

Evolutie en uitdagingen van het gebruik van orale anticoagulantia

Hervé Avalosse, Rose-Marie Ntahonganyira — Studiedienst CM-MC
Kris Van haecht, Jocelijn Stokx — Cel expertise gezondheidsbeleid CM-MC

Samenvatting

In België gebruiken 404.360 mensen orale anticoagulantia (bloedverduunners), wat in 2023 neerkomt op 260 miljoen euro (bruto) ten laste van de verplichte ziekteverzekering. Ze worden vooral voorgeschreven om trombo-embolische incidenten te voorkomen bij patiënten met voorkamerfibrillatie (hartritmestoornis die zorgt voor een snelle en onregelmatige samentrekking van de voorkamers van het hart).

Lange tijd waren vitamine K-antagonisten (VKA) de standaardbehandeling. Hun nadeel is dat ze een strikte controle van de bloedstolling vereisen (via regelmatige bloedanalyses). Vanaf 2009 verschijnen de directe orale anticoagulantia (DOAC's). Hierbij is geen intensieve controle nodig zoals bij VKA, wat ze gebruiksvriendelijk maakt voor patiënten. Maar bij DOAC's is het essentieel dat de medicatie nauwgezet volgens schema wordt ingenomen, gezien hun korte werkingsduur. Ongeacht het type orale anticoagulans (VKA of DOAC), is de behandeling langdurig en niet zonder risico op bloedingen.

Aan de hand van CM-data beoogt deze studie verschillende doelen: de evolutie van het gebruik van orale anticoagulantia aantonen en de werkelijke therapietrouw onderzoeken. Daarbij focussen we vooral op problemen rond (1) persistentie en (2) adherentie bij patiënten met atriumfibrillatie:

1. In welke mate wordt de behandeling vroegtijdig stopgezet?
2. Voor DOAC's is het erg belangrijk om de medicatie dagelijks te nemen. Maar hebben de patiënten wel voldoende medicatie voor alle dagen van het jaar?

Sleutelwoorden: Orale anticoagulantia, atriumfibrilleren, persistentie, adherentie, veiligheid, kwantitatief onderzoek

Inhoudstafel

Inleiding	40
1. Literatuuroverzicht	40
1.1. Het probleem: voorkamerfibrillatie (VKF)	40
1.2. Een van de behandelingen: orale anticoagulantia	41
1.3. Evolutie van het gebruik van en de uitgaven voor orale anticoagulantia	42
1.4. Persistentie en adherentie	43
1.5. Veiligheid	44
2. Methode	44
2.1. Selectie van geneesmiddelen	44
2.2. Beschrijvende analyses	45
2.2.1. Prevalentie	45
2.2.2. De <i>starters</i> en de <i>switchers</i>	45
2.2.3. Diagnostische informatie	45
2.2.4. Informatie over bleedings- en/of trombotische incidenten	46
2.3. Analyse van de persistentie	46
2.3.1. Onderzochte populatie	46
2.3.2. Kaplan-Meier-curves	47
2.4. Analyse van de adherentie	50
2.5. Beperkingen	51
3. Resultaten	51
3.1. Beschrijvende analyses	51
3.1.1. Evolutie van het aantal gebruikers van orale anticoagulantia	51
3.1.2. Prevalentie van gebruikers van orale anticoagulantia	52
3.1.3. De <i>starters</i> en de <i>switchers</i>	52
3.1.4. Gebruik van directe orale anticoagulantia (DOAC's): voor welke indicatie?	54
3.1.5. Incidenten: bleedingen en/of tromboses	55
3.2. Analyse van de persistentie	56
3.3. Analyse van de adherentie	60
4. Bespreking van de resultaten	60
4.1. Gebruik van orale anticoagulantia	60
4.2. Therapietrouw	61
4.3. Incidenten: bleedingen en/of trombose	62
4.4. Prijs van de DOAC's	62
5. Aanbevelingen	63
Conclusie	64
Bibliografie	65

Inleiding

Ons bloed moet vrij door ons lichaam kunnen circuleren. Maar wanneer een bloedvatwand beschadigd raakt, moet het ook snel kunnen stollen om het lek te dichten. De vloeibaarheid van ons bloed wordt geregeld door een complex systeem van bloedstolling waarin talrijke factoren een rol spelen. In bepaalde omstandigheden, zoals na een grote chirurgische ingreep (bijvoorbeeld het plaatsen van een heup- of knieprothese) en bij hartritmestoornissen (vooral atriumfibrillatie, ook wel voorkamerfibrillatie genoemd, afgekort VKF), kan er **ongewenste stolling** optreden. Dit betekent de ongewenste vorming van bloedklonters. Wanneer dit gebeurt in een ader of slagader, spreekt men van trombose. Als de klonters een hersenslagader blokkeert, veroorzaakt dit een ischemisch cerebrovasculair accident (CVA of herseninfarct).

Om de vorming van bloedklonters te voorkomen, gebruiken artsen al lange tijd orale anticoagulantia, de zogenaamde **vitamine K-antagonisten** (VKA). Deze geneesmiddelen vereisen een nauwkeurige dosering die regelmatig moet worden aangepast op basis van de resultaten van een bloedstollingsanalyse. Sinds 2009 is er in België een nieuwe klasse van orale anticoagulantia, de **directe orale anticoagulantia** (DOAC's), met een groeiend aantal specifieke indicaties doorheen de jaren. DOAC's zijn gemakkelijker toe te dienen, omdat ze geen nauwgezette controle van de bloedstolling vereisen (via regelmatige bloedanalyses). Anderzijds, gezien hun korte werkingsduur, is een strikte therapietrouw van de patiënt noodzakelijk: de frequentie van inname zoals voorgeschreven door de arts moet absoluut worden gerespecteerd. Bovendien zijn ze veel duurder dan VKA. Het toegenomen gebruik van DOAC's ligt dan ook aan de basis van een spectaculaire stijging van de terugbetalingen door de verplichte ziekteverzekering (VP). Ten slotte is het gebruik van orale anticoagulantia, ongeacht het type, niet zonder gevaar: de behandeling brengt niet te verwaarlozen bloedingsrisico's met zich mee.

In deze context leek het ons essentieel om de wetenschappelijke kennis over dit onderwerp te consolideren op basis van een gedetailleerde analyse van concrete facturatiegegevens en beschikbare diagnostische informatie. De literatuur biedt dan wel een solide basis over de werkzaamheid en veiligheid van orale anticoagulantia, maar blijft deels gericht op klinische resultaten uit gecontroleerde studies, zonder altijd aandacht te besteden aan de praktijk, zoals voorschrijfgedrag of de werkelijke therapietrouw en opvolging van patiënten. Dit zijn allemaal ele-

menten die aanzienlijk kunnen afwijken van theoretische aanbevelingen en die belangrijke vragen oproepen rond therapeutische effectiviteit. In deze context wilde CM de bestaande kennis verrijken door haar gegevens te analyseren om weinig onderzochte aspecten in België te verkennen, zoals het profiel van de patiënten en de werkelijke therapietrouw.

Onze studie is opgebouwd rond de volgende hoofdpunten:

1. **Het gebruik van orale anticoagulantia** – Hoe zijn de voorschriften in de loop van de tijd geëvolueerd? Wat is het profiel van de betrokken patiënten? Kunnen we bij deze patiënten bloedingsincidenten detecteren?
2. **Analyse van de persistentie** – Aangezien de behandeling met orale anticoagulantia langdurig is, vaak levenslang, wat is het aandeel patiënten dat de behandeling vroegtijdig stopzet? En welke groepen lopen het meeste risico om hun behandeling te stoppen?
3. **Analyse van de adherentie** – Gezien de korte werkingsduur van DOAC's, is het erg belangrijk om de medicatie dagelijks te nemen. Beschikken alle patiënten onder DOAC's elke dag wel over voldoende medicatie om de aanbevolen dagelijkse dosis in te nemen?

Na een literatuuroverzicht over deze verschillende thema's (deel 1), beschrijven we de methode en data-analyses die we hebben uitgevoerd (deel 2), gevolgd door de resultaten van onze analyses (deel 3), die we vervolgens bespreken (deel 4). Tot slot eindigen we met enkele aanbevelingen (deel 5).

1. Literatuuroverzicht

1.1. Het probleem: voorkamerfibrillatie (VKF)

“Het hart is een holle spierpomp die in rust ongeveer 70 maal per minuut samentrekt om het bloed rond te pompen. Het normale hartritme is regelmatig. [...] Voorkamerfibrillatie is een hartritmestoornis waarbij het hart op hol slaat” (Belgische Cardiologische Liga, 2025). Deze hartritmestoornis komt vrij vaak voor: men schat dat **de prevalentie van VKF tussen 2% en 4% van de volwassen bevolking ligt**. Deze **prevalentie neemt toe met de leeftijd** (Hindricks, et al., 2020) en is, gecorrigeerd voor leeftijd, **hoger bij mannen** dan bij vrouwen (Le Heuzey, 2010). Zo “wordt in Europa en de Verenigde Staten geschat dat 25% van de mensen

ouder dan 55 jaar tijdens hun leven VKF zal ontwikkelen” (Elliott, Middeldorp, Van Gelder, Albert & Sanders, 2023, p. 405, eigen vertaling).

“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 hartdecompensatie¹ tot gevolg hebben. **Het grootste risico van VKF, vooral dan bij patiënten [ouder dan] 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 [=cerebrovasculair accident] veroorzaken” (Van Brabandt, et al., 2016a, p. 6).

De negatieve gevolgen van VKF zijn talrijk. Niet alleen vermindert VKF de levenskwaliteit (vermoeidheid, kortademigheid, hartkloppingen, beperking van de dagelijkse activiteiten) bij 60% van de patiënten (Koull & Conus, 2023), maar VKF verhoogt ook het risico op een CVA. Men schat dat **VKF het risico op een CVA vijf keer verhoogt** (Hindricks, et al., 2020), **verantwoordelijk is voor 25% tot 30% van de ischemische CVA's** en de mortaliteit met 1,5 tot 3,5 keer verhoogt.

1.2. Een van de behandelingen: orale anticoagulantia

Om het risico op een beroerte substantieel te verminderen bij VKF, gebruikt men ofwel vitamine K-antagonisten (VKA), ofwel directe orale anticoagulantia (DOAC's). Opmerking: **beide behandelingen zijn vaak levenslang en veroorzaken bijwerkingen**, voornamelijk hersen- en gastro-intestinale bloedingen.

VKA waren lange tijd de standaardbehandeling voor de aanpak van veneuze trombo-embolische aandoeningen en de preventie van beroertes bij patiënten met VKF. **De werkzaamheid van de VKA is erkend: het risico op een beroerte wordt met twee derde verminderd en het sterfterisico met een kwart** (Capiou, et al., 2021; Scavée, 2019). Een ander voordeel van VKA is hun werkingsduur: een patiënt-e blijft beschermd, zelfs als een dosis wordt vergeten (Van Brabandt, et al., 2016a; Scavée, 2019).

Toch is de behandeling niet eenvoudig. Regelmatige bloedtesten zijn nodig om de bloedstolling te monitoren, gemeten via een parameter genaamd INR (*International Normalised Ratio*). Het doel is om de dosis aan te passen om de INR-waarde zo veel mogelijk tussen 2 en 3 te houden (minstens 70% van de tijd). Als de INR-waarde lager is dan 2, neemt het risico op een ischemische beroerte toe; als deze hoger is dan 3, neemt het bleedingsrisico toe. Een ander nadeel: talrijke interacties met andere geneesmiddelen ondermijnen de werkzaamheid van de behandeling. Hetzelfde geldt voor interacties met bepaalde voedingsmiddelen, vandaar dat er dieetbeperkingen zijn.

DOAC's² werden in België geïntroduceerd vanaf 2009, om trombo-embolische incidenten na orthopedische chirurgie te voorkomen. Vanaf 2012 werd hun terugbetaling door de verplichte ziekteverzekering (VP) uitgebreid tot de preventie van beroertes bij patiënten met niet-valvulaire VKF. Hun belangrijkste voordeel is dat ze geen frequente bloedstollingstesten vereisen zoals VKA, wat de levenskwaliteit van patiënten verbetert. Anderzijds werken DOAC's 'snel': hun effect is op minder dan een dag omkeerbaar na het stoppen van de inname. **Strikte therapietrouw is daarom noodzakelijk.** “Wanneer de patiënt-e één dosis DOAC overslaat, wordt die reeds blootgesteld aan een verhoogd trombo-embolisch risico, wat niet het geval is voor VKA” (RIZIV, 2017, p. 23). Er zijn geen gekende problemen met voedselinteracties, maar men moet wel alert blijven voor medicatie-interacties (Van Brabandt, et al., 2016a; Scavée, 2019). Ten slotte hebben gerandomiseerde klinische studies aangetoond dat “DOAC's in het algemeen even doeltreffend als VKA zijn voor de preventie van ischemische CVA's. Wat de veiligheid betreft, is het risico op hersenbloedingen significant kleiner voor DOAC's, al is het verschil in absolute cijfers zeer klein [...]. Voor bloedingen in het maagdarmkanaal scoren DOACs in standaarddoses gemiddeld iets minder goed [...]” (Van Brabandt, et al., 2016a, p. 9).

Bij levensbedreigende bloedingen of wanneer een invasieve of spoedoperatie nodig is, moet de werking van het anticoagulans geneutraliseerd worden. Dan dient men een 'antidotum' toe, specifiek voor het gebruikte anticoagulans. In dit opzicht hebben DOAC's een nadeel: momenteel wordt in België slechts één antidotum terugbetaald door de VP, en dat werkt specifiek tegen dabigatran (één van de vier beschikbare DOAC's) (Scavée, 2019).

1 Plotselinge verergering van symptomen van hartfalen.

2 In de literatuur worden verschillende benamingen en acroniemen gebruikt om deze klasse geneesmiddelen aan te duiden: nieuwe orale anticoagulantia of NOAC (*Non-vitamin K antagonist Oral Anti-Coagulants*); DOAC (*Direct Oral Anti-Coagulants*).

DOAC's worden vaak de voorkeursbehandeling voor patiënten met niet-valvulaire VKF die in aanmerking komen voor orale anticoagulantia (RIZIV, 2017). Ze worden niet aanbevolen bij valvulaire VKF (dat wil zeggen bij één of andere vorm van hartkleplijden of na het plaatsen van een kunsthartklep). In deze situatie (en ook in geval van nierinsufficiëntie) blijven VKA de standaard orale anticoagulantia (Van Brabandt, et al., 2016a). Om het type anticoagulans te bepalen, **“wordt de keuze geval per geval gemaakt, rekening houdend met verschillende elementen zoals het beroerterisico** (het gebruik van anticoagulantia bij patiënten zonder trombo-embolische risicofactoren wordt momenteel niet aanbevolen) **en het bloedingsrisico** (dosisaanpassing). Deze twee elementen worden voorafgaand aan het voorschrijven geëvalueerd. Bij de keuze van de arts moet ook rekening worden gehouden met de aanwezigheid van aandoeningen van de hartkransslagaders, de leeftijd en het gewicht van de patiënt-e, de nierfunctie, de voorkeur voor een bepaalde molecule (eenmalige inname of tweemaal per dag) en het begrip van de behandeling door de patiënt-e dat bepalend is voor de therapietrouw” (Scavée, 2019, p. 279, eigen vertaling).

1.3. Evolutie van het gebruik van en de uitgaven voor orale anticoagulantia

Met de komst van de DOAC's, is het gebruik van orale anticoagulantia aanzienlijk toegenomen. Een meta-analyse van 21 observationele studies, met ongeveer 10 miljoen mensen met VKF, toont aan dat “het wereldwijde aandeel gebruikers van orale anticoagulantia onder patiënten met VKF die in aanmerking komen voor deze medicatie bijna verdubbeld is, van 42% in 2010 tot 78% in 2018, door een aanzienlijke toename van DOAC-gebruikers, terwijl het aandeel VKA-gebruikers slechts licht is gedaald. [...] In 2017 was de prevalentie³ van DOAC-gebruikers wereldwijd hoger dan die van VKA-gebruikers, terwijl op het vlak van incidentie de DOAC-gebruikers de VKA-gebruikers al in 2014 hadden ingehaald” (Grymonprez, Simoens, Steurbaut, De Backer & Lahousse, 2022b, p. 894, eigen vertaling).

Voor België beschikken we over gedetailleerde gegevens die deze algemene trend goed weergeven. Een studie die de gegevens van het Inter mutualistisch Agentschap (IMA) en de Minimale Klinische Gegevens (een ziekenhuisdata-bank met onder andere diagnostische gegevens bij ontslag) combineert, identificeert mensen van 45 jaar en ouder met VKF die minstens één keer orale anticoagulantia hebben gebruikt in de periode 2013-2019: “de prevalentie van het gebruik van orale anticoagulantia steeg van 337 naar 435 gebruikers per 10.000 mensen van 45 jaar en ouder tussen 2013 en 2019 (een stijging van 29,1%), door een toename van het gebruik van DOAC's (van 86 naar 351 gebruikers per 10.000 mensen; van 25,5% naar 80,6% van de gebruikers van orale anticoagulantia), terwijl de prevalentie van VKA-gebruik daalde (van 251 naar 84 gebruikers per 10.000 mensen). De prevalentie van DOAC-gebruik was vanaf juli 2015 hoger dan die van VKA” (Grymonprez et al., 2023a, p. 1.365, eigen vertaling). Bovendien is de prevalentie van het gebruik van orale anticoagulantia hoger bij mannen dan bij vrouwen, en bij 75-plussers dan bij mensen jonger dan 75.

Verschillende RIZIV-rapporten meten de evolutie van het aantal gebruikers van orale anticoagulantia afgeleverd door openbare apotheken (Farmanet-databank). In 2011 waren er ongeveer 200.000 behandelde patiënten, in 2023 zijn dat er bijna 404.000, oftewel 3,5% van de mensen die door de VP worden gedekt (RIZIV, 2017 en 2024). Dit percentage varieert afhankelijk van het recht op verhoogde tegemoetkoming (VT-statuu⁴) (in 2023 respectievelijk 4,2% en 3,3%), en van het geslacht (in 2023: mannen 4,3%; vrouwen 2,7%).

Wat de bruto uitgaven betreft⁵ ten laste van de VP, is de toename spectaculair. Ze stegen van 54 miljoen euro in 2013 tot 260 miljoen euro in 2023 (RIZIV, 2016, 2017 en 2024a). Deze stijging is te wijten aan verschillende factoren: meer patiënten met VKF worden behandeld dan vroeger (RIZIV, 2017, p. 24), onder andere door de “evolutie in de internationale richtlijnen die de indicaties van anticoagulantia geleidelijk hebben uitgebreid” (Van Brabandt et al., 2016a, p. 14), maar vooral door **de veel hogere eenheidsprijzen van de DOAC's ten opzichte van VKA**. Het RIZIV stelt vast

3 De prevalentie is het percentage gevallen van een bepaalde gebeurtenis (bijvoorbeeld een bepaalde behandeling volgen, aan een ziekte lijden) binnen een populatie op een bepaalde datum of in een bepaalde periode. De prevalentie houdt rekening met zowel oude als nieuwe gevallen. De incidentie houdt alleen rekening met nieuwe gevallen tijdens een bepaalde periode.

4 Dit sociaal statuut geeft recht op hogere terugbetalingen door de VP. Het wordt toegekend aan huishoudens met een laag inkomen (onder een bepaald inkomensplafond).

5 Het gaat om bruto uitgaven. Inderdaad, de DOAC's “worden vergoed via een overeenkomst tussen het farmaceutisch bedrijf en het [RIZIV]. De cijfers die hier worden getoond zijn de cijfers gebaseerd op de lijstprijs. De werkelijke kosten voor het RIZIV zijn vertrouwelijk en worden berekend op basis van de terugstortingen die door de overeenkomst worden geregeld” (RIZIV, 2021).

dat in 2023 de uitgaven per DDD⁶ variëren van 0,28 euro tot 0,34 euro voor VKA. Voor de DOAC's variëren de uitgaven per DDD van 2,26 euro tot 2,93 euro, dus 7 tot 10 keer meer dan voor VKA. Het aandeel van het volume in DDD van DOAC's in het totale volume van orale anticoagulantia, afgeleverd door openbare apotheken, is in tien jaar enorm gestegen: van minder dan 40% in 2013 tot meer dan 90% in 2023 (RIZIV, 2024a). Het is duidelijk dat de DOAC's verantwoordelijk zijn voor de groei van de uitgaven.

1.4. Persistentie en adherentie

Zoals eerder vermeld, **is het cruciaal dat patiënten hun behandeling correct volgen**. Dit betekent dat ze de behandeling niet vroegtijdig stopzetten (persistentie) en dat ze het behandelingsplan (innamefrequentie, dosering) zoals voorgeschreven door hun arts goed naleven (adherentie).

Tabel 1: Enkele studies rond persistentie en adherentie bij behandeling met orale anticoagulantia			
Land	Onderzochte populatie	Methode	Resultaten
Analyse op basis van door patiënten gerapporteerde informatie			
België (Smet, et al., 2018)	Honderdtal patiënten met VKF, behandeld met radiofrequente ablatie en daarna DOAC (85%) of VKA (13%).	Vragenlijst bij controlebezoek (3 maanden na ingreep), berekening van score voor adherentie .	Bijna 72,4% had een hoge score voor adherentie , 23,5% een gemiddelde score, 4,1% een lage score.
Nederland (Toorop, et al., 2020)	1.400 patiënten uit drie anticoagulatieklinieken, overgestapt van VKA naar DOAC (VKF was bij 76% de voornaamste indicatie voor de behandeling).	Vragenlijst per post	Persistentie: 94%. Adherentie: 86%.
Analyse op basis van werkelijke afleveringsgegevens over geneesmiddelen			
België (Grymonprez, et al., 2022a)	280.000 patiënten, ≥45 jaar met niet-valvulaire VKF, en minstens één keer gebruik van orale anticoagulantia tussen 2013-2019.	Persistentie: evaluatie volgens Kaplan-Meier-methode Adherentie: gemeten aan de hand van de proportie van het aantal gedekte dagen (<i>proportion of days covered</i> – PDC), namelijk het aantal dagen dat gedekt is door de afleveringen tijdens een bepaalde periode gedeeld door het totale aantal dagen van die periode.	DOAC: 69,6% was persistent na 1 jaar, 59,4% na 2 jaar, 44,3% na 5 jaar. VKA: 37,2% was persistent na 1 jaar, 29,4% na 2 jaar, 18,9% na 5 jaar. DOAC: gemiddelde PDC bedraagt 97% (over een jaar). Ongeveer 81% heeft een PDC van meer dan 95%, 9% een PDC tussen 90% en 95% en 10% een PDC van minder dan 90% (deze PDC-waarde wordt als slecht beschouwd vanwege een verhoogd risico op trombo-embolie en mortaliteit).
Frankrijk (Fuchs, Spinewine, Zerah, & Henrard, 2025)	1.358 patiënten met niet-valvulaire VKF, gestart met DOAC-behandeling.	Analyse van 'real world'-databank (combinatie van diagnoses en voorschriften van panel van huisartsen en specialisten).	Persistentie: 30% stopzetting van de behandeling na een jaar wanneer gekeken wordt naar een onderbreking in de aflevering van geneesmiddelen van gedurende minstens 30 dagen (23% bij een onderbreking van minstens 60 dagen). Adherentie: Het percentage patiënten met een PDC van minder dan 80% (90%) bedraagt 24% (33%) over een jaar. Patiënten met een PDC van minder dan 80% worden beschouwd als niet-adherente.

6 “DDD is de afkorting van de Engelse uitdrukking *defined daily dose*, of letterlijk: gedefinieerde dagelijkse dosis. Deze wordt gedefinieerd als de veronderstelde gemiddelde onderhoudsdosis per dag voor een geneesmiddel dat wordt gebruikt voor zijn belangrijkste indicatie bij volwassenen. [...] De DDD wordt toegekend door een bureau van deskundigen van de Wereldgezondheidsorganisatie [WHO] voor elke werkzame stof die behoort tot de internationale ATC-classificatie [*Anatomical Therapeutic Chemical*] van werkzame stoffen” (Seys, Houben, Marchal, Spago, & Vansnick, 2001, p. 457, eigen vertaling).

In de literatuur worden deze twee aspecten op verschillende manieren onderzocht: via vragenlijsten aan patiënten of door analyse van reële gegevens (zoals facturatie- of voorschriftgegevens).

In tabel 1 worden de resultaten van enkele studies samengevat, uitgevoerd in België, Nederland en Frankrijk. Ondanks de verschillen in methode, blijkt dat de persistentie bij een behandeling met DOAC's relatief hoog is en veel beter dan bij een behandeling met VKA. Toch is het percentage patiënten dat hun behandeling stopzet, zelfs bij DOAC's niet te verwaarlozen (bijna 30% stopzetting na één jaar in België en Frankrijk). Wat betreft de adherentie bij DOAC's, tonen de resultaten ook aan dat een niet te verwaarlozen deel van de patiënten onvoldoende adherentie vertoont (van 10% tot 24%, respectievelijk in België en Frankrijk).

1.5. Veiligheid

Ongeacht het type toegediende orale anticoagulans, **zijn de bloedingsrisico's reëel en zeker niet te verwaarlozen**. "In gerandomiseerde klinische studies is de incidentie van ernstige bloedingen⁷ relatief laag en varieert tussen 2-3% per jaar bij patiënten die anticoagulantia krijgen voor VKF of een trombo-embolische aandoening. [...] Buiten het gecontroleerde kader van klinische studies is het moeilijker om de opvolging van anticoagulatie in de ambulante geneeskunde te garanderen. Observationale studies tonen aan dat de jaarlijkse bloedingsincidentie bij [in kader van klinische studies] niet-geselecteerde patiënten, bij wie de orale anticoagulatie wordt opgevolgd door hun huisarts, rond de 6% ligt" (Cosma Rochat, Waeber, Lamy & Aujesky, 2007, p. 2461, eigen vertaling).

Het bloedingsrisico kan nog hoger zijn voor bepaalde patiëntengroepen. Veel factoren spelen een rol. Bijvoorbeeld, het overstappen van een behandeling met VKA naar DOAC bij **fragiele oudere patiënten** (≥ 75 jaar) **die lijden aan VKF** kan tot meer bloedingen leiden dan een continue behandeling met VKA (15,3% versus 9,4%), zonder dat het aantal trombo-embolische gebeurtenissen daalt (Joosten et al., 2024).

Een andere risicogroep betreft **patiënten met polyfarmacie** (5 of meer geneesmiddelen). Een Belgische studie bij 255.000 patiënten met VKF toont aan dat polyfarmacie bij 66% van hen voorkomt. Polyfarmacie verhoogt het risico op sterfte, trombo-embolische gebeurtenissen en bloedingen. Voor patiënten met polyfarmacie tonen DOAC's een beter baten-risicoprofiel dan VKA (Grymonprez, Petrovic, De Backer, Steurbaut & Lahousse, 2023b).

2. Methode

2.1. Selectie van geneesmiddelen

In deze studie hebben we alle orale anticoagulantia geselecteerd die in België beschikbaar zijn (zie Tabel 2), geïdentificeerd via hun ATC-code⁸ op niveau 5 (die de werkzame stof aanduidt). Voor de CM-leden (zowel Vlaamse, Franstalige als Duitstalige) zijn alle facturatiegegevens voor deze farmaceutische specialiteiten tussen 2008 en 2023 samengebracht. Deze specialiteiten werden terugbetaald door de VP en afgeleverd zowel in openbare als in ziekenhuisapotheken.

Tabel 2: Geselecteerde orale anticoagulantia		
Groep orale anticoagulantia	ATC5	Werkzame stof
Vitamine K-antagonisten (VKA)	B01AA03	warfarine
	B01AA04	fenprocoumon
	B01AA07	acenocoumarol
Directe orale anticoagulantia (DOAC)	B01AE07	dabigatran etexilaat
	B01AF01	rivaroxaban
	B01AF02	apixaban
	B01AF03	edoxaban

7 Definitie: fatale, intracranieële of retroperitoneale bloeding of bloeding die transfusies of ziekenhuisopname vereist.

8 Voor meer informatie over de ATC-classificatie, zie: Stokx, Van haecht, & Ntahonganyira (2025), p. 63.

2.2. Beschrijvende analyses

2.2.1. Prevalentie

Dankzij de facturatiegegevens kunnen we elk jaar de CM-leden identificeren die minstens één terugbetaalde geneesmiddelenverpakking⁹ uit tabel 2 hebben ontvangen. Zo kunnen we de prevalentie berekenen, dat wil zeggen het aandeel gebruikers van orale anticoagulantia ten opzichte van alle CM-leden. Met andere woorden: we meten hoeveel mensen, onder alle leden, deze geneesmiddelen in een bepaald jaar hebben gebruikt.

Deze prevalentie wordt vervolgens geanalyseerd volgens verschillende criteria: leeftijd, geslacht, VT-statuuat en regio. Om de prevalentie volgens één criterium vergelijkbaar te maken, passen we een directe standaardisatie toe ten opzichte van de andere criteria. Bijvoorbeeld: wanneer we regio's vergelijken, neutraliseren we het effect van de drie andere criteria (leeftijd, geslacht en VT-statuuat) binnen de regio's. Als er regionale verschillen zijn in het gebruik van orale anticoagulantia, kunnen die dus niet worden toegeschreven aan een ongelijke verdeling volgens leeftijd, geslacht en VT-statuuat binnen de regio's.

2.2.2. De starters en de switchers

Onder de mensen die orale anticoagulantia gebruiken, identificeren we de *starters*, dat wil zeggen de personen die:

- een behandeling met orale anticoagulantia zijn gestart;
- en voor wie er in de drie jaar voorafgaand aan het eerste terugbetaalde voorschrift geen terugbetaling van dergelijke geneesmiddelen werd geregistreerd.

Met andere woorden: een *starter* is iemand die echt begint met een behandeling met orale anticoagulantia, zonder recent terugbetaald gebruik van deze geneesmiddelen.

We hebben onder de CM-leden het aantal *starters* berekend tussen 2011 en 2023. We starten vanaf 2011 om te kunnen nagaan of voor elke *starter* het criterium van drie jaar zonder terugbetaling is vervuld.

Voor elke *starter* keken we naar:

- het startjaar van de behandeling;
- het type anticoagulans bij de start (DOAC of VKA);
- en de evolutie van de behandeling in de tijd, om te bepalen of deze ongewijzigd bleef of niet.

Deze derde analyse laat ons toe de *switchers* te identificeren, dat wil zeggen de personen die tijdens de bestudeerde periode van type anticoagulans zijn veranderd (van VKA naar DOAC, of omgekeerd), tussen het jaar van de start van de behandeling en 2023, of tot hun eventueel overlijden in die periode.

2.2.3. Diagnostische informatie

De **directe orale anticoagulantia** (DOAC's) zijn geneesmiddelen die onderworpen zijn aan een bijzondere terugbetalingsprocedure, het zogenaamde '**hoofdstuk IV**'¹⁰. Dit betekent dat, om in aanmerking te komen voor terugbetaling, een **voorafgaande toestemming** moet worden verleend door een **adviserend arts** van de mutualiteit. Deze procedure heeft tot doel het gebruik van bepaalde dure of specifieke geneesmiddelen te reguleren, door ervoor te zorgen dat ze enkel worden terugbetaald in duidelijk omschreven medische situaties.

Elk geneesmiddel dat onder 'hoofdstuk IV' valt, is gekoppeld aan een '**paragraaf**' die precies beschrijft onder welke **medische voorwaarden** de terugbetaling is toegestaan. Deze paragrafen maken het dus mogelijk om de **klinische motivatie** voor het voorschrijven te kennen. Bijvoorbeeld, **paragraaf 6270000** betreft specialiteiten op basis van **dabigatran** die worden voorgeschreven met het oog op de **preventie van een cerebrovasculair accident** (CVA) en **systemische embolie** (SE) bij volwassenen met **niet-valvulaire VKF**.

Dankzij deze informatie kunnen we een verdeling maken van de **diagnoses die gekoppeld zijn aan de aanvragen voor toestemming voor DOAC's**. Zo kunnen we onder andere patiënten met niet-valvulaire VKF nauwkeurig identificeren, een doelgroep die centraal staat in deze studie.

Opmerking: een dergelijke analyse is niet mogelijk voor **vitamine K-antagonisten** (VKA), omdat deze geneesmiddelen **niet onder 'hoofdstuk IV' vallen**: hun terugbetaling vereist geen voorafgaande toestemming, waardoor het

⁹ Het gaat om een verpakking van geneesmiddelen, die één of meerdere eenheden (bijvoorbeeld tabletten) kan bevatten.

¹⁰ Meer concreet gaat het om hoofdstuk IV van de 1ste bijlage bij het Koninklijk Besluit van 1 februari 2018 tot vaststelling van de procedures, termijnen en voorwaarden inzake de tegemoetkoming van de verplichte verzekering voor geneeskundige verzorging en uitkeringen in de kosten van farmaceutische specialiteiten (B.S., 15/03/2018).

niet mogelijk is om hun gebruik direct aan een specifieke diagnose te koppelen.

2.2.4. Informatie over bloedings- en/of trombotische incidenten

Zoals de literatuur aangeeft, is het bloedingsrisico reëel bij het gebruik van orale anticoagulantia. Bovendien, ook al wordt het trombotische risico door deze behandelingen verminderd, het wordt niet volledig uitgesloten. In de literatuur zijn er weinig observationele studies over het optreden van deze twee soorten incidenten bij patiënten behandeld met orale anticoagulantia. Daarom proberen we een verkennende benadering met behulp van de beschikbare gegevens bij de mutualiteiten.

Hoe kunnen bloedings- en trombotische incidenten worden opgespoord? Dankzij de informatie die wordt uitgewisseld tussen mutualiteiten en ziekenhuizen bij een hospitalisatie, beschikken we over diagnostische gegevens, geregistreerd als vrije tekst. Op basis van specifieke trefwoorden **kunnen we patiënten identificeren die zijn opgenomen in het ziekenhuis vanwege bloedings- of trombotische incidenten.**

We beperken de analyse tot één specifieke indicatie: **niet-valvulaire VKF**. De onderzoekspopulatie bestaat uit de *starters* (en niet de *switchers*) van de jaren 2012 en 2013 die voldoen aan de voorwaarden in tabel 3. Daarnaast sluiten we personen uit met een onregelmatige behandeling (met een onderbreking van minstens één jaar tussen twee afleveringen, zie Figuur 2). Zo komen we tot een populatie van 27.176 personen.

Voor al deze personen bekijken we in hoeverre ze zijn opgenomen in het ziekenhuis vanwege een bloeding of trombose gedurende een opvolgperiode van negen jaar¹¹. Als er meerdere ziekenhuisopnames in aanmerking komen, selecteren we de eerste. Bovendien houden we geen rekening met patiënten voor wie de geselecteerde ziekenhuisopname plaatsvond na de behandelingsperiode met orale anticoagulantia (meer dan een jaar na het jaar van stopzetting van de behandeling). Uiteindelijk omvat de onderzochte populatie 26.153 personen (14.033 behandeld met VKA; 12.120 met DOAC's).

Het risico op het optreden van een bloedings- of trombotisch incident wordt vervolgens gemeten door het aandeel patiënten bij wie het incident zich heeft voorgedaan te berekenen ten opzichte van het totale aantal beschouwde patiënten.

Ter vergelijking doen we hetzelfde voor een **controle-groep**. Dit zijn personen met vergelijkbare kenmerken als de hierboven beschreven patiënten (per cohort: dezelfde leeftijdsklasse, hetzelfde geslacht, hetzelfde VT-statuut, dezelfde regio, al dan niet overleden tijdens de opvolgperiode), maar **die geen behandeling met orale anticoagulantia zijn gestart en deze nooit hebben gebruikt tijdens de opvolgperiode**. Om de controlegroep samen te stellen, hebben we willekeurig vijf vergelijkbare personen geselecteerd voor elke patiënt-e die behandeld werd met orale anticoagulantia (matching 1:5). Zo kunnen we het risico op hospitalisatie vanwege een bloeding of trombose bij degenen die behandeld worden met orale anticoagulantia vergelijken met dat in de controlegroep.

2.3. Analyse van de persistentie

De analyse van de persistentie bestaat erin na te gaan in welke mate personen die behandeld worden met orale anticoagulantia hun medicatie vroegtijdig stopzetten. De onderzochte populatie bestaat uit patiënten met **niet-valvulaire VKF**. De analysemethode is die van Kaplan-Meier. Hieronder beschrijven we deze methodologische punten verder.

2.3.1. Onderzochte populatie

De inclusie- en exclusiecriteria voor de patiënten die deel uitmaken van de onderzochte populatie staan in tabel 3. Het doel is om deze populatie te beperken tot mensen met niet-valvulaire VKF die een behandeling van voldoende duur krijgen (we willen te korte behandelingen vermijden). Omdat de meest recente beschikbare gegevens voor deze persistentieanalyse betrekking hadden op 2023, selecteren we de *starters* van 2012, 2013 en 2014. Zo kunnen we voor elke cohort van *starters* een observatieperiode van negen jaar hanteren na het begin van de behandeling.

11 Op het moment dat deze studie werd uitgevoerd, waren de gegevens voor 2023 nog niet volledig. Daarom zijn de *starters* van het jaar 2014 niet in deze analyse opgenomen.

Tabel 3: Inclusie- en exclusiecriteria voor de persistentiestudie

Starters in 2012, 2013 en 2014	Voorwaarden
Directe orale anticoagulantia (DOAC's)	Personen die toestemming kregen van een adviserend arts voor de volgende paragrafen: 6270000, 6270100, 6270200, 6330000, 6330100, 6330200, 6660000, 6660100, 6660200, 8370000, 10220000
	De geselecteerde farmaceutische specialiteiten zijn: apixaban (2,5 en 5 mg), edoxaban (15, 30 en 60 mg), dabigatran etexilaat (110 en 150 mg), rivaroxaban (15 en 20 mg)
Vitamine K-antagonisten (VKA)	Uitsluiting van patiënten die de volgende prestaties kregen: 159132-159143, 159154-159165, 181775-181786 (klepoperatie); 159110-159121 (mechanische klep: <i>monoleaflet</i>); 612415-612426, 684736-684740 (hartklep)
Uitsluitingen	<i>Switchers</i> (patiënten die van anticoagulans veranderden: VKA naar DOAC of DOAC naar VKA); personen met afleveringen uit openbare en/of ziekenhuisapotheek, maar met een maximale behandelingsduur van 35 dagen

Onder de geselecteerde *starters* sluiten we de *switchers* uit, dus de personen die van type anticoagulans zijn veranderd na de start van de behandeling. We willen immers een duidelijke analyse van de persistentie per type anticoagulans (DOAC of VKA). Bij afwisseling tussen VKA en DOAC tijdens de behandeling kan men de analyseresultaten niet meer eenduidig aan een bepaald type orale anticoagulans toewijzen.

Om zeker te zijn dat we mensen met niet-valvulaire VKF selecteren, gaan we als volgt te werk:

- Voor *starters* onder DOAC beperken we ons tot personen met een terugbetalingstoestemming van hun adviserend arts in het kader van bepaalde 'paragrafen' van hoofdstuk IV, die duidelijk aangeven dat de aandoening waarvoor de medicatie wordt voorgeschreven niet-valvulaire VKF is.
- Voor *starters* onder VKA beschikken we niet over dit soort informatie. Omdat we onze analyse willen beperken tot de behandeling van niet-valvulaire VKF, sluiten we patiënten uit die prestaties hebben gekregen die wijzen op hartkleplijden.

Ten slotte, omdat de observatieperiode maximaal negen jaar bedraagt (na de start van de behandeling), moeten alle geselecteerde personen gedurende deze hele periode in de CM-databanken aanwezig zijn (of tot hun overlijden, indien dit binnen de negen jaar na de start van de behandeling valt).

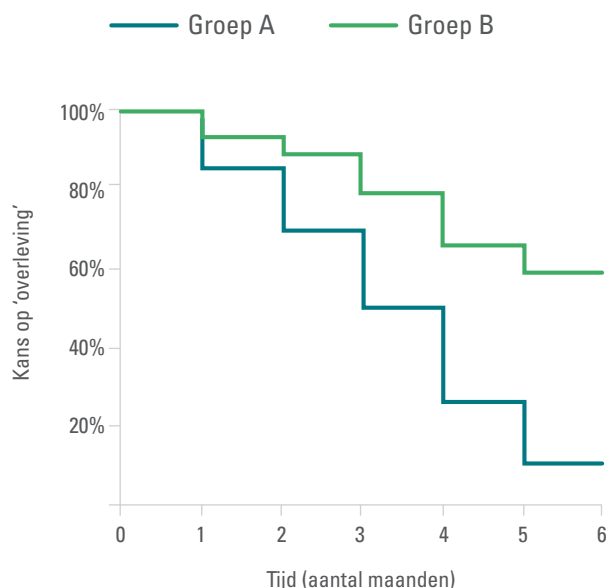
Uiteindelijk verkrijgen we een onderzoekspopulatie van 45.573 CM-leden die aan alle inclusie- en exclusiecriteria voldoen. Onder hen:

- 24.260 *starters* behandeld met DOAC (gemiddelde leeftijd: 76-77 jaar, 49% vrouwen, 32% VT);
- 21.313 *starters* behandeld met VKA (gemiddelde leeftijd: 68-70 jaar, 51% vrouwen, 30% VT).

2.3.2. Kaplan-Meier-curves

Voor de analyse van de persistentie gebruiken we de Kaplan-Meier-methode, waarmee zogenaamde overlevingscurves kunnen worden getekend. Dit type curve geeft de volgende informatie: uitgaande van een groep personen op tijdstip 'nul', hoeveel blijven er over op tijdstip 'één', op tijdstip 'twee', enz., rekening houdend met het eventueel optreden van een gebeurtenis van belang? Het algemene verloop van deze curves wordt geïllustreerd in figuur 1. Het zijn trappencurves waarbij de tijd op de horizontale as staat en de evolutie van het aandeel personen op de verticale as (startend bij 100% op tijdstip 'nul'). In de loop van de tijd kan men dan zien welk percentage personen 'overleeft' aan de gebeurtenis van belang (met andere woorden: bij wie de gebeurtenis nog niet is opgetreden). In het fictieve voorbeeld van figuur 1 blijft na zes maanden 10% van groep A over (blauwe lijn), 60% van groep B (groene lijn). Men kan dus zeggen dat de gebeurtenis van belang (welke dat ook is) vaker is opgetreden in groep A dan in groep B.

Figuur 1: Fictief voorbeeld van Kaplan-Meier-curves



In het kader van onze studie gaat het erom **na te gaan in welke mate patiënten die een behandeling met orale anti-coagulantia zijn gestart, hun behandeling volhouden in de loop van de tijd, dat wil zeggen deze niet voortijdig stopzetten**. Voor onze analyse is de 'gebeurtenis van belang' dus het voortijdig stopzetten van de behandeling, zonder dat deze stopzetting te wijten is aan het overlijden van de patiënt-e. Tijdstip 'nul' komt overeen met de startdatum van de behandeling.

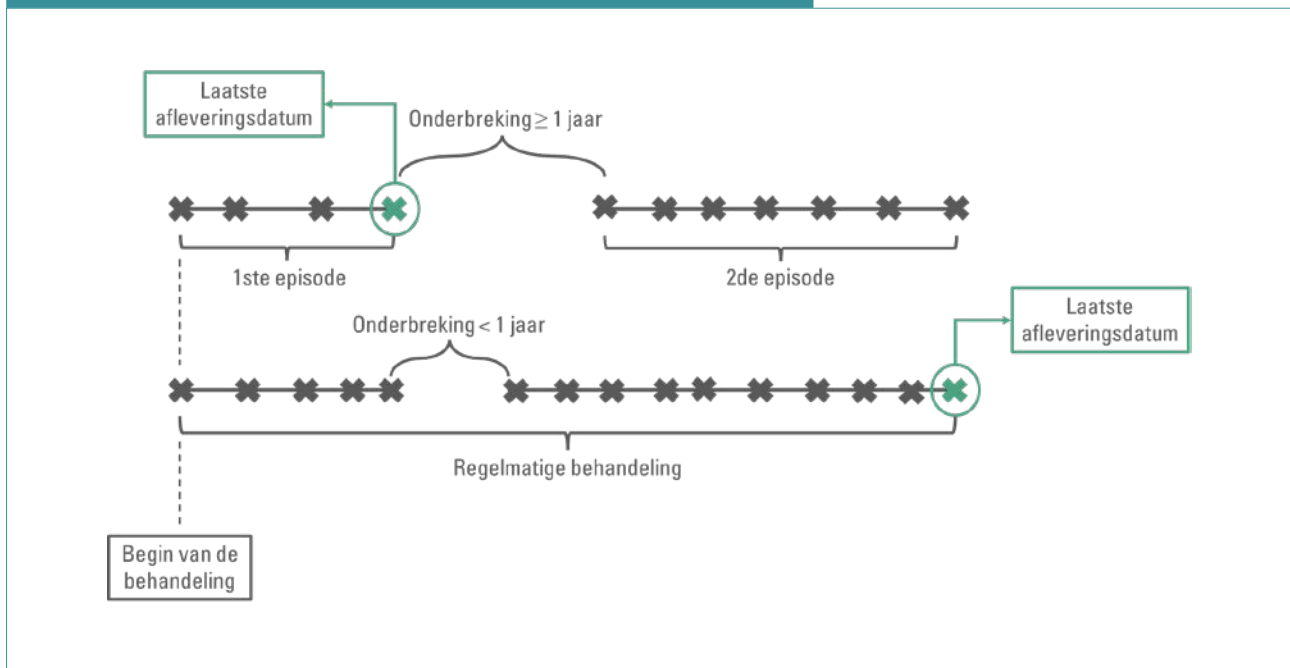
De patiënten die deel uitmaken van de onderzochte populatie zijn hierboven beschreven en worden gedurende negen jaar gevolgd vanaf de startdatum van hun behandeling. Dit betekent dat voor de *starters* van 2012, 2013 en 2014 de einddatum van de studie respectievelijk 31/12/2021, 31/12/2022 en 31/12/2023 is. Sommige *starters* zijn tijdens deze opvolgperiode overleden. Uiteraard betekent overlijden het einde van de behandeling, maar we beschouwen dit niet als een voortijdige stopzetting, want bij een voortijdige stopzetting is de persoon nog in leven. Daarom wordt overlijden beschouwd als een 'censuur'-situatie (*censored*). Dit betekent dat de gebeurtenis van belang (voortijdige stopzetting van de behandeling) zich niet heeft voorgedaan tijdens de opvolgperiode. Evenzo worden patiënten die hun behandeling zonder onderbreking voortzetten tot

na de einddatum van de studie (ongeacht wat er daarna gebeurt) ook als 'gecensureerd' beschouwd.

Om de Kaplan-Meier-methode toe te passen, moeten we de **stopzettingsdatum van de behandeling** voor elke patiënt-e bepalen. Dit gebeurt in twee stappen.

Eerst bepalen we de **laatste afleveringsdatum** van een verpakking orale anticoagulantia. Een behandeling kan continu (regelmatig) of discontinu zijn. We beschouwen een behandeling als regelmatig wanneer het interval tussen twee afleverdata minder dan een jaar bedraagt. In dat geval nemen we de laatste bekende afleverdatum van deze behandeling (zie Figuur 2). Bij een discontinue behandeling kunnen er meerdere episodes zijn: regelmatige afleveringen, gevolgd door een onderbreking van minstens een jaar, waarna de afleveringen hervatten. In het eerste geval in figuur 2 bestaat de behandeling uit twee episodes, gescheiden door een onderbreking van meer dan een jaar. In dergelijke situaties selecteren we de laatste afleverdatum van de **eerste episode** (latere episodes worden niet meegeteld).

Figuur 2: Selectie van de laatste afleveringsdatum



In een tweede stap berekenen we de **stopzettingsdatum van de behandeling** als volgt:

- Voor DOAC:

Op de laatste afleverdatum berekenen we het aantal *tabletten* dat bij de afgeleverde verpakking hoort (elke verpakking bevat een bepaald aantal tabletten). Dit aantal tabletten wordt omgerekend naar het aantal dagen op basis van de volgende aannames:

- a) bij afleveringen van rivaroxaban of edoxaban gaan we uit van één tablet per dag;
- b) bij apixaban of dabigatran etexilaat gaan we uit van twee tabletten per dag (Van Brabandt et al., 2016b, p. 36).

Na deze omzetting wordt het aantal dagen opgeteld bij de laatste afleverdatum, wat ons de stopzettingsdatum van de behandeling geeft.

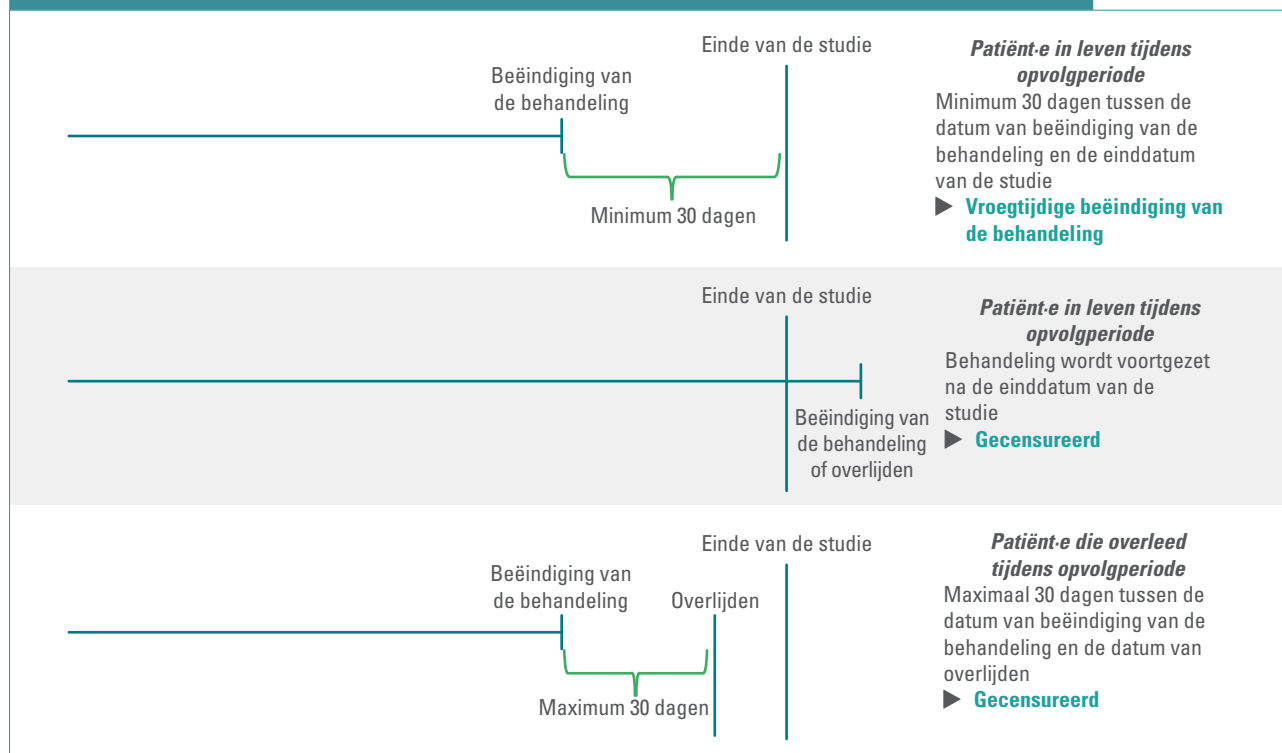
- Voor VKA:

We berekenen het aantal DDD dat bij de laatste afgeleverde verpakking hoort. Dit aantal wordt omgerekend naar het aantal dagen (per definitie: één dag = één DDD), dat we optellen bij de laatste afleverdatum.

Ten slotte moeten we verduidelijken hoe we een **vroegtijdige stopzetting van de behandeling** detecteren. We gaan er altijd van uit dat een behandeling met orale anticoagulantia een zeer langdurige, zelfs levenslange behandeling is. We beschouwen een beëindiging als vroegtijdig als er minstens 30 dagen zitten tussen de stopzettingsdatum en de einddatum van de studie (zie Figuur 3). Als de patiënt overlijdt vóór de einddatum van de studie en er maximaal 30 dagen zitten tussen de stopzettingsdatum en de overlijdensdatum, dan wordt deze situatie als gecensureerd beschouwd: ze kan niet worden gelijkgesteld aan een vroegtijdige beëindiging.

Zoals geïllustreerd in het fictieve voorbeeld van figuur 1, is het voordeel van dit type analyse dat men Kaplan-Meier-curves kan vergelijken voor verschillende groepen patiënten. In ons geval, als de curve voor een bepaalde groep A (bijvoorbeeld patiënten onder DOAC) hoger ligt dan die voor groep B (bijvoorbeeld patiënten onder VKA), dan wijst dit erop dat de persistentie beter is (of dat vroegtijdige beëindiging minder frequent voorkomt) bij groep A dan bij groep B.

Figuur 3: Vroegtijdige beëindiging van de behandeling en censuratiesituaties



Zo kan men, afhankelijk van het type toegediend oraal anticoagulans (DOAC of VKA), zien welke groep patiënten sneller hun behandeling voortijdig stopzet. En voor eenzelfde type anticoagulans kan men verschillende patiëntengroepen vergelijken volgens de volgende analysecriteria: leeftijd, geslacht, VT-status, woonregio. Dit type analyse maakt het mogelijk om groepen patiënten te identificeren die meer risico lopen op voortijdige beëindiging van hun behandeling.

Om te controleren of de Kaplan-Meier-curves daadwerkelijk significant verschillen tussen verschillende patiëntengroepen, worden ook de 95%-betrouwbaarheidsintervallen rond elke curve getekend. Daarnaast berekenen we de waarde van de *Log-Rank-test*.

- Als de p-waarde van deze test kleiner is dan 5%, kan men zeggen dat de curves voor de verschillende patiëntengroepen significant verschillend zijn.
- Als de p-waarde groter is dan 5%, betekent dit dat de waargenomen curves niet verschillen, met andere woorden dat de gebeurtenis van belang zich even vaak voordoet in de verschillende patiëntengroepen (Koletsis & Pandis, 2017).

2.4. Analyse van de adherentie

De literatuur geeft duidelijk aan dat patiënten die met een DOAC worden behandeld, deze geneesmiddelen absoluut volgens de voorgeschreven regelmaat moeten innemen. Elke vergeten dosis verhoogt immers het risico op trombose.

De onderzochte populatie is die beschreven in punt 2.3.1, namelijk de 24.260 starters van 2012, 2013 en 2014, behandeld met DOAC en lijdend aan niet-valvulaire VKF. Dankzij de facturatiegegevens kunnen we nagaan in welke mate deze patiënten adherent zijn aan hun behandeling met een DOAC. De adherentie wordt gemeten aan de hand van de proportie gedekte dagen (*proportion of days covered, PDC*), dat wil zeggen het aantal dagen waarop de patiënten daadwerkelijk over de benodigde medicatie beschikken gedurende een bepaalde periode, gedeeld door het totale aantal dagen in die periode.

In onze studie gaan we als volgt te werk:

- De PDC wordt berekend per jaar, vanaf de startdatum van de behandeling tot en met het jaar waarin de laatste aflevering plaatsvond.

- Om het aantal gedekte dagen te bepalen, wordt rekening gehouden met het aantal beschikbare tabletten in de betreffende jaarperiode. Net als bij de persistentieanalyse, gaan we uit van de volgende aannames:
 - a) rivaroxaban, edoxaban: één tablet per dag;
 - b) apixaban, dabigatran etexilaat: twee tabletten per dag (Van Brabandt et al., 2016b, p. 36).
- Als voor een bepaald jaar X het aantal gedekte dagen (na omzetting van het aantal beschikbare tabletten naar dagen) groter is dan 365, wordt het overschot doorgeschoven naar jaar X+1 (dat wil zeggen dat tabletten die in jaar X zijn afgeleverd, in overschot zijn en dus beschikbaar voor het volgende jaar).

2.5. Beperkingen

Een eerste beperking is dat de analyses zijn uitgevoerd op basis van gegevens over geneesmiddelen die door de verplichte ziekteverzekering (VP) zijn terugbetaald. De mutualiteiten beschikken niet over informatie over geneesmiddelen die buiten indicatie worden afgeleverd (niet-terugbetaalbaar). Daardoor kan het gebruik van orale anticoagulantia onderschat zijn. Toch is het risico op onderschatting zeer klein: het RIZIV (2024a) schat het aandeel van afleveringen via openbare apotheken buiten de VP op 0,1% in 2023.

Een andere, belangrijkere beperking betreft de geneesmiddelen die worden terugbetaald en afgeleverd in openbare apotheken: we weten niet hoe ze daadwerkelijk door de patiënten worden gebruikt. We weten immers niet of ze daadwerkelijk door de patiënt-e zijn ingenomen, noch of een patiënt-e per dag meer (of minder) neemt dan een gedefinieerde dagelijkse dosis (DDD) of het theoretisch vereiste aantal tabletten volgens de terugbetalingsvoorwaarden. Ten slotte, als de dosering tijdens de behandeling om medische redenen wordt aangepast, weten we dat niet (bijvoorbeeld, de dosering wordt verlaagd bij nierinsufficiëntie, maar deze verlaging is dan geen inbreuk op de therapietrouw).

Voor de detectie van bloedings- en trombo-embolische incidenten zijn er verschillende beperkingen: we kennen de ernst noch de onderliggende oorzaak. Voor patiënten behandeld met orale anticoagulantia, betekent dit dat we geen causaal verband kunnen leggen tussen deze incidenten en de behandeling met orale anticoagulantia. We zijn ook afhankelijk van de kwaliteit van de diagnostische informatie die door de ziekenhuizen wordt verstrekt.

Bovendien hebben we geen informatie over bloedingen en tromboses waarvoor geen hospitalisatie heeft plaatsgevonden.

Afgezien van de diagnostische informatie gekoppeld aan afleveringen van geneesmiddelen die onder de 'hoofdstuk IV'-procedure vallen of afkomstig zijn van ziekenhuizen (voor de detectie van bloedings- en trombo-embolische incidenten), beschikken we niet over andere parameters of klinische informatie voor de onderzochte patiënten. Daardoor kunnen we geen reden geven voor het stopzetten van de behandeling. Er kunnen goede klinische redenen zijn voor deze stopzetting, maar die kennen we niet. Een voortijdige beëindiging is niet noodzakelijk een bewuste keuze van de patiënt-e.

3. Resultaten

3.1. Beschrijvende analyses

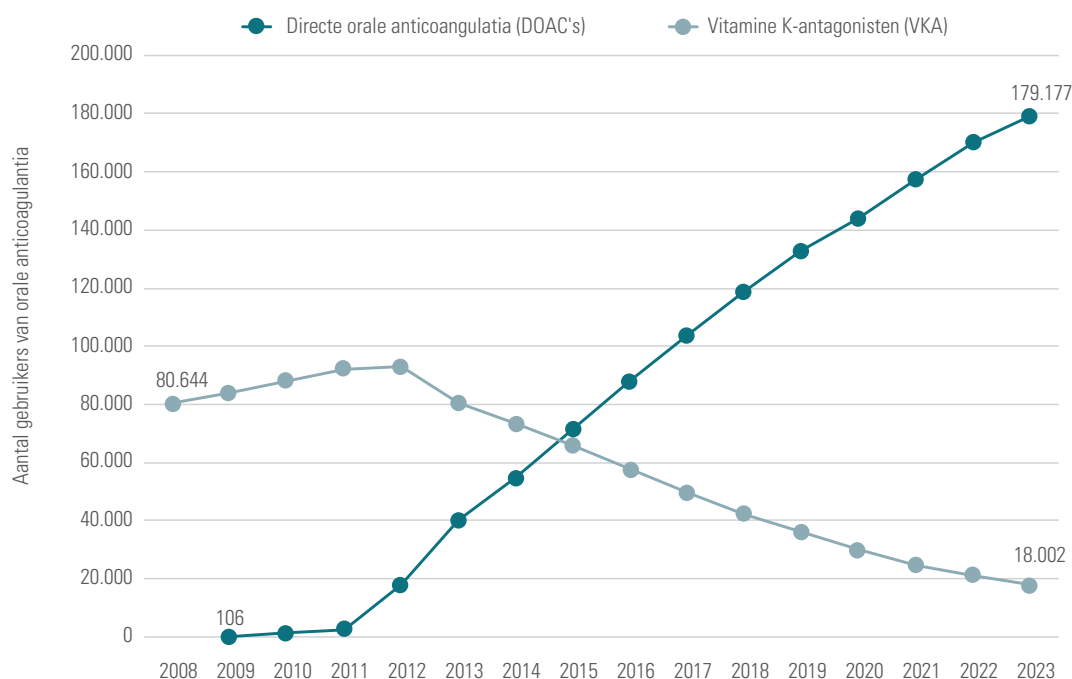
3.1.1. Evolutie van het aantal gebruikers van orale anticoagulantia

In 2008 tellen we ongeveer 81.000 CM-leden onder behandeling met VKA. Dit aantal stijgt tot 2012 en daalt daarna geleidelijk. In 2023 zijn er nog 18.000 CM-patiënten onder VKA (zie Figuur 4).

Sinds 2009 zijn DOAC's beschikbaar in België, maar tot 2011 bleef het aanbod beperkt, met enkel enkel dabigatran (75 mg en 110 mg) en rivaroxaban (10 mg, verpakking beperkt tot 10 tabletten). In 2012-2013 is het aanbod DOAC's aanzienlijk uitgebreid met de komst van apixaban, rivaroxaban (15 mg en 20 mg) en dabigatran (150 mg). Sindsdien groeit het aantal mensen dat een DOAC gebruikt voortdurend. In 2023 zijn er bijna 179.000 CM-leden onder DOAC's.

In totaal is tussen 2008 en 2023 het aantal gebruikers van orale anticoagulantia (DOAC of VKA) 2,4 keer toegenomen. Dit komt neer op een gemiddelde jaarlijkse groei van het aantal behandelde personen met orale anticoagulantia van ongeveer 6% per jaar. De dominantie van de DOAC's is groot: in 2023 neemt bijna 91% van de behandelde personen een DOAC.

Figuur 4: Evolutie van het aantal CM-leden dat orale anticoagulantia gebruikt in de periode 2008-2023 volgens het type anticoagulans (Bron: CM)



3.1.2. Prevalentie van gebruikers van orale anticoagulantia

In het algemeen is de prevalentie van gebruikers van orale anticoagulantia onder de CM-leden sterk gestegen: van 1,8% in 2008 tot 4,3% in 2023, wat de toename van het aantal gebruikers weerspiegelt. Het is interessant om deze prevalentie te berekenen volgens verschillende analysecriteria, zoals leeftijd, regio, geslacht en VT-statuuat (zie Figuur 5).

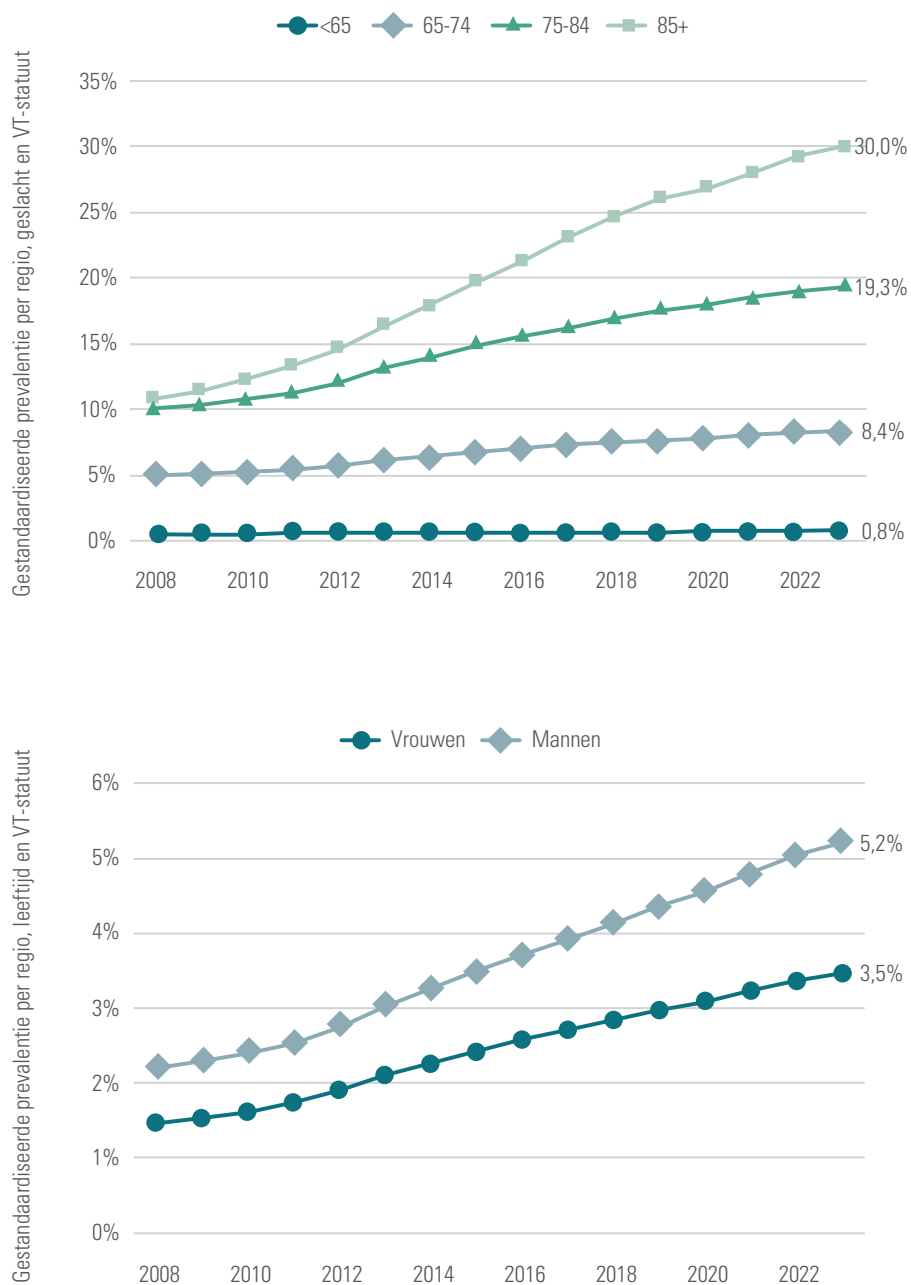
- **Leeftijd is een doorslaggevende factor.** Terwijl de prevalentie marginaal (en stabiel) is bij mensen jonger dan 65 jaar (<1% van 2008 tot 2023), is ze zeer hoog (en snel stijgend) bij 85-plussers (11% in 2008 en 30% in 2023). In 2023 bedraagt de prevalentie voor 65-74-jarigen en 75-84-jarigen respectievelijk 8% en 19%.
- **Er zijn geen grote verschillen tussen de drie regio's van het land.** Toch is de prevalentie in Vlaanderen (4,4%) hoger dan in Wallonië (4,0%) en Brussel (3,6%). Voor deze laatste twee regio's was de prevalentie tot 2016 vrijwel identiek, maar sindsdien is die van Wallonië hoger dan die van Brussel.

- **De prevalentie bij mannen is hoger dan bij vrouwen:** in 2023 respectievelijk 5,2% en 3,5%. Bovendien lijkt dit verschil toe te nemen in de loop van de tijd.
- **Het recht op verhoogde tegemoetkoming heeft ook invloed op de prevalentie.** Deze is hoger bij diegenen met VT-recht (5,1% in 2023) dan bij diegenen zonder dit recht (4,1% in 2023).
- Alle in 2023 berekende prevalenties zijn significant verschillend van elkaar ($p < 0,05$)

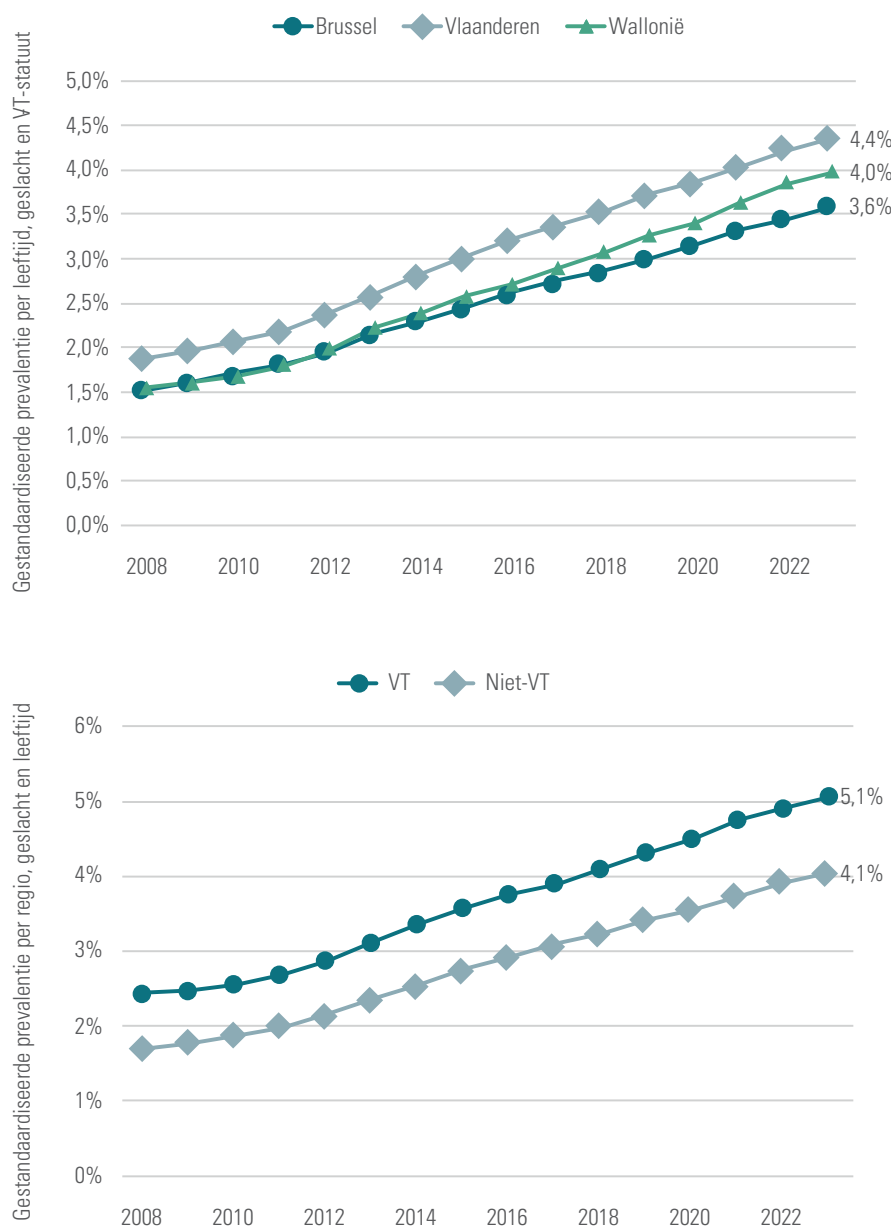
3.1.3. De starters en de switchers

Onder de CM-leden neemt het aantal personen dat een behandeling met orale anticoagulantia is gestart, toe: van bijna 22.000 in 2011 tot iets minder dan 34.000 in 2023 (zie Tabel 4). Het aandeel *starters* dat met een DOAC werd behandeld en nooit van type anticoagulans veranderde, bedraagt 59% in 2013 (startjaar van de behandeling) en stijgt snel tot 96% in 2023.

Figuur 5: Evolutie van de prevalentie (directe standaardisatie) van CM-leden die orale anticoagulantia hebben gebruikt in de periode 2008-2023 volgens leeftijd, geslacht, regio en VT-status (Bron: CM)



Figuur 5: Evolutie van de prevalentie (directe standaardisatie) van CM-leden die orale anticoagulantia hebben gebruikt in de periode 2008-2023 volgens leeftijd, geslacht, regio en VT-status (Bron: CM)



Het aantal *switchers*, dus personen bij wie de behandeling is aangepast (door te veranderen van type anticoagulans: van VKA naar DOAC of omgekeerd), daalt voortdurend. Ten opzichte van het aantal *starters* in 2011, is het aandeel *switchers* 32%. Voor de *starters* van 2023 is dit aandeel minder dan 1%. Over de hele bestudeerde periode (2011-2023) is 74% van de *switchers* overgestapt van VKA naar DOAC. Als we specifiek kijken naar de periode 2011-2016 (bijna 80% van de gedetecteerde *switchers*), is dit aandeel 82%.

3.1.4. Gebruik van directe orale anticoagulantia (DOAC's): voor welke indicatie?

Omdat de DOAC's onderworpen zijn aan voorafgaande toestemming door een adviserend arts voor terugbetaling door de mutualiteit, kan men de medische reden voor hun voorschrift afleiden. Deze analyse is uitgevoerd voor iets minder dan 171.000 DOAC-gebruikers in 2023 die dergelijke toestemming hebben gekregen. In tabel 5 zien we dat **bij-**

na 82% van de gevallen DOAC's zijn voorgeschreven aan personen met niet-valvulaire VKF. De tweede meest voorkomende indicatie (15%) betreft de behandeling van diepe veneuze trombose en/of longembolie.

3.1.5. Incidenten: bloedingen en/of tromboses

Zoals te zien is in tabel 6, is een behandeling met orale anticoagulantia niet zonder risico op hospitalisatie door een bloeding en/of trombose. Zo bedraagt bij personen die in 2012-2013 een behandeling met VKA zijn gestart, het per-

centage dat minstens één keer is opgenomen vanwege een bloeding of trombose respectievelijk 3% en 5%.

Deze percentages zijn lager dan die bij personen behandeld met een DOAC (percentage hospitalisaties door een bloeding: 6 tot 7%; door een trombose: ongeveer 9%). Bovendien zijn de percentages bij VKA-gebruikers vergelijkbaar met die in de controlegroep (personen met gelijkaardige kenmerken, zoals leeftijd, geslacht, enz., maar die nooit een behandeling met orale anticoagulantia zijn gestart tijdens de observatieperiode). Maar bij DOAC-gebruikers is het

Tabel 4: Evolutie van het aantal starters (CM-leden) en, onder hen, van switchers volgens het jaar waarin de behandeling is gestart (Bron: CM)

Startjaar van de behandeling	Aantal starters [en niet switchers]		Aantal switchers VKA ↔ DOAC	Totaal aantal starters	Percentage starters alleen met DOAC
	DOAC	VKA			
2011	2.398	12.579	7.056	22.033	10,9%
2012	8.188	10.544	6.518	25.250	32,4%
2013	16.922	7.522	4.369	28.813	58,7%
2014	18.697	6.944	3.599	29.240	63,9%
2015	22.817	4.950	2.962	30.729	74,3%
2016	25.057	3.473	2.240	30.770	81,4%
2017	26.482	2.614	1.786	30.882	85,8%
2018	27.432	2.007	1.464	30.903	88,8%
2019	28.750	1.782	1.141	31.673	90,8%
2020	28.025	1.287	834	30.146	93,0%
2021	31.342	1.175	710	33.227	94,3%
2022	33.145	1.029	559	34.733	95,4%
2023	32.616	977	288	33.881	96,3%

Tabel 5: Gebruik van directe orale anticoagulantia met toestemming van de adviserend arts – verdeling van de gebruikers volgens de diagnostische informatie afgeleid uit de paragrafen van hoofdstuk IV in 2023 (Bron: CM)

Diagnose	Paragrafen van hoofdstuk IV	Verdeling (n=170.981)
Niet-valvulaire VKF	6270000, 6270100, 6270200	81,8%
	6330000, 6330100, 6330200	
	6660000, 6660100, 6660200	
	8370000, 10220000	
Diepe veneuze trombose (DVT) en/of longembolie (LE)	6390000, 7450000, 7510000	14,7%
	7750000, 8100000, 8380000	
	8390000, 8790000	
	11420000, 11430000	
Totale heupprothese (THP), knieprothese (TKP)	5150000, 5220100, 5220200	1,0%
	605000	
Overige	10140000, 10690000	2,4%

percentage hospitalisaties door een bloeding en/of trombose ongeveer twee keer zo hoog als in de controlegroep.

3.2. Analyse van de persistentie

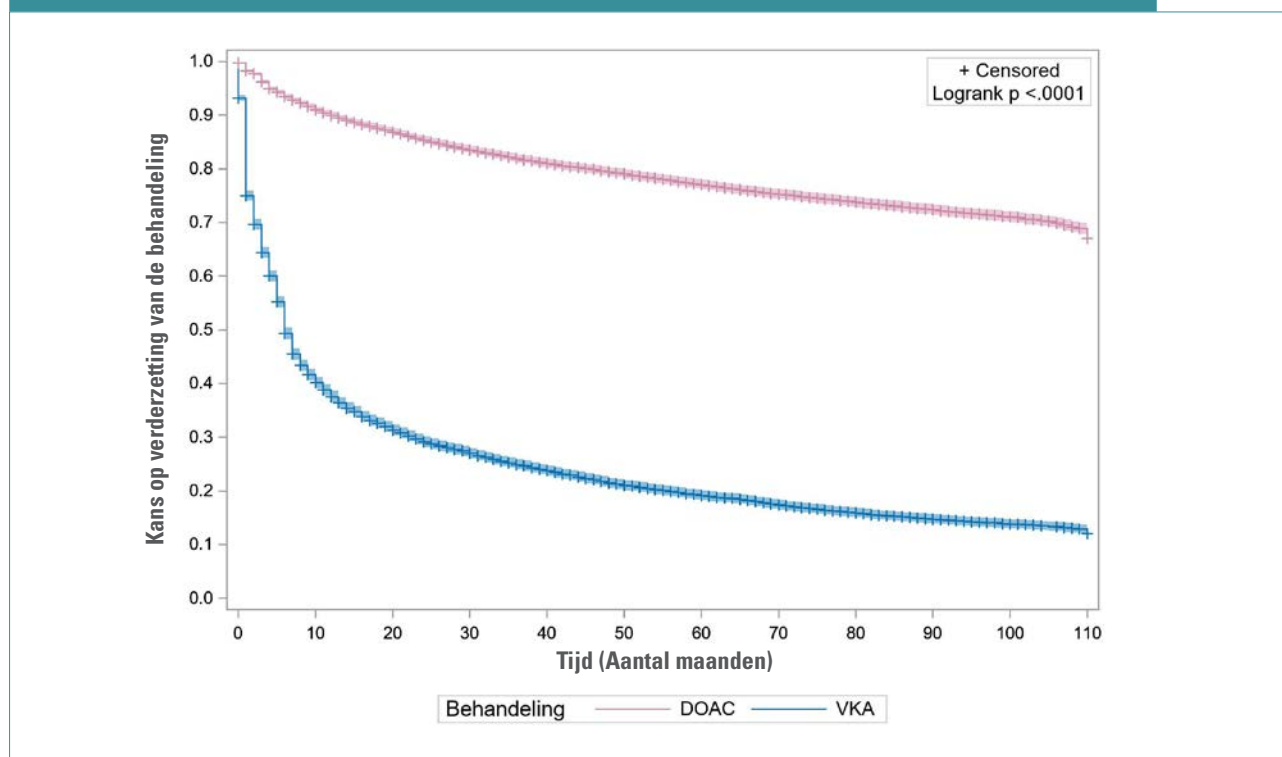
Welke proportie patiënten met niet-valvulaire VKF stopt voortijdig hun medicamenteuze behandeling? Voor de 45.573 geanalyseerde personen stellen we een groot verschil vast, afhankelijk van het type oraal anticoagulans. Zoals te zien is in figuur 6, ligt de Kaplan-Meier-curve (de 'overlevingscurve', zie punt 2.3.2) van patiënten onder DOAC

duidelijk boven die van patiënten onder VKA. Dit betekent dat voortijdige beëindiging van de behandeling veel minder voorkomt bij DOAC's dan bij VKA. Tabel 7 geeft het percentage 'gecensureerde' personen weer, dus degenen die hun behandeling niet voortijdig stopzetten gedurende de hele opvolgperiode (9 jaar) of tot hun overlijden. Bij DOAC's bedraagt dit percentage 72%, terwijl het bij VKA slechts 20% is. Met andere woorden: **een persoon behandeld met een DOAC heeft een kans van 28% om de behandeling voortijdig te stoppen**, terwijl **een persoon behandeld met VKA een kans van 80% heeft**. De twee Kaplan-Meier-curves verschillen significant van elkaar (*log-rank test* met $p < 0,0001$).

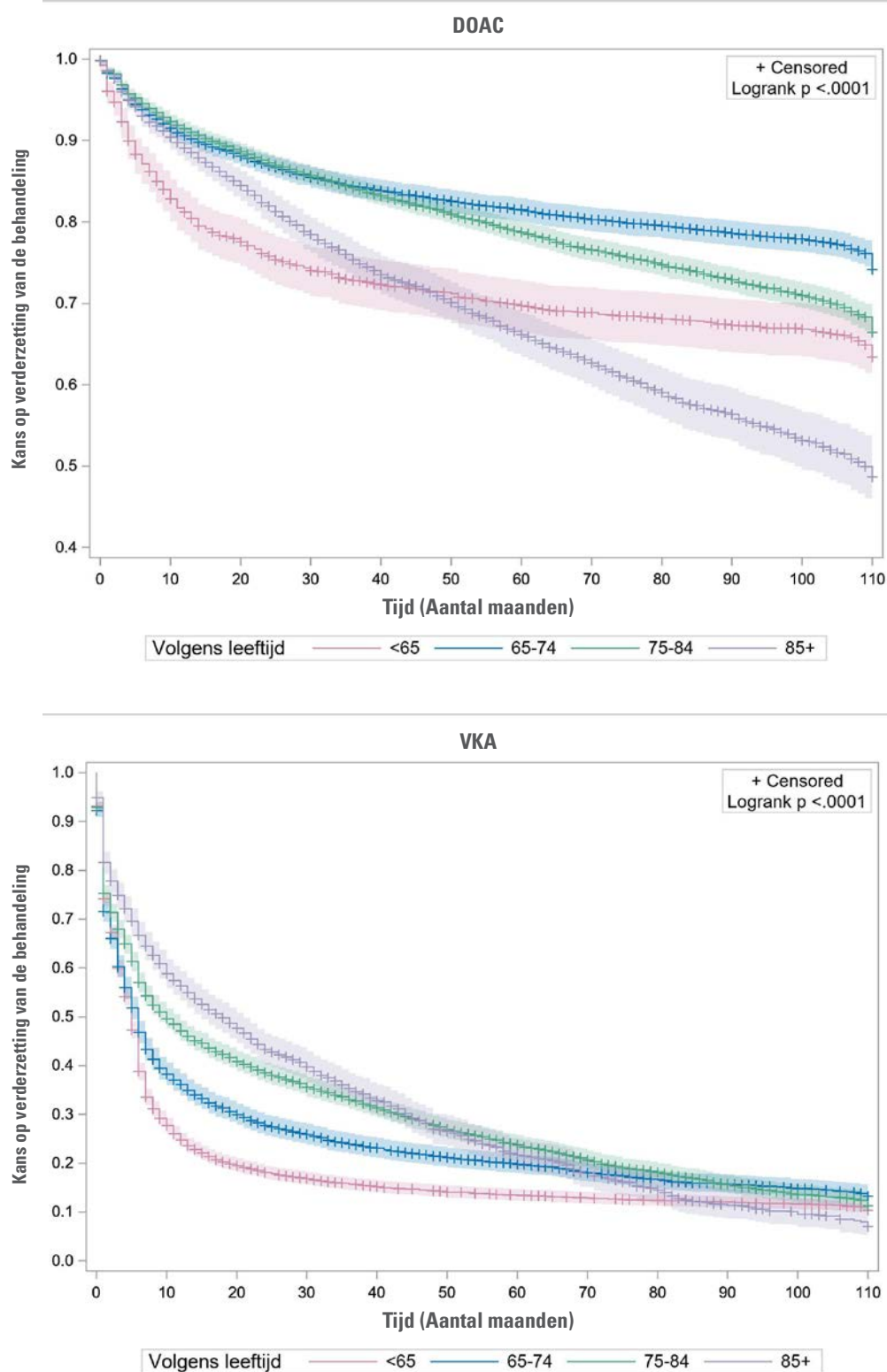
Tabel 6: Percentage personen dat in het ziekenhuis is opgenomen vanwege een bloeding en/of trombose onder de personen die in 2012 en 2013 een behandeling met orale anticoagulantia zijn gestart en hun controlegroep (Bron: CM)

Startjaar van de behandeling	Behandeling	Aantal personen in aanmerking genomen	Met bloeding	In %	Met trombose	In %	Met bloeding en/of trombose	In %
2012	VKA	8.226	290	3,5%	390	4,7%	680	8,3%
	DOAC	3.256	197	6,1%	286	8,8%	483	14,8%
	Controle	57.410	1.626	2,8%	2.406	4,2%	4.032	7,0%
2013	VKA	5.807	182	3,1%	282	4,9%	464	8,0%
	DOAC	8.864	596	6,7%	755	8,5%	1.351	15,2%
	Controle	73.355	2.092	2,9%	3.282	4,5%	5.374	7,3%

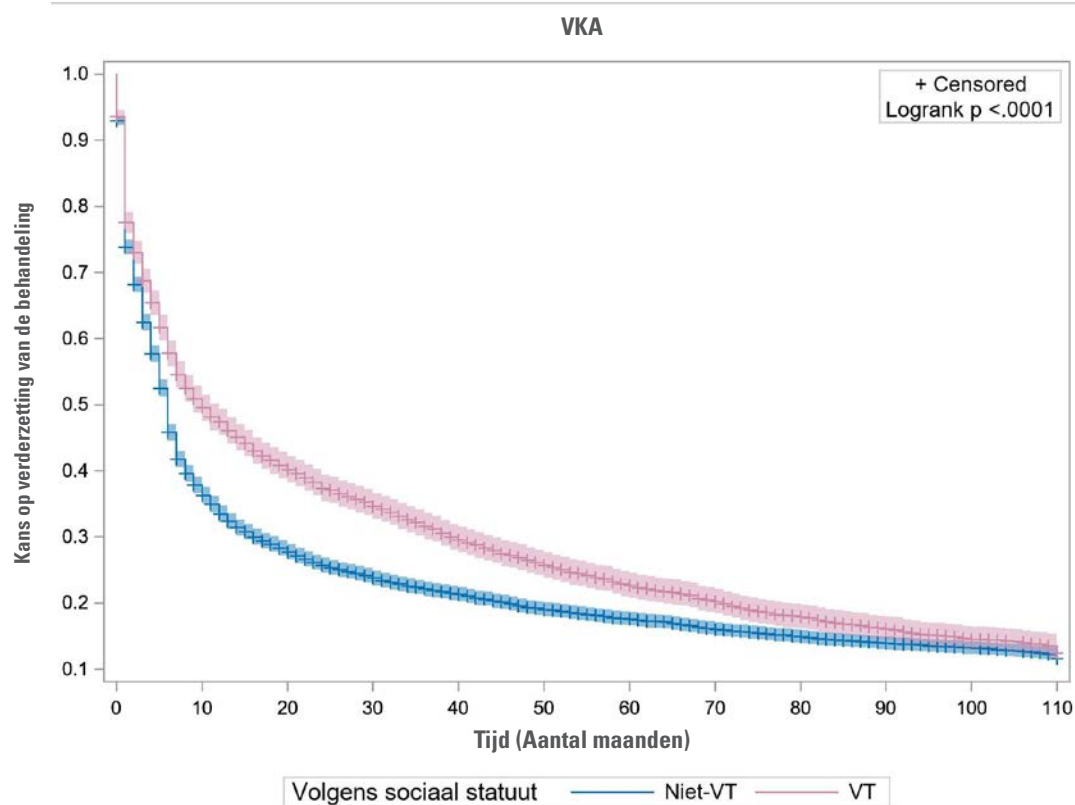
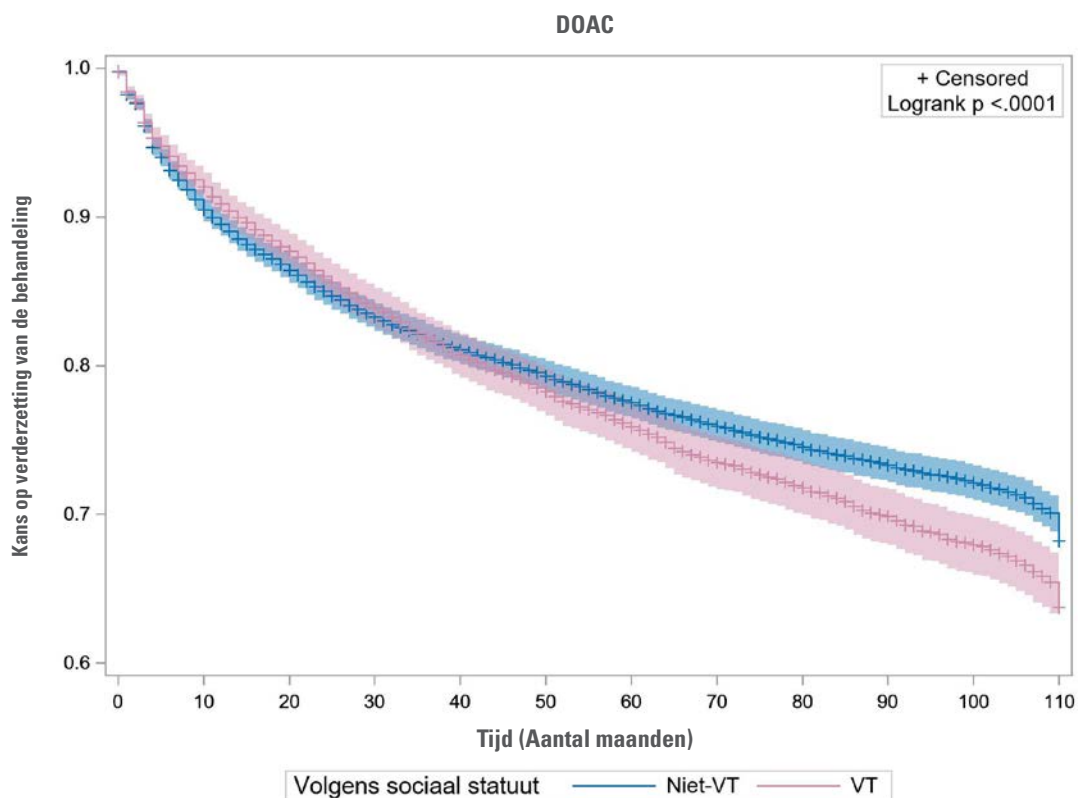
Figuur 6: Kaplan-Meier-curves volgens het type oraal anticoagulans (Bron: CM)



Figuur 7: Kaplan-Meier-curves volgens het type oraal anticoagulans en leeftijd (Bron: CM)



Figuur 8: Kaplan-Meier-curves volgens het type oraal anticoagulans en VT-status (Bron: CM)



Bepaalde analysecriteria beïnvloeden de kans om de behandeling voort te zetten. Zo heeft leeftijd een significante invloed, maar verschillend volgens van het type oraal anticoagulans (zie Figuur 7 en Tabel 7).

- Behandeling met DOAC: **de kans om de behandeling voort te zetten** (het percentage 'gecensureerden') **is het hoogst bij 65-74-jarigen** (76%) **en bij 75-84-jarigen** (73%).

Ze is lager bij mensen jonger dan 65 jaar (65%) en bij 85-plussers (68%).

- Behandeling met VKA: de kans om de behandeling voort te zetten neemt toe met de leeftijd, van 12% bij mensen jonger dan 65 tot 34% bij 85-plussers.

Tabel 7: Kans op voortzetting van een behandeling met orale anticoagulantia volgens type anticoagulans en volgens leeftijd, geslacht, regio en VT-statuuT – Kaplan-Meier-methode, Log-Rank-test (Bron: CM)

Patiëntengroep	Aantal personen (a)	Aantal personen dat de behandeling voortijdig heeft beëindigd (b)	Aantal 'gecensureerde' personen (geen stopzetting of overlijden) (c)	Percentage 'gecensureerde' personen (d) = (c) / (a)	Log-Rank-test (p-waarde) als p<0,05 dan significant
DOAC	24.260	6.717	17.543	72,3%	p<0,001
VKA	21.313	16.970	4.343	20,4%	
Patiënten die een behandeling met directe orale anticoagulantia (DOAC's) zijn begonnen					
<65 jaar	2.004	707	1.297	64,7%	p<0,001
65-74 jaar	7.390	1.773	5.617	76,0%	
75-84 jaar	10.489	2.834	7.655	73,0%	
85 jaar en ouder	4.377	1.403	2.974	68,0%	
Vrouwen	11.914	3.207	8.707	73,1%	p=0,0156
Mannen	12.346	3.510	8.836	71,6%	
Brussel	491	187	304	61,9%	p<0,001
Vlaanderen	19.530	5.088	14.442	74,0%	
Wallonië	4.239	1.442	2.797	66,0%	
VT	7.763	2.140	5.623	72,4%	p<0,001
Niet-VT	16.497	4.577	11.920	72,3%	
Patiënten die een behandeling met vitamine K-antagonisten (VKA) zijn begonnen					
<65 jaar	7.847	6.914	933	11,9%	p<0,001
65-74 jaar	4.334	3.536	798	18,4%	
75-84 jaar	6.083	4.511	1.572	25,8%	
85 jaar en ouder	3.049	2.009	1.040	34,1%	
Vrouwen	11.049	8.976	2.073	18,8%	p<0,001
Mannen	10.264	7.994	2.270	22,1%	
Brussel	784	635	149	19,0%	p=0,9451
Vlaanderen	15.732	12.418	3.314	21,1%	
Wallonië	4.797	3.917	880	18,3%	
VT	6.409	4.661	1.748	27,3%	p<0,001
Niet-VT	14.904	12.309	2.595	17,4%	

Wat VKA betreft, heeft het VT-statuuat een significant invloed: **de kans om de behandeling voort te zetten is duidelijk hoger bij wie VT-recht heeft** (27%) dan bij diegenen zonder VT-recht (17%). Bij DOAC is het verschil tussen VT en niet-VT minder uitgesproken. De *log-rank test* toont echter een significant verschil, dus het is nuttig om de Kaplan-Meier-curves goed te bekijken: tot ongeveer 30-40 maanden na de start van de behandeling hebben VT-patiënten een hogere kans, daarna zijn het eerder de niet-VT-patiënten (zie Figuur 8 en Tabel 7).

We zien ook dat de woonregio invloed heeft op de kans om de behandeling met DOAC's voort te zetten: deze kans is significant hoger in Vlaanderen dan in Wallonië of Brussel. Voor VKA zijn de Kaplan-Meier-curves niet significant verschillend tussen de regio's (zie Tabel 7).

Geslacht beïnvloedt eveneens de kans om de behandeling voort te zetten: bij VKA is deze kans iets hoger bij mannen dan bij vrouwen (maar het verschil is klein); bij DOAC is het omgekeerd: vrouwen hebben meer kans om hun behandeling voort te zetten dan mannen (zie Tabel 7).

3.3. Analyse van de adherentie

De resultaten van onze analyse van de adherentie bij patiënten behandeld met een DOAC, zijn weergegeven in tabel 8. Als we de eerste behandeljaarperiode (P1) beschouwen, had bijna 85,3% van de patiënten gedurende deze periode meer dan 80% van de dagen medicatie ter beschikking. Met andere woorden: als we ervan uitgaan dat iemand 'adherent' is wanneer die voor minstens 80% van de dagen van het jaar over medicatie beschikt (dus minstens 292 dagen op 365), dan vinden we 14,7% niet-adherente patiënten. Met een drempel van 85% (respectievelijk 90%) gedekte dagen is het percentage niet-adherente patiënten 18,4% (respectievelijk 22,5%). Deze resultaten tonen aan dat het probleem van onvoldoende adherentie verre van marginaal is. Opmerkelijk is dat hoe langer de behandeling duurt, hoe lager het percentage niet-adherente patiënten wordt.

4. Bespreking van de resultaten

4.1. Gebruik van orale anticoagulantia

De resultaten van onze beschrijvende analyse bevestigen de algemene trends zoals beschreven in de literatuur.

- Het aantal gebruikers van orale anticoagulantia blijft gestaag groeien. Deze gebruikers zijn vooral oudere personen (≥ 75 jaar). Dit komt doordat VKF zelf een aandoening is die vaker voorkomt bij ouderen. Bovendien wordt een leeftijd van 75 jaar en ouder beschouwd als een factor die het trombo-embolische risico verhoogt (Van Brabant et al., 2016a), waardoor het gebruik van orale anticoagulantia vanaf deze leeftijd toeneemt.
- DOAC's zijn uitgegroeid tot de referentiebehandeling. Daarnaast zien we bij patiënten die met VKA zijn begonnen een sterke overgang (*switch*) naar DOAC's.
- De beschikbare diagnostische informatie bij een mutualiteit suggereert dat DOAC's vooral worden gebruikt voor de preventie van niet-valvulaire VKF (bijna 82% van de gevallen).

Deze twee laatste punten weerspiegelen zowel de therapeutische effectiviteit van DOAC's als hun grote gebruiksgemak voor patiënten.

Net als het RIZIV (2024a) constateren we ook regionale verschillen: de prevalentie van het gebruik van orale anticoagulantia is hoger in Vlaanderen dan in Wallonië en vooral dan in Brussel.

Verder zien we, wat geslacht betreft, dat de prevalentie van het gebruik van orale anticoagulantia hoger is bij mannen dan bij vrouwen. Onze resultaten tonen bovendien aan dat dit verschil in de loop van de tijd toeneemt. Dat er een verschil is tussen mannen en vrouwen kan worden verklaard door de hogere prevalentie van VKF bij mannen. Maar waarom neemt het verschil toe? Dit is eerder verontwaardigend, want het verschil kan ook te wijten zijn aan "een

Tabel 8: Adherentie bij DOAC's: percentage patiënten volgens verschillende drempels voor het percentage gedekte dagen (PDC) volgens jaarperiode (Bron: CM)

	P1	P2	P3	P4	P5	P6	P7	P8	P9
N=	24.260	21.047	19.356	17.881	16.480	15.056	13.834	12.598	11.410
PDC $\geq$ 80%	85,3%	85,3%	85,1%	85,7%	86,6%	87,6%	88,3%	88,6%	88,6%
PDC $\geq$ 85%	81,6%	82,0%	81,4%	82,3%	83,6%	84,4%	85,6%	86,1%	86,0%
PDC $\geq$ 90%	77,5%	79,7%	79,1%	79,3%	81,2%	82,1%	83,1%	83,5%	83,7%

lagere detectie en onvoldoende behandeling van VKF bij vrouwen (bijvoorbeeld, vrouwen worden minder vaak en later doorverwezen voor ablatie [een behandeling van VKF dan mannen])” (Grymonprez et al., 2023a, p. 1.371, eigen vertaling).

De prevalentie van het gebruik van orale anticoagulantia is hoger bij VT-ers dan bij niet-VT-ers. Volgens het RIZIV (2024a) was deze prevalentie in 2023 27% hoger bij VT-ers dan bij niet-VT-ers. In onze gegevens bedraagt dit verschil 24%. Dit weerspiegelt waarschijnlijk het feit dat VT-ers vaak een slechtere gezondheidstoestand hebben. Dat zij proportioneel vaker orale anticoagulantia gebruiken dan niet-VT-ers is positief: het toont aan dat we geen groot probleem van financiële toegankelijkheid voor deze behandeling vaststellen, ondanks hun beperkte inkomen en de kosten die voor hun rekening blijven (remgeld voor geneesmiddelen en kosten voor controlebezoeken).

Dankzij orale anticoagulantia worden veel meer patiënten met VKF behandeld dan vroeger. Dat is positief, maar de vraag of we de juiste personen bereiken, blijft relevant. Het Federaal Kenniscentrum voor de Gezondheidszorg (KCE) merkt hierover op: “uit diverse patiëntenregisters uit de hele wereld blijkt dat een aanzienlijk deel van de [VKF]-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)” (Van Brabandt, et al., 2016a, p. 12). Dit laatste punt mag niet worden onderschat. Een Canadese studie toont aan dat onder 6.658 patiënten met niet-valvulaire VKF en onder DOAC, 9,4% een laag risico had (en dus deze behandeling niet had mogen krijgen) (McAlister, Garrison, Kosowan, Ezekowitz, & Singer, 2018). Het KCE schat het aandeel VKF-patiënten met laag risico, maar toch behandeld met orale anticoagulantia, op 6,7% voor de periode 2005-2011 en 4,1% voor de periode 2012-2014, wat op een verbetering wijst (Van Brabandt et al., 2016b, p. 137). Het is essentieel om overbehandeling bij VKF-patiënten met laag risico te vermijden, omdat dit hen blootstelt aan vermijdbare bloedingsrisico's.

4.2. Therapietrouw

Wat betreft persistentie, bevestigen onze resultaten die van Grymonprez et al. (2022a): in het algemeen is de persistentie duidelijk beter bij DOAC's dan bij VKA. Bovendien tonen onze resultaten aan dat, onder de patiënten behandeld met een DOAC, de persistentie het best is bij 65-74-jarigen (en daarna afneemt met de leeftijd), bij vrouwen, bij VT-ers

en bij patiënten uit Vlaanderen. Voor de behandeling met VKA neemt de persistentie toe met de leeftijd, is ze beter bij mannen en bij VT-ers.

Waarom is de persistentie bij VKA zo laag? Het KCE stelt vast dat bijna “87% van de patiënten onder VKA meer dan 10 testen [voor monitoring van de bloedstolling] ondergingen in het jaar na het eerste voorschrift en 50% van de patiënten onder [DOAC] geen enkele test onderging in dat jaar”. Ook zijn er iets meer nierfunctietesten bij VKA-gebruikers dan bij patiënten behandeld met een DOAC. Verder, in het eerste jaar van de behandeling, “heeft 75% van de VKA-gebruikers minstens 10 bezoeken aan de huisarts. Ze hebben ook meer bezoeken aan specialisten (cardiologen of anderen) dan DOAC-gebruikers” (Van Brabandt et al., 2016b, p. 140 en 141, eigen vertaling). Kortom, de zwaarte van de monitoring is zeker een oorzaak van de lage therapietrouw bij VKA-patiënten.

Maar **de therapietrouw bij DOAC-patiënten is ook niet optimaal**, zowel op vlak van persistentie als van adherentie. In dat opzicht komen onze resultaten, ondanks verschillende analysemethoden, overeen met die van Grymonprez et al. (2022a) en Fuchs et al. (2025): veel patiënten stoppen hun behandeling of lijken niet over het theoretisch benodigde aantal geneesmiddelen te beschikken om alle dagen van een bepaalde periode te dekken. Toch is therapietrouw cruciaal: het niet innemen van de medicatie volgens de voorgeschreven regelmaat, verhoogt het trombo-embolisch risico. Hier is het misschien juist het lagere aantal controles dat aan de basis ligt van het gebrek aan therapietrouw: “de patiënt-e die niet meer regelmatig op controleraadpleging moet, [voelt] zich minder ‘bewaakt’ en [omgaat] minder zorgvuldig met deze preventieve behandeling, waarvan die lichamelijk geen voordeel ondervindt” (Van Brabandt et al., 2016a, p. 15).

Terwijl therapietrouw een fundamenteel element is voor de effectiviteit van de behandeling, is het een vergissing te denken dat alleen de patiënt-e verantwoordelijk zou zijn voor een slechte therapietrouw. Het gaat er juist om de patiënt-e stap voor stap te begeleiden in het therapeutisch traject. In dit verband benadrukt de literatuur verschillende goede praktijken.

- In het algemeen moeten zorgverleners **“luisteren naar de patiënten en actief bijdragen aan hun educatie** met hulpmiddelen en andere interventies die beschikbaar en gebruiksvriendelijk zijn vanaf de raadpleging. Hun werk moet deel uitmaken van een globale aanpak, gedragen door alle zorgverleners (verpleegkundigen, apothekers,

verenigingen). Het is belangrijk om de voordelen van de behandeling te benadrukken en deze uit te leggen in begrijpelijke taal. [...] **Het vermogen van patiënten om therapietrouw te zijn, berust op hun geloof in de effectiviteit van de behandeling, het bestaan van een vertrouwensrelatie met de arts, passende sociale steun en het gevoel controle te hebben over hun leven en in staat te zijn plannen te maken voor de toekomst**" (Bellamy, 2010, p. 11, eigen vertaling).

- Meer specifiek voor orale anticoagulantia geldt: "[...] **patiënten moeten worden voorgelicht over het belang van langdurige persistentie en goede adherentie**, geïnformeerd over hulpmiddelen voor therapietrouw en **over het te volgen beleid bij (kleine) bloedingen** (bijvoorbeeld, contact opnemen met de voorschrijvende arts in plaats van de behandeling te onderbreken) in het kader van een multidisciplinaire, patiëntgerichte aanpak. **Bij elk consult moeten therapietrouw en tevredenheid over de behandeling worden geëvalueerd**" (Grymonprez et al., 2022a, p. 13, eigen vertaling).

Huisartsen zijn het best geplaatst om de uitdaging van therapietrouw aan te gaan. Enerzijds starten zij de behandeling (volgens Van Brabandt et al. (2016a): in 71% van de gevallen) en schrijven zij het grootste deel van het volume orale anticoagulantia voor (volgens RIZIV (2024a), in 2023: 77%). Anderzijds toont de gezondheidsenquête van Sciensano aan dat contacten met huisartsen positief worden geëvalueerd: ze nemen voldoende tijd, leggen zaken begrijpelijk uit, laten ruimte voor vragen of zorgen en betrekken patiënten bij beslissingen over hun zorg. Dit geldt minder voor contacten met specialisten (Demarest, Charafeddine, Drieskens, & Berete, 2019).

4.3. Incidenten: bloedingen en/of trombose

Onze resultaten tonen aan dat het aandeel patiënten onder VKA dat werd gehospitaliseerd vanwege een bloeding en/of trombose weliswaar hoger is, maar vrij dicht bij dat van de controlegroep ligt. Daarentegen is het aandeel patiënten onder DOAC dat om dezelfde redenen werd gehospitaliseerd veel hoger dan bij VKA-gebruikers en ook dan

bij de controlegroep (tot twee keer meer). Uiteraard kent onze observationele studie beperkingen: we kunnen enkel bloedingen en tromboses detecteren die tot een hospitalisatie hebben geleid, zonder de ernst of de onderliggende oorzaak te kennen (het zijn geen klinische gegevens). Toch nodigen onze resultaten uit tot reflectie over het bloedings- en trombotisch risico van een behandeling met DOAC's in vergelijking met VKA.

Om deze reflectie te voeden en de veiligheid en effectiviteit van DOAC's te verbeteren, bestaan er verschillende specifieke instrumenten. DOAC's behoren immers tot de geneesmiddelen die onderworpen zijn aan een reeks specifieke maatregelen, de zogenaamde *risk minimization activities* (RMA). Deze activiteiten "zijn bedoeld om bijwerkingen en risico's van bepaalde geneesmiddelen te minimaliseren, om een correcte toediening en een veilig en doeltreffend gebruik te garanderen en om het risico van een medische vergissing te voorkomen" Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten, 2025). Concreet wordt educatief materiaal ter beschikking gesteld van zorgverleners, maar ook van patiënten. Voor zorgverleners is er een **gids voor voorschrijvers**, met diverse informatie over de behandeling, de risico's en het beheer van bijwerkingen (zoals bloedingen). Voor patiënten is er een **monitoringskaart**, beschikbaar in de verpakking van het geneesmiddel, die de patiënt-e moet bewaren en tonen aan elke zorgverlener (tandarts, apotheker, arts, enz.). De kaart bevat informatie over de behandeling en aanbevelingen bij bijwerkingen. De gids raadt voorschrijvers ook aan om patiënten goed te informeren over deze kaart, over therapietrouw en over de risico's van de behandeling. Al deze materialen zijn beschikbaar (in verschillende talen) op de website van het Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten¹², dat ze goedkeurt.

4.4. Prijs van de DOAC's

De prijs van DOAC's ligt aanzienlijk hoger dan die van VKA. Toch geven bestaande economische evaluaties aan dat DOAC's 'kosteneffectief'¹³ zijn. "Maar dat veronderstelt dat de anticoagulantia in de dagelijkse praktijk op dezelfde manier worden gebruikt als in klinische studies en dat hun effecten op lange termijn geldig blijven" (Van Brabandt et al., 2016a, p. 2).

¹² <https://geneesmiddelenbank.be/menselijk-gebruik>.

¹³ Hiermee wordt bedoeld dat het effect van het geneesmiddel (bijvoorbeeld de winst in extra gezonde levensjaren) wordt bereikt tegen een aanvaardbare kostprijs in vergelijking met een alternatieve behandeling.

In 2023 vertegenwoordigen DOAC's meer dan 99% van de bruto uitgaven van de verplichte ziekteverzekering voor orale anticoagulantia (eigen berekeningen op basis van onze gegevens). **Drie DOAC's (apixaban, edoxaban, rivaroxaban)** staan in de **top 5 van duurste geneesmiddelen** voor het RIZIV. In 2023 kostten deze drie moleculen **243 miljoen euro aan terugbetaling** voor ongeveer **344.300 patiënten** (BCFI, 2025).

We benadrukken echter dat de werkelijke kost van de DOAC's onbekend blijft vanwege de vertrouwelijke terugstortingen door de farmaceutische firma's, **contracten tussen het RIZIV en de farmaceutische bedrijven**. Volgens het MORSE-rapport 2024 (*Monitoring Of Reimbursement Significant Expenses*) varieert het terugstortingspercentage¹⁴ voor de ATC B-klasse, waartoe de DOAC's behoren, van 23% (2013) tot 45% (2022) (RIZIV, 2024b). Zelfs rekening houdend met deze financiële compensaties, blijven de DOAC's duurder dan de VKA. Toch kunnen het einde van de contracten, de komst van generieken of de heronderhandeling van prijzen leiden tot een daling van de kosten voor de VP.

5. Aanbevelingen

Op basis van de analyses en de literatuur kunnen we enkele aanbevelingen formuleren voor zorgverleners (apotheker, huisarts of specialist-e).

- **Therapietrouw is een fundamentele uitdaging**, zowel wat betreft de persistentie als de adherentie van de behandeling. Voor artsen (vooral huisartsen) is het belangrijk om de patiënt-e te **begeleiden** (dus regelmatig te zien), **in dialoog te gaan**, de behandeling **uit te leggen**, de voordelen maar ook de risico's bij voortijdige stopzetting of het vergeten van een dosis te bespreken. Een ander belangrijk punt: patiënten goed informeren over wat te doen bij bloedingen. In het algemeen gaat het erom het **vertrouwen** in de behandeling **te stimuleren**, want vertrouwen is de **sleutel tot terapietrouw**.
- Informeren, luisteren en begeleiden zijn niet alleen de taak van artsen. **Apothekers hebben ook een belangrijke rol**: patiënten goed informeren bij elke aflevering, en

vooral het belang van terapietrouw benadrukken. De apotheker is ook de sleutelfiguur om de juiste dosering te controleren en interacties met andere geneesmiddelen te bewaken (want die zijn vrij talrijk). Ten slotte moet die niet aarzelen om contact op te nemen met de voorschrijver in geval van problemen.

- **Specifieke aandacht voor klachten van vrouwen**. De lagere prevalentie van vrouwen die met orale anticoagulantia worden behandeld, doet vrezen voor onderdetectie en/of onderbehandeling van VKF.
- **Risico's goed afwegen**
 - Voor artsen betekent de beslissing om een behandeling met orale anticoagulantia te starten dat het trombo-embolisch risico (dat men wil vermijden) goed moet worden afgewogen tegen het bleedingsrisico (dat de behandeling kan veroorzaken). Bijvoorbeeld, het is niet aanbevolen om orale anticoagulantia voor te schrijven aan patiënten met VKF met een laag trombo-embolisch risico. Ook onderbehandeling moet worden vermeden. In dit verband heeft de Europese Vereniging voor Cardiologie (*European Society of Cardiology*) aanbevelingen geformuleerd die moeten worden gevolgd (Van Gelder, et al., 2024).
 - Een ander risico om rekening mee te houden: het veranderen van oraal anticoagulans tijdens de behandeling (DOAC naar VKA en vice versa). Dit is niet altijd zinvol. Integendeel, "het lijkt verstandig om omschakelen tussen verschillende anticoagulantia te vermijden wanneer er geen klinische noodzaak is" (RIZIV, 2017, p. 19), vooral bij oudere en kwetsbare patiënten (Joosten, et al., 2024).
 - Voor de DOAC's wordt aanbevolen **om de bijkomende risicobeperkende activiteiten (*Risk Minimisation Activities*) goed door te nemen**. Deze zijn beschikbaar op de websites van het Belgisch Centrum voor Farmacotherapeutische Informatie (BCFI) en het Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten (FAGG) en bieden een schat aan informatie die het mogelijk maakt "dat de behandeling geschikt is voor elke patiënt-e, de risico's gedurende de behandeling bewaakt worden en de ontdekte bijwerkingen zo goed mogelijk beheerd worden" (Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten, 2025).

¹⁴ Het gaat om de verhouding tussen het bedrag dat door de farmaceutische bedrijven aan het RIZIV wordt terugbetaald en de omzet (fabrieksprijs) die zij voor de betreffende geneesmiddelenklasse hebben gerealiseerd.

- Ten slotte moeten observationele studies worden voortgezet om het risiconiveau van behandeling met DOAC's te evalueren.

- **Medisch-farmaceutisch overleg aanmoedigen.** Er bestaan verschillende programma's, gefinancierd door het RIZIV, die gericht zijn op het verbeteren van de samenwerking tussen artsen en apothekers. Een van deze programma's betreft specifiek DOAC's en focust op informatie over risico's, dosering, het identificeren van risicopopulaties (RIZIV, 2025). Dergelijke aanpak moet worden aangemoedigd en bestendig.

Voor beleidsmakers (en leden van de bevoegde commissies), evenals voor farmaceutische bedrijven, is het belangrijk om na te denken over de prijs van directe orale anticoagulantia. Door de uitbreiding van de indicaties, is het aantal mensen dat orale anticoagulantia gebruikt sterk gestegen. Maar als de uitgaven zijn geëxplodeerd, komt dat vooral door de hogere prijs van de DOAC's ten opzichte van VKA. Waar mogelijk moeten prijsheronderhandelingen en/of het gebruik van goedkopere alternatieven (zoals generieken, via voorschrift op stofnaam (VOS)¹⁵) worden aangemoedigd.

Conclusie

Voorkamerfibrillatie (VKF) is een aandoening die onze volle aandacht verdient. Deze hartritmestoornis verhoogt het risico op een ischemisch cerebrovasculair accident (CVA) aanzienlijk. Om dit risico substantieel te verminderen, is het gebruik van vitamine K-antagonisten (VKA) of directe orale anticoagulantia (DOAC's) relevant als onderhoudsbehandeling. Ongeacht het type toegediend oraal anticoagulans, stellen we echter problemen vast met the-

rapietrouw. De persistentie is veel beter bij DOAC dan bij VKA. Het is waar dat een behandeling met VKA zwaarder is om toe te passen: strenge monitoring van de bloedstolling is vereist, wat veel en regelmatige bloedanalyses betekent. Dit probleem bestaat niet bij de DOAC's, maar het probleem van therapietrouw verdwijnt daarmee niet: ook hier stoppen veel patiënten hun behandeling of lijken ze niet over het theoretisch benodigde aantal geneesmiddelen te beschikken om alle dagen van een bepaalde periode te dekken. Nochtans verhoogt het overslaan van een dosis DOAC het risico op een beroerte aanzienlijk. Ten slotte is het legitiem om zich vragen te stellen over de risico's die gepaard gaan met het gebruik van orale anticoagulantia, vooral wat betreft het bleedingsrisico.

Naast de uitdagingen rond therapietrouw en de veiligheid van de behandelingen, is er nog het probleem van de stijgende uitgaven voor orale anticoagulantia. Verschillende factoren spelen een rol: door de vergrijzing worden meer patiënten met VKF opgespoord en behandeld dan vroeger. Maar er is ook een prijsfactor: de DOAC's, die de referentiebehandeling zijn geworden, zijn veel duurder dan VKA. Uiteindelijk zijn het deze geneesmiddelen die aan de basis liggen van de sterke stijging van de uitgaven. Voorlopig werd de prijs van de originele DOAC's vastgelegd in contracten met het RIZIV. Sinds 2023 zijn enkele generieken op de markt gekomen, wat de groei van de uitgaven voor de verplichte ziekteverzekering enigszins zal temperen. Maar die groei zal blijven: de prevalentie van VKF neemt toe met de leeftijd, het aantal patiënten dat in aanmerking komt voor orale anticoagulantia zal blijven stijgen en de grote meerderheid zal met DOAC's worden behandeld. Daarom moeten alle betrokken partijen in het gezondheidssysteem niet aarzelen om deze prijzen te heronderhandelen wanneer de gelegenheid zich voordoet. Het beheersen van de uitgaven voor dit type behandeling is ook een voorwaarde om de publieke financiering en de toegankelijkheid op lange termijn te waarborgen.

15 Het gaat erom het geneesmiddel voor te schrijven met vermelding van de naam van het werkzame bestanddeel in plaats van de merknaam. De apotheker kan dan het geneesmiddel leveren uit de groep van de goedkoopste geneesmiddelen met hetzelfde werkzame bestanddeel, dezelfde concentratie en dezelfde toedieningswijze. Zie: <https://www.riziv.fgov.be/nl/thema-s/verzorging-kosten-en-terugbetaling/wat-het-ziekenfonds-terugbetaalt/geneesmiddelen/geneesmiddel-voorschrijven/voorschrijven-op-stofnaam-regels-voor-de-voorschrijver>.

Bibliografie

- BCFI. (2025). *RIZIV top 25: grootste geneesmiddelenuitgaven in de ambulante sector in 2023*. Geraadpleegd op 3 oktober 2025, op <https://www.bcfi.be/nl/riziv-top-25-grootste-geneesmiddelenuitgaven-in-de-ambulante-sector-in-2023/>.
- Belgische Cardiologische Liga. (2025). *Voorkamerfibrillatie*. Geraadpleegd op 3 maart 2025, op <https://liguecardiologica.be/voorkamerfibrillatie/>
- Bellamy, L. (2010). L'observance thérapeutique : mesurer, comprendre, intervenir. *Revue de chirurgie orthopédique et réparatrice de l'appareil moteur*, 96, 8-11.
- Capiau, A., Grymonprez, M., De Backer, T., Gevaert, S., Boussery, K., & Lahousse, L. (2021). Voorkamerfibrillatie en niet-vitamine K-antagonist orale anticoagulantia: van klinische studies tot gebruik in de dagelijkse praktijk. *Tijdschrift voor Geneeskunde en Gezondheidszorg*, 9, 722-732.
- Cosma Rochat, M., Waeber, G., Lamy, O., & Aujesky, D. (2007). Peut-on évaluer le risque hémorragique lors d'anticoagulation orale ? *Revue Médicale Suisse*, 3(131), 2461-2465.
- Demarest, S., Charafeddine, R., Drieskens, S., & Berete, F. (2019). *Gezondheidsenquête 2018: Patiëntervaringen*. Brussel: Sciensano.
- Elliott, A., Middeldorp, M., Van Gelder, I., Albert, C., & Sanders, P. (2023). Epidemiology and modifiable risk factors for atrial fibrillation. *Nature reviews cardiology*, 20(6), 404-417.
- Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten. (2025). *Publicatie van de materialen « RMA » (Risk Minimization Activities) op onze website*. Geraadpleegd op 4 juni 2025, op https://www.fagg.be/nl/news/news_rma.
- Fuchs, V. A., Spinewine, A., Zerah, L., & Henrard, S. (2025). Non-adherence and non-persistence of Direct Oral Anticoagulants among patients with non-valvular atrial fibrillation: a French retrospective cohort study. *Scientific Reports*, 15(1), 1-11.
- Grymonprez, M., Capiau, A., Steurbaut, S., Mehuys, E., Boussery, K., De Backer, T., & Lahousse, L. (2022a). Adherence and persistence to oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation : A Belgian nationwide cohort study. *Frontiers in Cardiovascular Medicine*, 9, 994085.
- Grymonprez, M., De Backer, T., Capiau, C., Vauterin, D., Mehuys, E., Boussery, K., . . . Lahousse, L. (2023a). Trends in oral anticoagulant use in patients with atrial fibrillation in Belgium from 2013 to 2019: A nationwide cohort study. *British Journal of Clinical Pharmacology*, 89(4), 1360-1373.
- Grymonprez, M., Petrovic, M., De Backer, T., Steurbaut, S., & Lahousse, L. (2023b). The Impact of Polypharmacy on the Effectiveness and Safety of Non-vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants in Patients with Atrial Fibrillation. *Thrombosis and Haemostasis*, 124(2), 135-148.
- Grymonprez, M., Simoens, C., Steurbaut, S., De Backer, T., & Lahousse, L. (2022b). Worldwide trends in oral anticoagulant use in patients with atrial fibrillation from 2010 to 2018: a systematic review and meta-analysis. *Europace*, 24(6), 887-898.
- Hindricks, G., Potpara, T., Dagres, N., Arbelo, E., Bax, J., Blomström-Lundqvist, C., . . . ESC Scientific Document Group. (2020). 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *European Heart Journal*, 42(5), 373-498.
- Joosten, L., van Doorn, S., van de Ven, P., Köhlen, B., Nierman, M., Koek, H., . . . Geersing, G.-J. (2024). Safety of Switching From a Vitamin K Antagonist to a Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulant in Frail Older Patients With Atrial Fibrillation: Results of the FRAIL-AF Randomized Controlled Trial. *Circulation*, 149(4), 279-289.
- Koletsis, D., & Pandis, N. (2017). Survival analysis, part 2: Kaplan-Meier method and the log-rank test. *American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics*, 152(4), 569-571.
- Koull, Z., & Conus, A. (2023). *La fibrillation auriculaire*. Genève: Hôpital Universitaire de Genève - Service de médecine de premier recours.
- Le Heuzey, J. (2010). *La fibrillation atriale : données démographiques*. Geraadpleegd op 6 maart 2025, op <https://www.realites-cardiologiques.com/wp-content/uploads/sites/2/2010/03/10.pdf>
- McAlister, F., Garrison, S., Kosowan, L., Ezekowitz, J., & Singer, A. (2018). Use of Direct Oral Anticoagulants in Canadian Primary Care Practice 2010–2015: A Cohort Study From the Canadian Primary Care Sentinel Surveillance Network. *Journal of the American Heart Association*, 7(3):e007603.
- RIZIV. (2016). *Infospot: Antitrombotica in de ambulante praktijk*. Brussel: RIZIV.
- RIZIV. (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)*. Brussel: RIZIV (Comité voor de evaluatie van de medische praktijk inzake geneesmiddelen - Consensusvergadering).
- RIZIV. (2021). *Monitoring Of Reimbursement Significant Expenses (MORSE-rapport gegevens 2021)*. Brussel: RIZIV.
- RIZIV. (2024a). *Orale anticoagulantia*. Brussel: RIZIV.
- RIZIV. (2024b). *Monitoring Of Reimbursement Significant Expenses (MORSE-rapport gegevens 2022-2023)*. Brussel: RIZIV.
- RIZIV. (2025). *Medisch-farmaceutisch overleg - Goedgekeurde kwaliteitsbevorderende programma's*. Geraadpleegd op 7 oktober 2025, op <https://www.riziv.fgov.be/nl/thema-s/kwaliteitszorg/geneesmiddelen/medisch-farmaceutisch-overleg/goedgekeurde-kwaliteitsbevorderende-programma-s>.

- Scavée, C. (2019). Anticoagulants oraux directs, comment choisir ? *Louvain médical*, 139(5), 279-285.
- Seys, B., Houben, P., Marchal, J.-L., Spago, B., & Vansnick, L. (2001). Qu'est-ce que la DDD ? *Revue de la médecine générale*, 24(188), 457-458.
- Smet, L., Heggermont, W., Goossens, E., Eeckloo, K., Vander Stichele, R., De Potter, T., & De Backer, T. (2018). Adherence, knowledge, and perception about oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation at high risk of thromboembolic events after radiofrequency ablation. *Journal of Advanced Nursing*, 74(11), 2577-2587.
- Stokx, J., Van haecht, K., & Ntahonganyira, R.-M. (2025). Trends in het geneesmiddelengebruik bij kinderen jonger dan 18 jaar. *Gezondheid & Samenleving*, 12, 58-83.
- Toorop, M., van Rein, N., Nierman, M., Vermaas, H., Huisman, M., van der Meer, F., . . . Lijfering, W. (2020). Self-reported therapy adherence and predictors for nonadherence in patients who switched from vitamin K antagonists to direct oral anticoagulants. *Research and Practice in Thrombosis and Haemostasis*, 4(4), 586-593.
- Van Brabandt, H., San Miguel, L., Fairon, N., Vaes, B., Henrard, S., Boshnakova, A., . . . Dubois, C. (2016a). *Antistolling en voorkamerfibrillatie – Synthese*. KCE Reports 279As. D/2016/10.273/98. Brussel: Kenniscentrum voor de Gezondheidszorg (KCE).
- Van Brabandt, H., San Miguel, L., Fairon, N., Vaes, B., Henrard, S., Boshnakova, A., . . . Dubois, C. (2016b). *Anticoagulants in non-valvular atrial fibrillation*. KCE Reports 279. D/2016/10.273/101. Brussels: Belgian Health Care Knowledge Centre (KCE).
- Van Gelder, I., Rienstra, M., Bunting, K., Casado-Arroyo, R., Caso, V., Crijns, H., . . . ESC Scientific Document Group. (2024). 2024 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *European Heart Journal*, 45(36), 3314–3414.