 14(2):165-175.

10. van EN, Coppens M, Schulman S, Middeldorp S, Buller HR. Direct oral anticoagulants compared with vitamin K antagonists for acute venous thromboembolism: evidence from phase 3 trials. Blood 2014; 124(12):1968-1975.

11. Pollack CV, Jr., Reilly PA, Weitz JI. Dabigatran Reversal with Idarucizumab. N Engl J Med 2017; 377(17):1691-1692.

12. Pollack CV, Jr., Reilly PA, Eikelboom J, Glund S, Verhamme P, Bernstein RA et al. Idarucizumab for Dabigatran Reversal. N Engl J Med 2015; 373(6):511-520.

13. Millar CM, Laffan MA. Drug therapy in anticoagulation: which drug for which patient? Clin Med (Lond) 2017; 17(3):233-244.

14. Tosetto A, Testa S, Martinelli I, Poli D, Cosmi B, Lodigiani C et al. External validation of the DASH prediction rule: a retrospective cohort study. J Thromb Haemost 2017; 15(10):1963-1970.

15. Tosetto A, Iorio A, Marcucci M, Baglin T, Cushman M, Eichinger S et al. Predicting disease recurrence in patients with previous unprovoked venous thromboembolism: a proposed prediction score (DASH). J Thromb Haemost 2012; 10(6):1019-1025.

16. Kruger P, Eikelboom J. HERDOO2 identified women at low risk for recurrence after 5 to 12 mo of anticoagulation for a first unprovoked VTE. Ann Intern Med 2017; 167(6):JC33.

17. Rodger MA, Le GG, Anderson DR, Schmidt J, Pernod G, Kahn SR et al. Validating the HERDOO2 rule to guide treatment duration for women with unprovoked venous thrombosis: multinational prospective cohort management study. BMJ 2017; 356:j1065.

18. Ensor J, Riley RD, Moore D, Snell KI, Bayliss S, Fitzmaurice D. Systematic review of prognostic models for recurrent venous thromboembolism (VTE) post-treatment of first unprovoked VTE. BMJ Open 2016; 6(5):e011190.

19. Kearon C, Akl EA. Duration of anticoagulant therapy for deep vein thrombosis and pulmonary embolism. Blood 2014; 123(12):1794-1801.

20. Ridker PM, Goldhaber SZ, Glynn RJ. Low-intensity versus conventional-intensity warfarin for prevention of recurrent venous thromboembolism. N Engl J Med 2003; 349(22):2164-2167.

21. Kearon C, Ginsberg JS, Kovacs MJ, Anderson DR, Wells P, Julian JA et al. Comparison of low-intensity warfarin therapy with conventional-intensity warfarin therapy for long-term prevention of recurrent venous thromboembolism. N Engl J Med 2003; 349(7):631-639.

22. Becattini C, Agnelli G, Schenone A, Eichinger S, Bucherini E, Silingardi M et al. Aspirin for preventing the recurrence of venous thromboembolism. N Engl J Med 2012; 366(21):1959-1967.

23. Brighton TA, Eikelboom JW, Mann K, Mister R, Gallus A, Ockelford P et al. Low-dose aspirin for preventing recurrent venous thromboembolism. N Engl J Med 2012; 367(21):1979-1987.

24. van EJ, Douma RA, Kamphuisen PW, Gerdes VE, Verhamme P, Wells PS et al. Clot resolution after 3 weeks of anticoagulant treatment for pulmonary embolism: comparison of computed tomography and perfusion scintigraphy. J Thromb Haemost 2013; 11(4):679-685.

Therapietrouw bij de behandeling met orale anticoagulantia

Observance d'un traitement anticoagulant oral

Commentaar van de deskundige / Commentaires de l'expert
Apr. Silas Rydant, KAVA

RIZIV Consensus vergadering therapietrouw bij orale anticoagulantia: commentaar van de expert.

Auteur: Apr. Silas Rydant

Koninklijke Apothekers Vereniging Antwerpen (KAVA)

Inhoud

Vragen van de jury ... 3
Inleiding ... 4
Definitie therapietrouw ... 5
Initiatie ... 6
Implementatie ... 6
Discontinuation ... 6
Discontinuation rate ... 6
Persistentie ... 6
Opvolgen en meten van de therapietrouw ... 7
Beschikbare methodes ... 7
(zelf)evaluatie van de ingenomen medicatie ... 7
Medication Events Monitoring Systems (MEMS) ... 7
Percentage of days covered (PDC) en Medication Posession Ratio (MPR) ... 8
Time Therapeutic Range (TTR) ... 8
Welke methode(s) te verkiezen? ... 8
De rol van de apotheker ... 9
Conclusie ... 9
Therapietrouw verbeteren ... 10
Oorzaken van therapieontrouw ... 10
Strategie om therapietrouw te verbeteren ... 10
Maatregelen en aanbevelingen om therapietrouw te verbeteren ... 11
Gesprek Goed Geneesmiddelengebruik (GGG) ... 11
Medisch Farmaceutisch Overleg (MFO) ... 11
Medicatieschema & IMV ... 12
Community Pharmacy Anticoagulation Management Service (CPAMS) ... 12
Welk OAT geniet de voorkeur mbt therapietrouw? ... 13
Voorkeur van de patiënt – aandachtspunten ... 13
DOAC: afwegingen bij de keuze OD vs BID ... 14
DOAC: met of zonder voedsel ... 14
DOAC: pletbaarheid van de tablet/gelule ... 14
Overschakelen van VKA naar DOAC ... 14
Slotbemerkingen ... 15
Bibliografie ... 16

Vragen van de jury

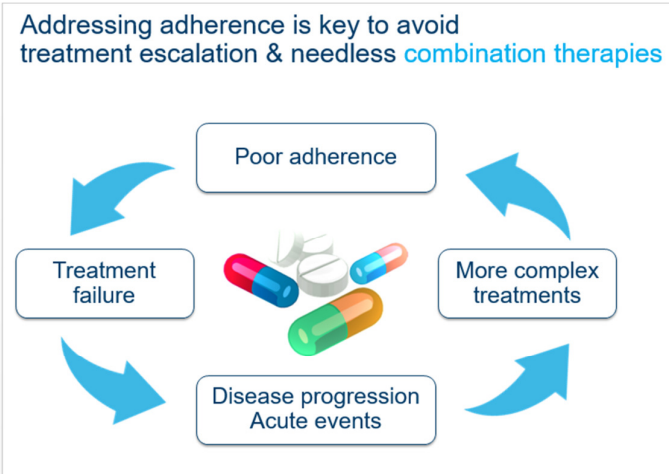
1. Hoe moet de therapietrouw voor een behandeling met orale anticoagulantia worden gevolgd?
2. Hoe kan de therapietrouw voor een behandeling met orale anticoagulantia worden verbeterd?
3. Welk oraal anticoagulans geniet de voorkeur bij VKF/VTE mbt therapietrouw?

Inleiding

De behandeling van voorkamerfibrillatie en veneuze trombo-embolie omvat onder meer het (langdurig) gebruik van medicatie en hoewel orale anticoagulantia op zich effectief zijn, blijft het volledig potentieel vaak onderbenut wegens onvoldoende therapietrouw van de patiënt. In 2003 maakte de WHO bekend dat slechte therapietrouw bij chronische aandoeningen een steeds groter wordend probleem is. Ze maakten de inschatting dat zowaar de helft van alle medicatie die voorgeschreven wordt ter behandeling van een chronische aandoening niet correct wordt ingenomen met minder goede outcomes voor de patiënt en meer uitgaven voor de gezondheidszorg tot gevolg (1). De WHO is dan ook zeer duidelijk in haar besluit: "*als we erin kunnen slagen om beter in te grijpen bij gebrekkige therapietrouw dan heeft dit mogelijks een veel groter effect op de algemene gezondheidstoestand van de populatie dan om het even welke vooruitgang in een medische behandeling*."

Verschillende studies, gericht op OAT geven aan dat de therapietrouw bij orale anticoagulantia inderdaad ondermaats is. Cijfers variëren tussen de verschillende orale anticoagulantia, afhankelijk van de definitie van therapietrouw, de indicatie, de gebruikte meetmethoden, het type studie en hoelang de patiënt reeds zijn medicatie inneemt.

De gevolgen van therapieontrouw kunnen problematisch zijn bij orale anticoagulantia. Bij warfarine omwille van de nauwe toxisch therapeutische marge. De kansen op een sub therapeutische INR zijn verdubbeld indien er één of twee doses per week gemist worden (2). Indien de INR-waarde afwijkt van de standaardwaarden kan dit resulteren in een verhoogd trombotisch risico, verhoogde bloedingsrisico en zelfs verhoogde mortaliteit (2). De directe orale anticoagulantia (DOAC) hebben een korte halfwaardetijd, variërend voor volwassen personen tussen 10-17u, wat betekent dat het geneesmiddel snel uit het lichaam wordt geklaard en dus ook zijn effect verliest. Het missen van één of meerdere dosissen vergroot het risico op een trombo-embolisch event bij patiënten met een CHA2DS2VASC score groter dan of gelijk aan twee (3). Gezien het belang van de mogelijke impact van therapieontrouw, wordt in alle richtlijnen de aandacht gevestigd op het belang van therapietrouw hoewel er weinig praktische oplossingen worden aangereikt.



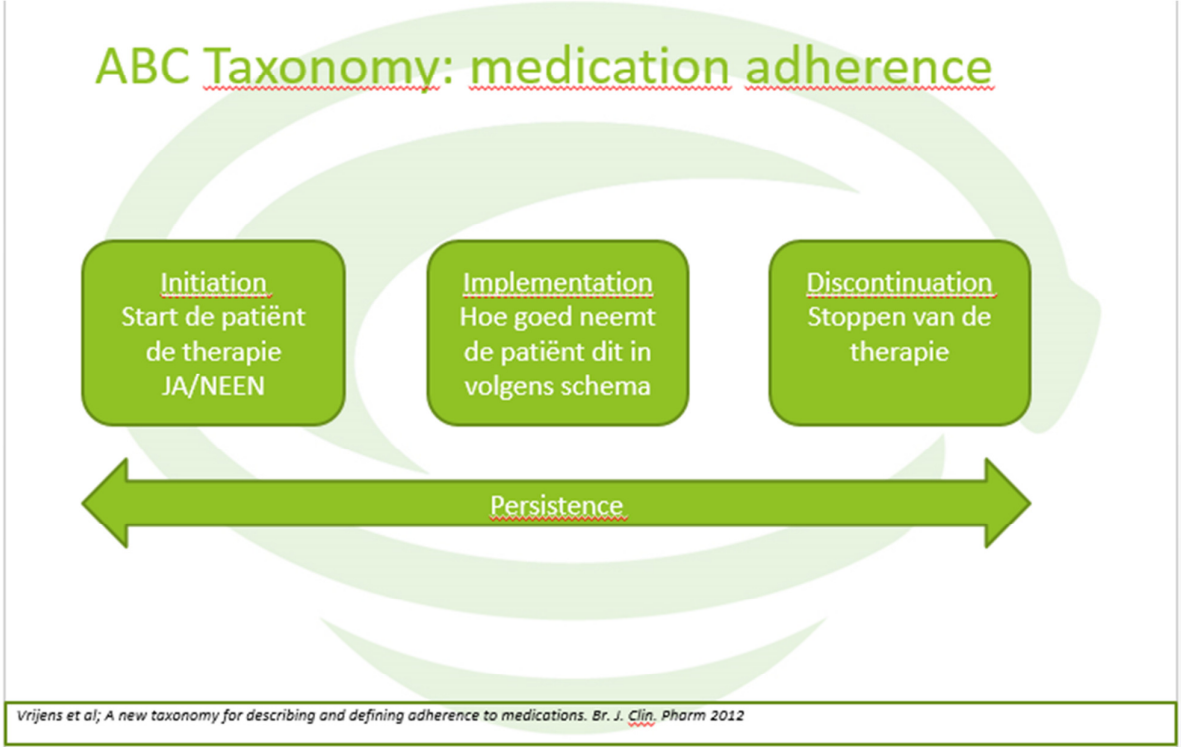
Definitie therapietrouw

Vooraleer een antwoord kan geformuleerd worden op de drie vragen van de jury dient er duidelijkheid te komen in de definitie van therapietrouw. Er zijn immers verschillende termen die therapietrouw beschrijven zoals adherentie, compliantie, persistentie, concordance, patient compliance… en worden vaak op één hoop gegooid. Het gebrek aan het gebruik van een uniforme definitie vormt een grote hinderpaal voor de wetenschappelijke literatuur rond therapietrouw, maar ook voor het opvolgen en verbeteren van therapietrouw. Daarnaast zijn er ook een aantal belangrijke termen die steevast voorkomen en goed moeten worden omschreven om te kunnen antwoorden op de drie vragen.

Om het onderscheid tussen de verschillende termen duidelijk te maken verwijs ik naar het "ABC project (Ascertaining Barriers to Compliance) (4)". Dit project is een initiatief van de Europese Commissie waarbij men "*evidence-based*" aanbevelingen wil formuleren om er zo voor te zorgen dat therapietrouw bij Europese burgers erop vooruitgaat en bijgevolg ook het veilig en goed gebruik van hun medicatie. Binnen dit kader heeft men de ABC-taxonomie opgesteld, dat verschillende termen, die vaak door mekaar gebruikt worden in wetenschappelijke literatuur, zal standaardiseren. Door het onderscheid tussen deze termen duidelijk te maken zet men een belangrijke stap voorwaarts om zo de toekomst van het onderzoek naar therapietrouw mee te ondersteunen. Binnen deze taxonomie wordt therapietrouw omschreven in het Engels als '*medication adherence*' met volgende definitie.

"The process by which patients take their medications as prescribed"[1]

Deze definitie geeft duidelijk aan dat therapietrouw meerdere fases omvat (initiatie, implementatie en discontinuatie) en dat het over een proces gaat.



Initiatie

De initiatie of start vindt plaats wanneer een patiënt zijn of haar voorgeschreven medicatie voor de eerste keer inneemt— Deze term is doorgaans binair (ofwel start de patiënt met het innemen van de medicatie binnen een bepaalde tijdspanne, ofwel niet). Dit is dus de allereerste stap in het proces, waarbij de patiënt de medicamenteuze therapie start of niet.

Implementatie

Deze term duidt op de mate waarin de dosering die de patiënt effectief inneemt overeenstemt met hetgeen voorgeschreven werd door de arts, van bij de initiatie tot de inname van de laatste dosis— Het is een omschrijving van het gedrag van de patiënt doorheen de tijd.

Discontinuation

Dit is het stoppen van de medicatie. Hetzij tijdelijk gedurende een periode (in observationele studies minstens 2-3 maand, andere studies spreken van 1 maand), hetzij definitief stoppen van de medicatie. Dit kan door een beslissing van de patiënt zijn of van de dokter, maar waarbij de reden niet altijd duidelijk is.

Discontinuation rate

Het percentage van patiënten die stoppen met orale anticoagulantia.

Persistentie

Dit is de periode tussen de start van de therapie (initatie) en het stoppen (discontinuatie). Nadat een therapie werd onderbroken kan een hele periode van non-persistentie volgen waarna ook het voorschrijven van de medicatie stopt.

Opvolgen en meten van de therapietrouw

Voorschrijvers zullen zelden therapieontrouw detecteren als oorzaak van het falen van een therapie, waardoor ze geneigd zijn om de therapie te intensifiëren met een complexere en duurdere behandeling tot gevolg. Vooraleer men gaat spreken over het verbeteren van de therapietrouw, moeten zorgverstrekkers dus over meetinstrumenten beschikken die de therapieontrouw kunnen opsporen en kwantificeren op een objectieve en efficiënte manier. Daarnaast moeten ze deze ook efficiënt kunnen delen met andere zorgverstrekkers.

Beschikbare methodes

Er zijn verschillende gevalideerde methodes beschikbaar om therapietrouw op te meten of in te schatten en deze kunnen worden opgedeeld in subjectieve, objectieve en directe metingen (1). Subjectieve metingen gebeuren op basis van een subjectieve evaluatie van het medicatiegebruik, hetzij afgenomen door een zorgverstrekker, hetzij door een zelfevaluatie van de patiënt. Daarnaast zijn er ook objectieve metingen zoals een analyse van de medicatie- en voorschriftendatabase en elektronische monitoring (*Medication Events Monitoring System (MEMS*). Zo maakt men gebruik van de databases om twee percentages te berekenen: *percentage of days covered (PDC) en medication possession rate/ratio (MPR)*.[1] Elkeen van de beschreven technieken heeft zijn voordelen maar ook zijn er beperkingen.

(zelf)evaluatie van de ingenomen medicatie

Hiervoor zijn verschillende methodes beschikbaar en gevalideerd, zoals het tellen van de pillen (*pill count*), een interview met de patiënt, de Morisky schaal, Medication Adherence Questionnaire (MAQ) of de Medication Adherence Report Scale (MARS). Deze technieken worden het meest gebruikt, hoewel er een bias op zit en patiënten geneigd zijn om zichzelf beter in te schatten dan ze in de realiteit zijn (5) (6). De andere schalen geven ook slechts een indicatie weer van de perceptie van de patiënt en kunnen dus niet als objectieve maatstaf gebruikt worden.

Medication Events Monitoring Systems (MEMS)

Een objectieve methode, die wel een accurate inschatting geeft van hoe goed de patiënt zijn medicatie inneemt is elektronische monitoring. Met behulp van MEMS wordt geregistreerd wanneer de patiënt zijn doos of blister opent en zo wordt een beeld weergegeven van wanneer de patiënt zijn medicatie inneemt.

---

[1] *Voor VKA zijn deze methodes moeilijk in te schatten omdat de dosis kan variëren en deze data zijn vaak niet beschikbaar.*

Percentage of days covered (PDC) en Medication Posession Ratio (MPR)

De PDC geeft het percentage weer van het aantal dagen dat de patiënt zijn medicatie werd voorgeschreven binnen een bepaalde periode (vb. de laatste 100 dagen had de patiënt een voorschrift voor 98 dagen ~ 98%). De *medication possession rate/ratio (MPR)* geeft weer in welke mate de patiënt fysiek over zijn medicatie beschikt binnen een bepaalde periode (vb. de laatste 100 dagen beschikte de patiënt in theorie over 80 DDD ~80%).

De PDC en MPR zijn aanvaarde meetinstrumenten waarbij men een percentage vooropstelt van >80% als zijnde een goede therapietrouw, ondanks het feit dat 80% op verschillende manieren kan worden geïnterpreteerd:

80 dagen volgens schema, 20 dagen geen medicatie
40 dagen dubbele dosis, 20 dagen geen medicatie
20 dagen volgens schema, 15 dagen niet, 30 dagen volgens schema, 5 dagen niet, 30 tabletten weggegooid omdat de patiënt naar de dokter moet op controle.

Time Therapeutic Range (TTR)

Deze waarde wordt gebruikt om aan te geven in hoeveel percent van de tijd de patiënt zich binnen een aanvaardbare INR-waarde bevindt en is specifiek voor VKA. Indien deze waarde niet binnen aanvaardbare grenzen valt, kan dit wijzen op therapieontrouw, maar is geen absolute maatstaf hiervoor. Deze INR-waarde kan immers ook beïnvloed worden door andere factoren (voeding, geneesmiddeleninteracties, diarree, farmacogenetica…).

Welke methode(s) te verkiezen?

De te verkiezen methodes hangen af van de fase van de therapietrouw:

1. Initiatie: om na te gaan of een patiënt zijn medicatie al dan niet heeft afgehaald en gestart dient de voorschriftendatabase gecombineerd te worden met de medicatiedatabase. Enkel zo kan er effectief worden nagegaan in welke mate de patiënt zijn medicatie heeft opgehaald en wanneer.
2. Implementatie: de implementatie kan het best worden nagegaan door gebruik te maken van een combinatie van MEMS en de medicatiedatabase. Zo kan het *percentage of days covered* (PDC) en het tijdstip van inname worden gecontroleerd.
3. Discontinuatie: om na te gaan of een patiënt zijn medicatie al dan niet heeft stopgezet dient de voorschriftendatabase gecombineerd te worden met de medicatiedatabase. Enkel zo kan er effectief worden nagegaan in welke mate de patiënt zijn medicatie heeft opgehaald.

Deze objectieve metingen (MEMS, PDC en MRP), maar ook de combinatie worden dus verkozen boven subjectieve metingen (5) (7).

De rol van de apotheker

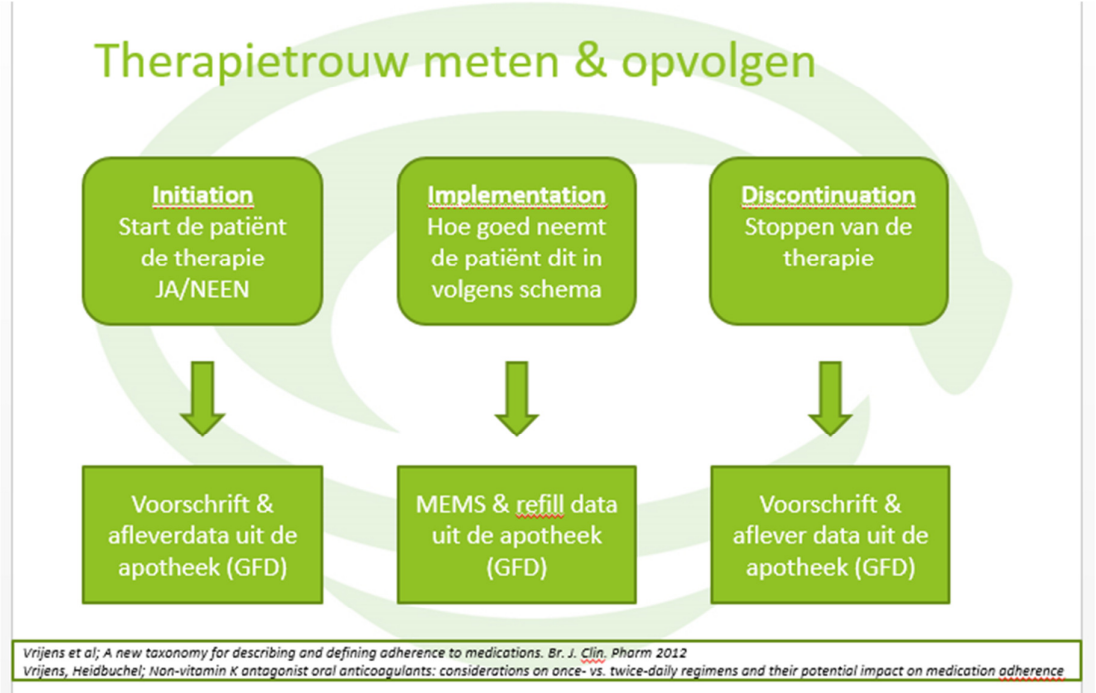
Alle guidelines verwijzen naar de rol die de apotheker kan en moet spelen in het opsporen van therapieontrouw (9). Hij is niet alleen de meest laagdrempelige getrainde zorgverstrekker, maar heeft vooral een **volledig zicht op de afgeleverde medicatie**, ook indien de medicatie niet in zijn apotheek is afgehaald. Dit gebeurt door het Gedeeld Farmaceutische Dossier (GFD), mits toestemming van de patiënt uiteraard. Daarnaast kan de apotheker proactief opsporen indien de *PDC en de MDR* buiten de aanvaarde normen dreigt te vallen (9) en de arts/Patiënt op de hoogte brengen.

Conclusie

De gouden standaard is een meting die weinig kost, gebruiksvriendelijk en praktisch is, gemakkelijk uit te voeren, zeer betrouwbaar is en rekening houdt met de verschillende fasen van therapietrouw.

Ondermaatse therapietrouw wordt meestal onderschat als men geen gebruik kan maken van objectieve gegevens. Objectieve elektronische metingen, in combinatie met voorschrift- en medicatiegegevens, zijn dan ook aan te raden.

De apotheker speelt een cruciale rol in het opsporen en detecteren van therapieontrouw.

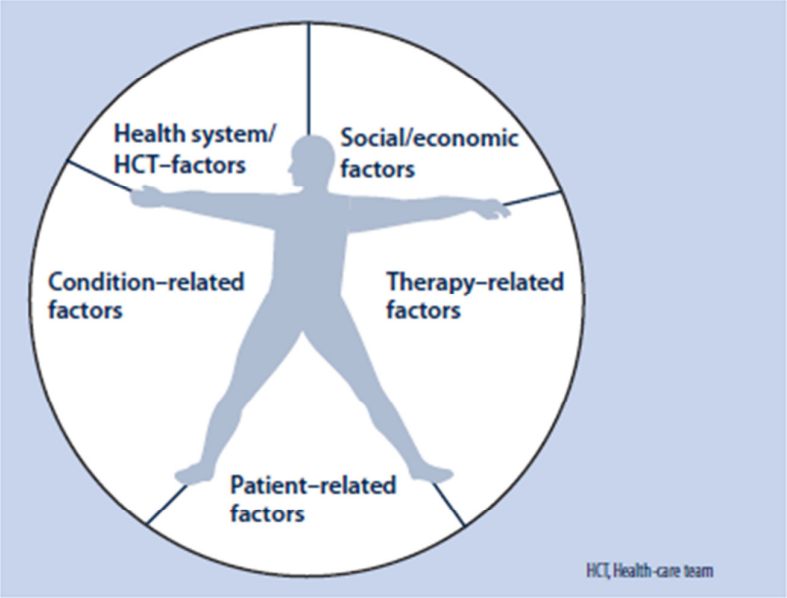


Therapietrouw verbeteren

Oorzaken van therapieontrouw

Vooraleer men therapietrouw kan verbeteren moet men uiteraard eerst weten wat de therapieontrouw veroorzaakt. Er zijn immers meer dan zevenhonderd verschillende (of een combinatie van) oorzaken beschreven voor een gebrekkige therapietrouw, die worden opgedeeld in vijf domeinen (sociaal economische toestand, gezondheidszorg en zorgverstrekkers, de aandoening, de therapie, de patiënt (1) (10). Het valt ook niet te voorspellen of een patiënt al dan niet therapietrouw zal zijn. Er is met andere woorden geen '*one size fits all*' en elk initiatief is zinvol als het op het juiste ogenblik door de juiste persoon bij de juiste patiënt wordt uitgevoerd.

Enkele gekende voorbeelden van therapieontrouw zijn: angst voor bijwerkingen, onvoldoende informatie waardoor het belang niet goed wordt ingeschat, 'vergeten', bijwerkingen zelf (in casu bloedingen of dyspepsie), geen geloof in de therapie, teveel aan medicatie.



Strategie om therapietrouw te verbeteren

Hoewel er dus meer dan zevenhonderd redenen zijn voor therapieontrouw dient er toch lokaal een strategie te worden uitgebouwd met alle zorgverstrekkers die in contact komen met de patiënt (huisarts, apotheker, verpleegkundige, specialist) (1) (2). Een goede strategie om de therapietrouw te verbeteren bij een individuele patiënt bestaat er in om:

1. Therapieontrouw tijdig op te sporen en te definiëren aan de hand van de ABC-taxonomie
2. Het probleem te kwantificeren mbv MEMS en voorschrift/medicatie database
3. De reden van therapieontrouw te ontdekken
4. Een gepaste oplossing aan te reiken
5. Te evalueren en op te volgen

Maatregelen en aanbevelingen om therapietrouw te verbeteren

Als er dan gekeken wordt naar specifieke maatregelen, wordt er in alle *guidelines*[2] ook een aantal onderliggende aanbevelingen geformuleerd die een impact kunnen hebben op de therapietrouw. Ook binnen andere therapeutische domeinen zoals astma en diabetes zien we deze aanbevelingen terug. Deze lijken logisch maar zijn nog niet voldoende geïmplementeerd.

1. Betere opleiding van zorgverstrekkers;
2. Betere multidisciplinaire samenwerking en gegevensdeling;
3. Patiënt en de omgeving meer betrekken bij zijn behandeling;
4. Patiënt meer, beter en geregeld informeren over zijn medicatie (kennis over het geneesmiddel, het belang van het geneesmiddel, wat te doen in geval van…);
5. Therapietrouw opvolgen en feedback aan de arts/patiënt.

Er zijn ook enkele interventies beschikbaar die deze richtlijnen praktisch kunnen vertalen naar de praktijk en de zorgverstrekkers kunnen ondersteunen. Hoewel deze nog niet allemaal significant bewezen zijn, lijkt het toch onverantwoord om deze niet verder uit te werken, in samenwerking met specialisten, huisartsen en apothekers.

Gesprek Goed Geneesmiddelengebruik (GGG)

Eén mogelijkheid om de patiënt beter te informeren over zijn medicatie is het voeren van een *counseling* gesprek in de apotheek door een getrainde apotheker. Deze dienstverlening is wettelijk verankerd onder de naam GGG. Momenteel is deze beschikbaar voor nieuwe astmapatiënten, astmapatiënten waarvan de astma onvoldoende onder controle is en binnenkort voor patiënten met prediabetes. Binnen de GGG komen er verschillende aspecten aan bod waaronder informatie over het geneesmiddel, wat te doen in geval van situatie x en het verbeteren van de therapietrouw. Hoewel er voor astma en diabetes klinische eindpunten bestaan (betere controle astma, betere HbA1c-waarde), is dit voor directe orale anticoagulantia moeilijk te omschrijven. Desondanks is de GGG een geschikte dienstverlening naar de patiënt om deze beter te informeren en te sensibiliseren, wat in elke richtlijn wordt aanbevolen.

Medisch Farmaceutisch Overleg (MFO)

Een betere samenwerking tussen huisarts en apotheker lijkt evident, maar is in de praktijk niet altijd zo. Een nauwere samenwerking tussen deze zorgverstrekkers kan een positief effect hebben op het veilig en rationeel gebruik van deze geneesmiddelen, met een betere therapie tot gevolg. Zo kunnen er in dit MFO bijvoorbeeld afspraken gemaakt worden rond de dosiscontrole (en eventuele aanpassing), maar ook rond interacties en hoe omgaan met bloedingen.

---

[2] *De guidelines voor VTE (DVT en PE) geven geen aanbevelingen rond therapietrouw, maar deze aanbevelingen zijn ongeacht de indicatie*

Medicatieschema & IMV

Voor polygemediceerde patiënten kan een schematisch overzicht van alle medicatie (medicatieschema) soelaas brengen. Hierdoor beschikken de patiënt en de zorgverstrekker steeds over een up to date overzicht van alle medicatie, plus de reden waarom de patiënt dit neemt. Dit kan dus bijdragen tot het beter innemen van de medicatie. Naast een medicatieschema kan ook de individuele medicatie voorbereiding (IMV) een rol spelen bij patiënten die geregeld hun medicatie vergeten innemen. Bij IMV wordt de medicatie klaargezet voor een periode van een week per innamemoment.

Community Pharmacy Anticoagulation Management Service (CPAMS)

Hoewel de TTR geen absolute maatstaf is van therapietrouw, zijn er toch (internationale) voorbeelden van programma's die een significante verbetering van de TTR vaststellen. Deze programma's vinden zowel in klinieken (vb. UK) als officina-apotheken plaats (Nieuw Zeeland). (10)

Welk OAT geniet de voorkeur mbt therapietrouw?

De patiënt zal eerst en vooral akkoord moeten gaan om überhaupt te starten met een anticoagulatie behandeling (initiatie). Daarbij zal de arts de voor- en nadelen van een behandeling goed moeten uitleggen aan de patiënt en de patiënt mee laten beslissen (*shared-decision*), wat de therapietrouw ten goede komt (8) (11). Eveneens is het van belang om de voorkeur en perceptie van de patiënt (*patient preference*) te begrijpen, omdat deze verschillend kan zijn van de voorschrijver en een impact kan hebben op de therapietrouw (12).

De belangrijkste factoren die bijdragen aan de beslissing om al dan niet te starten met orale anticoagulantia zijn het risico op beroerte en het risico op bloedingen, maar patiënten met voorkamerfibrillatie zijn bereid om een hoger bloedingsrisico te aanvaarden indien er voldoende bescherming is om beroerte te vermijden (13).

Van zodra de patiënt overtuigd is van het belang van het opstarten van medicatie, zal de voorschrijver als eerste stap een wetenschappelijk onderbouwde keuze moeten maken uit de bestaande groepen anticoagulantia (VKA vs DOAC), rekening houdend met de risk/benefit, het veiligheidsprofiel van de medicatie, contra-indicaties en alle klinische parameters die een invloed kunnen hebben op de uitkomst van de therapie. Deze keuze (VKA of DOAC) zal hij moeten toelichten aan de patiënt, met alle praktische implicaties die er zijn en alternatieven:

- VKA: opvolging van TTR via monitoring via INR-waarden, geregeld doktersbezoek met bloedprikken, factoren die de TTR kunnen beïnvloeden zoals voeding, geregeld veranderen van dosering, herverdelen van tabletten (1/4 ; 1/2 ; 3/4)
- DOAC: voorspelbare farmacologie (korte halfwaardetijd, geen monitoring nodig), minder doktersbezoek, geen interacties met voeding, gebruiksgemak (één of tweemaal daags met vaste dosering), grootte van de tablet/gelule.

Voorkeur van de patiënt – aandachtspunten

Patiënten met voorkamerfibrillatie verkiezen een eenvoudiger doseerschema, minder bloedafnames, geen bridging en minder geneesmiddel/voeding interacties. Dit impliceert dat VKF patiënten eerder DOAC verkiezen dan VKA, hoewel het niet zeker is dat dit een impact heeft op de persistentie (13). Daarnaast is er bij verschillende chronische aandoeningen vastgesteld dat eenvoudigere doseerregimes leiden tot betere therapietrouw (14). Dit alles doet vermoeden dat er ook bij orale anticoagulantia in chronische aandoeningen een betere implementatie kan bekomen worden bij DOAC.

Indien er wordt gekozen voor een DOAC, waarbij er gelijkaardige klinische karakteristieken zijn, speelt het gebruiksgemak een rol voor patiënten waarbij verschillende praktische aspecten van de verschillende DOAC in acht moet genomen worden:

- Eén- of tweemaal daags
- Met of zonder voedsel innemen
- Pletbaarheid van de tablet/gelule

DOAC: afwegingen bij de keuze OD vs BID

Patiënten hebben een voorkeur voor éénmaal daags inname en dit is ook geassocieerd met een betere therapietrouw (13) (15) (16), maar vanuit een klinisch standpunt kan je aanhalen dat tweemaal daags beter is voor de continuïteit van de werking van het geneesmiddel (betere *drug forgiveness*). Indien er één dosis gemist wordt bij een BID inname, zal er slechts 24 uur tussen twee innames zitten, terwijl dit bij éénmaal daags 48 uur zal zijn. Dit houdt in dat er dus meer voorzichtigheid aan de dag gelegd moet worden met éénmaal daags (2).

DOAC: met of zonder voedsel

Geneesmiddelen die bij de maaltijd genomen moeten worden zijn onderhevig aan biologische beschikbaarheid met mogelijks klinische gevolgen. Daarom moet het innamemoment steeds worden afgestemd op de gewoonten van de patiënt (indien de patiënt 's morgens niet ontbijt zal hij ofwel toch iets moeten eten, ofwel dient de inname naar een ander tijdstip te worden verplaatst).

DOAC: pletbaarheid van de tablet/gelule

Magistrale vormen die geplet of geopend kunnen worden genieten de voorkeur bij patiënten die moeilijk of niet (al dan niet tijdelijk) kunnen slikken. Er zijn echter ook medische hulpmiddelen beschikbaar die dit probleem kunnen verhelpen (vb. MediSpend®). Ook dient er aandacht te worden besteed aan het ontblisteren van medicatie indien er een mogelijke impact is op de biologische beschikbaarheid.

Overschakelen van VKA naar DOAC

De richtlijnen raden aan om over te schakelen van een VKA naar een DOAC van zodra de TTR niet goed onder controle is. Zoals reeds aangehaald kan de TTR ook beïnvloed worden door andere factoren, die eerst moeten worden onderzocht vooraleer de overweging gemaakt wordt om over te schakelen. Indien de patiënt therapietrouw blijkt, zijn er andere factoren die de TTR beïnvloeden (farmacogenetica, voeding, geneesmiddelinteracties…) en kan er overgeschakeld worden naar een DOAC. Proactief dienen patiënten niet overgeschakeld te worden, maar bij patiënten die zelf proactief de vraag stellen omwille van praktische redenen (beu zijn, veel reizen, weinig tijd voor controles, schrik voor bloedafname…) kan dit overwogen worden.

De beslissing om over te schakelen dient ook goed met de patiënt overlopen te worden gezien er geen opvolging meer mogelijk is van zijn INR-waarde. Ondanks dat het gebruiksgemak erop vooruitgaat, blijft dit een verandering, daarom moet de patiënt goed geïnformeerd worden van de praktische implicaties van over te schakelen (afbouwen VKA/opstarten DOAC).

Dit moet ook op het voorschrift komen met duidelijke instructies naar de patiënt, huisarts en apotheker. Zo zijn zij ook op de hoogte van de overschakeling om de patiënt goed te begeleiden en problemen te vermijden.

Slotbemerkingen

Therapietrouw bij orale anticoagulantia is ondermaats, met potentieel grote risico's op bloedingen en trombo-embolische events. Het is een complex, multifactorieel maar patiënt individueel gegeven, waarbij een wonderoplossing niet bestaat. Het opsporen, benoemen van, kwantificeren, interveniëren bij en opvolgen van therapieontrouw is van cruciaal belang.

Therapieontrouw is een probleem waar alle zorgverstrekkers samen aan moeten meehelpen in een multidisciplinaire, maar lokale setting. Afspraken over opstart van nieuwe medicatie, follow-up van therapietrouw en feedback naar de voorschrijver dienen gemaakt te worden tussen huisarts, specialist en apotheker via een medisch farmaceutisch overleg. De apotheker wordt in elke guideline vermeld als een sleutelfiguur, omdat hij immers over enkele unieke troeven beschikt: hij is medisch en farmacologisch opgeleid, heeft een nauw contact met de patiënt en beschikt over een wettelijk kader om de patiënt te begeleiden in zijn geneesmiddelengebruik en therapietrouw (~huisapotheker). Dit houdt in dat er farmaceutische dienstverlening naar de patiënt mogelijk is:

- Opsporen en melden van therapieontrouw (MEMS, GFD, medicatieschema, afleverdata)
- Opsporen geneesmiddel gebonden problemen (interactiemelding, dubbelgebruik, bijwerkingen)
- Educatie van de patiënt bij opstart nieuwe medicatie (GGG)

Het uitgangspunt bij het kiezen van een gepaste anticoagulatie therapie moet zijn *"het juiste geneesmiddel voor de juiste patiënt".* De patiënt moet dus betrokken worden bij de keuze van de behandeling (*shared-decision)*, wat kan leiden tot een betere therapietrouw. DOAC genieten de voorkeur van patiënten omwille van het gebruiksgemak (eenvoudiger doseerschema, minder bloedafnames, geen bridging en minder geneesmiddel/voeding interacties) en hoewel eenvoudige doseerschema's leiden tot betere implementatie bij chronische ziekten, is het niet zeker is dat dit een leidt tot een betere persistentie.

Indien patiënten worden overgeschakeld van een VKA naar een DOAC, dient dit steeds met de nodige voorzichtigheid te gebeuren. De patiënt, huisarts en apotheker dienen geïnformeerd te worden van de verandering om de patiënt goed te kunnen begeleiden in dit proces en de therapietrouw op DOAC op te volgen en feedback te geven.

Bibliografie

1. *Adherence to long-term therapies - evidence for action.* **Sabaté, Edoardo.** s.l. : World Health Organization (WHO), 2003.

2. *Non-vitamin K antagonist oral anticoagulants:considerations on once- vs. twice-daily regimens and their potential impact on medication adherence.* **Vrijens B, Heidbuchel H.** Europace (17, 514–523) : s.n., 2015. doi:10.1093/europace/euu311.

3. *Effect of Adherence to Oral Anticoagulants on Risk of Stroke and Major Bleeding Among Patients With Atrial Fibrillation. .* **Yao X, Abraham NS, Alexander GC, Crown W, Montori VM, Sangaralingham LR, et al.** s.l. : Journal of the American Heart Association , 2016.

4. *A new taxonomy for describing and defining adherence to medications.* **al, Vrijens B. et.** 73(5): 691–705 : Br J Clin Pharmacol., 2012.

5. *Medication Adherence Measures: An Overview.* **Lam, Wai Yin.** 217047. : Biomed Res Int. . 10.1155/2015/217047.

6. *Relationships among subjective and objective measures of adherence to oral antipsychotic medications.* **Velligan DI, Wang M, Diamond P, Glahn DC, Castillo D, Bendle S, Lam YW, Ereshefsky L, Miller AL.** 58(9):1187-92. : Psychiatr Serv. , 2007.

7. *Review Patient adherence to treatment: three decades of research. A comprehensive review.* **Vermeire E, Hearnshaw H, Van Royen P, Denekens J.** 26(5):331-42. : J Clin Pharm Ther., 2001.

8. *Implementation of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in daily practice: the need for comprehensive education for professionals and patients.* **Hein Heidbuchel, corresponding author Dana Berti, Manuel Campos, Lien Desteghe, Ana Parente Freixo, António Robalo Nunes, Vanessa Roldán, Vincenzo Toschi, and Riitta Lassila.** 13: 22. : Thromb J. , 2015.

9. *Medication adherence: WHO cares?* **T., Brown M.** 86(4): 304–314. : Mayo Clinic Proc., 2011.

10. *Anticoagulation management by community pharmacists in New Zealand: an evaluation of a collaborative model in primary care.* **Harrison J, Shaw JP, Harrison JE.** s.l. : Int J Pharm Pract. , 2015.

11. *Systematic review of the effects of shared decision-making on patient satisfaction, treatment adherence and health status.* **Joosten EA, DeFuentes-Merillas L, de Weert GH, Sensky T, van der Staak CP, de Jong CA.** s.l. : Psychother Psychosom., 2008.

12. *Do we prescribe what patients prefer? Pilot study to assess patient preferences for medication regimen characteristics.* **Diana Witticke, Hanna Marita Seidling, Hans-Dieter Klimm and Walter Emil Haefeli.** 6: 679–684 : Patient Prerence Adherence, 2012.

13. *Patient Preferences for Oral Anticoagulation Therapy in Atrial Fibrillation: A Systematic Literature Review.* **Thomas Wilke, Sabine Bauer, Sabrina Mueller, Thomas Kohlmann and Rupert Bauersachs.** 10(1): 17–37. : Patient, 2017.

14. *A systematic review of the associations between dose regimens and medication compliance.* **Claxton AJ, Cramer J, Pierce C.** (8):1296-310 : Clin. Ther, 2001.

15. *Impact of once-daily versus twice-daily dosing frequency on adherence to chronic medications among patients with venous thromboembolism.* **Laliberte F, NelsonWW, Lefebvre P, Schein JR, Rondeau-Leclaire J, Duh MS. Impact.** s.l. : Patient, 2013.

16. *Impact of reducing dosing frequency on adherence to oral therapies: a literature review and meta-analysis.* **7:419-434 : Patient Prefer Adherence, 2013.**

Arrêt temporaire et reprise d'un traitement anticoagulant oral

Tijdelijke stopzetting en heropstarten van een behandeling met orale anticoagulantia

Commentaires de l'expert / Commentaar van de deskundige
Prof. Jean-Claude Wautrecht, ULB

Réunion de Consensus INAMI
L'usage rationnel des anticoagulants oraux (Directs (AOD)
ou antagonistes de la vitamine K (AVK) en cas de fibrillation auriculaire (prévention thromboembolique) et en cas de thromboembolie veineuse (traitement et prévention secondaire).
Arrêt temporaire et reprise d'un traitement anticoagulant oral.

Prof. Jean-Claude Wautrecht
Consultant
Service de Pathologie Vasculaire
Cliniques Universitaire de Bruxelles
Hôpital Erasme
ULB
Professeur à l'ULB

1. Introduction

Le remplacement temporaire d'un anticoagulant à longue durée d'action (AVK) par un anticoagulant à courte durée d'action (HBPM ou HNF) en cas de chirurgie programmée et sa reprise en post-procédure se retrouve dans la littérature sous le terme de « bridging ». Le bridging fait l'objet de débats depuis de nombreuses années dans la mesure où il faut dans chaque cas bien peser le rapport risque/bénéfice lorsqu'on veut arrêter ou poursuivre le traitement par AVK : risque thrombotique vs risque hémorragique. Ce problème était et est toujours préoccupant pour les AVK dont la demi-vie est de l'ordre d'environ 8 h pour l'acénocoumarol, de 20 à 60 h pour la warfarine et de 140 à 160 h pour la phenprocoumone. Le problème est moindre pour les AOD dont la demi-vie est relativement courte, plus comparable à celle des HBPM (range 7 à 17 h environ).
La prise en charge péri-opératoire d'un patient sous anticoagulants oraux comme les AVK ou les AOD est une situation clinique courante puisqu'elle concerne surtout 2 grands types de patients : ceux présentant une fibrillation auriculaire (FA) non valvulaire ayant un $CHADS_2$ score de 2 ou plus et ceux traités pour une thromboembolie veineuse (TEV). Les porteurs d'une prothèse valvulaire cardiaque mécanique nécessitent également un traitement anticoagulant.
L'objet de cette discussion est de commenter les résultats de la recherche de la littérature, d'apporter d'autres informations utiles éventuelles et de répondre aux 2 questions suivantes :

- Q 1. En cas de FA avec indication de prise d'une anticoagulation, dans quelles circonstances faut-il suspendre un traitement anticoagulant et, si oui, faut-il assurer une substitution (temporaire) ?
- Q 2. En cas de TEV avec indication de prise d'une anticoagulation, dans quelles circonstances faut-il suspendre un traitement anticoagulant et, si oui, faut-il assurer une substitution (temporaire) ?

2. Interventions chirurgicales et autres procédures invasives

Les procédures opératoires ont pu être catégorisées en fonction du risque thrombotique lors de l'arrêt des anticoagulants (ACCP 2012[1], Table 1) et en fonction du risque hémorragique[2] (Table 2).

Table 1 Suggested patient-related risk stratification for perioperative thromboembolism from American College of Chest Physicians antithrombotic guidelines [3]

Risk category	Mechanical heart valve	Atrial fibrillation	Venous thromboembolism
High (> 10% per year risk of ATE or > 10% per month risk of VTE)	Any mechanical mitral valve Caged ball or tilting disk valve in mitral/aortic position Recent (< 6 months) stroke or TIA	$CHADS_2$ score of 5 or 6 Recent (< 3 months) stroke or TIA Rheumatic valvular heart disease	Recent (< 3 months) VTE Severe thrombophilia Deficiency of protein C, protein S, or antithrombin Antiphospholipid antibodies Multiple thrombophilias
Intermediate (4–10% per year risk of ATE or 4–10% per month risk of VTE)	Bileaflet mechanical aortic valve with major risk factors for stroke	$CHADS_2$ score of 3 or 4	VTE within the past 3–12 months Recurrent VTE Non-severe thrombophilia Active cancer
Low (< 4% per year risk of ATE or < 2% per month risk of VTE)	Bileaflet mechanical aortic valve without major risk factors for stroke	$CHADS_2$ score of 0–2 (and no prior stroke or TIA)	VTE more than 12 months ago

ATE, arterial thromboembolism; TIA, transient ischemic attack; VTE, venous thromboembolism.

Table 2 Suggested risk stratification for procedural bleeding risk

High bleeding risk procedures (2-day risk of major bleed of ≥ 2%)	Low bleeding risk procedures (2-day risk of major bleed of < 2%)	Minimal bleeding risk procedures
Major surgery with extensive tissue injury	Arthroscopy	Minor dermatologic procedures (excision of basal and squamous cell skin cancers, actinic keratoses, and premalignant or cancerous skin nevi)
Cancer surgery	Cutaneous/lymph node biopsies	Cataract procedures
Major orthopedic surgery	Shoulder/foot/hand surgery	Minor dental procedures (dental extractions, restorations, prosthetics, endodontics), dental cleanings, fillings
Reconstructive plastic surgery	Coronary angiography	Pacemaker or cardioverter-defibrillator device implantation*
Urologic or gastrointestinal surgery	Gastrointestinal endoscopy ± biopsy	–
Transurethral prostate resection, bladder resection, or tumor ablation	Colonoscopy ± biopsy	–
Nephrectomy, kidney biopsy	Abdominal hysterectomy	–
Colonic polyp resection	Laparoscopic cholecystectomy	–
Bowel resection	Abdominal hernia repair	–
Percutaneous endoscopic gastrotomy placement, endoscopic retrograde cholangiopancreatography	Hemorrhoidal surgery	–
Surgery in highly vascular organs (kidneys, liver, spleen)	Bronchoscopy ± biopsy	–
Cardiac, intracranial or spinal surgery	Epidural injections with INR of < 1.2	–
Any major operation (procedure duration of > 45 min)	–	–

INR, International Normalized Ratio.
*Associated with pocket hematoma, but randomized controlled trial (Level 1) evidence reveals that procedures can be performed without oral anticoagulant interruption.

3. Fibrillation auriculaire

3.1. Etudes

La revue de Daniels[3] donne un panorama de tout ce qui a été fait dans le domaine. Toutefois, il ressort 3 études, décrites ci-dessous, qui apportent partiellement une réponse à la question concernant la FA.

3.1.1. La première est l'étude BRIDGE[4]. Dans cette étude randomisée, en double aveugle, contrôlée par placebo, 1884 patients sous warfarine pour une FA non valvulaire, devant subir une opération élective, ont été randomisés pour recevoir une anticoagulation de remplacement (bridging) par une HBPM (Daltéparine 100 UI/kg/12h) ou un placebo SC 2x/j , depuis 3 j avant la procédure jusqu'à 24 h avant et reprise ensuite pendant 5 à 10 jours. La warfarine était arrêtée 5 j avant la procédure et recommencée 24 h après. Le follow-up des patients s'est fait jusqu'au 30ème jour post-opératoire. Les événements principaux (primary outcomes) étaient une embolie artérielle (AVC, embolie systémique ou AIT) ou un saignement majeur. 950 patients ont reçu un placebo (Pl) et 934 patients ont reçu une anticoagulation de remplacement (Br).
L'incidence d'embolie artérielle a été de 0,4 % dans le groupe Pl et 0 ,3 % dans le groupe Br (p=0,01 pour la non infériorité). L'incidence de saignement majeur a été de 1,3 % dans le groupe Pl et 3,2 % dans le groupe Br (RR 0,41 ; p=0,005 pour la supériorité).
L'incidence de saignements mineurs a également été plus élevée dans le groupe Br (20 ,9 %) que dans le groupe Pl (12 %) (p< 0,001 pour la supériorité). Il n'y avait pas de différence significative entre les 2 groupes en ce qui concerne les événements secondaires (infarctus myocardique aigu, thrombose veineuse profonde, embolie pulmonaire, décès).
Les patients éligibles avaient une FA chronique (permanente ou paroxystique) ou un flutter auriculaire traité par warfarine depuis au moins 3 mois. Ils devaient avoir une intervention chirurgicale ou une autre procédure invasive élective qui requérait une interruption de l'anticoagulation. Ils devaient avoir au moins un des facteurs de risque $CHADS_2$ suivant : décompensation cardiaque ou HVG, HTA, au moins 75 ans, diabète sucré, antécédents d'AVC, embolie systémique ou AIT.
Les patients n'étaient pas éligibles dans les cas suivant: valve cardiaque mécanique ; AVC, embolie systémique ou AIT dans les 12 dernières semaines ; saignement majeur dans les 6 dernières semaines ; clearance de créatinine < 30 ml/min ; plaquettes > 100.000/mm^3 ; programmation d'une chirurgie cardiaque, intracrânienne ou médullaire.
Il est intéressant de noter qu'environ 1/3 des patients avaient de l'aspirine lors de l'inclusion (34,1 % dans le groupe Pl et 35,2 % dans le groupe Br) et que ce traitement n'a pas été interrompu dans environ 2/3 des cas (59 % dans le groupe Pl et 62 % dans le groupe Br).
Cette étude bien conduite, bien qu'elle soit unique et non exempte de critiques, montre qu'il y a un bénéfice net en faveur de l'absence de bridging par comparaison avec un bridging péri-opératoire avec une HBPM (en tout cas la daltéparine). Ces constatations sont en phase avec plusieurs études non-randomisées antérieures.

De plus une méta-analyse[5] d'études observationnelles incluant 12.278 patients en FA ou porteurs de valves cardiaques mécaniques a montré qu'il n'y avait pas de différence significative en termes de thromboembolies artérielles qu'il y ait bridging ou non avec une HBPM (OR avec bridging 0,80 ; IC 95% 0,42-1,54) mais qu'il y avait plus de saignements majeurs en cas de bridging (OR 3,60 ; IC 95% 1,52-8,50).

3.1.2. La deuxième étude est une sous-étude de RE-LY[6]. Elle a évalué, en ouvert, l'intérêt d'un bridging chez des patients en FA recevant de la warfarine ou du dabigatran. Dans cette étude, le bridging chez 1415 patients traités par warfarine était associé avec un risque accru de saignements majeurs (6,8 % vs 1,6 %, p<0,001) et de tout événement tromboembolique (1,8 % vs 0,3 %, p = 0,007) par rapport aux patients qui n'avaient pas de bridging sans qu'il n'y ait de différence en termes d'AVC ou d'embolies systémiques (0,5% vs 0,2 % ; p=0,32). Dans le groupe des 2691 patients traités par dabigatran, on retrouvait en cas de bridging un taux plus élevé de saignements majeurs (6,5 % vs 1,8 %, p < 0,001) mais il n'y avait pas de différence en termes d'événements thromboemboliques globaux (1,2 % vs 0,6 %, p = 0,16) ou d'AVC et embolies systémiques (0,5 % vs 0,3 %, p = 0,46).

3.1.3. La troisième étude est le registre ORBIT-AF[7]. IL incluait 2200 patients en FA nécessitant une procédure élective et il a également été montré une fréquence plus élevée de saignements en cas de bridging. L'étude BRIDGE, qui est la seule étude randomisée disponible, confortée par les 2 autres études, semble donc bien démontrer que le bridging chez les patients en FA devant subir une procédure invasive élective n'augmente pas le risque thromboembolique artériel et par ailleurs augmente le risque de saignements majeurs et mineurs.
Il y a néanmoins quelques limitations potentielles dans cette étude :

- La majorité des patients inclus avaient un risque faible à modéré d'AVC et les résultats ne sont peut-être pas applicables à des patients à plus haut risque ($CHADS_2$ 5 ou 6).
- Les patients à haut risque opératoire et hémorragique n'étaient pas représentés dans l'étude : chirurgie vasculaire, chirurgie cardiaque, neurochirurgie, chirurgie oncologique lourde.
- Le taux global de thromboembolies artérielles était plus bas qu'attendu ce qui affecte potentiellement le pouvoir de l'étude pour déceler un bénéfice lié au bridging.

3.2. Les recommandations reprises dans les principaux <u>guidelines</u> (AHA/ACC/HRS 2014, CCS 2016, ESC 2016) sont en phase avec les résultats de ces études.
Dans ces guidelines, on relève également qu'une approche sans bridging, en maintenant l'anticoagulation, que ce soit par AVK ou AOD, est de plus en plus recommandée car le risque hémorragique semble faible pour diverses procédures « cardiologiques » telles que implantation d'un pace-maker ou d'un défibrillateur, ablation par cathéter, coronarographie.
Le résumé des recommandations de ces guidelines reprise dans l'analyse de la littérature est ci-dessous :

Interrupting or not

The decision on whether or not to interrupt OAC should be made by weighing the risk of stroke when interrupting against the risk of bleeding when continuing the OAC (CCS 2016).

Interrupting is not deemed necessary for interventions with low risk of bleeding*, including cardiovascular procedures such as cardiac device implantation and percutaneous interventions (CCS 2016, ESC 2016).*
CCS has provided a list of surgical procedures and associated bleeding risk (see appendices).

Bridging or not

The decision on whether or not to bridge with LMWH when interrupting OAC should also balances the risk of stroke against the risk of bleeding (CCS 2016, AHA/ACC/HRS 2014).
The guidelines agree that patients with mechanical heart valves require bridging therapy (AHA/ACC/HRS 2014, CCS 2016)

CCS 2016 suggests bridging for patients at high risk of stroke. (CHADS2, score >= 4, mechanical heart valve, stroke/transient ischemic attack within 3 months, rheumatic heart disease). AHA/ACC/HRS 2014 and ESC 2016 make no formal recommendation on who exactly should receive bridging.
CCS 2016 and ESC 2016 both refer to the BRIDGE trial, in which interruption of anticoagulation was non-inferior to bridging, and led to a lower rate of major bleeding.

CCS recommends no bridging for NVAF patients receiving DOACs who undergo elective surgery or invasive procedures requiring interruption of anticoagulation.

Pour le clinicien, les informations reprises ci-avant sont précieuses mais insuffisantes. En effet, il est important de savoir quelles sont les interventions à haut risque thrombotique, de pouvoir estimer le risque hémorragique et de savoir qu'il ne faut pas de bridging (en cas de traitement par AVK) dans bon nombre de cas. Pour les AOD, il ne faut en général pas de bridging puisqu'il suffit d'arrêter 24, 48, 72 ou 96 h avant l'intervention ou procédure envisagée. Ces timats variables sont liés aux propriétés des AOD qui sont éliminés essentiellement par voie rénale. Il importe donc d'avoir des règles précises pour préciser la façon de procéder.
Les recommandations faites dans le guide pratique de l'EHRA[8] nous semblent optimales compte tenu des connaissances actuelles en ce qui concerne les adaptations en fonction de la clearance de créatinine (Tableau 3).

Tableau 3. Last intake of drug before elective surgical intervention

	Dabigatran		Apixaban–edoxaban–rivaroxaban	
	No important bleeding risk and/or adequate local haemostasis possible: perform at trough level (i.e. ≥12 or 24 h after last intake)			
	Low risk	High risk	Low risk	High risk
CrCl ≥ 80 mL/min	≥24 h	≥48 h	≥24 h	≥48 h
CrCl 50–80 mL/min	**≥36 h**	**≥72 h**	≥24 h	≥48 h
CrCl 30–50 mL/min[a]	**≥48 h**	**≥96 h**	≥24 h	≥48 h
CrCl 15–30 mL/min[a]	Not indicated	Not indicated	**≥36 h**	**≥48 h**
CrCl < 15 mL/min	No official indication for use			
There is no need for bridging with LMWH/UFH				

Bold values deviate from the common stopping rule of ≥24 h low risk, ≥48 h high risk.
Low risk: with a low frequency of bleeding and/or minor impact of a bleeding; high risk with a high frequency of bleeding and/or important clincial impact. See also Table 11.
CrCl, creatinine clearance.
[a]Many of these patients may be on the lower dose of dabigatran (i.e. 110 mg BID) or apixaban (i.e. 2.5 mg BID), or have to be on the lower dose of rivaroxaban (i.e. 15 mg OD) or edoxaban (i.e. 30 mg OD).

Pour les patients à très haut risque thrombotique (prothèses valvulaires mécaniques ea mitrales), un bridging est probablement nécessaire mais il n'y a pas de certitude.
Il reste donc des zones d'incertitude et il est possible qu'un monitoring sanguin soit parfois utile mais lequel et dans quelles conditions ?
En attendant des informations plus précises qui nous arriveront prochainement, compte tenu de la complexité du management péri-opératoire des anticoagulants, il est impératif que des guidelines clairs soient développés et diffusés dans toutes les institutions afin d'harmoniser localement la prise en charge. Ce raisonnement est également vrai pour les médecins généralistes qui sont confrontés à des patients qui vont être opérés ou qui sortent de l'hôpital. Il y a déjà plusieurs guides des AOD à l'usage des médecins généralistes qui existent en Belgique.

4. Thromboembolie veineuse

En cas de TEV, le risque de récidive de TVP et/ou d'EP est très élevé au cours des 3 premiers mois qui suivent l'événement[9] : le risque de récidive dans les 3 mois est de l'ordre de 50 % en l'absence d'anticoagulation ; un mois de traitement par warfarine réduit ce risque à environ 10 % et 3 mois de traitement le réduisent à environ 5 %. C'est sur ces bases que l'on peut éventuellement envisager un bridging chez les patients ayant développé un TEV dans les 3 derniers mois mais il n'y a malheureusement guère de données permettant de savoir comment procéder : il faut dès lors discuter au cas par cas et, si l'on décide un bridging, l'idéal est probablement de s'aligner sur les recommandations proposées pour la FA. Plus de 3 mois après un épisode aigu de TEV, un bridging n'est pas recommandé. On proposera simplement une prévention post-opératoire par une HBPM à dose prophylactique temporaire dans la majorité des cas.

5. Réponses aux questions

En se basant sur la revue de la littérature, les guidelines les mieux étayés et l'expérience personnelle, voici les réponses semblant les plus adéquates aux 2 questions posées.

- Q 1. En cas de FA avec indication de prise d'une anticoagulation, dans quelles circonstances faut-il suspendre un traitement anticoagulant et, si oui, faut-il assurer une substitution (temporaire) ?
- R 1 . Le traitement anticoagulant doit être suspendu pour les interventions à risque hémorragique élevé et faible à modéré (high et low risk , Table 2).
  Il ne faut pas assurer de substitution (bridging) avec les AOD : les moments d'arrêt en fonction des molécules, du type d'intervention (risque) et de la fonction rénale sont repris dans la Table 3.
  Avec les AVK, un bridging ne doit être envisagé que chez les patients avec un risque thrombotique élevé (Table 1).
- Q 2. En cas de TEV avec indication de prise d'une anticoagulation, dans quelles circonstances faut-il suspendre un traitement anticoagulant et, si oui, faut-il assurer une substitution (temporaire) ?
- R 2. Le traitement anticoagulant doit être suspendu pour les interventions à risque hémorragique élevé et faible à modéré (high et low risk , Table 2).
  Il ne faut pas assurer de substitution (bridging) avec les AOD : les moments d'arrêt en fonction des molécules, du type d'intervention (risque) et de la fonction rénale sont repris dans la Table 3.
  Avec les AVK, un bridging ne doit être envisagé que chez les patients ayant eu une TEV aiguë dans les 3 derniers mois.

6. Références

1. JD Douketis, AC Spyropoulos, FA Spencer,et al. Perioperative management of an antithrombotic therapy : Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed : American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. Chest 2012 ; 141 : e326S-e350s.
2. AC Spryropoulos, A Al-Badri, MW Sherwood, JD Douketis. Periprocedural management of patients receiving a vitamin K antagonist or a direct oral anticoagulant requiring an elective procedure or surgery. J Thromb Haemost 2016 ; 14 : 875-885.
3. PR Daniels. Peri-procedural management of patients taking oral anticoagulants. State of the Art Review. BMJ 2015 ; 351 : h2391.
4. JD Douketis, AC Spyropoulos, S Kaatz, et al for the BRIDGE Investigators. Perioperative Bridging Anticoagulation in Patients with Atrial Fibrillation. N Engl J Med 2015 ; 373 : 823-833.
5. D Siegal, J Yudin, S Kaatz, et al. Periprocedural heparin bridging in patients receiving vitamin K antagonists. Systematic review and meta-analysis of bleeding and thromboembolic rates. Circulation 2012 ; 126 :1630-1639.
6. JD Douketis, JS Healey, M Brueckmann, et al. Perioperative bridging anticoagulation during dabigatran or warfarin interruption among patients who had an elective surgery or procedure. Substudy of the RE-LY trial.Thromb Haemost 2015 ; 113 :625-632.
7. BA Steinberg, ED Peterson, S Kim, et al. Use and outcomes associated with bridging during anticoagulation interruptions in patients with atrial fibrillation findings from the Outcomes Registry for Better Informed Treatment of Atrial Fibrillation(ORBIT-AF). Circulation 2015 ; 131 : 488-494.
8. H Heidbuchel, P Verhamme, M Alings,et al. Updated European Hera Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation. EHRA Practical Guide. Europace 2015 ; 17 : 1467-1507.
9. C Kearon, J Hirsh. Management of anticoagulation before and after elective surgery. N Engl J Med 1997 : 336 : 1506-1511.

Gebruik van orale anticoagulantia vanuit klinisch perspectief

Usage des anticoagulants oraux en perspective clinique

Commentaar van de deskundige / Commentaires de l'expert
Prof. Peter Verhamme/Prof. Thomas Vanassche, UZ Leuven

5. Gebruik van orale anticoagulantia vanuit klinisch perspectief

Oral Anticoagulation: Clinical Perspective

Peter Verhamme
Internist, Vascular Medicine and Haemostasis
Dept. of Cardiovascular Diseases
University Hospitals Leuven

Thomas Vanassche
Cardiologist, Vascular Medicine and Haemostasis
Dept. of Cardiovascular Diseases
University Hospitals Leuven

Introduction

The benefits of anticoagulation for the treatment and prevention of venous thrombo-embolism (VTE) and for the prevention of atrial fibrillation (AF)-related stroke have been clearly demonstrated in clinical trials over the past 50 years. Vitamin K antagonists (VKAs) have long been the only option for oral anticoagulation. As a consequence, clinical data from studies with VKAs have been used as a base to provide anticoagulation in all patients, even if little evidence was available for specific subgroups, as there was no available alternative.

With the clinical development of a new class of oral anticoagulants, the direct acting oral anticoagulants (DOACs), clinicians now have the possibility to evaluate which treatment is the best choice for different patient subgroups. With the availability of large-scale high-quality randomized controlled trials, followed by large-scale phase IV datasets, our knowledge of anticoagulation has greatly advanced over the past 10 years.

As a result of these new data on both VKA and DOACs, the direct oral anticoagulants (DOACs; apixaban, dabigatran, edoxaban and rivaroxaban) have become the preferred and recommended treatment in international scientific guidelines for the majority of patients with either AF[(1)] and VTE[(2)]. Furthermore, this increasing amount of data offers the possibility to make evidence-based specific recommendations in various important clinical scenarios, where treatment was previously based on expert opinion alone.

Physicians prefer DOACs for most patients because these drugs are effective in the treatment and prevention of thrombotic events, because these drugs cause less serious bleeding, and because they are more convenient in their use. Nowadays, DOACs are widely used in several thromboembolic disorders, including the treatment and secondary prevention of VTE and the prevention of stroke in patients AF, whereas VKA remain the gold standard in patients with mechanical heart prostheses.

DOACs are administered as either once-daily (od) or twice-daily (bid) fixed-dose regimens. Dosage is determined by indication, and by age, creatinine clearance, body weight, bleeding risk, and the use of concomitant drugs that act as strong P-glycoprotein inhibitors. DOACs exhibit more predictable pharmacokinetic and pharmacodynamic characteristics than vitamin K antagonists (VKAs). Consequently, the routine monitoring of coagulation is not required, even though measurement of the drug levels and anticoagulant activity is feasible.

The improved clinical outcomes of DOACs compared to VKAs have consistently been demonstrated in large-scale phase III clinical trials and in multiple analyses of 'real world data', which include phase IV studies, registries, and retrospective analyses of insurance claims and electronic health records. However, for specific patient populations and specific clinical scenarios, there may still be insufficient data to guide clinicians on the optimal choice of anticoagulant (VKA or DOAC), on the preferred use of one DOAC over another, or on the optimal dosing of a particular DOAC.

These clinical situations include the management of patients with extreme characteristics: the very elderly, the very frail patients, patients with renal or hepatic insufficiency, patients with a history of bleeding, patients with extremes of body weight, patients on polypharmacy or with known drug-drug interactions, patients with comorbidities such as cancer, hematological disorders (e.g. thrombocytopenia), or with a need for (dual) antiplatelet therapy because of a coronary artery disease or stenting.

These clinical situations, where evidence was limited, have been much debated in the past years. International and national scientific societies have provided guidance to clinicians in practical guides, such as the EHRA-practical guide by Heidbuchel et al[(3)]. These practical guides are complementary to

evidence-based guidelines, and address clinical situations where physicians need to make concrete shared decisions together with patients.

However, in this rapidly evolving field, gaps in knowledge remain, and may form dilemmas for patients, physicians, and health care systems. Noteworthy, these analyses also uncovered many gaps in knowledge for VKAs and (low molecular weight) heparins, as these patient groups have never been thoroughly studied in the VKA era, especially the very frail elderly patients and the patients with severe renal insufficiency.

Here, we focus on a number of these clinical situations that remain a challenge for physicians in their evaluation of the antithrombotic strategy that provides the optimal balance between efficacy and safety: 1) patients with cancer, 2) patients with an indication for (dual) antiplatelet therapy, 3) the very elderly, and 4) patients with renal insufficiency.

1. Patients with Cancer

1.1 Venous thromboembolism

Approximately 20 to 25% of VTE is associated with cancer. For patients with cancer-associated VTE, the current recommended treatment for the initial and long-term treatment is low molecular weight heparin (LMWH)[(4)]. Indeed, LMWHs have proven to be a more effective treatment than warfarin in patients with cancer-associated VTE who are at higher risk for both recurrent VTE and for bleeding.

In these patients, a treatment with a short half-life facilitates a more flexible treatment (short-term interruptions in case of interventions, dose-adjustments based on patient characteristics including platelet count and renal impairment). VKAs are cumbersome in patients with cancer because of the many interactions with chemotherapy and the many procedures that require an interruption. However, continued LMWH is associated with the discomfort of subcutaneous administration, which for some patients is a burden that interferes with treatment adherence and persistence. Also the costs of LMWHs are an important consideration since these drugs are more expensive than VKAs and DOACs.

As DOACs share the shorter half-life and lower risk for interactions with LMWHs, there is a rational for using DOACs in cancer patients. However, because the recommended treatment for patients with 'active' cancer is LMWHs, few patients with cancer-associated VTE were included in the phase III randomized trials that evaluated NOACs with VKAs for the acute and continued treatment of VTE. Due to the lack of a randomized head-to-head comparison with the recommended therapy, LMWHs currently remain the preferred and recommended treatment for patients with cancer-associated VTE.

However, there is an unmet need for alternative anticoagulant therapies that are effective, safe and convenient for patients with cancer-associated VTE who require long-term treatment. Subgroup analyses of the small number of patients with cancer that were recruited in the phase III trials suggested that for selected patients, DOACs may be an effective treatment that preserves the safety benefits over VKAs[(5)].

However, data from randomized controlled trials comparing LMWH with DOACs for cancer-associated VTE are still missing. These trials are ongoing, and by the end of 2017, the results of both the HOKUSAI Cancer VTE trial (https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02073682), which compares dalteparin with edoxaban, and the SELECT-D trial (http://www.isrctn.com/ISRCTN86712308), which compares dalteparin with rivaroxaban, both in patients with cancer-associated VTE will be presented (American Society of Hematology, December 2017). These results will further help clinicians in their choice of the optimal antithrombotic strategy for these challenging patients.

1.2 Atrial fibrillation

Many elderly patients with cancer also suffer from atrial fibrillation. Because cancer often causes hypercoagulability, these patients have an increased risk for both arterial and venous thromboembolism. However, the optimal anticoagulant strategy in this very heterogeneous patient population is not well defined.
Because treatment with VKAs is often complicated, many of these patients with AF do not receive anticoagulation or are given LMWHs, similarly to the recommended treatment for VTE. Of note, the optimal dose of LMWHs for patients with atrial fibrillation in the prevention of stroke and arterial thromboembolism has never been studied.

Subgroup analyses and real-world data suggests that the relative efficacy and safety of DOACs compared to VKAs is preserved also in these more challenging patients with cancer and AF[3]. Hence, since the advent of DOACs, also patients with AF and cancer are treated with DOACs for stroke prevention, if the benefits of such treatment are considered to outweigh their risks. Indeed, because of the more predictable PK/PD profile of DOACs and the increased flexibility to stop and resume treatment in case of invasive procedures, DOACs are considered the more convenient treatment compared to VKAs, even though evidence in this very heterogeneous patient population is scarce.

2. Patients with an indication for (dual) antiplatelet therapy

Antiplatelet therapy is the cornerstone of secondary prevention of atherothrombotic disease. Dual antiplatelet therapy conveys benefits for patients after an acute coronary syndrome (ACS) and after stenting. The optimal management for patients with both an indication for anticoagulation (because of AF, VTE or mechanical heart valve) and antiplatelet therapy is challenging. Many studies, some very recent, others almost part of the history of medicine, provide clues to improve the management for these patients.

2.1 Antiplatelet therapy and anticoagulation for stable atherosclerotic disease: To combine or not to combine?

Historical studies have shown that VKAs are at least as effective or even more effective than low dose aspirin for secondary prevention of atherothrombotic events, but the excess bleeding with VKAs outweigh the benefits. Hence, VKAs are not the preferred option for secondary prevention of atherothrombosis, which remains the playing field of antiplatelet agents.

In contrast, antiplatelet agents are less effective than either VKA or DOACs in the treatment and secondary prevention of VTE and to prevent AF-related stroke. Therefore, those patients require anticoagulant agents. Studies have shown that in patients who do have an indication for long-term anticoagulation, the addition of antiplatelet agents on top of anticoagulant therapy increases the risk of bleeding without providing meaningful additional antithrombotic protection. This was seen both for VKA and for DOACs.

Therefore, patients with stable atherosclerotic disease and an indication for long-term anticoagulation have no indication to routinely associate an antiplatelet agent on top of anticoagulation. Although the combination of antiplatelet agents and anticoagulant therapy increases the risk of bleeding, no interaction with the type of anticoagulation was seen. Hence, the relative safety of NOACs over VKAs is conserved also in patients who receive additional antiplatelet agents.

Thus, patients with stable coronary artery disease or stable peripheral artery disease who receive a DOAC at therapeutic dose for AF or VTE, have no indication to routinely combine anticoagulation with an antiplatelet agent, and such recommendations are also endorsed by international guidelines[1].

Nevertheless, a combination of anticoagulant and antiplatelet agents can be considered for selected patients with a history of multiple/complex/complicated coronary stenting at increased risk for stent thrombosis or for patients with polyvascular disease, after careful consideration of the increased bleeding risk. Noteworthy, the recent COMPASS study showed that *low dose* rivaroxaban (2,5 mg BD) with aspirin 100 mg significantly reduced major cardiovascular events and mortality in patients with stable and coronary artery disease, and may broaden therapeutic options for these patients in the future[6].

2.2 Antiplatelet therapy and anticoagulation for unstable atherosclerotic disease: How to combine?

In contrast with stable coronary artery disease, previous studies such as the STARS have demonstrated that oral anticoagulation (VKA) is inferior to dual antiplatelet therapy (DAPT) in the context of an acute coronary syndrome with the implantation of a coronary stent. On the other hand, DAPT is less effective in preventing AF-related stroke compared to anticoagulants (VKA or DOACs).

In order to provide maximum protection against both stroke and stent-thrombosis, triple therapy consisting of VKA and two antiplatelet agents was considered the 'gold standard' in patients with AF or with mechanical heart valves who undergo percutaneous coronary intervention (PCI) or suffer an acute coronary syndrome (ACS). This recommendation was based on providing maximal anti-thrombotic protection, but was not validated in clinical trials until a Belgian-Dutch collaborative study led by dr. Dewilde highlighted the excess bleeding of such strategy as compared to dual therapy (VKA plus clopidogrel)[7]. Importantly, the excess bleeding also jeopardized the efficacy of triple therapy compared to dual treatment.

As more and more patients were treated with DOACs, recent studies have compared different combinations based on VKA or DOACs with various antiplatelet combinations. Recently, two safety studies addressed the more optimal management of patients with AF after PCI with rivaroxaban (PIONEER-PCI)[8] and dabigatran and (RE-DUAL PCI)[9]. Similarly as the WOEST-study, these studies demonstrated the increased safety of a DOAC combined with a single antiplatelet agent (the thienopyridine clopidogrel was the most studied antiplatelet agent) compared to triple or dual therapy with warfarin, without a clinically significant trend of altered efficacy, even though these studies were not powered to demonstrate non-inferiority for the efficacy outcomes. Studies with apixaban and edoxaban are still ongoing and also include a larger proportion of patients treated with newer antiplatelet agents such as ticagrelor and prasugrel.

These studies facilitate the management in these high-risk patients in need for both adequate protection for thromboembolism and atherothrombotic events, and improve the safety of antithrombotic therapy in this very high-risk population. They allow to shorten the duration of dual antiplatelet therapy to a minimum, or when the continued administration of dual antiplatelet therapy is judged needed, offer low dose DOAC as an alternative, for most patients.

Numerous guidance documents by various scientific societies are available to guide the clinician; these are frequently updated when new studies bring new important insights. In the most recent ESC guidelines for the management of both non-ST elevation and ST-elevation myocardial infarction, detailed guidance for this situation is provided, based on this newly available evidence. In addition, the ESC has recently published an updated guideline document on the management of DAPT, including in patients requiring long-term anticoagulation[10].

3. The very elderly

In a recent history, there was debate on the appropriateness of anticoagulation (VKAs) in octagenarians, as the bleeding risk and the risk of falls would mitigate the benefits of stroke prevention. In these patients, VKAs were not initiated at all or an attempt hereto was rapidly halted and antithrombotic therapy was switched to low dose aspirin. However, prospective studies in this situation have clearly demonstrated the benefit of anticoagulation compared to no anticoagulation in this elderly cohort[11]. Nowadays, we discuss antithrombotic therapy in nonagenarians and centenarians…

A recent milestone is the insight that low dose aspirin is not very effective for the primary and secondary prevention of both VTE and stroke in patients with AF when compared to warfarin or DOACs. Aspirin was overused in the very elderly because of the fear of bleeding with VKAs and the inconvenience of VKA management. Importantly, recent studies also highlight the much higher bleeding risk of aspirin in the elderly.

Other insights that drove more appropriate treatment for the elderly are the consistent observations that the most feared complication of anticoagulation, i.e. intracerebral hemorrhage and hemorrhagic stroke, is more than halved with DOACs compared to VKA. This is in part explained by a different bleeding pattern with DOACs compared to VKA, but immediately need to remind us that patients with a precarious gastrointestinal mucosa are more prone to DOAC-associated GI-bleeding.

Due to the large phase III trials with DOACs vs. VKA, there is data on a very large subgroup of elderly patients, which contrast with the small scale of the VKA trials of the past decades. Over 20 000 patients above 75 years old were studied in these phase III trials. After careful reading of the literature (as summarized in the bibliography for the RIZIV consensus meeting), it becomes clear that the absolute benefits of DOACs compared to VKAs in this higher risk population are considerably greater than in younger patients who have a lower risk for both thrombotic and bleeding events.

Careful reading (see bibliography) will also highlight the increased risk of major and clinically relevant bleeding. Even when there are less serious or life-threating bleeding in the elderly as compared to VKA, bleeding remains an important concern. Bleeding, even when not-serious, often triggers the discontinuation of anticoagulation, and explains how bleeding emerges as a risk factor for thrombotic events.

Even when there is a very justified fear of bleeding in elderly when DOACs are initiated, the fear of stroke when anticoagulation is withheld should be the main driver for most patients and physicians, though warrants a personalized management in patients with comorbidities or cognitive decline. Noteworthy, risk of cognitive decline may be reduced in patients with AF who receive anticoagulation, which was highlighted in a recent study[12].

Despite the large number of patients over 75 years old in phase III trials, these studies have relatively low numbers of very elderly patients, and patients in clinical trials are likely to represent a fitter and healthier subset of patients. Therefore, the increasing number of phase IV reports are a very important additional source of data to study whether use of DOACs in a less selected patient group maintains the benefits seen in clinical trials. It is reassuring that these phase IV studies are very much in line with prospective randomized clinical trial findings[13].

Physicians are concerned that the dose for optimal long-term persistence of the treatment is not yet clearly defined for the very very elderly, or the very frail elderly. Indeed, these patients were not recruited in the phase III trials. It may in part explain why adjusted doses are more used than expected

based on the SmPC-defined criteria for dose reduction. This should be addressed in future studies. It is useful to remind that in these populations the historical comparator for (adjusted dose) DOACs is not VKAs, but no antithromboic treatment or low-dose aspirin. Studies in octagenarians and nonagenarians are challenging, but society needs to take this challenge.

4. Patients with renal insufficiency

4.1 End stage renal disease or hemodialysis

Patients with impaired renal insufficiency are at increased risk both for thrombotic events and for bleeding. VKAs have a notoriously high bleeding rate, in part due to the frailty of these patients (and their blood vessels). There is some evidence that VKAs promote vascular calcification especially in this population prone to vascular calcification, because VKAs also inhibit the vitamin K dependent matrix gla protein (MGP), an inhibitor of vascular calcification. Thus, despite the extremely high risk for thrombotic events, there is still ongoing controversy if VKAs bring clinically meaningful benefits in patients in need for hemodialysis or in patients with end-stage renal insufficiency.

In these patients, there is also no data on efficacy and safety of DOACs, even when apixaban has an FDA-approved indication for use in hemodialysis patients. All DOACs are in part cleared via the kidney, reason why an evaluation of renal function is mandatory during the follow-up.

Hence, there are no *well-studied* anticoagulant treatments in patients with end stage renal disease or need for dialysis that protect patients against thromboembolism with an acceptable safety profile.
There is an unmet need for safer antithrombotic treatment in patients with end-stage renal insufficiency (CrCl<15ml/min or dialysis) and these trials are ongoing, including Belgian studies with apixaban (Prof. Meijers, UZ Leuven, personal communication) and rivaroxaban (Dr. De Vriese, St Jan Brugge). Dr De Vriese performed a pilot PK/PD study showing that rivaroxaban 10mg in dialysis patients had a similar drug exposure as rivaroxaban 20 mg in patients with preserved renal function[14].

4.2 Severe renal insufficiency (CrCl 15-30ml/min)

Clinical studies with DOACs have not recruited patients with a creatinine clearance below 30 ml/min(Cockroft-Gault formula) and most guidelines urge for extreme caution to use DOACs in patients with a creatinine clearance below 30 ml/min.
The SmPC of apixaban, edoxaban and rivaroxaban (renal clearance of approximately 27, 50 and 35%, respectively) allows its use up to a creatinine clearance of 15 ml/min, provided the reduced dose is used in these patients, but this is based on PK/PD modelling and not on studies with clinical outcomes. The use of dabigatran, which is 80% dependent on the kidneys for its clearance, is not recommended in patients with a CrCl below 30 ml/min, although the FDA has approved a dose of 75mg bid for these patients.

In conclusion, there is currently no data from RCT in patients with a CrCl between 15 and 30 ml/min, though many physicians prefer to closely monitor DOACs rather than switching to VKAs or stopping anticoagulation. The role of laboratory testing in this population needs to be validated. Importantly, the increased bleeding risk is mainly explained by the frailty of these patients (and their blood vessels), not by drug accumulation when the appropriately reduced doses are given.

4.3 Moderate to severe renal insufficiency (CrCl 30-50 ml/min)

Subgroup analyses of the clinical studies of the DOACs, both in VTE and in AF, showed that relative efficacy and safety benefits of the DOACs in patients with a CrCl between 30 and 50 ml/min were at

least similar compared to patients with a creatinine clearance above 50 ml/min. After careful reading of the literature (see bibliography), it becomes clear that the absolute benefits of DOACs compared to VKAs in this higher risk population are considerably greater than in patients with a CrCl>50 ml/min[15].

Acknowledgements:
The authors are indebted to dr. Jonathan Douxfils for valuable insights into laboratory testing of DOACs.

Disclosures:
PV and TV have received research support via their institution from Bayer, Boehringer-Ingelheim, Daiichi-Sankyo, Sanofi, LeoPharma, Pfizer and Bristol Myers Squibb.
PV was member of the steering committee of studies with dabigatran, rivaroxaban and edoxaban and has received honoraria for lectures and/or advisory boards from Bayer, Boehringer-Ingelheim, Daiichi-Sankyo, LeoPharma, Pfizer, Bristol Myers Squibb, Portola and Medtronic.
TV has received honoraria for lectures and/or advisory boards from Bayer, Boehringer-Ingelheim, Daiichi-Sankyo, LeoPharma, Pfizer and Bristol Myers Squibb.

References

1. Kirchhof, Benussi, Kotecha*,et al.*: 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. Eur Heart J 2016;37: 2893-2962
2. Kearon, Akl, Ornelas*,et al.*: Antithrombotic Therapy for VTE Disease: CHEST Guideline and Expert Panel Report. Chest 2016;149: 315-352
3. Heidbuchel, Verhamme, Alings*,et al.*: EHRA practical guide on the use of new oral anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation: executive summary. Eur Heart J 2013;34: 2094-2106
4. Lyman, Bohlke, Khorana*,et al.*: Venous thromboembolism prophylaxis and treatment in patients with cancer: american society of clinical oncology clinical practice guideline update 2014. J Clin Oncol 2015;33: 654-656
5. van Es, Di Nisio, Bleker*,et al.*: Edoxaban for treatment of venous thromboembolism in patients with cancer. Rationale and design of the Hokusai VTE-cancer study. Thromb Haemost 2015;114: 1268-1276
6. Eikelboom, Connolly, Bosch*,et al.*: Rivaroxaban with or without Aspirin in Stable Cardiovascular Disease. N Engl J Med 2017;377: 1319-1330
7. Dewilde, Oirbans, Verheugt*,et al.*: Use of clopidogrel with or without aspirin in patients taking oral anticoagulant therapy and undergoing percutaneous coronary intervention: an open-label, randomised, controlled trial. Lancet 2013;381: 1107-1115
8. Gibson, Mehran, Bode*,et al.*: Prevention of Bleeding in Patients with Atrial Fibrillation Undergoing PCI. N Engl J Med 2016;375: 2423-2434
9. Cannon, Bhatt, Oldgren*,et al.*: Dual Antithrombotic Therapy with Dabigatran after PCI in Atrial Fibrillation. N Engl J Med 2017;377: 1513-1524
10. Valgimigli, Bueno, Byrne*,et al.*: 2017 ESC focused update on dual antiplatelet therapy in coronary artery disease developed in collaboration with EACTS: The Task Force for dual antiplatelet therapy in coronary artery disease of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). Eur Heart J 2017;
11. Mant, Hobbs, Fletcher*,et al.*: Warfarin versus aspirin for stroke prevention in an elderly community population with atrial fibrillation (the Birmingham Atrial Fibrillation Treatment of the Aged Study, BAFTA): a randomised controlled trial. Lancet 2007;370: 493-503
12. Friberg, Rosenqvist: Less dementia with oral anticoagulation in atrial fibrillation. Eur Heart J 2017;
13. Nielsen, Skjoth, Sogaard*,et al.*: Effectiveness and safety of reduced dose non-vitamin K antagonist oral anticoagulants and warfarin in patients with atrial fibrillation: propensity weighted nationwide cohort study. BMJ 2017;356: j510
14. De Vriese, Caluwe, Bailleul*,et al.*: Dose-finding study of rivaroxaban in hemodialysis patients. Am J Kidney Dis 2015;66: 91-98
15. Turpie, Purdham, Ciaccia: Nonvitamin K antagonist oral anticoagulant use in patients with renal impairment. Ther Adv Cardiovasc Dis 2017;11: 243-256

Rapport KCE over antistolling en voorkamerfibrillatie

Rapport du KCE concernant l'anticoagulation dans la FA

Commentaar van de deskundige / Commentaires de l'expert
Dr. Hans Van Brabandt, KCE

KCE REPORT 279AS

Federaal Kenniscentrum voor de Gezondheidszorg
Centre Fédéral d'Expertise des Soins de Santé
Belgian Health Care Knowledge Centre

SYNTHESE

ANTISTOLLING EN VOORKAMERFIBRILLATIE

KCE REPORT 279AS
HEALTH TECHNOLOGY ASSESSMENT

Federaal Kenniscentrum voor de Gezondheidszorg
Centre Fédéral d'Expertise des Soins de Santé
Belgian Health Care Knowledge Centre

SYNTHESE

ANTISTOLLING EN VOORKAMERFIBRILLATIE

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

2017 www.kce.fgov.be

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 onconfortabele 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 levens*maanden* (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 resulaten van de RCTs 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 v**an 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 **hersenbloeding** 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 hersenbloeding 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 linkerventrikelejectiefractie ≤ 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, perifeer 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 maagdarmkanaal scoren NOACs in standaarddoses gemiddeld iets minder goed met een risicoverschil tussen -0,10 en +0,51% per jaar.

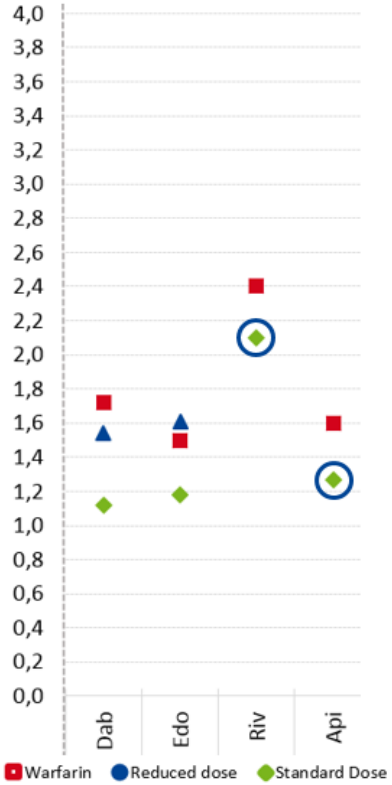
Noteer dat deze RCT's een **korte tijdhorizon** (ongeveer 2 jaar) hebben. De enige gegevens waarover wij voor de NOACs beschikken over een langere termijn komen van observationele studies (die wetenschappelijk minder bewijskrachtig zijn).

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 maagdarmkanaal. °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.

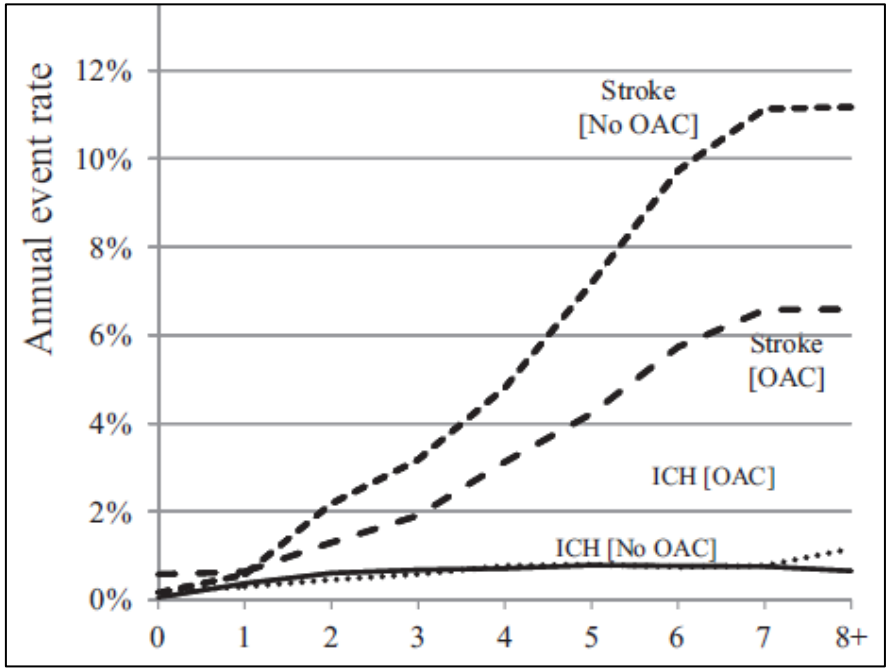
4. PRAKTISCH: ANTICOAGULANTIA BIJ VKF VOORSCHRIJVEN OF NIET?

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 antisollingsbehandeling 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 intracraniële bloeding (ICH) daarentegen blijft stabiel met of zonder behandeling.

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



Bron: Friberg et al. X-as: CHA2DS2-VASc-score. Stroke = ischemisch CVA. OAC = oraal anticoagulans. ICH = intracraniële 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 extrapoleerbaar 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 anticoagulatia 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.

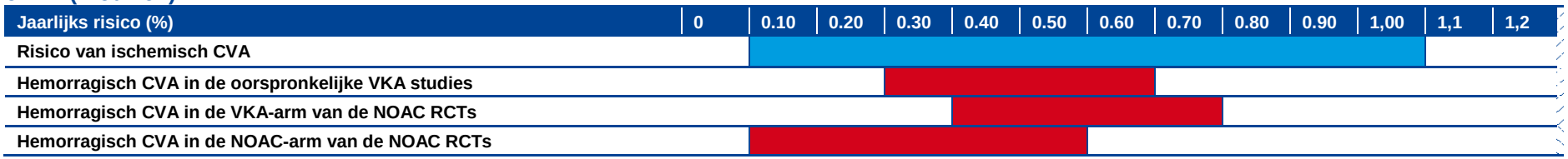
De cijfers suggereren dat artsen zich de voorbije jaren meer bewust geworden zijn van de noodzaak om VKF-patiënten te behandelen met anticoagulantia. We kunnen aannemen dat de introductie van de NOACs hiertoe heeft bijgedragen.

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)



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 anticoagulatia 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

anticoagulatia 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 experten 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.

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

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.

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.

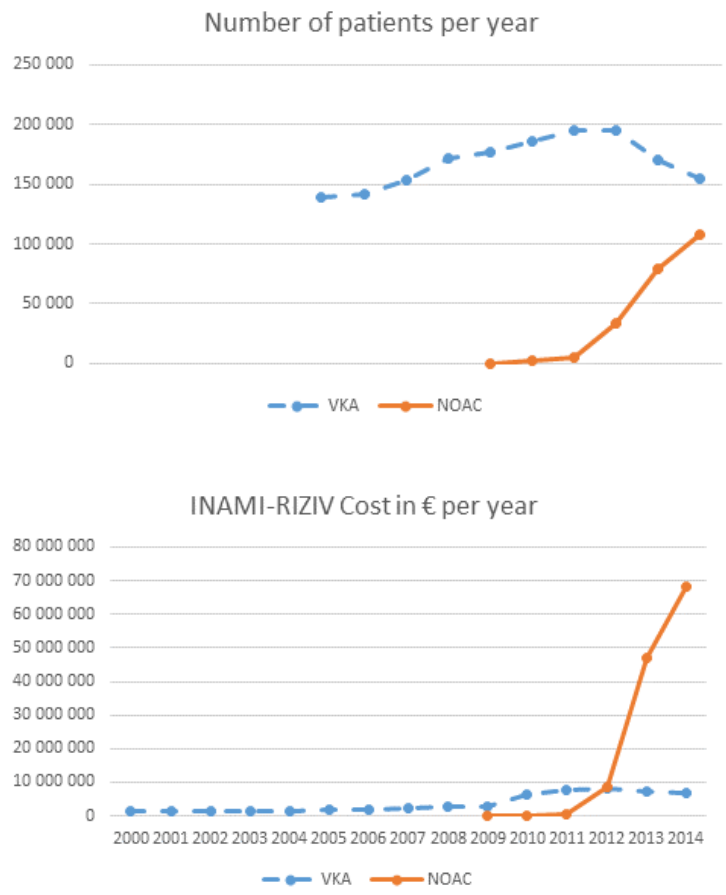
Tabel 4 – Voorwaarden voor de terugbetaling van NOACs bij voorkamerfibrillatie in België (1 mei 2016)

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

Bron: RIZIV (https://www.riziv.fgov.be/webprd/appl/pssp/ssp/cns2/pages/DemandFormStandard.asp). EF: linkerventrikel ejectiefractie. 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 verzestigvoudigd 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 budgetaire 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 levens*maanden* 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 gereduceede 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 experten 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 levens*maanden*** 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 experten 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 gecommercialiseerd 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 experten:	Alain Dupont (VUB), Marnix Goethals (Mariaziekenhuis Noord-Limburg), Philippe Hainaut (Cliniques universitaires Saint-Luc), Mark Lamotte (IMS Health), Stephane Steurbaut (VUB), Marc Van de Casteele (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:	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 aanlveren van hoofdstuk 8 van dit rapport) 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 (evaluaties gezondheidseconomie) 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) 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 (evaluaties in gezondheidseconomie) 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 (evaluaties in gezondheidseconomie)

	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 pharmaceutische bedrijven)
Layout:	Ine Verhulst
Disclaimer:	• **De externe experten 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.

KCE REPORT 279Bs

Federaal Kenniscentrum voor de Gezondheidszorg
Centre Fédéral d'Expertise des Soins de Santé
Belgian Health Care Knowledge Centre

SYNTHÈSE

ANTICOAGULATION ET FIBRILLATION AURICULAIRE

KCE REPORT 279Bs
HEALTH TECHNOLOGY ASSESSMENT

Federaal Kenniscentrum voor de Gezondheidszorg
Centre Fédéral d'Expertise des Soins de Santé
Belgian Health Care Knowledge Centre

SYNTHÈSE

ANTICOAGULATION ET FIBRILLATION AURICULAIRE

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

PRÉFACE

Un bon pilote automatique corrige le cap dès le moindre écart. Un thermostat pas. Sinon, votre chauffage central ou votre frigo s'allumeraient et s'éteindraient sans cesse, ce qui n'est pas le but. Un thermostat établit donc une sorte d'inertie. Si vous demandez une température de 20°C, la chaudière ne se rallumera que s'il fait moins de 19,5°, et elle ne s'éteindra qu'une fois les 20,5° atteints. En langage technique, on parle d'hystérèse. Un peu d'hystérèse est souvent utile, mais trop d'hystérèse rend les choses incontrôlables.

Un bon médicament maintient ses taux sanguins à un niveau qui assure son efficacité et sa sécurité sans que l'on doive impérativement reprendre une pilule exactement toutes les x heures. Mais si son action est très lente à s'installer, ou sa demi-vie très longue, les taux sanguins deviennent difficiles à contrôler. Et si par-dessus le marché la marge thérapeutique est étroite, c'est carrément la sécurité du patient qui est mise en péril. Un tel médicament n'est donc pas une sinécure pour le prescripteur – sans parler du patient.

Un bon anticoagulant permet de louvoyer entre le risque de thrombose que l'on veut éviter et le risque d'hémorragie que l'on redoute d'induire. Et c'est précisément cette sécurité que promettent les NOAC. Ces *Novel Oral AntiCoagulants* (nouveaux anticoagulants oraux) permettent un pilotage des taux sanguins beaucoup plus direct que les 'classiques' antagonistes de la vitamine K. Fini le stress des temps de saignement impossibles à stabiliser. Finie l'inconfortable corvée des prises de sang de contrôle mensuelles. Un retour en arrière semble bel et bien impensable.

Mais le KCE ne serait pas le KCE si nous ne nous attachions pas à aller examiner ces résultats de plus près. Les patients sous NOAC sont-ils réellement mieux protégés contre les accidents vasculaires cérébraux ? Courent-ils effectivement moins de risques d'hémorragies ? Et – car c'est quand même important – quel est l'impact de ces NOAC sur le budget de l'assurance maladie ?

La médecine ne serait pas non plus la médecine si les conclusions étaient clairement tranchées et univoques. Comme souvent, on découvre, entre les promesses des essais cliniques et les résultats concrets de la pratique quotidienne, un parcours sinueux semé d'évidences contestables, de prescriptions 'créatives', de marketing massif, d'observance thérapeutique sub-optimale et de données lacunaires. Si, avec ce rapport, nous vous permettons de mieux vous y retrouver dans ce labyrinthe, nous considérerons que nous avons rempli notre contrat. Tout en ayant humblement conscience que, entre une recommandation du KCE et son suivi en pratique, il peut bien y avoir une bonne dose d'hystérèse !

Christian LÉONARD
Directeur Général Adjoint

Raf MERTENS
Directeur Général

MESSAGES CLÉS

- Les guidelines recommandent de prescrire une anticoagulation chez les patients atteints d'une fibrillation auriculaire non-valvulaire et dont le score CHA2DS2-VASc ≥ 2 (hommes) et 3 (femmes) et de ne *pas* en prescrire chez les patients dont le score CHA2DS2-VASc = zéro. Pour les patients avec un score CHA2DS2-VASc = 1 (hommes) et = 2 (femmes), le risque d'AVC ischémique que l'on cherche à éviter est à peu près équivalent au risque d'AVC hémorragique engendré par les anticoagulants. Il n'est donc pas certain que tous ces patients retirent un bénéfice du traitement anticoagulant. Pour ces raisons nous concluons qu'il n'est pas recommandé de placer cette catégorie de patients sous traitement anticoagulant.
- Sur base des résultats des principaux essais cliniques comparant les NOAC (*Novel Oral AntiCoagulants*) aux AVK (antivitamine K), on peut considérer que les deux classes médicamenteuses sont d'une efficacité similaire en termes de prévention des AVC ischémiques chez les patients avec FA.
- Sur le plan des risques, l'avantage en faveur des NOAC se chiffre en dixièmes de pourcents : le risque d'hémorragies cérébrale est légèrement (mais significativement) inférieur (-0,20 à -0,31% par an). Par contre il existe une tendance légèrement plus importante aux saignements digestifs (+0,51 à -0,10% par an). Il est à noter que les essais cliniques comportent des biais potentiels en faveur des NOAC.
- Les NOAC permettent une réduction appréciable du nombre de tests de laboratoire.
- On ne connaît pas encore les effets à long terme des NOAC, alors que ce sont des médicaments qui devront théoriquement être prescrits chez certains patients pour 10 à 20 ans, voire davantage.
- Sur le plan coût-efficacité, les modèles économiques belges inclus dans notre revue de la littérature concluent que le gain moyen avec les NOAC serait de 1 à 4 *mois* de vie pondérés par la qualité (QALY) par rapport aux AVK, si l'on extrapole leurs effets jusqu'à la fin de la vie. Les estimations de coût sur cette période ne sont que légèrement plus élevés pour les NOAC que pour les AVK. Les modèles concluent donc que les NOAC sont coût-efficaces par rapport aux AVK (les ratios incrémentiels coût-efficacité (ICER) varient de 2800 à 13 600 € par QALY). Mais cela présuppose que les anticoagulants soient utilisés en pratique courante dans les mêmes conditions que dans les essais cliniques et que leurs effets soient valables sur le long terme.
- À cause de la courte durée d'action des NOAC, l'observance stricte des prescriptions est plus critique avec cette classe médicamenteuse qu'avec les AVK. En effet, manquer une seule dose de NOAC peut exposer le patient à un risque thrombo-embolique accru, ce qui n'est pas le cas avec les AVK.
- Contrairement à ce qui était attendu avec les NOAC, l'observance thérapeutique n'est pas meilleure que pour les AVK et ce malgré la disparition des contrôles réguliers de l'hémostase. Selon les données belges

de l'IMA, la fréquence des arrêts de traitement est similaire (20 à 30%) dans les deux classes de médicaments.

- Une proportion substantielle (43%) des patients belges reçoivent, en pratique courante, une dose réduite de NOAC, inférieure à celle étudiée dans les essais cliniques. Même dans un cadre strict d'essai clinique, 20% des patients étaient en dehors des concentrations sanguines optimales (étude RE-LY) avec les doses qui leur étaient prescrites. Ceci pose problème car, en l'absence de monitoring de routine, le médecin n'est pas en mesure de vérifier que le patient prend/reçoit une dose adéquate. Il se peut donc que certains patients sous NOAC ne soient en réalité pas mieux protégés que s'ils étaient sous AVK.
- Les NOAC sont un bon choix pour les patients chez qui les AVK ne permettent pas d'obtenir des valeurs d'INR stables ou pour ceux chez qui des prises de sang régulières posent problème, mais à condition qu'ils les reçoivent à une dose appropriée et qu'ils observent scrupuleusement leurs prises quotidiennes ou bi-quotidiennes.
- On estime que, dans les années à venir, le budget consacré par l'INAMI au remboursement des NOAC atteindra la somme de 100 millions d'euros, soit une multiplication par plus de soixante par rapport à l'année 2004. Cette hausse est due à la fois au prix élevé des NOAC et à l'attention croissante portée par les guidelines internationaux à l'anticoagulation des patients avec FA. Ces chiffres sont basés sur les prix officiels des NOAC et ne tiennent pas compte des éventuelles ristournes, qui sont gardées secrètes pour des raisons commerciales. Ils ne tiennent pas non plus compte des économies (notamment sur les tests de laboratoire) générées par l'emploi des NOAC à la place des AVK.
- L'implication de l'industrie pharmaceutique dans la rédaction des guidelines et les conflits d'intérêt au sein des *Guidelines Development Groups* sont préoccupants.

SYNTHÈSE

TABLE DES MATIÈRES

PRÉFACE **1**

MESSAGES CLÉS **2**

SYNTHÈSE **4**

1. OBJECTIFS DE CETTE ÉTUDE **6**

2. LA FIBRILLATION AURICULAIRE **6**

2.1. UN TROUBLE DISCRET AUX CONSÉQUENCES POTENTIELLEMENT GRAVES 6

2.2. ESTIMATION DU RISQUE THROMBO-EMBOLIQUE 7

3. EFFICACITÉ DES ANTICOAGULANTS ORAUX DANS LA FIBRILLATION AURICULAIRE **8**

3.1. LES ANTAGONISTES DE LA VITAMINE K 8

3.2. NOUVEAUX ANTICOAGULANTS ORAUX (NOAC) 8

3.3. EFFICACITÉ COMPARÉE DES AVK ET DES NOAC 9

4. EN PRATIQUE: ANTICOAGULER OU NON ? **11**

4.1. TROUVER L'ÉQUILIBRE ENTRE LE RISQUE D'AVC ISCHÉMIQUE ET LE RISQUE D'AVC HÉMORRAGIQUE 11

4.2. SUR-TRAITEMENT 12

4.3. SOUS-TRAITEMENT 12

4.4. CAS PARTICULIER : LES PATIENTS AVEC UN SCORE CHA2DS2-VASC = 1 (POUR LES HOMMES) ET = 2 (POUR LES FEMMES) 13

4.5. REMARQUES COMPLÉMENTAIRES 14

5. LA SURVEILLANCE DU PATIENT SOUS ANTICOAGULANTS **15**

5.1. SURVEILLANCE DE L'HÉMOSTASE DU PATIENT 15

5.2. SURVEILLANCE DE L'OBSERVANCE THÉRAPEUTIQUE 15

5.3. VERS UN NOUVEAU RISQUE DE SOUS-TRAITEMENT ? 16

5.4. RÉVERSIBILITÉ DE L'ACTION ANTICOAGULANTE ET ANTIDOTES 16
6. ASPECTS ÉCONOMIQUES 17
6.1. REMBOURSEMENT DES NOAC EN BELGIQUE 17
6.2. ÉVALUATIONS ÉCONOMIQUES 18
7. CONCLUSIONS 19
7.1. 1E QUESTION : ANTICOAGULER OU PAS ? 19
7.2. 2E QUESTION : AVK OU NOAC? 19
7.2.1. Avantages des NOAC sur les AVK 19
7.2.2. Désavantages des NOAC par rapport aux AVK 19
7.2.3. Conclusion 20
■ **RECOMMANDATIONS 21**
■ **RÉFÉRENCES 22**

1. OBJECTIFS DE CETTE ÉTUDE

Les patients atteints de **fibrillation auriculaire** font partie des patients à **risque élevé d'accidents vasculaires cérébraux (AVC) ischémiques** – communément appelés « thromboses » –, raison pour laquelle ils doivent souvent recevoir un traitement anticoagulant pendant le reste de leur vie. Classiquement, ce traitement est basé sur les anticoagulants de la classe des **antivitamines K (AVK) :** Sintrom® (acénocoumarol), Marevan® (warfarine) et Marcoumar® (phenprocoumone). Mais ces médicaments présentent certains inconvénients (notamment la nécessité de prises de sang de surveillance régulières) et risques (principalement d'hémorragie cérébrale).

Depuis quelques années, une nouvelle famille d'anticoagulants est apparue sur le marché : **les « nouveaux anticoagulants oraux » ou NOAC** (*Novel Oral AntiCoagulants*). D'abord introduits en Belgique, en 2009, pour la prévention des accidents thrombo-emboliques après chirurgie orthopédique (prothèse de hanche ou de genou), leur indication a été élargie en 2012 à la prévention des AVC ischémiques en cas de fibrillation auriculaire. À l'heure actuelle, quatre d'entre eux sont remboursés: Eliquis® (apixaban), Pradaxa® (dabigatran), Xarelto® (rivaroxaban) et Lixiana® (edoxaban).

La promotion des NOAC sur le marché repose surtout sur le fait qu'ils n'exigent pas de surveillance intensive des facteurs sanguins de la coagulation, ce qui est effectivement le principal désavantage des AVK. En contrepartie, ils sont beaucoup plus onéreux. En témoigne le budget consacré par l'INAMI au remboursement des anticoagulants, qui est passé **de 1,6 millions d'euros en 2004 à 95,3 millions en 2015**, soit une **multiplication par soixante** (ce montant ne tenant pas compte des ristournes confidentielles négociées avec les firmes). Cette hausse n'est toutefois pas uniquement due au prix élevé des NOAC, mais aussi au fait que le nombre de patients placés sous anticoagulants a fortement augmenté ces dernières années suite à une évolution des guidelines internationaux.

Ce rapport est une évaluation technologique succincte (*Rapid HTA*) de la place des NOAC dans la fibrillation auriculaire (non-valvulaire).

2. LA FIBRILLATION AURICULAIRE

2.1. Un trouble discret aux conséquences potentiellement graves

La fibrillation auriculaire (FA) est l'un des troubles du rythme cardiaque les plus communs (1,5 à 2% de la population occidentale) qui se traduit par une irrégularité du rythme cardiaque, souvent dans le sens d'une tachycardie. Sa fréquence augmente avec l'âge pour atteindre 5 à 15% chez les plus de 80 ans. Elle est également plus fréquente chez les patients qui présentent déjà d'autres problèmes cardiovasculaires. Dans le cas où elle est associée à une pathologie valvulaire (sténose mitrale, prothèse valvulaire), on parle de « fibrillation auriculaire valvulaire »; toutes les autres formes sont regroupées sous le terme « fibrillation auriculaire non-valvulaire ». C'est exclusivement de ces dernières qu'il sera question dans ce rapport (et nous les désignerons simplement par FA).

La FA est une affection souvent discrète, voire asymptomatique ; quand elle se manifeste, c'est généralement par des signes peu spécifiques comme des palpitations, de l'essoufflement ou de la fatigue. Elle peut néanmoins conduire à une décompensation cardiaque. Mais le risque le plus redouté de la FA, surtout chez les patients de > 65 ans, est le risque thrombo-embolique : des caillots de sang se forment dans la cavité de l'oreillette gauche et peuvent être éjectés, via les artères cérébrales, vers le cerveau, où ils provoquent un AVC ischémique. C'est pour cette raison que les patients à haut risque sont souvent placés sous traitement anticoagulant (voir point 2.2).

Deux catégories d'Accidents Vasculaires Cérébraux (AVC) :

- les **AVC ischémiques** ou **« thromboses »** : interruption de l'apport de sang artériel (oxygéné) dans une zone du cerveau. Dans le cas de la FA, ce sont des caillots formés au niveau de l'oreillette lors de la fibrillation qui sont lâchés dans la circulation sanguine et viennent bloquer une artère du cerveau. Le terme « thrombose » (qui désigne un caillot formé sur place) n'est donc pas tout à fait adéquat en cas de FA puisqu'il s'agit en réalité d'une **« embolie »** (caillot provenant d'ailleurs, du cœur en l'occurrence). Dans la pratique, on ne fait pas toujours cette distinction et on parle de **« complication thrombo-embolique »** de la FA**.**
- les **AVC hémorragiques** ou **« hémorragies (intra-)cérébrales »** : épanchement de sang dans le cerveau suite à une petite déchirure d'une artère (p.ex. à cause d'une hypertension) ou à la rupture d'un anévrisme. Quand la coagulation du sang est entravée par un traitement anticoagulant, le risque d'hémorragie cérébrale est augmenté.

2.2. Estimation du risque thrombo-embolique

L'évaluation du risque thrombo-embolique est une étape obligée chez tout patient porteur d'une FA. Partout dans le monde, cette évaluation se fait à l'aide d'une échelle de risque spécifique appelée **CHA2DS2-VASc.** Il s'agit d'un score cumulatif qui repose sur la présence ou non des principaux facteurs de risque. CHA2DS2-VASc est un acronyme regroupant les intiales des facteurs de risque mesurés (voir Tableau 1).

Tableau 1 – Calcul du score CHA2DS2-VASc

	CHA2DS2-VASc
Insuffisance cardiaque congestive (en particulier les dysfonctions systoliques modérées à sévères du ventricule gauche, arbitrairement définies par une fraction d'éjection ventriculaire gauche ≤40%)	1
Hypertension	1
Age >74 ans	2
Diabète	1
Antécédents d'AVC, d'accident ischémique transitoire (AIT) ou de problèmes thrombo-emboliques	2
Atteinte vasculaire (antécédents d'infarctus du myocarde, plaque aortique complexe, atteinte artérielle périphérique)	1
Age entre 65 et 74 ans	1
Sexe féminin	1

Les scores de risque sont obtenus en additionnant les points (1 ou 2) correspondant à chaque facteur de risque. Pour les femmes, le facteur « sexe » ne doit pas être pris en considération dans l'évaluation du risque s'il est le seul facteur présent.

Par rapport à l'ancien score CHADS2, utilisé jusque 2009, CHA2DS2-VASc comprend trois facteurs de risque supplémentaire : un âge compris entre 65 et 74 ans (CHADS2 débutait à >74 ans), une atteinte vasculaire connue et le sexe féminin. Ce dernier facteur ne doit toutefois pas être pris en compte s'il est le seul positif (une femme qui n'a aucun des autres facteurs de risque n'a donc pas un score de 1 mais de zéro).

CHA2DS2-VASc est plus sensible que CHADS2, mais cette sensibilité accrue augmente inévitablement aussi le risque de surdiagnostic.

3. EFFICACITÉ DES ANTICOAGULANTS ORAUX DANS LA FIBRILLATION AURICULAIRE

Le traitement anticoagulant des patients avec FA fait appel aux **anticoagulants oraux**, comprenant les deux classes déjà citées : les **antagonistes de la vitamine K (AVK)** et les **'nouveaux anticoagulants oraux' (NOAC).** Ils agissent en bloquant certaines protéines sanguines spécifiques de la cascade de la coagulation.

Il existe une autre catégorie de médicaments agissant sur la coagulation du sang : les antiplaquettaires, dont le chef de file est l'aspirine. Ils ne sont pas abordés dans ce rapport. En effet, cette classe médicamenteuse, dont les mécanismes d'action sont différents (inhibition de l'agrégation des plaquettes sanguines, première étape de la formation d'un caillot), ne sont plus recommandés par l'*European Society of Cardiology* (ESC) pour les patients avec FA. Néanmoins, dans 10 à 15% des cas, ils sont utilisés *en combinaison* avec les anticoagulants oraux, lorsque le patient avec FA présente des comorbidités qui requièrent leur emploi (insuffisance coronaire, stent ou artériopathie périphérique).

3.1. Les antagonistes de la vitamine K

Les antagonistes de la vitamine K (ou antivitamines K - AVK) ont été pendant des décennies le traitement de référence pour la prise en charge des affections thrombo-emboliques veineuses (thrombose veineuse profonde, embolie pulmonaire), ainsi que pour la prévention des problèmes thrombo-emboliques chez les patients avec FA. Leur action s'exerce via une inhibition de l'action de la vitamine K, dont l'intervention est nécessaire à la synthèse de plusieurs facteurs de la coagulation.

L'usage des AVK est assez compliqué en raison de certaines de leurs caractéristiques :

- **une longue durée d'action** : 48 h pour l'acenocoumarol, 2 à 5 jours pour la warfarine et 1 à 2 semaines pour la phenprocoumone. Ceci implique que leur arrêt (en vue d'une intervention chirurgicale p.ex.) doit être programmé longtemps à l'avance. En contrepartie, l'avantage de cette longue demi-vie est que **le patient reste protégé même s'il oublie une prise**.
- **une marge thérapeutique étroite** : les taux sanguins d'AVK sont assez instables et la dose efficace nécessaire pour prévenir la formation de caillots est proche de celle qui peut induire des saignements. Les patients sous AVK doivent être soumis à un monitoring mensuel de leur niveau de coagulation (hémostase). Ceci se fait à l'aide d'un test sanguin appelé INR (*International Normalised Ratio*). L'INR doit être maintenu entre des valeurs de 2 et 3. Si l'INR est < 2, le risque d'AVC ischémique augmente, tandis que si l'INR est > 3, le risque d'hémorragie augmente. Idéalement, les patients doivent rester au moins 70% du temps entre 2 et 3.
- **de nombreuses interactions** avec d'autres médicaments (aspirine, anti-inflammatoires non stéroïdiens) et certains aliments (alcool, légumes de la famille des choux, thé vert,…).

3.2. Nouveaux AntiCoagulants Oraux (NOAC)

Depuis une dizaine d'années est apparue la nouvelle classe d'anticoagulants appelée NOAC. Leur action s'exerce directement sur les facteurs de la coagulation sanguine (et non sur leur synthèse comme dans le cas des AVK), ce qui rend leur utilisation beaucoup plus 'souple' : leur action débute rapidement après la prise et est rapidement réversible à l'arrêt de l'administration. Certains NOAC agissent en bloquant l'action de la thrombine (*Direct Thrombin Inhibitors*: dabigatran), d'autres via un blocage du facteur Xa (*Factor Xa Inhibitors* : rivaroxaban, apixaban et edoxaban). Leurs durées d'action sont comprises entre 7h et 17h. Comme leurs taux sanguins et leurs effets sont prévisibles, il n'est pas nécessaire de monitorer le niveau de coagulation des patients. **En contrepartie, une observance stricte au traitement est indispensable, étant donné la réversibilité rapide de l'effet anticoagulant.**

L'**insuffisance rénale sévère** (clairance créatinine <15 ml/min) est une **contre-indication** à l'usage de cette classe thérapeutique. En cas d'insuffisance rénale modérée (clairance créatinine entre 15 et 30 ml/min), des doses réduites sont prévues.
À noter que les NOAC ne sont pas utilisés chez les patients porteurs de valves cardiaques mécaniques, chez qui ils sont moins efficaces que les AVK, qui restent les anticoagulants de référence pour ces patients.

3.3. Efficacité comparée des AVK et des NOAC

Le Tableau 2 reprend les principaux résultats des essais cliniques contrôlés randomisés (RCT) comparant les NOAC et les AVK. Pour résumer, on peut dire que, globalement, **les NOAC sont d'une efficacité équivalente aux AVK** en ce qui concerne la **prévention des AVC ischémiques**. Sur le plan de la **sécurité,** le risque hémorragique des NOAC est significativement inférieur pour les hémorragies cérébrales, même si en termes absolus cette différence est très faible : entre 0,20 et 0,31% par année. En ce qui concerne les saignements digestifs, il y a en moyenne un léger désavantage pour les NOAC avec les doses standard : différence entre -0,10 et + 0,51 % par année.

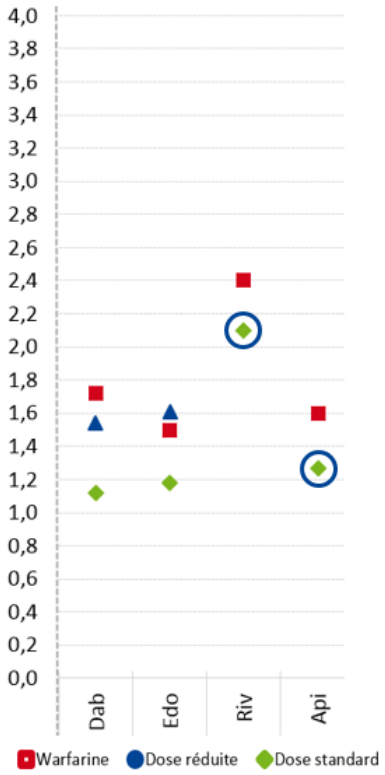
Il est important de noter que ces RCT portent **sur le court terme** (approximativement 2 ans) et que les seules données à plus long terme dont nous disposons au sujet des NOAC proviennent d'études observationnelles (qui sont scientifiquement moins probantes).

Tableau 2 – Risques relatifs des principaux *outcomes* des RCT comparant les NOAC aux AVK

	Risque relatif (95%CI)			
	AVC et autres événements thrombo-emboliques (*primary outcome*)	AVC ischémique	AVC hémorragique	Hémorragie gastro-intestinale
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)

*Pour le dabigatran, les données proviennent de Connolly et al. ; pour le rivaroxaban, de Patel et al. ; pour l'apixaban, de Granger et al. et pour l'edoxaban, de Giugliano et al. ; « AVC et autres événements thrombo-emboliques » comprend les AVC ischémiques et hémorragiques, ainsi que les Accidents Ischémiques Transitoires (AIT). °Δ = (NOAC-VKA). * dose réduite. Les définitions des outcomes peuvent varier d'un RCT à l'autre. Nous avons considéré qu'il était inapproprié de réaliser une méta-analyse de ces RCT étant donné les différences méthodologiques entre les études et l'hétérogénéité des caractéristiques de base des participants.*

Figure 1 – Risque thrombo-embolique absolu avec les NOAC versus les AVK



Source : RCT phase 3 comparant les NOAC aux AVK (dabigatran : Connolly et al.[1] ; rivaroxaban : Patel et al.[2] ; apixaban : Granger et al.[3] et edoxaban, de Giugliano et al.[4]). Dans les études sur le dabigatran et l'edoxaban, un tiers des patients ont reçu une dose standard, un tiers une dose réduite et un tiers la warfarine.
Dans les études sur le rivaroxaban et l'apixaban, seuls les résultats combinés des doses standard et réduites de NOAC étaient un outcome prédéfini. Dans l'étude rivaroxaban, 20,7% des patients ont reçu la dose réduite et dans l'étude apixaban, 4,7% des patients ont reçu la dose réduite.

Une analyse critique des méthodologies utilisées dans les différents RCT suggère que ceux-ci comportent **un risque substantiel de biais en faveur des NOAC** :

- Les essais cliniques ont été menés dans 40 à 50 pays dont les niveaux de qualité des soins sont très variables, notamment la Chine, l'Inde, la Bulgarie, Taïwan, l'Ukraine ou les Philippines. Ceci est particulièrement important en ce qui concerne les patients traités par warfarine, chez qui le maintien d'un INR correct est crucial.
- Même si on doit pouvoir s'attendre à ce que le monitoring de l'hémostase soit très strict dans le cadre d'un essai clinique, on constate que le traitement des patients assignés au bras AVK des RCT a été sous-optimal, en particulier dans l'étude ROCKET-AF où un TTR[a] de 55% a été rapporté.
- Le taux élevé de drop-outs est problématique, en particulier pour les études ROCKET-AF (rivaroxaban 23%), ARISTOTLE (apixaban 25%) et ENGAGE (edoxaban 34%), et ceci tant dans les bras NOAC que dans les bras AVK.
- Dans l'étude RE-LY (dabigatran), il n'y a pas eu de double aveugle pour l'ajustement des doses chez les patients assignés au bras warfarine (l'INR était connu et la dose de warfarine ajustée en fonction). De plus, des corrections ont été apportées aux résultats de cette étude à deux reprises pendant les années suivantes. Même si, selon les auteurs, les nouvelles données n'ont pas modifié les conclusions originales, ceci pose question sur l'intégrité des données de cette étude.

[a] TTR : expression en % du temps pendant lequel un patient a un niveau d'anticoagulation adéquat, càd des valeurs d'INR entre 2 et 3.

- En décembre 2014 – quatre ans après la fin de l'étude ROCKET-AF – la Food and Drug Administration US (FDA) a fait retirer du marché l'appareil de mesure qui avait été utilisé dans cette étude parce que les valeurs d'INR qu'il fournissait n'étaient pas fiables. Selon les auteurs de ROCKET-AF, l'emploi de cet appareil n'a pas influencé les résultats précédemment publiés. Mais plusieurs autres auteurs ont fait valoir qu'ils n'avaient pas été autorisés à procéder à une revue indépendante de ces données.
- Dans toutes les études, on note une proportion importante d'utilisation combinée d'anticoagulants oraux et d'aspirine (ASA), allant de 29% dans ENGAGE, jusque 40% dans RE-LY. Cet usage combiné double le risque hémorragique, ce qui correspond à une augmentation de 2% en termes absolus. On ne sait pas si la combinaison ASA+NOAC est aussi néfaste que la combinaison ASA+AVK.

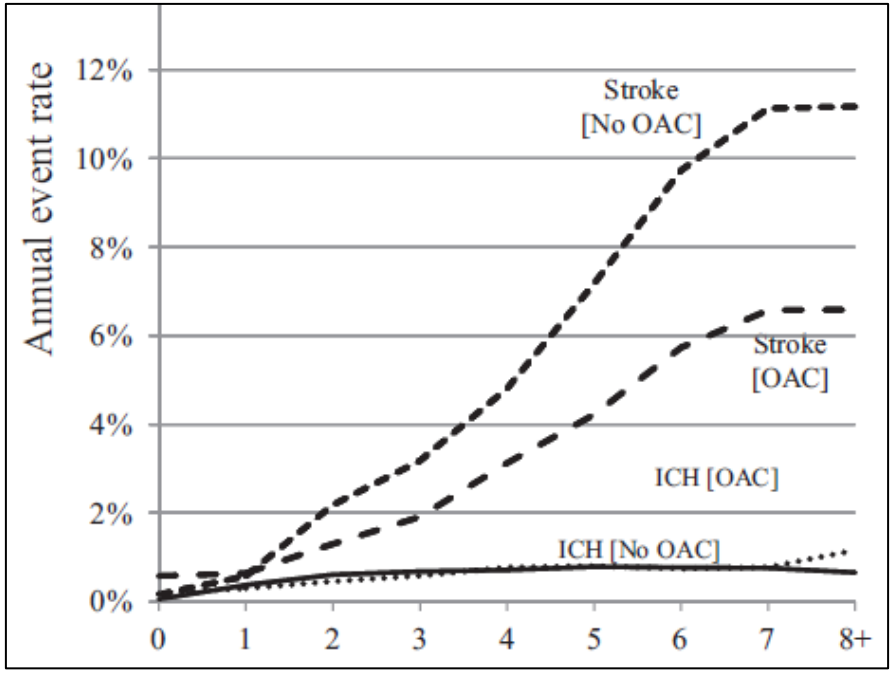
4. EN PRATIQUE: ANTICOAGULER OU NON EN CAS DE FA ?

4.1. Trouver l'équilibre entre le risque d'AVC ischémique et le risque d'AVC hémorragique

Le praticien qui prend en charge un patient avec une FA redoute avant tout la survenue d'un AVC ischémique, ce qui justifie qu'il lui prescrive un traitement anticoagulant. Mais ce traitement introduit à son tour le risque – tout aussi redoutable – d'hémorragie, et en particulier d'hémorragie cérébrale (AVC hémorragique). Ce risque est estimé à 0,1 – 0,7% par an (cf Tableau 3). D'après les RCT, il semble légèrement moins important pour les NOAC que pour les AVK.

Le concept de **bénéfice clinique net des anticoagulants** a été introduit pour exprimer le bénéfice réel que le patient retire du traitement. Il se mesure par la différence entre le taux d'AVC ischémiques prévenus par l'anticoagulation et le taux d'AVC hémorragiques attribuables à l'anticoagulation. Comme ce dernier est assez constant quel que soit le score CHA2DS2-VASc du patient, le bénéfice clinique net de l'anticoagulation dépend principalement du score CHA2DS2-VASc. Ceci est illustré dans la Figure 2 : le taux d'AVC ischémique (*stroke*) augmente en fonction du score CHA2DS2-VASc, passant de 0% à presque 12% par an chez les patients sans traitement anticoagulant, et jusque 7% chez les patients avec traitement anticoagulant. Par contre, le risque d'hémorragie intracrânienne (ICH) reste stable avec ou sans traitement.

Figure 2 – Relation entre le score CHA2DS2-VASc et le taux d'AVC ischémiques et d'hémorragies intracrâniennes



Source: Friberg et al. X-axis: score CHA2DS2-VASc. Stroke= AVC ischémique. OAC= anticoagulant. ICH= hémorragie intracrânienne (terme qui inclut les hémorragies intracérébrales (AVC hémorragiques) et les hémorragies méningées). Les données de cette figure proviennent de l'observation d'une cohorte de patients suédois avec FA hospitalisés en 2005-2008 (n=182.678).

Plusieurs registres de patients dans le monde indiquent qu'une part substantielle des patients avec FA à haut risque thrombo-embolique ne reçoivent pas de traitement anticoagulant (sous-traitement) tandis que certains patients à bas risque s'en voient prescrire un (sur-traitement).

4.2. Sur-traitement

Les guidelines internationaux recommandent de ne *pas* prescrire une anticoagulation lorsque le score CHA2DS2-VASc = zéro.

Dans le présent rapport, il a été impossible d'évaluer précisément combien de patients avec un **score CHA2DS2-VASc = 0** reçoivent un traitement anticoagulant de longue durée en Belgique parce que les données de l'Agence Intermutualiste (IMA) ne contiennent pas d'informations relatives au diagnostic. Les données 2013-2014 d'INTEGO (réseau de médecins généralistes en Flandre) suggèrent que cela concerne 15% des patients, mais avec une tendance à la baisse quand on les compare avec les données précédentes issues de la même source. Toutefois il n'est pas certain que les données d'INTEGO puissent être simplement extrapolées à la population belge.

4.3. Sous-traitement

Les guidelines internationaux recommandent de prescrire une anticoagulation chez les patients dont le score CHA2DS2-VASc ≥ 2 (hommes) et ≥ 3 (femmes).

D'après les données d'INTEGO (2013-2014), une anticoagulation a été initiée chez 74,5% des patients ayant un **score CHA2DS2-VASc ≥ 2**, ce qui est une progression par rapport aux années précédentes. Il semble aussi que les traitements soient mis en route plus précocement qu'auparavant. Mais les mêmes données montrent aussi que ce taux retombe à 50% après 1 an, ce qui signifie qu'une bonne partie des traitements sont stoppés pour des raisons qui n'apparaissent pas dans les données.

Les patients âgés avec FA ne sont pas souvent placés sous anticoagulants alors que leur score CHA2DS2-VASc est élevé. En général, les raisons invoquées sont l'âge *per se*, ou le fait que ces patients sont plus à risque de chutes (et donc d'hémorragies). Il est vrai que les informations probantes à leur sujet sont insuffisantes étant donné que les RCT enrôlent peu de patients de plus de 85 ans. Il se peut aussi que le patient refuse le traitement proposé, ou qu'il le stoppe inopinément. Une récente étude observationnelle menée aux Pays-Bas montre pourtant que le risque de saignement sous AVK n'augmente que très modérément après 80 ans, alors que le risque

thrombo-embolique augmente de façon substantielle. En Belgique, les données de l'IMA indiquent une tendance à mettre en œuvre davantage de traitements anticoagulants **chez les patients âgés avec FA** : la proportion de personnes de plus de 80 ans recevant des anticoagulants est passée de 29,6% en 2005-2011 à 35,6% en 2012-2014.

Il est également encourageant de constater que le délai entre le diagnostic de FA et la mise sous anticoagulants a nettement diminué ces dernières années. D'après les données INTEGO, il a fallu en moyenne 8 ans pour que 50% des patients ayant reçu un diagnostic de FA en 2007 et ayant un score CHA2DS2-VASc ≥ 2 soient traités de façon chronique ; ce délai est passé à 4 ans en 2010-2012, et à 1 an en 2013-2014.

Les chiffres semblent donc indiquer que, de façon générale, il y a eu ces dernières années une conscientisation des médecins à la nécessité des traitements anticoagulants chez les patients porteurs de FA. On peut penser que l'introduction des NOAC y a contribué.

4.4. Cas particulier : les patients avec un score CHA2DS2-VASc = 1 (pour les hommes) et = 2 (pour les femmes)

Pour les patients avec un score CHA2DS2-VASc égal à 1 (hommes) et 2 (femmes), le risque d'AVC ischémique que l'on cherche à éviter est, selon notre analyse, du même ordre de grandeur que le risque d'AVC hémorragique engendré par les anticoagulants (voir Tableau 3). En ce qui concerne les populations occidentales[b], ces patients se situent dans une zone grise où le risque d'AVC ischémique est de 0,56% par an (0,08% – 1,03%), et celui d'AVC hémorragique sous anticoagulants entre 0,10 et 0,70% par an. Étant donné que ces chiffres sont du même ordre de grandeur, il est difficile de déterminer s'il y a un bénéfice clinique net à les placer sous anticoagulants.

[b] Les populations asiatiques ont des risques d'AVC ischémique beaucoup plus élevés : pour des scores CHA2DS2-VASc=1, ce risque est en moyenne de 2,22% (0,84% -3,59%)

Tableau 3 – Risques absolus d'AVC ischémiques et hémorragiques associés à la prise d'anticoagulants oraux chez les patients CHA2DS2-VASc = 1 (hommes) ou = 2 (femmes).

Sources: AVC ischémiques chez les patients CHA2DS2-VASc=1 résultant d'une méta-analyse d'études de cohortes de patients occidentaux ; les taux proviennent de séries de patients FA hospitalisés qui ne recevaient pas d'anticoagulation. Étant donné la tendance mondiale à la baisse des AVC, il est probable que les taux actuels soient plus bas que ces estimations. AVC hémorragiques des RCT originaux des AVK (combinés pour tous les scores de risque). Les données des RCT des NOAC sont résumées dans la Figure 1 et le Tableau 2.

Notre analyse montre qu'il n'est pas certain que les patients CHA2DS2-VASc = 1 (hommes) ou = 2 (femmes) retirent un bénéfice du traitement anticoagulant. Même si les guidelines internationaux recommandent d'envisager la possibilité de placer ces patients sous anticoagulants, nous ne souscrivons pas à cette recommandation étant donné qu'il s'agit d'un traitement purement préventif qui comporte des risques importants et qui n'est pas étayé par des preuves scientifiques fiables.

Plus encore qu'en médecine curative, la décision de démarrer un traitement préventif chez un patient doit être étayée par le plus haut niveau de preuve issu des RCT que ce choix n'expose pas le patient à plus de tort que de bien.

David Sackett, fondateur de l'Evidence-Based Medicine

4.5. Remarques complémentaires

- Depuis le début des années 2000, **les prescriptions d'anticoagulants sont en constante augmentation en Belgique**. Actuellement, presque 2,5% de la population reçoit une médication anticoagulante (toutes indications confondues). Depuis l'introduction des NOAC pour la FA en 2012, cette hausse s'est accélérée, à tel point que trois ans plus tard, les NOAC représentaient 60% des parts de marché de l'anticoagulation à long terme. En 2014 – donc seulement quelques années après leur introduction – les NOAC généraient un chiffre d'affaires mondial de 5,8 milliards de dollars US. En Belgique, ceci se traduit par des coûts supplémentaires de 100 millions d'euros (estimation 2016) pour l'INAMI.

- La hausse des prescriptions de NOAC, tant en Belgique qu'à l'étranger, a notamment été orientée par une **évolution des guidelines internationaux, qui ont progressivement élargi les indications de l'anticoagulation**. Limitées au début à la seule FA chronique, ces indications ont ensuite inclus les FA paroxysmiques et les flutters, pour finalement prendre aussi en considération un nombre croissant de patients asymptomatiques présentant une FA découverte fortuitement. Par ailleurs, par leur choix de remplacer le score CHADS2 par le CHADS2-VASc, les guidelines ont arbitrairement diminué de moitié (passant de 2% à 1% de risque annuel absolu) le seuil de risque

thrombo-embolique à partir duquel prescrire un traitement anticoagulant.

- **L'implication de l'industrie pharmaceutique** dans la rédaction des guidelines et les **conflits d'intérêt** au sein des *Guidelines Development Groups* sont préoccupants. Ainsi, le guideline de la Société Européenne de Cardiologie (ESC) pour la prise en charge de la FA est un document de 90 pages qui s'accompagne d'un supplément (en ligne) de 47 pages listant les déclarations d'intérêt des membres du groupe de travail[c]. Il est complété par un « guide pratique » publié par l'ESC et rédigé en collaboration avec les firmes productrices de NOAC « de manière à assurer l'exactitude et l'intégrité des données » (sic). Tout comme nous, certains auteurs dénoncent cette complaisance des guidelines, en leur reprochant de ne pas mentionner suffisamment les incertitudes entourant l'usage des anticoagulants chez les patients à bas risque thrombo-embolique et de favoriser les NOAC par rapport aux AVK.
- Malgré tout ce qui précède, durant la préparation de ce rapport, les autorités belges ont décidé de rembourser un quatrième NOAC, l'edoxaban.

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

5. LA SURVEILLANCE DU PATIENT SOUS ANTICOAGULANTS

5.1. Surveillance de l'hémostase du patient

Du point de vue du patient, le principal avantage des NOAC est de ne pas se voir imposer, pour le restant de ses jours, les **prises de sang répétées** et les nombreux réajustements de dose que nécessitent les AVK. Cet argument a joué un rôle central dans les campagnes de marketing de lancement des NOAC. Il reste néanmoins une nécessité de surveiller la fonction rénale et d'effectuer des visites de contrôle tous les 3 à 6 mois pour vérifier l'observance thérapeutique, les effets secondaires et les co-médications.

Les données de l'IMA montrent que les patients sous NOAC ont, en médiane, 8 visites par an chez le généraliste (IQR 5-13), comparées à 17 (IQR 9-24) pour ceux sous AVK. En termes de fréquence des tests d'hémostase, les patients sous AVK ont en médiane 19 (14-27) contrôles d'INR par an ; pour ceux sous NOAC, ces contrôles ne sont en principe pas nécessaires.

5.2. Surveillance de l'observance thérapeutique

Malgré l'apparente facilité d'usage des NOAC par rapport aux AVK, les RCT ne montrent guère de différence dans les **taux d'observance**. Pour les AVK, les arrêts de traitement en cours d'étude vont de 16,6% à 35,5% et pour les NOAC, de 20,7% à 34%. Les données belges de l'IMA vont dans le même sens, **avec 20 à 30% de discontinuation des traitements**. Dans le cas des NOAC, ceci pourrait s'expliquer par le fait que le patient qui n'est plus astreint à une visite de contrôle régulière se sent moins 'surveillé' et s'autorise plus facilement des libertés avec ce traitement préventif dont il ne perçoit physiquement aucun bénéfice.

Malheureusement, ce laxisme peut avoir des conséquences plus importantes avec les NOAC qu'avec les AVK. En effet, les NOAC ayant une courte demi-vie, **manquer même une seule dose peut réduire la protection contre les AVC.** De plus, deux des NOAC disponibles en Belgique nécessitent une prise bi-quotidienne, ce qui est un facteur de risque de moindre observance.

5.3. Vers un nouveau risque de sous-traitement ?

Même si on peut probablement porter au crédit des NOAC la conscientisation des médecins à la nécessité de prescrire un traitement anticoagulant à leurs patients porteurs de FA, l'introduction de cette nouvelle classe thérapeutique pourrait aussi, en contrepartie, avoir **engendré une nouvelle forme de sous-traitement**.

En effet, peu après l'introduction des NOAC sur les marchés européen et américain, un grand nombre d'incidents hémorragiques ont été signalés à l'EMA et à la FDA. Cela a mené à une réduction des doses utilisées. Des données récentes provenant du Royaume-Uni, de France et d'Allemagne indiquent qu'en pratique, **ces doses réduites sont plus souvent prescrites que les doses étudiées dans les RCT**. Cela semble également vrai pour la Belgique : d'après les données de l'IMA, **43% des patients reçoivent la dose réduite.** Pourtant, excepté pour le dabigatran et l'edoxaban, les doses réduites de NOAC n'ont été évaluées que sur de petits nombres de patients dans des RCT**. Il n'est donc pas prouvé que leur efficacité et leur sécurité par rapport aux AVK puissent être extrapolées à partir des RCT.**

Ceci est d'autant plus inquiétant que **la prescription des NOAC n'est pas assortie d'une nécessité de monitoring de l'hémostase**. Il n'existe pas de test de routine qui – à l'instar de l'INR pour les AVK – permette de monitorer avec précision les niveaux d'hémostase du patient sous NOAC. Il n'y a donc aucun moyen pour le médecin prescripteur de vérifier que son patient est correctement protégé (ni trop, ni trop peu).[d] Les données de l'étude RE-LY (dabigatran) suggèrent pourtant que, même dans le cadre strict d'un RCT, **jusque 20% des patients sont en dehors des concentrations optimales** de 35 à 300 ng/ml.

La prescription de doses réduites dont on ne connaît pas bien les profils d'efficacité, combinée à l'indisponibilité de monitoring en routine, ont pour conséquence qu'un nombre substantiel de patients sous NOAC ne reçoivent pas un traitement anticoagulant optimal.

5.4. Réversibilité de l'action anticoagulante et antidotes

La courte demi-vie des NOAC est souvent considérée comme un avantage en cas de saignement ou de chirurgie. Toutefois, l'action anticoagulante des AVK peut être assez aisément interrompue par l'administration de vitamine K, ce qui coûte environ 10 €. Pour les NOAC, des agents antagonistes spécifiques ont récemment été développés. L'idarucizumab, anticorps monoclonal du dabigatran, est commercialisé au prix de 2.687 € pour un traitement. Pour les autres NOAC, un autre antagoniste (andexanet) a été développé ; il n'est pas encore disponible en Belgique.

[d] En 2014, une analyse réalisée par le BMJ avait révélé que le monitoring du dabigatran était possible en pratique et permettait de réduire le risque hémorragique par rapport aux AVK, mais que la firme productrice (Boehringer Ingelheim) avait évité de rendre cette information publique parce qu'elle aurait pu affaiblir son principal argument de marketing.

6. ASPECTS ÉCONOMIQUES

6.1. Remboursement des NOAC en Belgique

Les NOAC sont remboursés en Belgique depuis 2009, d'abord dans la seule indication de prévention des thromboses veineuses après chirurgie de la hanche ou du genou et ensuite pour la prévention des thromboses veineuses en général. À partir de 2012, les NOAC ont obtenu l'indication de prévention de l'AVC ischémique chez les patients avec FA.

Lors de la préparation de ce rapport (fin 2015), trois NOAC étaient remboursés pour ces différentes indications en Belgique : le dabigatran (Pradaxa®), le rivaroxaban (Xarelto®) et l'apixaban (Eliquis®). Un quatrième a été admis entretemps, l'edoxaban (Lixiana®), remboursé depuis le 1er octobre 2016.

Les conditions de remboursement des NOAC sont assez restrictives et ne sont pas toujours compatibles avec les guidelines internationaux (voir Tableau 4). Par exemple, pour un patient de 60 ans diabétique, hypertendu et porteur d'une FA, le médecin n'a pas d'autre choix que de prescrire un AVK, les NOAC n'étant pas remboursés.

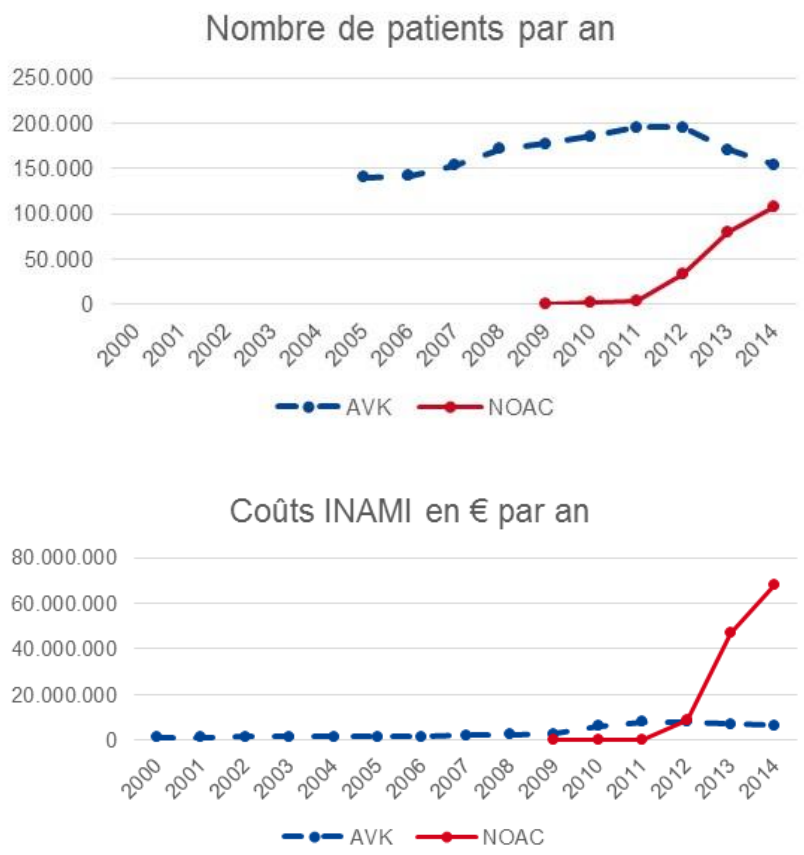
Tableau 4 – Conditions de remboursement des NOAC dans la fibrillation auriculaire en Belgique (1er mai 2016)

	<65 ans	65-74 ans	≥75 ans
	Prévention secondaire	Prévention secondaire	**Pas d'exigences supplémentaires**
OU	FE <40%	FE <40%	
OU	Insuffisance cardiaque NYHA ≥2	Insuffisance cardiaque NYHA ≥2	
OU		Diabète	
OU		Atteinte coronaire	
OU		**Hypertension**	

Source : INAMI (https://www.riziv.fgov.be/webprd/appl/pssp/ssp/cns2/pages/DemandFormStandard.asp). FE: fraction d'éjection ventriculaire gauche. Prévention secondaire = prévention après AVC ischémique ou embolie systémique. NYHA: Classification fonctionnelle de la New York Heart Association qui classe les patients en insuffisance cardiaque en 4 catégories sur la base de leurs limitations dans l'activité physique.

La Figure 3 montre que l'usage des anticoagulants a nettement augmenté en Belgique à partir de 2012, càd au moment du début du remboursement des NOAC pour l'indication de FA. Les données de l'INAMI montrent que, entre 2004 et 2015, le nombre de patients sous anticoagulants a presque doublé avec, à partir de 2012, une proportion croissante de NOAC au détriment des AVK. Pendant cette même période, les dépenses de l'INAMI pour les anticoagulants ont été multipliées par 60, passant de 1,6 à 95,3 millions €. On estime que, dans les années à venir, les dépenses annuelles de l'INAMI pour les NOAC atteindront 100 millions €. Ces montants sont basés sur les prix officiels et ne prennent pas en considération les ristournes, qui restent confidentielles pour des raisons de secret commercial. (D'après le Rapport INAMI MORSE 2015, les compensations budgétaires pour la classe de médicaments ATC B dans le cadre de la convention art.81 et art. 81bis sont globalement de 29,1%.) Ces dépenses ne tiennent pas non plus compte des éventuelles économies réalisées suite à l'utilisation des NOAC au lieu des AVK.

Figure 3 – Dépenses annuelles de l'INAMI pour les anticoagulants



Source: Pharmanet, INAMI. Les données de 2015 ne sont pas encore complètement disponibles. Une extrapolation à partir des données de 11 mois permet d'estimer les dépenses pour les AVK à 6,1 millions €, et pour les NOAC à 89,2 millions €.

6.2. Évaluations économiques

Notre revue de littérature des évaluations économiques s'est basée sur 41 études provenant de 17 pays différents. Les plus anciennes datent de 2011, et 24 d'entre elles avaient été publiées en 2014 ou 2015 (pour les détails des études, voir rapport scientifique section 8.3).

Bien qu'une dose journalière de NOAC coûte 10 fois le prix d'une dose journalière d'AVK (2,85 € pour les NOAC contre 0,28 € par jour pour les AVK – prix 2016), le calcul du coût pour le restant de la vie du patient n'est, selon les modèles publiés, pas beaucoup plus élevé pour les NOAC que pour les AVK quand on tient compte des coûts liés au monitoring et aux effets secondaires. Par conséquent, étant donné que les RCT arrivent à la conclusion que les NOAC sont légèrement plus efficaces que les AVK, **les évaluations économiques internationales concluent que les NOAC sont coût-efficaces.**

Au niveau belge, nous avons retenu 3 modèles économiques dans lesquelles les données des RCT ont été extrapolées à la durée de vie d'un patient belge. Les auteurs concluent que les NOAC permettent de gagner **entre 1 et 4 *mois* de vie en bonne santé** par rapport aux AVK. Ils estiment que les ICER (rapport coût-efficacité incrémentiel) se situent entre 2.807 € et 13.564 € par année gagnée de vie en bonne santé.

On ne peut toutefois pas exclure que ces modèles économiques soient trop **optimistes**. En effet, les RCT sur les NOAC comprennent un certain nombre de biais en leur faveur (voir 3.3). De plus, ces modèles se basent sur une utilisation des NOAC dans les conditions très strictes d'un RCT, qui ne correspondent pas à la qualité du suivi et à l'observance aux traitements que l'on peut obtenir dans la vie réelle, ni au fait que les médecins les prescrivent plus souvent aux doses réduites. Il faut également souligner les incertitudes concernant l'efficacité et la sécurité à long terme de cette classe médicamenteuse. **À ce stade, il n'est donc pas prouvé qu'à un horizon de temps correspondant à l'espérance de vie des patients avec FA (de l'ordre de 10 ans ou plus), les NOAC soient cliniquement meilleurs que les AVK.**

7. CONCLUSIONS

7.1. 1e question : anticoaguler ou pas en cas de FA ?

- Pour les patients avec un **score CHADS2-VASc = 0** (y compris les femmes sans autre facteur de risque), les guidelines internationaux recommandent formellement de ne pas prescrire une anticoagulation.
- Pour les patients avec un **score CHADS2-VASc ≥2 (hommes) et ≥3 (femmes),** les guidelines internationaux recommandent formellement de prescrire une anticoagulation.
- Pour les patients avec un **score CHA2DS2-VASc = 1 (hommes) et = 2 (femmes)**, le risque d'AVC ischémique que l'on cherche à éviter est du même ordre de grandeur que le risque d'AVC hémorragique engendré par les anticoagulants. Selon notre analyse, le traitement anticoagulant n'est pas recommandé pour ces patients. Il n'y a pas de consensus entre experts sur ce point.

7.2. 2e question : AVK ou NOAC ?

7.2.1. Avantages des NOAC sur les AVK

- En termes de **prévention des AVC ischémiques** chez les patients avec FA, on peut considérer que les NOAC et les AVK sont d'une **efficacité similaire**.
- Sur le plan des **risques**, l'avantage dans les résultats des RCT en faveur des NOAC se chiffre en dixièmes de pourcents : les NOAC présentent un risque hémorragique significativement inférieur pour les hémorragies cérébrales, mais en termes absolus cette différence est très faible (-0,20 à -0,31% par an), et un risque légèrement accru de saignements digestifs (+0,51 à -0,10% par an).
- Le **monitoring de l'hémostase** n'est plus nécessaire pour les NOAC mais il reste impératif de surveiller la fonction rénale et l'observance au traitement.
- Sur le plan **coût-efficacité,** une extrapolation des données des RCT à la population belge montre que le gain avec les NOAC serait de **1 à 4 *mois*** de vie en bonne santé par rapport aux AVK. C'est sur cet avantage fort ténu, et sur le fait que les estimations de coût sur la vie entière ne seraient que légèrement plus élevés pour les NOAC, que la littérature conclut que ces derniers sont coût-efficaces par rapport aux AVK. Mais cet avantage présuppose que les NOAC soient utilisés dans les mêmes conditions que dans les RCT, alors qu'en réalité, leur usage dans la pratique courante semble différent, et que les résultats des RCT pour les NOAC soient également valables sur le long terme. De plus, la question des biais potentiels en faveur des NOAC présents dans les RCT n'est pas tout à fait tirée au clair.

7.2.2. Désavantages des NOAC par rapport aux AVK

- Un inconvénient majeur des NOAC est que **l'on ne connaît pas encore leurs effets à long terme**, alors que ce sont des médicaments qui devront théoriquement être prescrits pour 10 ans, voire davantage.
- Il était prévu que le fait de ne pas imposer de monitoring de l'hémostase aux patients placés sous NOAC aurait pour conséquence d'améliorer leur adhésion thérapeutique. Pourtant, les **taux d'arrêt de traitement** sont similaires entre les deux classes de médicaments. Selon les données belges de l'IMA, on observe 20 à 30% de discontinuation des traitements pour les deux classes médicamenteuses.
- À cause de la courte durée d'action des NOAC, **l'observance stricte aux prescriptions est plus critique qu'avec les AVK.** En effet, manquer une seule dose de NOAC peut exposer le patient à un risque thrombo-embolique accru, ce qui n'est pas le cas avec les AVK.
- L'absence de monitoring peut tourner au désavantage des NOAC étant donné que **le médecin n'est plus nécessairement au courant de l'adéquation de la dose prescrite**, ce qui peut mener au sous-traitement d'une proportion importante de patients.

- Une proportion substantielle de patients (43% en Belgique) reçoivent **une dose réduite de NOAC, inférieure à celle étudiée dans les RCT**. De plus, même dans un cadre de RCT (RE-LY), on a montré que 20% des patients étaient en dehors des concentrations sanguines optimales**. Il se peut donc que certains patients sous NOAC ne soient en réalité pas mieux protégés que s'ils étaient sous AVK.**

7.2.3. Conclusion

Notre analyse montre que, dans les conditions optimales d'un essai clinique, les NOAC ne sont que légèrement supérieurs aux AVK. Le fait que les NOAC ne requièrent pas de monitoring de l'hémostase est un avantage important, qui les rend plus acceptables aux yeux des patients et des médecins. On pouvait donc s'attendre à ce que l'observance thérapeutique en soit améliorée. Force est de constater que cette promesse n'a pas été tenue. L'absence de monitoring a mené à un effet indésirable inattendu : les médecins, méfiants face au risque hémorragique, prescrivent des doses plus faibles de NOAC que celles testées dans les RCT et sont dans l'impossibilité de vérifier que leurs patients sont suffisamment protégés contre le risque d'AVC.

Sur la base de ce constat, il se peut que le léger avantage que les essais cliniques semblent accorder aux NOAC disparaisse dans les conditions réelles de terrain. Auquel cas, leur coût supplémentaire pour notre assurance maladie deviendrait bien difficile à justifier. Une re-négociation du prix des NOAC dans le cadre de l'art. 81/81 bis s'impose donc.

Les NOAC sont un bon choix pour les patients chez qui les AVK ne permettent pas d'obtenir des valeurs d'INR stables ou pour ceux chez qui des prises de sang régulières posent problème, mais à condition qu'ils les reçoivent à une dose appropriée et qu'ils observent scrupuleusement leurs prises quotidiennes ou bi-quotidiennes.

RECOMMANDATIONS[e]

Aux médecins prescripteurs :

- **La prescription d'anticoagulants aux patients avec une FA non-valvulaire et un score CHA2DS2-VASc=1 (♂) ou 2 (♀) doit se faire de façon très prudente parce que ce traitement n'apporte vraisemblablement pas de bénéfice clinique net pour tous ces patients.**
- **Les patients sous Nouveaux Anticoagulants Oraux (NOAC) doivent, tout autant que ceux sous antivitamines K (AVK), faire l'objet d'un suivi attentif, en particulier en ce qui concerne la fonction rénale et l'observance thérapeutique.**

Aux producteurs de guidelines :

- **Dans les guidelines, le risque absolu d'accident vasculaire cérébral en lien avec le score CHA2DS2-VASc doit être clairement mentionné, de même que les incertitudes à ce sujet et la probable surestimation du risque chez les patients avec un score CHA2DS2-VASc bas.**
- **Il faut impliquer des experts en méthodologie dans les *Guideline Development Groups* et y limiter les contributions de l'industrie.**

Aux autorités :

- **Il n'existe pas d'arguments documentés qui justifient le prix auquel les NOAC sont commercialisés. Le budget consacré par l'INAMI à cette classe médicamenteuse n'est pas connu, mais il est considérablement plus élevé que celui des AVK. Lors des nouvelles négociations entre l'INAMI et l'industrie sur les prix, il faut tenir compte du fait qu'il n'est pas certain que, dans la pratique courante, les patients soient mieux protégés avec les NOAC qu'avec les AVK.**

Aux chercheurs:

- **Il serait intéressant de réaliser des études sur l'influence que pourraient avoir les pharmaciens et les outils électroniques de type pop-ups dans les Dossiers Médicaux Informatisés pour améliorer l'observance thérapeutique des patients sous traitement anticoagulant.**

---

[e] Le KCE reste seul responsable des recommandations.

RÉFÉRENCES

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.

COLOPHON

Titre :	Anticoagulation et fibrillation auriculaire – Synthèse
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)
Coordinateur de projet :	Sabine Stordeur (KCE)
Rédaction synthèse :	Karin Rondia (KCE), Gudrun Briat (KCE)
Relecture :	Germaine Hanquet (KCE), Raf Mertens (KCE), Nancy Thiry (KCE)
Experts externes :	Alain Dupont (VUB), Marnix Goethals (Mariaziekenhuis Noord-Limburg), Philippe Hainaut (Cliniques universitaires Saint-Luc), Mark Lamotte (IMS Health), Stephane Steurbaut (VUB), Marc Van de Casteele (RIZIV – INAMI)
Validateurs externes :	Lieven Annemans (UGent), Johan De Sutter (AZMMSJ), Olivier Gurné (Cliniques universitaires Saint-Luc)
Remerciements :	Nous remercions the Southampton Health Technology Assessments Centre (SHTAC) pour leurs commentaires et leurs avis sur le chapitre ‘coût-efficacité’. Nous remercions Dominique Roberfroid (KCE) pour le calcul des du risque global pour la strate CHA2DS2-VASc. Nous remercions Carine Pochet (IMA) pour avoir assuré les analyses sur les données belges (base de données de l’IMA).
Autres intérêts déclarés :	Honoraires ou autres compensations pour la rédaction d’une publication ou la collaboration à un tel travail : Rob Cook (Bazian a été payé par le KCE pour la production du chapitre 8 de ce rapport) Participation à une étude scientifique ou expérimentale en qualité d’initiateur, de chercheur principal (‘principal investigator’) ou de chercheur : Philippe Hainaut (Chercheur principal pour plusieurs essais cliniques sur les NOACs), Olivier Gurné (études RELY et ARISTOTLE), Lieven Annemans (évaluations en économie de santé) Bourse, honoraire ou fonds pour un membre du personnel ou toute autre forme de compensation pour la conduite d’une recherche: Rob Cook (Bazian est financé pour produire des études scientifiques), Olivier Gurné (Bourse annuelle de Bayer pour conduire des recherches cliniques aux Cliniques universitaires Saint-Luc) Consultance ou emploi dans une société, association ou organisation à laquelle les résultats de ce rapport peuvent apporter des gains ou des pertes : Olivier Gurné (consultance pour Boehringer et Pfizer), Lieven Annemans (évaluations en économie de santé) Rémunération pour une communication, subside de formation, prise en charge de frais de voyage ou paiement pour participation à un symposium : Marnix Goethals (participation au congrès BeHRA – inscription sponsorisée), Olivier Gurné (participation aux réunions scientifiques avec Boehringer et Pfizer), Lieven Annemans (évaluations en économie de santé) Présidence ou fonction de responsable au sein d’une institution, d’une association, d’un département ou d’une autre entité pour lequel/laquelle les résultats de ce rapport pourraient avoir un impact : Rob Cook (Bazian est responsable de nombreux projets de recherche scientifique)

	Autres intérêts possibles qui pourraient mener à un potentiel ou réel conflit d'intérêts : Philippe Hainaut (Conseil consultatif des firmes pharmaceutiques pour les NOACs)
Layout :	Ine Verhulst
Disclaimer :	• **Les experts externes ont été consultés sur une version (préliminaire) du rapport scientifique. Leurs remarques ont été discutées au cours des réunions. Ils ne sont pas co-auteurs du rapport scientifique et n'étaient pas nécessairement d'accord avec son contenu.** • **Une version (finale) a ensuite été soumise aux validateurs. La validation du rapport résulte d'un consensus ou d'un vote majoritaire entre les validateurs. Les validateurs ne sont pas co-auteurs du rapport scientifique et ils n'étaient pas nécessairement tous les trois d'accord avec son contenu.** • **Finalement, ce rapport a été approuvé à l'unanimité par le Conseil d'administration (voir http://kce.fgov.be/fr/content/le-conseil-dadministration-du-centre-dexpertise).** • **Le KCE reste seul responsable des erreurs ou omissions qui pourraient subsister de même que des recommandations faites aux autorités publiques.**
Date de publication :	9 janvier 2017
Domaine :	Health Technology Assessment (HTA)
MeSH :	atrial fibrillation; anticoagulants; secondary prevention; Belgium; cost-benefit analysis; Practice Patterns, Physicians'; Practice Guidelines as Topic
Classification NLM :	QV 193
Langue :	Français
Format :	Adobe® PDF™ (A4)
Dépôt légal :	D/2016/10.273/98
ISSN :	2466-6440
Copyright :	Les rapports KCE sont publiés sous Licence Creative Commons « by/nc/nd » http://kce.fgov.be/fr/content/a-propos-du-copyright-des-publications-du-kce.
Comment citer ce rapport ?	Van Brabandt H, San Miguel L, Fairon N, Vaes B, Henrard S, Boshnakova A, Cook R, Davies R, Karnad A, Lovell A, Dubois C. Anticoagulation et fibrillation auriculaire – Synthèse. Health Technology Assessment (HTA). Bruxelles: Centre Fédéral d'Expertise des Soins de Santé (KCE). 2016. KCE Reports 279Bs. D/2016/10.273/98. Ce document est disponible en téléchargement sur le site Web du Centre Fédéral d'Expertise des Soins de Santé.

Réunion de Consensus organisée par l'INAMI,
Service des soins de santé, Comité d'évaluation des pratiques médicales en matière de médicaments

Impression : INAMI

Consensusvergadering georganiseerd door het RIZIV,
Dienst voor geneeskundige verzorging, Comité voor de evaluatie van de medische praktijk inzake geneesmiddelen

Drukwerk: RIZIV