

Trends in het gebruik van anti-Alzheimermiddelen

Dr. Kris Van haecht (Medische Directie), Dr. Michiel Callens (Directeur Studiedienst), Rose-Marie Ntahonganyira en Michèle Morel (Studiedienst)

Samenvatting

De ziekte van Alzheimer is een vaak voorkomende vorm van dementie. De anti-Alzheimergeneesmiddelen die in België worden terugbetaald (cholinesterase-inhibitoren en memantine) hebben enerzijds een bescheiden positief effect en anderzijds veel bijwerkingen. In Frankrijk werd de terugbetaling van anti-Alzheimermiddelen stopgezet in augustus 2018 wegens deze ongunstige verhouding tussen de voor- en nadelen. Dit was voor CM de aanleiding om de evolutie van het gebruik van de geneesmiddelen tegen de ziekte van Alzheimer bij haar leden (met dementie) onder de loep te nemen. We deden dit voor de periode 2010 – 2018. We onderzochten eerst de globale evolutie van het gebruik, daarna het gebruik per molecule, per leeftijdscategorie, per geslacht, per sociaal statuut en per regio en provincie. De terugbetaling van de anti-Alzheimermiddelen is afhankelijk van een goedkeuring door de adviserend arts van het ziekenfonds: we bestudeerden tot welke medische disciplines de aanvragers van terugbetaling behoren. Ook de duur van de behandeling werd van naderbij bekeken.

In 2018 nam 17% van de leden met dementie anti-Alzheimermiddelen. Van de totale groep gebruikers in dat jaar was 84% ouder dan 75 jaar. Voor mannen werd over de hele periode vaker medicatie aangevraagd dan voor vrouwen. We zagen een hoger gebruik van deze medicatie bij leden zonder verhoogde tegemoetkoming dan bij leden met verhoogde tegemoetkoming. In Vlaanderen werd de medicatie de laatste jaren veel vaker aangevraagd dan in Brussel, terwijl er in Wallonië een grote variatie bestond tussen de provincies. In de meerderheid van de gevallen was het de neuroloog die de behandeling aanvroeg (57%). Een grote helft van de gebruikers stond gedurende 3 jaar continu op medicatie, terwijl een kleine helft binnen de 3 jaar na opstart stopte met de behandeling.

De voornaamste, globale conclusie van deze studie is dat de Belgische artsen de anti-Alzheimermiddelen steeds minder aanvragen. Het geloof in hun waarde neemt blijkbaar af. Anderzijds hangt er aan deze geneesmiddelen een niet te verwaarlozen kostenplaatje vast. De financiële middelen die nu worden besteed voor de terugbetaling, zouden misschien nuttiger kunnen worden gebruikt, namelijk voor een betere sociale en materiële omkadering en begeleiding van patiënten met dementie. Met andere woorden, voor meer menswaardige zorg en meer levenskwaliteit. En waarom niet de silo's doorbreken en een deel middelen voorzien voor universiteiten en onderzoekscentra voor het broodnodige wetenschappelijk onderzoek?

Sleutelwoorden: *Alzheimer, dementie, anti-Alzheimermiddelen, cholinesterase-inhibitoren, memantine*

1. Achtergrond

De ziekte van Alzheimer is een aandoening van de hersenen waarbij progressief het geheugen en het denkvermogen worden aangetast en waardoor uiteindelijk zelfs eenvoudige taken niet meer uitvoerbaar zijn. De symptomen kunnen ofwel vroeg (op leeftijd van 30 tot ongeveer 65 jaar) ofwel laat (vanaf ongeveer 65 jaar) optreden.

De ziekte werd genoemd naar Dr. Alois Alzheimer die in 1906 de hersenen onderzocht van een op 55-jarige leeftijd overleden jonge vrouw die al verschillende jaren aan geheugenverlies en gedragsstoornissen leed. Hij vond in haar hersenen talrijke abnormale klompjes eiwitten die nu "amyloïde plaques" en "neurofibrillaire kluyens" worden genoemd. Door deze

abnormale opstapelingen worden noodzakelijke neuronale verbindingen onderbroken.¹ Een oorzakelijke behandeling hiertegen is nog steeds niet gevonden.

Tegenwoordig wordt de ziekte van Alzheimer beschouwd als één van de belangrijkste oorzaken van dementie. Hoewel het uiterst moeilijk is het precieze percentage te bepalen, wordt geschat dat ongeveer 60% à 70% van de gevallen van dementie eraan te wijten zijn.²

Naast de ziekte van Alzheimer zijn er nog verschillende andere vormen van dementie. In een groot aantal andere gevallen is dementie bijvoorbeeld te wijten aan een verstoorde doorbloeding van bepaalde hersengebieden als gevolg van een cerebrovasculair accident (i.e. beroerte door bloeding of trombose). Deze 'vasculaire dementie' heeft niet hetzelfde aangrijppunt van de anti-Alzheimermiddelen maar er kan wel preventief tegen worden opgetreden door een gezonde levensstijl (omwille van de link met cardiovasculaire risico's, zoals roken, hoge bloeddruk en diabetes).³

Één op drie ouderen sterft met Alzheimer of een andere vorm van dementie. Deze ziekte maakt meer doden dan borstkanker en prostaatkanker samen. 50 miljoen mensen zijn wereldwijd aangetast. In België ongeveer 200.000. Aangezien leeftijd de belangrijkste risicofactor voor Alzheimer en dementie is en we allen ouder worden, zal dit aantal nog verdrievoudigen tegen 2050.

Voor de ziekte van Alzheimer worden verschillende geneesmiddelen gebruikt: de cholinesterase-inhibitoren zoals donepezil, galantamine en rivastigmine; memantine; en Ginkgo biloba.⁴ Volgens het Belgisch Centrum voor Farmacotherapeutische Informatie (BCFI) is de plaats van deze middelen beperkt: hun positief effect is bescheiden en ze hebben eerder veel ongewenste effecten (voor de cholinesterase-inhibitoren bijvoorbeeld zijn misselijkheid, braken en diarree zeer vaak voorkomende bijwerkingen).

(...) Er zijn geen argumenten voor een neuroprotectief effect of voor een preventief effect ten opzichte van het ontstaan van ziekte van Alzheimer, noch in de algemene populatie, noch bij mensen met milde cognitieve stoornissen. (...) Het is niet duidelijk in hoeverre de anti-Alzheimermiddelen de levenskwaliteit van de patiënt en zijn omgeving verbeteren; evenmin is aangetoond dat deze geneesmiddelen de nood voor opname in een gespecialiseerde instelling kunnen uitstellen. (...) Het gestandaardiseerde Ginkgo biloba-extract EGb 761 heeft geen bewezen effect bij patiënten met ziekte

van Alzheimer. De vele voedingssupplementen die Ginkgo biloba bevatten, werden nauwelijks of niet bestudeerd.⁵

In Frankrijk werd de terugbetaling van anti-Alzheimermiddelen stopgezet vanaf 1/8/2018 wegens de ongunstige verhouding tussen de voor- en nadelen. Dit was voor CM de aanleiding om **de evolutie van het gebruik van de geneesmiddelen tegen de ziekte van Alzheimer bij haar leden (met dementie) onder de loep te nemen (periode 2010 – 2018)**. Momenteel zijn in België enkel de cholinesterase-inhibitoren en memantine op de markt en nog vergoedbaar, en dit sinds 2002. De vergoeding van geneesmiddelen op basis van Ginkgo biloba-extract werd in 2011 geschrapt wegens het ontbreken van een bewezen effect. De vergoedbare anti-Alzheimermiddelen worden terugbetaald volgens de regels van 'Hoofdstuk IV' van de lijst van vergoedbare geneesmiddelen. Er moet door de behandelend arts dus een aanvraag worden ingediend bij de adviserend arts van het ziekenfonds.

2. Methodologie CM-studie

Om het aantal CM-leden met dementie te achterhalen, hebben we beroep gedaan op de facturatiegegevens van onze leden. We hanteerden volgende twee criteria:

- toekenning van een dementie-forfait op basis van de KATZ-evaluatieschaal aangewend in de thuisverpleging, de woonzorgcentra en de centra voor dagverzorging (gehanteerde codes: T9, D en Cd);
- terugbetaling van minstens één verpakking (per jaar) van een anti-Alzheimermiddel afgeleverd in een openbare apotheek.

Leden die aan tenminste één van deze twee criteria voldeden werden beschouwd als patiënten met dementie.

De anti-Alzheimermiddelen die het voorwerp uitmaakten van deze studie werden geïdentificeerd op basis van volgende ATC codes:

- N06DA02 (donepezil)
- N06DA03 (rivastigmine)
- N06DA04 (galantamine)
- N06DX01 (memantine)

De studie analyseerde het gebruik van deze geneesmiddelen door CM-leden met dementie in de periode 2010-2018.

1 Zie Dejaegere T. De Strooper B. Alzheimer's disease: fundamental research paves the way for therapeutics. Chapter in book Lectures for the XXIst Century 2008.

2 WHO, <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/dementia>

3 Butler R, Radhakrishnan R. Dementia. BMJ Clin Evid 2012, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3437526/>

4 BCFI, <https://www.bcfi.be/nl/chapters/11?matches=Alzheimer%7CAlzheimermiddelen&frag=9357>

5 BCFI, <https://www.bcfi.be/nl/chapters/11?matches=Alzheimer%7CAlzheimermiddelen&frag=9357>

3. Resultaten

Deze studie onderzocht verschillende aspecten betreffende het gebruik van anti-Alzheimermiddelen. We starten met de globale evolutie van het gebruik van anti-Alzheimermiddelen in de periode 2010–2018. Vervolgens bekijken we het gebruik van de middelen per molecule (donepezil, galantamine, memantine en rivastigmine), waarbij we ook aandacht hebben voor de verschillende toedieningswijzen van de molecule rivastigmine (pil versus pleister). Daarna overlopen we de resultaten per leeftijdscategorie, per geslacht, per sociaal statuut (al dan niet verhoogde tegemoetkoming), per regio en per provincie. Nadien laten we ons licht schijnen op de aanvragers van terugbetaling van anti-Alzheimermiddelen (resultaten per medische discipline). Tot slot bekijken we de duur van de behandeling, waarbij we nagaan welke percentages van de gebruikers de behandeling stopzetten na een bepaalde periode en welk percentage de medicatie sinds 2015 onafgebroken nam.

3.1. Globale evolutie van het gebruik van anti-Alzheimermiddelen

Wanneer we de globale evolutie bekijken van het gebruik van anti-Alzheimermiddelen in de periode 2010–2018 (tabel 1), stellen we vast dat het aantal personen met dementie (onder de CM-leden) toenam met 29%, terwijl het aantal personen (onder deze CM-leden met dementie) dat terugbetaling ontving voor een anti-Alzheimermiddel (“gebruikers”), daalde met 19%. We kunnen dus besluiten dat er de voorbije jaren steeds minder

vaak medicatie tegen Alzheimer werd aangevraagd door artsen, mogelijk door een steeds sterker wordend bewustzijn over het beperkte positieve effect van de geneesmiddelen.

Figuur 1 geeft per jaar het percentage weer van gebruikers van anti-Alzheimermiddelen ten opzichte van het aantal personen met dementie. Waar in 2011 nog bijna 28% van de personen met dementie deze medicatie gebruikte, gaat het in 2018 slechts om 17%. Opgelet, zoals eerder reeds vermeld heeft slechts een (weliswaar groot) deel van de personen met dementie de ziekte van Alzheimer en dus komen alleen zij in aanmerking voor de anti-Alzheimermiddelen.

We zien een sterke daling in 2012-2013. Deze is mogelijks gelinkt aan twee zaken. In 2011 werd de terugbetaling van memantine aan extra beperkingen onderworpen, waardoor sindsdien minder mensen in aanmerking komen. In 2012 voerde men een versterkte controle in op Hoofdstuk IV terugbetalingen in het kader van besparingsmaatregelen.⁶ Na 2012-2013 zet de daling zich verder, zij het minder sterk.

3.2. Gebruik van anti-Alzheimermiddelen per molecule

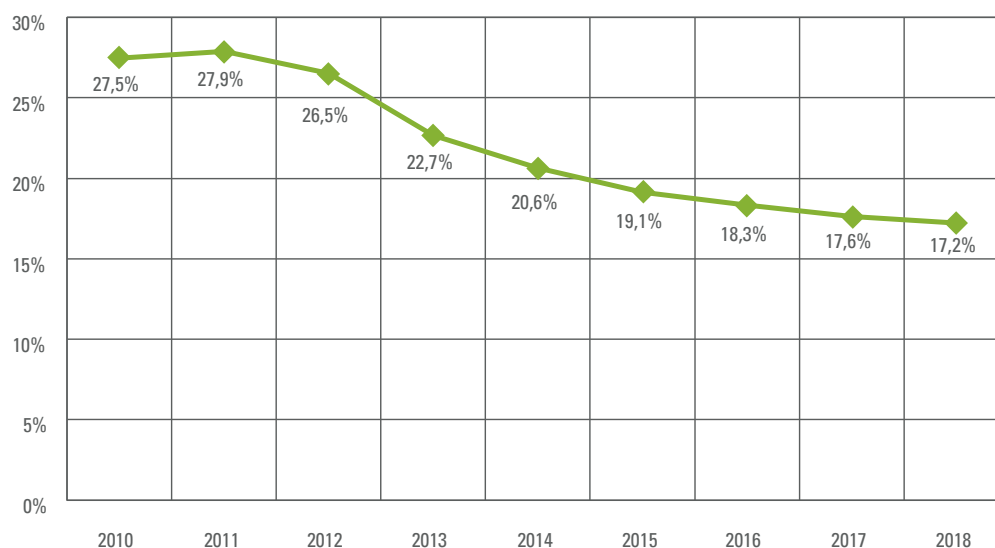
Wanneer we het gebruik van de anti-Alzheimermiddelen bekijken per molecule (donepezil, galantamine en rivastigmine enerzijds, i.e. de cholinesterase-inhibitoren, en memantine anderzijds) (tabel 2 en figuur 2), zien we dat het gebruik van memantine (dat in 2010 al lager lag dan dat van de cholinesterase-inhibitoren) in de periode 2010–2018 het sterkst daalde, namelijk met 71%.

Tabel 1: Evolutie van het gebruik van anti-Alzheimermiddelen (2010 – 2018)

Jaar	Aantal gebruikers van anti-Alzheimermiddelen (2)	Volume in standaard dagdoseringen (DDD)	Bedrag ten laste van VI (3)	Bedrag ten laste van patiënt (1)	Totale kost (3)+(1)	Gemiddelde kost per patiënt (1)/(2)	Aantal leden met dementie (4)
2010	22.058	6.879.087	17.210.314	1.182.898	18.393.212	54	80.303
2011	23.614	7.432.769	18.333.254	1.281.751	19.615.005	54	84.700
2012	23.364	7.484.017	14.673.177	1.242.311	15.915.487	53	88.088
2013	20.460	6.697.876	9.602.962	990.915	10.593.877	48	90.219
2014	19.056	6.344.516	7.774.467	922.013	8.696.480	48	92.326
2015	18.747	6.077.475	4.135.771	976.777	5.112.548	52	98.057
2016	18.332	5.818.602	2.864.528	738.303	3.602.831	40	99.953
2017	18.031	5.715.585	2.618.495	661.484	3.279.979	37	102.345
2018	17.879	5.630.338	2.554.587	634.219	3.188.806	35	103.801
Evolutie (%) 2010-2018	-19%	-18%	-85%	-46%	-83%	-34%	29%

6 Onafhankelijke Ziekenfondsen, Ziekte van Alzheimer - Impact van de beperkingsmaatregelen op de terugbetaling van geneesmiddelen (2013), p. 2.

Figuur 1: Evolutie van het % gebruikers van anti-Alzheimermiddelen onder de CM-leden met dementie (2010 – 2018)



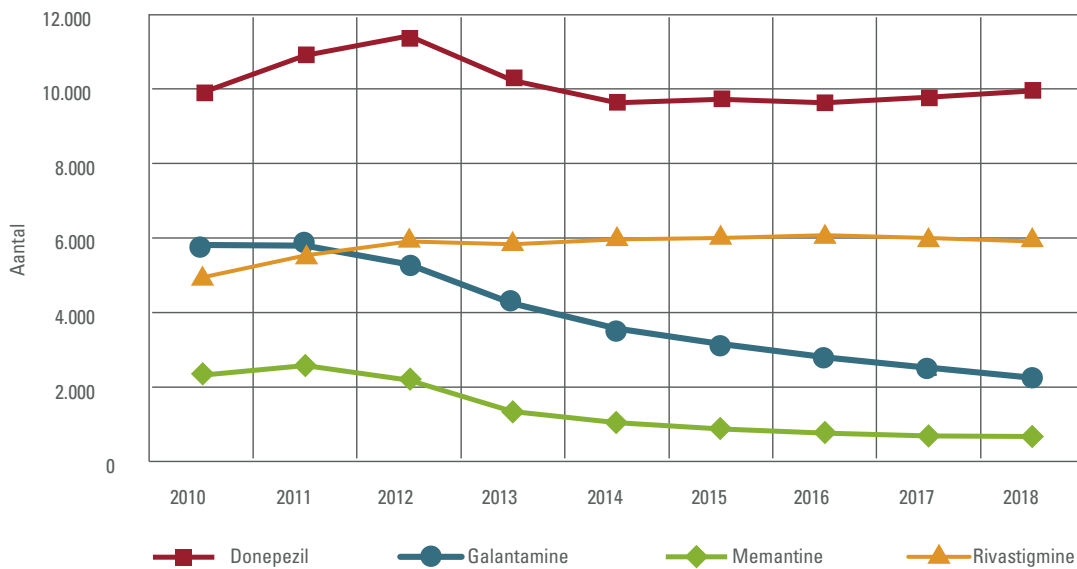
We zien een toegenomen gebruik van de molecule rivastigmine (+20%), waarbij de stijging zich voornamelijk tot 2012 voordeed. Dit is volledig te verklaren door een toenemend gebruik van de

pleisters (+49%) die alleen voor deze molecule bestaan en dit sinds 2008 (tabel 3 en figuur 3). De pleisters zijn gemakkelijker in gebruik en hebben minder bijwerkingen.

Tabel 2: Evolutie van het aantal gebruikers van anti-Alzheimermiddelen per molecule (2010 – 2018)

Jaar	Donepezil	Galantamine	Memantine	Rivastigmine
2010	9.883	5.817	2.306	4.926
2011	10.886	5.798	2.575	5.534
2012	11.411	5.288	2.185	5.892
2013	10.217	4.240	1.337	5.819
2014	9.618	3.567	1.037	5.955
2015	9.720	3.159	872	5.994
2016	9.627	2.793	760	6.066
2017	9.776	2.512	676	5.998
2018	9.949	2.245	669	5.897
Evolutie (%) 2010-2018	1%	-61%	-71%	20%

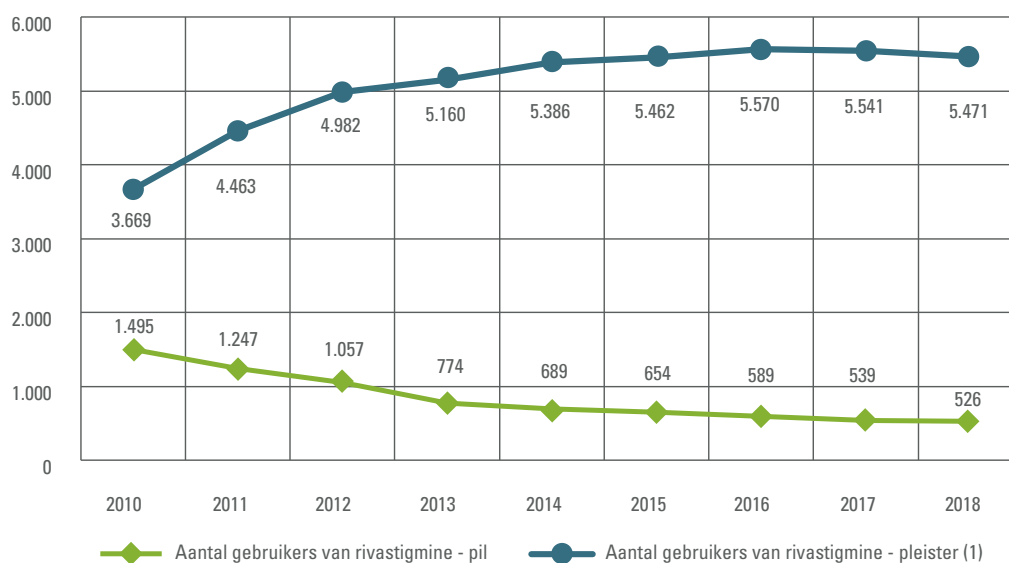
Figuur 2: Evolutie van het aantal gebruikers van anti-Alzheimermiddelen per molecule (2010 – 2018)



Tabel 3: Evolutie van het aantal gebruikers van de molecule rivastigmine per wijze van toediening (2010 – 2018)

Jaar	Aantal gebruikers van rivastigmine - pil	Aantal gebruikers van rivastigmine - pleister (1)	Totaal aantal gebruikers van rivastigmine (2)	% gebruikers van rivastigmine - pleister (1)/(2)	% volume in DDD van rivastigmine - pleister
2010	1.495	3.669	5.164	71,05%	68,13%
2011	1.247	4.463	5.710	78,16%	76,69%
2012	1.057	4.982	6.039	82,50%	81,84%
2013	774	5.160	5.934	86,96%	86,62%
2014	689	5.386	6.075	88,66%	88,87%
2015	654	5.462	6.116	89,31%	90,06%
2016	589	5.570	6.159	90,44%	90,98%
2017	539	5.541	6.080	91,13%	91,93%
2018	526	5.471	5.997	91,23%	92,21%
Evolutie (%) 2010-2018	-65%	49%			

Figuur 3: Evolutie van het aantal gebruikers van de molecule rivastigmine per wijze van toediening (2010 – 2018)



3.3. Gebruik van anti-Alzheimermiddelen per leeftijdscategorie

We onderzochten ook de evolutie van het gebruik van anti-Alzheimermiddelen per leeftijdscategorie. Figuur 4 geeft het aantal gebruikers weer in percentages (verhouding aantal gebruikers/aantal personen met dementie) voor drie verschillende leeftijdsgroepen: jonger dan 65 jaar, 65-75 jaar en 76 jaar en ouder. We zien voor elk van deze groepen een redelijk gelijkaardige daling in gebruik sinds 2010.

Daarnaast kunnen we vaststellen dat het aantal gebruikers in de jongste leeftijdscategorie verhoudingsgewijs veel lager ligt dan in de twee andere categorieën. Jongere personen met dementie blijken met andere woorden in mindere mate medicatie tegen Alzheimer te gebruiken. Voor het jaar 2018 bijvoorbeeld gaat het om 3% gebruikers in de categorie jonger dan 65 jaar, versus 17% en 19% in de twee andere leeftijdsgroepen. Deze bevinding is verrassend. Waarom artsen minder snel de behandeling opstarten voor deze groep van jongere patiënten kunnen we niet eenvoudig verklaren, maar

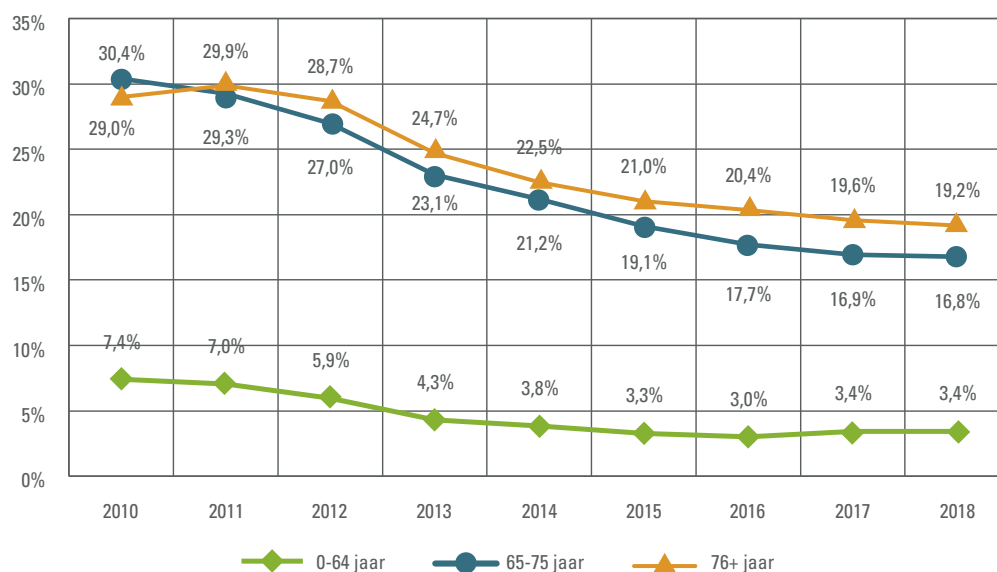
we denken aan twee hypothesen. Mogelijks wordt het nut van de behandeling nog meer betwist bij de jongeren (voordelen te beperkt ten opzichte van de nadelen). Een andere mogelijke verklaring is dat bij deze jongere mensen onterecht veel minder vaak de diagnose van Alzheimer wordt gesteld (onterecht, want naar schatting heeft 25-35% van de jonge dementen de ziekte van Alzheimer)⁷, enerzijds omdat men Alzheimer in de loop der jaren is gaan associëren met demente bejaarden, en anderzijds omdat de ziekte zich bij deze jongere mensen vaker dan bij ouderen op een atypische wijze manifesteert (minder duidelijke geheugenproblemen, terwijl gedragsproblemen eerder psychiatrische aandoeningen doen vermoeden).⁸ Het correct stellen van de diagnose van Alzheimer is inderdaad geen evidente zaak, zowel bij jongere personen (soms te zelden?) als bij oudere personen (soms te snel?).

Van de totale groep gebruikers was 84% ouder dan 75 jaar en 2% jonger dan 65 jaar (tabel 4). Geen verrassende cijfers, want: hoe ouder, hoe meer kans op dementie én hoe meer kans op medicatiegebruik.

⁷ Pasquier F, Rollin-Sillaire A, Lebouvier T, Lebert F (2015) Maladie d'Alzheimer du sujet jeune In: Démences. DOIN, ed., pp. 259-72 (specifiek p. 260).

⁸ Ibidem (specifiek p. 261).

Figuur 4: Evolutie van het % gebruikers van anti-Alzheimermiddelen per leeftijdscategorie (2010 – 2018)



Tabel 4: Aantal en % gebruikers van anti-Alzheimermiddelen per leeftijdscategorie (2018)

Leeftijdscategorie	Aantal gebruikers van anti-Alzheimermiddelen in 2018 (1)	Aantal leden met dementie in 2018 (2)	% gebruikers in 2018 (1)/(2)	% gebruikers per leeftijdscategorie ten opzichte van totaal aantal gebruikers in 2018
0-64 jaar	361	10.485	3%	2%
65-75 jaar	2.576	15.353	17%	14%
76+ jaar	14.942	77.963	19%	84%
Totaal	17.879	103.801	17%	100%

3.4. Gebruik van anti-Alzheimermiddelen per geslacht

Wanneer we het gebruik van anti-Alzheimermiddelen bekijken voor vrouwen en mannen afzonderlijk, kunnen we twee zaken opmerken. We zien eerst en vooral dat er meer vrouwen dan mannen met dementie geconfronteerd werden. In 2018 (tabel 5) gaat het in totaal om dubbel zoveel vrouwelijke als mannelijke personen met dementie (ruim 69.000 versus ruim 34.000). Deze vaststelling geldt voor elke leeftijdscategorie, maar in het bijzonder voor de oudste categorie (76 jaar of ouder), waar het verschil meer dan dubbel zo groot is. Leeftijd én geslacht blijken inderdaad de bekendste risicofactoren te zijn voor

het ontwikkelen van dementie.⁹ Bovendien zijn er onder de bejaarden meer vrouwen dan mannen, aangezien vrouwen gemiddeld gezien langer leven, wat dus ook deels de cijfers verklaart.

Een andere vaststelling betreft het gebruik van de medicatie: verhoudingsgewijs (dus niet in absolute cijfers, wel rekening houdende met het aantal demente personen) ligt het gebruik van anti-Alzheimermiddelen hoger bij de mannen dan bij de vrouwen (figuren 5 en 6; tabel 5). Dit geldt voor alle leeftijdsgroepen. In 2018 zagen we, los van de leeftijd, een verschil van 3% (16% vrouwelijke gebruikers versus 19% mannelijke gebruikers).

⁹ Burke et al. (2018), Sex differences in the development of mild cognitive impairment and probable Alzheimer's disease as predicted by hippocampal volume or white matter hyperintensities, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29319430>

Tabel 5 combineert de gegevens met betrekking tot leeftijd en geslacht met enkele gegevens betreffende de verschillende regio's in ons land (gewesten). Verderop in dit artikel worden de verschillen tussen de gewesten bekeken los van geslacht en leeftijd en met aandacht voor de evoluties sinds 2010 (zie 3.6). Voor het jaar 2018 vertelt tabel 5 ons dat, voor alle leeftijdsgroepen en voor zowel mannen als vrouwen, het gebruik van anti-Alzheimermiddelen in Brussel lager ligt dan dat in Wallonië, en het gebruik in Wallonië lager ligt dan dat in Vlaanderen. Bij de oudste leeftijdscategorie (76 jaar of ouder) is het verschil het meest frappant, zowel bij de vrouwen als bij de mannen: Vlaanderen telt verhoudingsgewijs – dus rekening

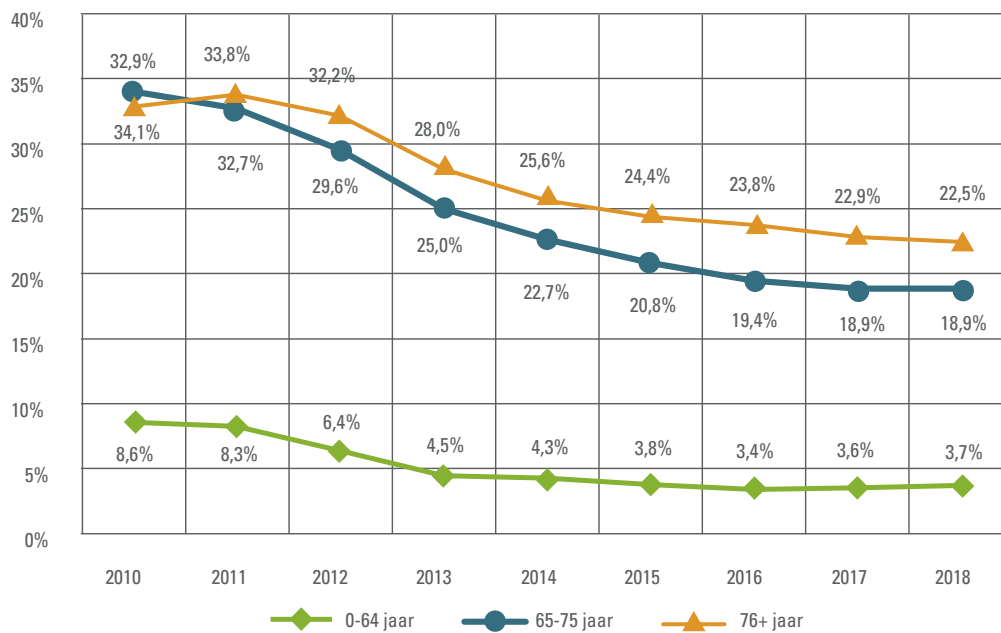
houdend met het aantal dementen – bijna dubbel zoveel gebruikers als Brussel (19% versus 10% bij de vrouwen; 24% versus 13% bij de mannen). De cijfers voor Wallonië liggen hier tussenin.

De totaalcijfers van het aantal gebruikers en het aantal leden met dementie in tabel 5 verschillen licht van die in de tabellen 1, 4 en 6. Dit komt doordat CM voor bepaalde leden niet beschikt over de woonplaats. Met deze leden werd dan ook geen rekening gehouden (ze werden niet opgenomen in de cijfers) daar waar de woonplaats een rol speelt (gebruik per regio en per provincie), namelijk in tabel 5, alsook in tabel 7 en grafiek 9.

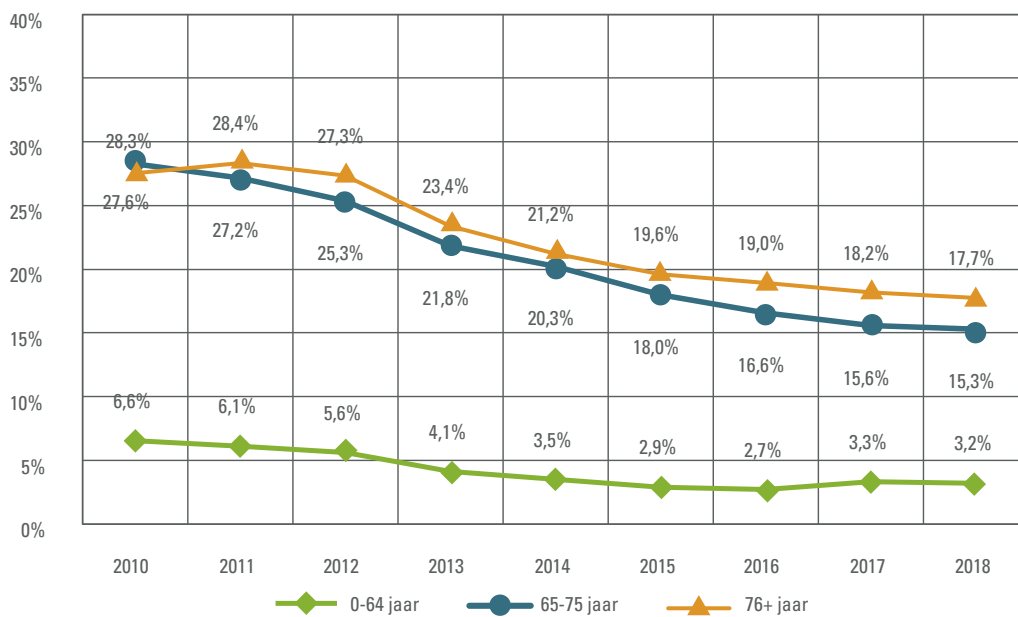
Tabel 5: Aantal en % gebruikers van anti-Alzheimermiddelen per geslacht (en per leeftijdscategorie en per gewest) (2018)

Leeftijdscategorie	Gewest	Vrouw (2018)			Man (2018)			Totaal (2018)		
		Aantal vrouwelijke gebruikers van anti-Alzheimermiddelen	Aantal vrouwelijke leden met dementie	% vrouwelijke gebruikers	Aantal mannelijke gebruikers van anti-Alzheimermiddelen	Aantal mannelijke leden met dementie	% mannelijke gebruikers	Totaal aantal gebruikers van anti-Alzheimermiddelen	Totaal aantal leden met dementie	Totaal % gebruikers
0-64	BRUSSEL	3	113	2,65%	0	114	0,00%	3	227	1,32%
	WAALS GEWEST	35	1.239	2,82%	26	1.054	2,47%	61	2.293	2,66%
	VLAAMS GEWEST	150	4.462	3,36%	147	3.449	4,26%	297	7.911	3,75%
65-75	BRUSSEL	19	170	11,18%	22	152	14,47%	41	322	12,73%
	WAALS GEWEST	208	2.071	10,04%	178	1.317	13,52%	386	3.388	11,39%
	VLAAMS GEWEST	1.149	6.744	17,04%	1.000	4.884	20,48%	2.149	11.628	18,48%
76+	BRUSSEL	126	1.265	9,96%	62	488	12,70%	188	1.753	10,72%
	WAALS GEWEST	1.505	10.988	13,70%	749	4.118	18,19%	2.254	15.106	14,92%
	VLAAMS GEWEST	7.991	41.999	19,03%	4.504	19.048	23,65%	12.495	61.047	20,47%
Totaal		11.186	69.051	16,20%	6.688	34.510	19,38%	17.874	103.675	17,24%

Figuur 5: Evolutie van het % mannelijke gebruikers van anti-Alzheimermiddelen per leeftijdscategorie (2010 – 2018)



Figuur 6: Evolutie van het % vrouwelijke gebruikers van anti-Alzheimermiddelen per leeftijdscategorie (2010 – 2018)



3.5. Gebruik van anti-Alzheimermiddelen per sociaal statuut (VT / niet VT)

We onderzochten eveneens de verschillen in het gebruik van anti-Alzheimermiddelen tussen personen met en personen zonder verhoogde tegemoetkoming (VT/niet VT).

We zien systematisch (tabel 6 en figuur 7), voor elk jaar tussen 2010 en 2018, een hoger gebruik van deze medicatie bij de leden

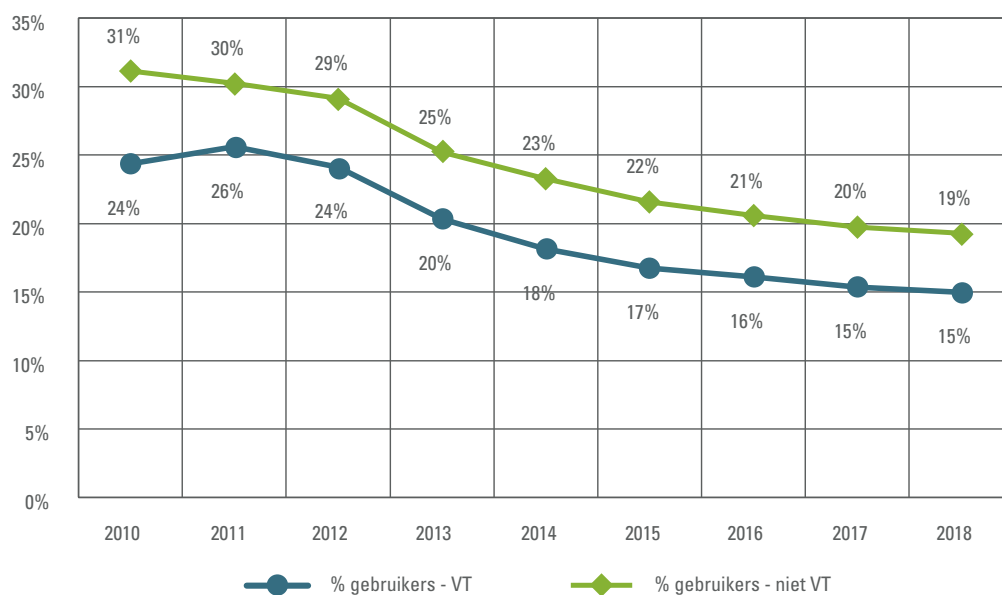
zonder VT. In 2018 gaat het om 19% (niet VT) versus 15% (VT) van de demente leden. Dit kan mogelijks worden verklaard door het feit dat mensen uit lagere socio-economische klassen in het algemeen een lager zorggebruik vertonen: zorg wordt vaker uitgesteld om financiële redenen.¹⁰

Daarnaast stellen we een gelijkaardige daling in gebruik vast voor beide groepen sinds 2011 (daarvoor steeg het gebruik enkel bij VT leden nog lichtjes).

Tabel 6: Evolutie van het aantal en het % gebruikers van anti-Alzheimermiddelen per sociaal statuut (VT / niet VT) (2010 – 2018)

Jaar	Verhoogde tegemoetkoming (VT)			Geen verhoogde tegemoetkoming (niet VT)			Totaal aantal gebruikers van anti-Alzheimer-middelen		
	Aantal gebruikers - VT	Aantal leden met dementie - VT	% gebruikers - VT	Aantal gebruikers - niet VT	Aantal leden met dementie - niet VT	% gebruikers - niet VT	Totaal aantal gebruikers	Totaal aantal leden met dementie	Totaal % gebruikers
2010	10.617	43.550	24%	11.441	36.753	31%	22.058	80.303	27%
2011	11.125	43.405	26%	12.489	41.295	30%	23.614	84.700	28%
2012	11.101	45.988	24%	12.263	42.100	29%	23.364	88.088	27%
2013	9.506	46.742	20%	10.954	43.477	25%	20.460	90.219	23%
2014	8.590	47.383	18%	10.466	44.943	23%	19.056	92.326	21%
2015	8.363	49.985	17%	10.384	48.072	22%	18.747	98.057	19%
2016	8.054	49.964	16%	10.278	49.989	21%	18.332	99.953	18%
2017	7.679	49.969	15%	10.352	52.376	20%	18.031	102.345	18%
2018	7.456	49.780	15%	10.423	54.021	19%	17.879	103.801	17%
Evolutie (%) 2010-2018	-30%	14%		-9%	47%		-19%	29%	

Figuur 7: Evolutie van het % gebruikers van anti-Alzheimermiddelen per sociaal statuut (VT / niet VT) (2010 – 2018)



¹⁰ Sciensano Gezondheidsenquête 2013, Rapport 3 'Gebruik van gezondheids- en welzijnsdiensten', hoofdstuk 12 'Financiële toegankelijkheid van gezondheidszorgen', p.804.

3.6. Gebruik van anti-Alzheimermiddelen per regio (gewest)

Een volgende analyse betreft de verschillen in gebruik van anti-Alzheimermiddelen tussen de drie Belgische gewesten. De meest opvallende vaststelling werd hierboven reeds besproken (voor 2018) en blijkt ook uit tabel 7 en figuur 8: de voorbije jaren (vooral vanaf 2013) waren er significante verschillen tussen de gewesten. Alle gebruikers samengenomen (dus los van leeftijd

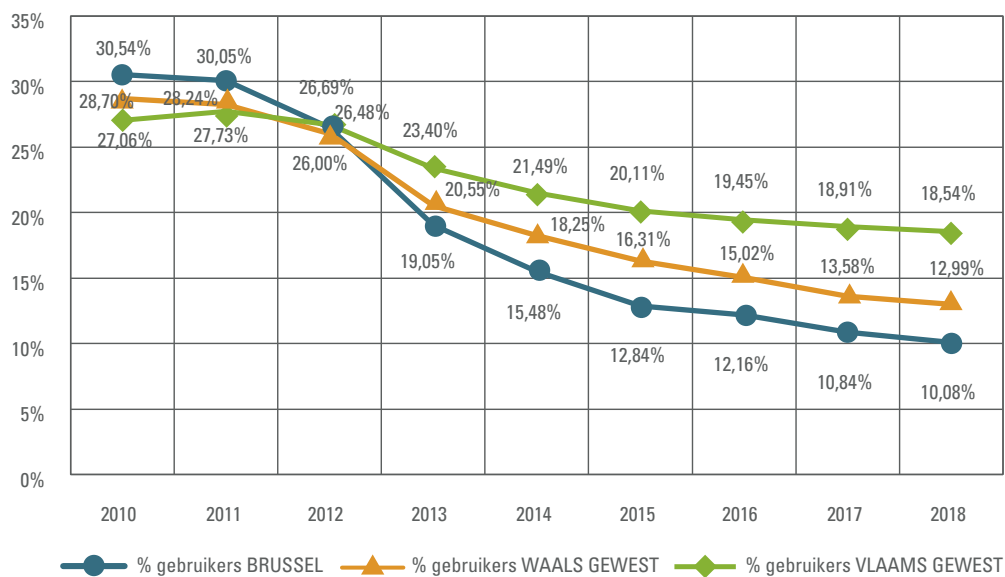
en geslacht) gaat het voor 2018 om 10% gebruikers in Brussel, 13% in Wallonië en 18% in Vlaanderen. We zien de voorbije jaren wel in elk van de gewesten een daling in gebruik.

Opmerkelijk: deze grote verschillen, die bovendien jaar na jaar sterker worden, zijn slechts aanwezig vanaf het jaar 2013. Daarvoor zien we een andere situatie: in 2012 was het aantal gebruikers (percentages) zeer gelijkaardig, rond de 26-27%.

Tabel 7: Evolutie van het aantal en het % gebruikers van anti-Alzheimermiddelen per gewest (2010 – 2018)

Jaar	BRUSSEL			WAALS GEWEST			VLAAMS GEWEST			Totaal		
	Aantal gebruikers	Aantal leden met dementie	% gebruikers BRUSSEL	Aantal gebruikers	Aantal leden met dementie	% gebruikers WAALS GEWEST	Aantal gebruikers	Aantal leden met dementie	% gebruikers VLAAMS GEWEST	Totaal aantal gebruikers	Totaal aantal leden met dementie	Totaal % gebruikers
2010	602	1.971	30,54%	4.799	16.722	28,70%	16.649	61.525	27,06%	22.050	80.218	27,5%
2011	629	2.093	30,05%	5.002	17.710	28,24%	17.977	64.822	27,73%	23.608	84.625	27,9%
2012	586	2.213	26,48%	4.773	18.361	26,00%	17.994	67.418	26,69%	23.353	87.992	26,5%
2013	427	2.241	19,05%	3.872	18.846	20,55%	16.150	69.024	23,40%	20.449	90.111	22,7%
2014	353	2.280	15,48%	3.533	19.359	18,25%	15.164	70.570	21,49%	19.050	92.209	20,7%
2015	299	2.328	12,84%	3.361	20.603	16,31%	15.080	75.003	20,11%	18.740	97.934	19,1%
2016	284	2.335	12,16%	3.115	20.738	15,02%	14.923	76.727	19,45%	18.322	99.800	18,4%
2017	259	2.390	10,84%	2.839	20.906	13,58%	14.926	78.928	18,91%	18.024	102.224	17,6%
2018	232	2.302	10,08%	2.701	20.787	12,99%	14.941	80.586	18,54%	17.874	103.675	17,2%

Figuur 8: Evolutie van het % gebruikers van anti-Alzheimermiddelen per gewest (2010 – 2018)



Daarvoor (2010-2011) waren er eveneens (beperkte) verschillen, maar dan in omgekeerde zin: het hoogste gebruik deed zich toen in Brussel voor, het laagste gebruik in Vlaanderen (en Wallonië lag er ook toen middenin). Dit geeft als resultaat dat, als we de volledige periode 2010-2018 bekijken, Brussel de sterkste dalende en Vlaanderen de zachtste dalende.

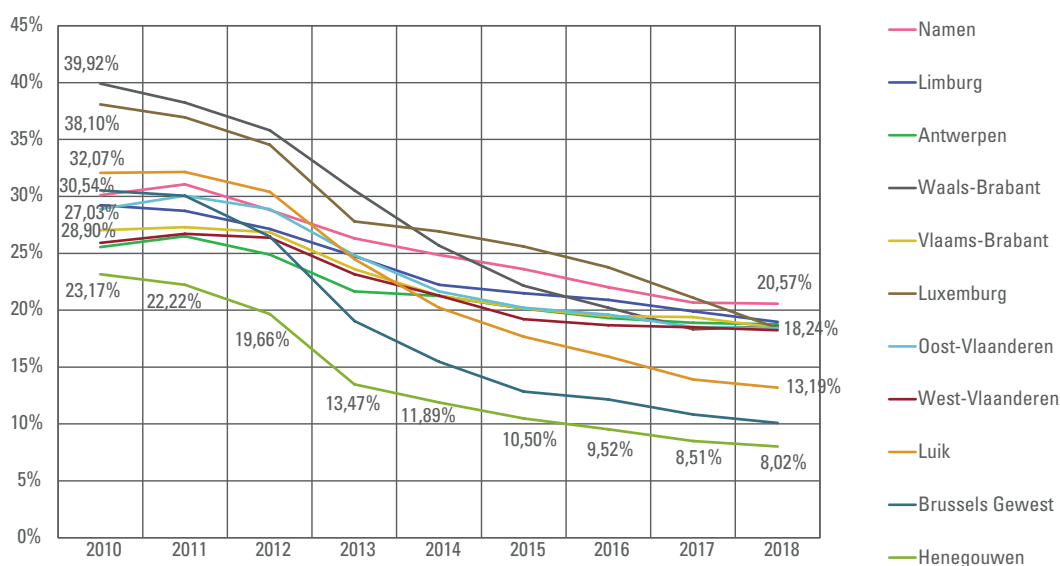
Hoe kunnen we deze verschillen tussen de gewesten verklaren? Enerzijds denken we aan de medicalisering die sterker is in Vlaanderen dan in Brussel, anderzijds verwijzen we opnieuw naar het lagere zorggebruik bij lagere socio-economische klassen. Brussel telt relatief gezien inderdaad meer personen en gezinnen in armoede, en hierbij kan de etnische samenstelling van de bevolking een rol spelen: de armoedeproblematiek is het sterkst bij de allochtone bevolking. Anderzijds laten de bestaande statistieken over de evolutie van de bevolkingssamenstelling¹¹ ons niet toe om aan de hand van deze etnische factor de gebruiksevolutie in de tijd (2010 – 2018) te verklaren. Voor gefundeerde verklaringen voor de resultaten van onze studie is grondig socio-demografisch onderzoek nodig.

3.7. Gebruik van anti-Alzheimermiddelen per provincie

Naast de regionale verschillen onderzochten we ook eventuele verschillen op provinciaal niveau (figuur 9). Als we kijken naar 2018, zien we weinig onderlinge variatie tussen de Vlaamse provincies. Deze staan zoals verwacht allemaal bovenaan de ranking (hoog gebruik). Daarentegen zien we bij de Waalse provincies wel een grote variatie, waarbij Namen het hoogste gebruik kende van alle provincies van ons land (21%; hoger dan eender welke Vlaamse provincie), en Henegouwen het laagste gebruik (8%; lager zelfs dan het Brussels Gewest). Dit bijzondere resultaat van Henegouwen kan mogelijks toegeschreven worden aan de slechtere socio-economische situatie in deze provincie.¹² De gebruikspersentages voor de provincies Waals-Brabant en Luxemburg waren vergelijkbaar met die van de Vlaamse provincies (18-19%).

Wanneer we de totale periode 2010-2018 bekijken, zien we een gelijkaardige daling in gebruik voor alle provincies, met hier en daar lichte variaties.

Figuur 9: Evolutie van het % gebruikers van anti-Alzheimermiddelen per provincie (2010 – 2018)



¹¹ Noppe, J., Vanweddingen, M., Doyen, G., Stuyck, K., Feys, Y., Buysschaert, P. (2018). Vlaamse Migratie- en Integratiemonitor 2018. Brussel: Agentschap Binnenlands Bestuur, <https://www.statistiekvlaanderen.be/sites/default/files/docs/VMIM-Vlaamse-Migratie-Integratiemonitor-2018.pdf>

¹² Zie de STATBEL statistieken: <https://statbel.fgov.be/nl/themas/huishoudens/fiscale-inkomens>

3.8. Aanvragers van terugbetaling van anti-Alzheimer-middelen per medische discipline

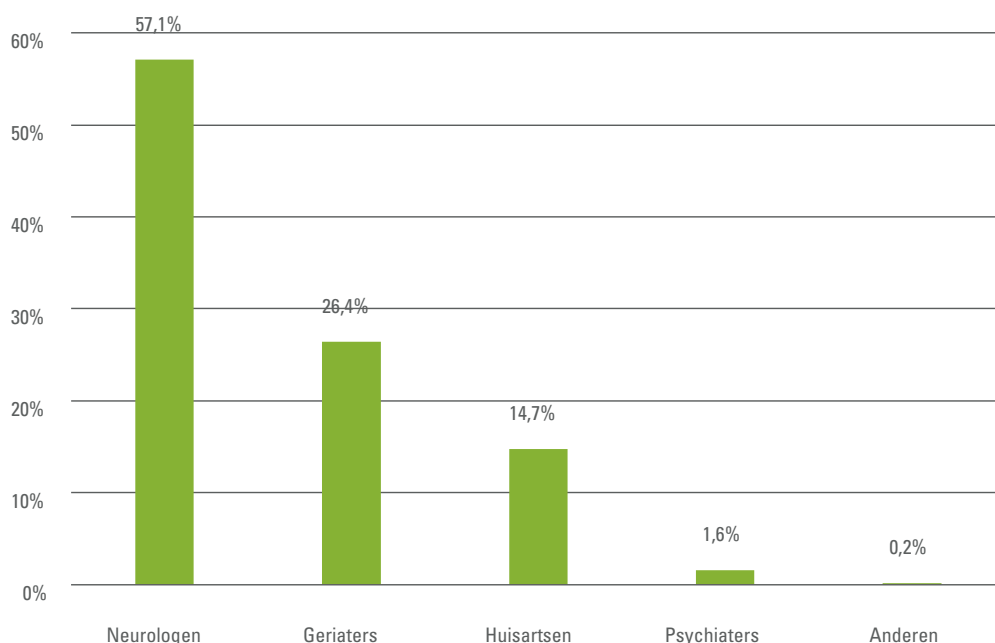
We onderzochten welke artsen de meeste aanvragen deden voor het opstarten van een terugbetaalde behandeling met anti-Alzheimermiddelen.

Terwijl elk type arts (uit eender welke medische discipline) de anti-Alzheimermiddelen kan aanvragen (met het oog op terugbetaling) en voorschrijven, vereist de reglementering inzake terugbetaling dat bij elke aanvraag tot opstarten van dergelijke behandeling een arts uit één van volgende disciplines betrokken is: neurologie, internist-geriatrie of (neuro-)psychiatrie. Indien de aanvragende arts niet tot een van deze disciplines behoort (bv. een huisarts), moet hij of zij dus het akkoord hebben van een van deze specialisten.

Figuur 10 toont dat de meerderheid van de aanvragen in 2018 werd ingediend door een neuroloog (57%). Daarna volgen de geriater (26,4%), de huisarts (14,7%) en in beperkte mate de psychiater (1,6%).

Als we de analyse van de aanvragen per medische discipline niet vanuit het *aantal aanvragen* bekijken maar vanuit het *aantal aanvragende artsen* (waarbij elke arts die een of meerdere aanvragen deed als één wordt geteld, ongeacht het aantal aanvragen), dan toont onze studie dat 2/3^{de} van de artsen die medicatie aanvroegen een huisarts was, 18% een neuroloog, 9% een geriater en 2% een psychiater. Met andere woorden, er waren in 2018 veel meer huisartsen die een aanvraag deden dan neurologen en gerieters, maar per huisarts waren er veel minder aanvragen dan per neuroloog en per geriater.

Figuur 10: % CM-leden met een akkoord voor anti-Alzheimermiddelen per medische discipline (2018)



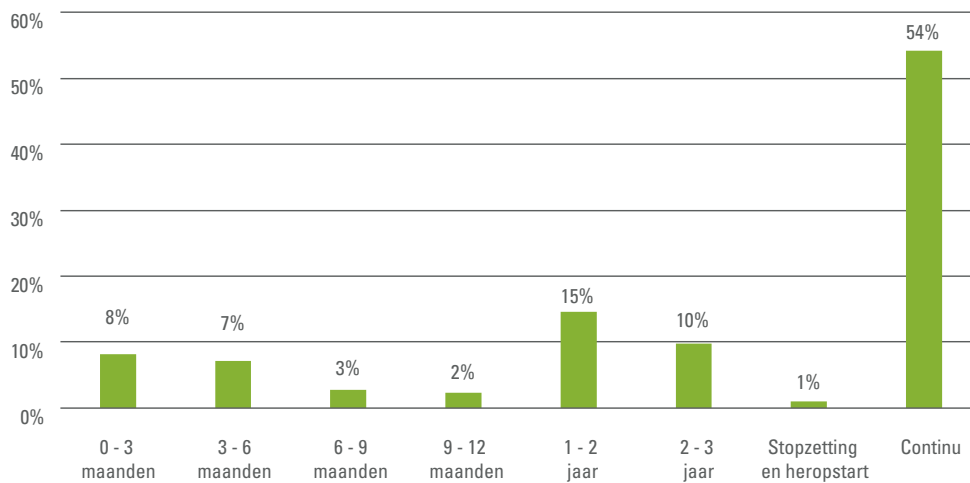
3.9. Duur van de behandeling met anti-Alzheimermiddelen

Om een zicht te krijgen op de gebruikelijke duur van de behandeling bekeken we de groep patiënten die in 2015 een eerste verpakking kregen voorgeschreven. Van deze groep nam 54% deze medicatie onafgebroken, ook in 2018, terwijl een kleine helft van de gestarte gebruikers (45%) met de behandeling stopte binnen de drie jaren na opstart (figuur 11). Van deze laatste groep (waarbij de behandeling binnen de drie

jaren werd beëindigd) stopte – cumulatief gezien – 8% binnen de eerste 3 maanden na opstart, 15% binnen de 6 maanden, 18% binnen de 9 maanden en 20% binnen het jaar.

De redenen waarom patiënten hun behandeling stopzetten (dus, waarom artsen niet langer de medicatie aanvragen) zijn door ons niet gekend. De hogervermelde mogelijke bijwerkingen of (het besef van) het beperkte positieve effect kunnen daarbij een rol spelen.

Figuur 11: % gestarte gebruikers van anti-Alzheimermiddelen in 2015 die na een bepaalde periode stopten ten opzichte van het totaal aantal gestarte gebruikers in 2015 (patiënten in woonzorgcentra uitgesloten)



4. Conclusies

Deze studie geeft inzicht in verschillende aspecten van het gebruik van anti-Alzheimermiddelen (cholinesterase-inhibitoren en memantine) in de periode 2010-2018. In 2018 nam 17% van de leden met dementie anti-Alzheimermiddelen. Van de totale groep gebruikers in dat jaar was 84% ouder dan 75 jaar. Voor mannen werd over de hele periode vaker medicatie aangevraagd dan voor vrouwen. We zien een hoger gebruik van medicatie bij leden zonder verhoogde tegemoetkoming dan bij leden met verhoogde tegemoetkoming. In Vlaanderen werd de laatste jaren veel vaker medicatie aangevraagd dan in Brussel, terwijl er in Wallonië een grote variatie bestond tussen de provincies. In de meerderheid van de gevallen (57%) was het de neuroloog die de behandeling aanvroeg. Een grote helft van de gebruikers stond gedurende 3 jaar continu op medicatie, terwijl een kleine helft binnen de 3 jaar na opstart stopte met de behandeling.

Maar de voornaamste, globale conclusie van onze studie is dat de Belgische artsen de terugbetaling van anti-Alzheimermiddelen steeds minder aanvragen. Blijkbaar

neemt het geloof in hun waarde stilaan af. Trouwens, reeds bij hun introductie (2002) bestond er discussie over hun nut. Ook de jury van de consensusvergadering over het doelmatig gebruik van geneesmiddelen bij de behandeling van dementie bij ouderen, georganiseerd door het RIZIV op 24 november 2005, kwam al tot het besluit dat de voordelen van de medicamenteuze behandeling eerder beperkt zijn.¹³ Het gebruik van cholinesterase-inhibitoren doet niets aan de onderliggende pathologie. In het beste geval kunnen zij de verslechtering met enkele maanden uitstellen.

Deze conclusies uit 2005 zijn ondertussen niet gewijzigd. Zoals hoger reeds vermeld, benadrukt het Belgisch Centrum voor Farmacotherapeutische Informatie (BCFI) op dit moment dat de anti-Alzheimermiddelen naast hun bescheiden en tijdelijk voordeel nogal veel ongewenste effecten hebben.¹⁴ Zij veroorzaken namelijk zeer vaak (d.w.z. in minstens 1/10 gevallen) gastro-intestinale klachten zoals misselijkheid, braken en diarree, en vaak (d.w.z. in minstens 1/100 gevallen) urinaire incontinentie. Ook centrale effecten (bv. hoofdpijn en duizeligheid) en overvloedig zweten komen frequent voor. Het Formularium Ouderenzorg selecteert dan ook geen enkele medicamenteuze therapie voor de behandeling van cognitieve disfunctie bij personen met dementie.¹⁵

¹³ Juryrapport Consensusvergadering 24 november 2005, Het doelmatig gebruik van geneesmiddelen bij de behandeling van dementie bij ouderen, RIZIV, Comité voor de evaluatie van de medische praktijk inzake geneesmiddelen: https://www.riziv.fgov.be/SiteCollectionDocuments/consensus_korte_tekst_20051124.pdf

¹⁴ BCFI, <https://www.bcfi.be/nl/chapters/11?matches=Alzheimer%7CAlzheimermiddelen&frag=9357>

¹⁵ Formularium Ouderenzorg: https://farmaka.bcfi.be/nl/formularium/210?search_term=alzheimer

Deze beweringen worden ondersteund door de recente Cochrane reviews over rivastigmine uit 2015¹⁶ en memantine uit 2019.¹⁷ De anti-Alzheimergeneesmiddelen geven ten opzichte van placebo een lichte verbetering van de cognitieve functie van slechts 2 à 3 punten op het maximum van 70 punten op de ADAS-Cog schaal terwijl een minimum van 4 of zelfs 7 als klinisch relevant kan worden beschouwd. De huidig beschikbare anti-Alzheimermiddelen hebben een beperkt symptomatisch effect zonder significantie voor de progressie van de ziekte.¹⁸

Wetenschappers zoeken koortsachtig naar efficiëntere pistes met onder meer biologische geneesmiddelen (bv. monoclonale antilichamen) om de ziekte van Alzheimer te bestrijden. Spijtig genoeg hebben recentelijk een aantal nieuwe producten uit het onderzoek de eindstreep niet gehaald (aducanumab; crenezumab) en hebben enkele farmaceutische firma's hun research in deze sector onderbroken. Dit is het (jammerlijke) gevolg van het feit dat de farma-industrie werkt op basis van een verdienmodel waarbij de investeerders snelle return-on-investment verwachten.

Onder de titel 'Kom op tegen Alzheimer' stelde prof. Prof. dr. S. Engelborghs, neuroloog aan het UZ Brussel, onlangs het tekort aan fondsen voor onderzoek in de sector van dementie aan de kaak.

Dementie is een zeer belangrijk socio-economisch, maatschappelijk en gezondheidsprobleem. We zijn helaas niet klaar om dit probleem op te vangen. Tussen 2000 en 2017 is het aantal sterfgevallen als gevolg van hart- en vaatziekten, ook gelinkt met de leeftijd, met 9% gedaald, bij Alzheimer is dit aantal met 145% gestegen

Eiwitneerslag in de hersenen, de oorzaak van Alzheimer, start al 10 à 20 jaar voor de eerste ziektesymptomen. Als je geneesmiddelen zou kunnen ontwikkelen die deze eiwitneerslag kunnen remmen en stoppen in dit preklinisch stadium, dan zou je het moment van het optreden van deze symptomen kunnen uitstellen en misschien zelfs kunnen afstellen. En toch zijn we er nu nog niet in geslaagd om dergelijke geneesmiddelen te ontwikkelen. Alle klinische trials van producten ontwikkeld door de industrie hebben gefaald. Een belangrijke reden is dat er relatief minder geld wordt geïnvesteerd in onderzoek naar

Alzheimer. Zo wordt er voor AIDS onderzoek 6 maal meer en voor kankeronderzoek 12 maal meer geïnvesteerd. Voor die twee ziekten is een spectaculaire vooruitgang geboekt, voor Alzheimer nauwelijks. In de VS wordt 400 maal meer uitgegeven aan zorg voor Alzheimer patiënten dan aan onderzoek. In België gaat de financiering hoofdzakelijk naar zorg voor dementie en naar het creëren van een dementievriendelijke samenleving. Professoren die op dit veld actief zijn moeten ongeveer 40% van hun tijd investeren in het opzoek gaan naar middelen, en dit met een slaagkans van 15 à 20% omdat ze allen vissen in een te kleine vijver. Er is nood aan fundamenteel wetenschappelijk onderzoek om de ziekte van Alzheimer te begrijpen. Dit is primair een opdracht voor universiteiten en onderzoekscentra en niet voor de industrie die afhaakt als het hen niet uitkomt. Dit noopt een structurele financiering van de overheid.

In de periode 2010-2018 nam het globaal volume terugbetaalde anti-Alzheimermiddelen (in standaard dagdoseringen of DDD) af met 18% (cfr. tabel 1). Extrapolatie van de CM-gegevens leert dat in 2018 door het RIZIV nog ongeveer 5 miljoen euro werd uitgegeven aan anti-Alzheimermiddelen (LCM: 2.554.587 euro). De eigen bijdragen van de patiënten bedroegen 20% van de totale kostprijs (634.219 euro/3.188.806 euro).

De vraag stelt zich of de uitgaven die momenteel nog gedaan worden voor cholinesterase-inhibitoren en memantine eigenlijk nog te verantwoorden zijn in de hierboven beschreven context. Indien de terugbetaling voor deze geneesmiddelen wordt stopgezet, zouden de financiële middelen die daar nu aan worden besteed kunnen ingezet worden voor een betere sociale en materiële omkadering, opvang, begeleiding en mantelzorg voor patiënten met dementie (ongeacht de oorzaak). Met andere woorden, we zouden sterker kunnen inzetten op menswaardige zorg en levenskwaliteit. Ondertussen moet het wetenschappelijk onderzoek worden verdergezet om alternatieven te vinden voor de huidig beschikbare geneesmiddelen. En waarom niet de silo's doorbreken en een deel van de bespaarde middelen voorzien voor wetenschappelijk onderzoek?

16 Cochrane Library, Rivastigmine for Alzheimer's disease (2015): <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD001191.pub3/abstract>

17 Cochrane Library, Memantine for dementia (2019): <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD003154.pub6/full> 18 Zie Firas H. Bazzari, Dalaal M. Abdallah, Hanan S. El-Abhar. Pharmacological Interventions to Attenuate Alzheimer's Disease Progression: The Story So Far. Current Alzheimer Research 2019; 16(3), en Dick Bijl. Het Pillenprobleem. AUP, Amsterdam 2018 (pp. 149-151).

18 Zie Firas H. Bazzari, Dalaal M. Abdallah, Hanan S. El-Abhar. Pharmacological Interventions to Attenuate Alzheimer's Disease Progression: The Story So Far. Current Alzheimer Research 2019; 16(3), en Dick Bijl. Het Pillenprobleem. AUP, Amsterdam 2018 (pp. 149-151).