

Grote druk op vergoeding

Twijfels over nieuwe antistolling

Heleen Croonen

De nieuwe antistollingsmiddelen zijn veelbelovend, maar ook risicovol. Cardiologen zijn verdeeld over hoe snel ze vergoed moeten worden. Intussen is de druk op vergoeding ongekend.

Demissionair minister Schippers zit in de laatste dagen van het kabinet-Rutte I met een lastige kwestie in haar maag. Het kost een paar centen (78 tot 156 miljoen euro per jaar), maar dankzij nieuwe pillen zouden tot wel 225.000 patiënten niet meer naar de trombosedienst hoeven voor INR-bepalingen. Dabigatran (Pradaxa) en rivaroxaban (Xarelto) zijn geregistreerd voor preventie van CVA en systemische embolie bij boezemfibrilleren, als eerste van een nieuwe groep van nieuwe antistollingsmiddelen in orale vorm.

‘Deze middelen kunnen wel honderd beroertes voorkomen, maar die zie je niet’

Moet ze deze nieuwe pillen vergoeden, of niet? Haar adviescolleges hakken geen knoop door. Zowel het College voor zorgverzekeringen (CVZ) als de Gezondheidsraad (GR) wil eerst een onderzoek en een protocol van de beroepsgroep zien. Dat laatste ligt nu in conceptvorm op tafel. Terwijl deze bestuurlijke molen loopt, krijgen enkele duizenden mensen met boezemfibrilleren hun middel al terugbetaald door de fabrikant. Dertig dagen dabigatran 150 mg kost 81 euro, en 110 mg kost 136,49 euro. De vitamine-K-antagonisten (VKA), oftewel coumarines, kosten maar een paar euro, plus de kosten van de trombosedienst van 250 euro per jaar. Een aantal cardiologen staat te trappelen om de nieuwe middelen gewoon te kunnen voorschrijven. ‘Het bestuurlijk getreuzel kost elk jaar zeshonderd trombosepatiënten het leven en veroorzaakt duizenden onnodige

ziekenhuisopnamen’, zo schreven vier cardiologen en een klinisch farmacoloog 23 juli in De Telegraaf. Andere cardiologen maken zich weer boos om dit ongeduld. Martin Schalijs, voorzitter van bestuur van de cardiologenvereniging NVVC: ‘De extrapolatie van zeshonderd doden per jaar mag je niet zomaar maken.’ De druk op vergoeding *voordat* er een richtlijn op tafel ligt, is volgens hem ongekend. Schalijs: ‘Het is bizar dat het nu al geïntroduceerd wordt, ik heb nog nooit zoiets meegemaakt. En dat terwijl we de trombosediensten hebben, dus er is geen acute noodzaak, en niemand op de Spoedeisende Hulp weet wat je moet doen bij een bloeding.’ Een lastig parket voor de minister. Zij is niet de enige die voor deze moeilijke beslissing staat, want collega’s in andere landen dubben net als zij over de vergoeding. Italië, dat ook een trombosedienstennetwerk kent, heeft nog geen knoop door gehakt en twijfelt over de voorwaarden. Landen als Polen en Kroatië hebben de vergoeding afgewezen, maar de meeste landen hebben wel gekozen voor vergoeding, meestal onder voorwaarden als verder onderzoek en budgetbeperking. De focus ligt op dabigatran, omdat over dit middel de meeste gegevens beschikbaar zijn.

Trombosediensten

Waar zit hem nu de kneep? De nieuwe middelen voorkomen minstens evenveel tromboses en beroertes als de coumarines en geven minder intracraniele bloedingen. Punt is wel dat de kwaliteit van de coumarinebehandeling aanzienlijk verschilt tussen landen. Wanneer

Het potentieel van de nieuwe antistollingsmiddelen bij boezemfibrilleren

Mensen bij de trombosedienst

400.000

Mensen met atriumfibrilleren

260.000



226.000 mensen krijgen fenprocoumon of acenocoumarol via de trombosedienst, omdat zij een hoog risico hebben (vanaf 4%) op een CVA. Volgens het CVZ komt deze groep in aanmerking voor dabigatran.

alleen wordt vergeleken met warfarine in de bovengemiddeld scorende studiecentra, verdwijnt de betere werkzaamheid van dabigatran, ziet de Gezondheidsraad. Geldt dat ook voor Nederland, met ons dekkend systeem van trombosediensten? Dat weten we niet, besluit de Gezondheidsraad. Daarvoor ontbreken de gegevens.

Kun je een land met trombosediensten vergelijken met een land zonder deze diensten? Een maat is de gemiddelde tijd dat patiënten binnen de therapeutische INR-streefwaarde zitten (TTR). De Nederlandse studiecentra scoren hierop gemiddeld 70 procent, en dat is hoger dan de 64 procent die centra uit alle landen gezamenlijk gemiddeld scoren. Maar het risico op CVA-/systemische embolie wordt niet beïn-

vloed door dit verschil in TTR, volgens het CVZ. De federatie van trombosediensten zegt in haar jaarverslag dat diensten een mediaan percentage van 62,7 procent van de mensen die langdurig (meer dan zes maanden) op VKA zijn ingesteld binnen de in de studies gestelde grenzen INR 2,5 tot 3,5 kunnen houden. De IGZ is kritisch op de kwaliteit van de Nederlandse trombosediensten: 'De ketenzorg rond trombosepatiënten heeft onvoldoende structuur. Schakels in de keten functioneren veelal als losse onderdelen. Dit zorgt voor onnodige en daarmee vermijdbare risico's op gezondheidsschade bij de patiënt.'

Het meest ideaal zou een onderzoek zijn naar de nieuwe middelen in de Nederlandse situatie. Dabigatran zou daarbij niet vergeleken worden

met het internationaal gebruikte warfarine, maar met het ons vertrouwde acenocoumarol en fenprocoumon. Ook het werk van de trombosediensten zou dan worden meegewogen, inclusief het effect op de therapietrouw. Een lastig scenario, vindt Raoul Gan, head medical science van Boehringer Ingelheim. ‘Ten eerste is het gebruik van acenocoumarol en fenprocoumon vrijwel uitsluitend gebaseerd op warfarinestudies, en die middelen zijn ook nooit vergeleken in Nederland. Verder is een vergelijkende studie alleen voor de Nederlandse praktijk financieel en logistiek niet haalbaar.’ Wel loopt er een groot internationaal ervaringsonderzoek naar dabigatran bij atriumfibrilleren. Hieraan zullen 32.000 patiënten deelnemen, van wie 1000 uit Nederland. Te weinig voor een echte vergelijking in de Nederlandse dagelijkse praktijk.

Amerikaanse rechtszaken

Intussen slijpen advocaten in Amerika de messen: ze werven patiënten met ernstige bloedingen bij gebruik van dabigatran en bereiden een proces voor tegen Boehringer Ingelheim. De patiënten voelen zich onvoldoende gewaarschuwd voor het risico van bloedingen, aldus de advocaten. In Amerika heeft dabigatran een vliegende start gemaakt na de registratie bij boezemfibrilleren. Meer dan een miljoen recepten uitgeschreven sinds oktober 2010, toen de registratieautoriteit FDA Pradaxa goedkeurde bij atriumfibrilleren. Eind 2011 bleek

‘We stellen altijd de vraag: is het middel niet erger dan de kwaal?’

dat sinds de registratie bij heup- en knieoperaties in 2008 wereldwijd meer dan 250 patiënten zijn overleden, onder wie een Nederlandse patiënt, als gevolg van een fatale bloeding na een behandeling met dabigatran. Raoul Gan van Boehringer Ingelheim: ‘Deze middelen kunnen wel honderd beroertes voorkomen, maar die zie je niet. Wat je wel ziet zijn de bloedingen. De vitamine-K-antagonisten worden al vijftig jaar gebruikt, artsen weten wat ze ermee kunnen en kijken niet meer op van een bloeding. Dat gevoel hebben ze nog niet met de nieuwe middelen. Anderzijds zien mensen soms van antistolling af, vanwege de complexe coumarinebehandeling.’ Boehringer Ingelheim wil er alles aan doen om ervoor te zorgen dat artsen hun patiënten goed voorlichten over het bloedingsrisico voor ze starten met dabigatran, volgens Gan. ‘Er is geen reden voor zorgen, wel voor oplettendheid. Het is belangrijk dat mensen uitgebreide instruc-

ties krijgen, bijvoorbeeld over wat ze moeten doen bij ongelukken of vallen’, aldus het hoofd medical science.

Cardioloog en voorzitter van de NVVC Martin Schalij is minder gerust: ‘Bij een bloeding is er geen antidotum zoals vitamine K, dus het kan zijn dat je heel dure middelen moet geven.’

Vioxx-risico

Bloedingen zijn niet het enige risico bij de nieuwe middelen. Archives of Internal Medicine laat op basis van zeven klinische trials zien dat dabigatran een significant hoger risico geeft op een hartaanval en acuut coronair syndroom. Zou een tweede Vioxx-affaire in de lucht hangen – de pijnstiller waarbij onverwacht het risico op hartinfarcten verhoogd bleek? Martin Schalij maakt zich geen grote zorgen over deze resultaten: ‘Waarschijnlijk heeft warfarine een klein beschermend effect op hartinfarcten.’ Het Nederlandse College ter Beoordeling van Geneesmiddelen (CBG) neemt geen extra maatregelen. ‘Het zijn geneesmiddelen die we nu zo goed mogelijk naar de juiste patiëntengroepen moeten brengen. Indien nodig zullen we gepaste maatregelen nemen om risico’s voor patiënten te beperken.’

De nierfunctie is een tweede zorgkindje. Patiënten met ernstige nierfunctiestoornissen waren uitgesloten van de onderzoeken. Bij een ernstige nierfunctiestoornis (creatinineklaring minder dan 30 mg/min) is het middel gecontra-indiceerd. De nierfunctie neemt echter af met de jaren, en boezemfibrilleren is bij uitstek een ziekte die bij ouderen voorkomt. ‘Voor de start moet de nierfunctie gecontroleerd worden, om ernstige nierfunctiestoornis uit te sluiten. Patiënten ouder dan 80 jaar moeten altijd de lage dosis van tweemaal daags 110 mg krijgen. Bij 75-plussers, of bij mogelijk afname van de nierfunctie, is een jaarlijkse controle van de nierfunctie nodig’, reageert Gan van Boehringer Ingelheim.

Een ander punt waar de registratieautoriteiten extra op letten is de leverfunctie. Dabigatran en rivaroxaban zijn namelijk niet de eerste orale anticoagulantia die de registratieautoriteiten onder ogen hebben gekregen. AstraZeneca bood het middel ximelagatran (ook wel melagartan, merknaam Exanta/Exarta) aan voor registratie bij boezemfibrilleren, maar trok het dossier in 2006 terug. Klinisch onderzoek had ernstige leverschade laten zien. Niet alleen bij het langdurige gebruik voor de indicatie boezemfibrilleren, maar ook bij het kortdurende gebruik van 35 dagen rond een heup- of knieoperatie. Op dit moment zijn

geen bijzondere maatregelen nodig, aldus het CBG.

Kwetsbaar vaatstelsel

Een van de specialismen die een grote verandering zien bij grote invoer van de nieuwe antistollingsmiddelen zijn de specialisten ouderengeneeskunde. Mieke Draijer, voorzitter van Verenso en directeur Medische Zaken bij Zorggroep Alliade: 'Veel mensen in verpleeghuizen gebruiken vitamine-K-antagonisten vanwege atriumfibrilleren en na een CVA. Het vaatstelsel van deze mensen is zo kwetsbaar, en bovendien hebben ze vaak nierfunctiestoornissen. We stellen altijd de vraag: is het middel niet erger dan de kwaal?' Ze is sceptisch over de nieuwe middelen. 'Als er goed onderzoek is gedaan in onze doelgroep: dan ben ik je man. Maar meestal wordt het gedaan naar een relatief jonge gezonde groep en is onze groep onvoldoende meegenomen.

Ik ga ze niet zonder meer voorschrijven.'

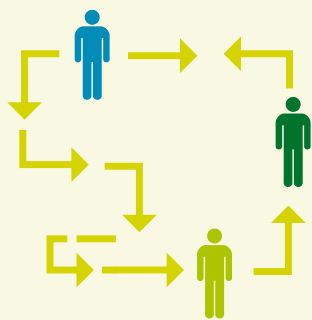
Een dezer weken zal het protocol worden gepubliceerd, met de plaats voor de nieuwe middelen. Schalij geeft als voorzitter van de commissie alvast aan dat het protocol geënt zal zijn op de Europese richtlijn die afgelopen augustus uitkwam. Deze Europese richtlijn ziet zeker een plaats voor de nieuwe middelen bij atriumfibrilleren zonder klepgebrek, en geeft aanwijzingen voor beleid bij bloedingen. Het heeft Schalij geërgerd dat de industrie de middelen al is gaan betalen, voordat er nog maar een richtlijn op tafel lag. 'De industrie betaalt, moeten wij het dan voorschrijven? Is dat de manier waarop we medicijnen introduceren? Dat vind ik niet kunnen', stelt Schalij. Experimenteel toepassen is prima, maar het moet wel in een richtlijn staan, vindt de cardioloog. 'Ik krijg de hele dag op het spreekuur vragen over dit middel, want tot in de Margriet is er reclame voor gemaakt.' 



Meer informatie en artikelen over dit onderwerp vindt u onder dit artikel op www.medischcontact.nl.

Het 'bestuurlijk getreuzel' ontleed

Waar bestaat dat 'bestuurlijk getreuzel' nu uit, waar de cardiologen zich in De Telegraaf over beklaagden? Een overzicht:



De Gezondheidsraad staat in principe positief tegenover vergoeding bij boezemfibrilleren, maar er zijn nog onzekerheden over de veiligheid en de kosteneffectiviteit van de nieuwe middelen in de Nederlandse context. De aanbeve-

lingen: de beroepsgroepen moeten een protocol maken en er is een onderzoek nodig, onder leiding van ZonMw. Het College voor zorgverzekeringen sluit zich erbij aan. De bal lag daarna dus bij de beroepsgroep. De Orde van Medisch Specialisten heeft versneld een conceptprotocol gemaakt voor de begeleide introductie en indicatiestelling van deze middelen, licht Teus van Barneveld toe, hoofd professionele kwaliteit van de OMS. Het is gemaakt door cardiologen, internisten, orthopeden, klinisch chemici, neurologen en ziekenhuisapothekers. Andere specialisten als specialisten ouderengeneeskunde en trombose-doe- seerartsen komen in een volgende ronde aan het woord. De orthopeden kennen de nieuwe middelen al door de registratie bij heup- en knieoperaties, maar deze ervaring

is nog beperkt en alleen met kortdurend gebruik.'

Half oktober krijgt de minister volgens planning het definitieve protocol overhandigd. Dan ontbreekt alleen nog een onderzoek, en die taak ligt op het bureau van Benien Vingerhoed, programmamanager Goed Gebruik Geneesmiddelen van ZonMw. 'De GR heeft in haar rapport geen onderzoeksvraag opgesteld. We kijken daarom nu welke vraag het veld graag beantwoord ziet. Wat is nog nodig voor de kliniek? Binnenkort komen we samen om te overleggen. Zodra er een onderzoeksvraag ligt, gaan wij hem uitzetten.'

De bal ligt dus weer opnieuw bij de dokters. En het CVZ zal aanschuiven om ervoor te waken dat hun voorstel inderdaad de lacunes invult die de adviescolleges hebben gezien.

Intussen betalen Boehringer Ingelheim en Bayer de extra kosten terug aan patiënten die de nieuwe middelen gebruiken voor atriumfibrilleren. Voor dabigatran van Boehringer Ingelheim zijn er al een paar duizend mensen die zo het middel vergoed krijgen. 'We gaan ervan uit dat er een vergoeding komt, tot die tijd betalen we het', aldus Raoul Gan van Boehringer Ingelheim.

De persvoorlichter van de minister geeft daarbij aan dat VWS met de fabrikanten in gesprek is over de financiële voorwaarden voor pakketopname. Boehringer Ingelheim erkent dat, en ook dat het mogelijk effect heeft op de geschatte kosten van 78 tot 156 miljoen euro. Misschien krijgt de minister dus wat van de prijs af.