

# VKA-beleid in het DOAC-tijdperk: fenprocoumon ten opzichte van acenocoumarol

Dr. **Maarten J. Beinema**<sup>a\*</sup>, dr. **Henk J. Adriaansen**<sup>b</sup>,  
 prof. dr. **Hugo ten Cate**<sup>c</sup>, dr. **Laura M. Faber**<sup>d</sup>, dr. **Angelique  
 T.M. van Holten-Verzantvoort**<sup>e</sup>, dr. **Melchior C. Nierman**<sup>f</sup>,  
 dr. **R.W.L.M. Niessen**<sup>g</sup> en em. prof. dr. **J.R.B.J. Brouwers**<sup>h</sup>

<sup>a</sup> Arts Regionaal Antistollingscentrum Deventer en KCL Deventer Ziekenhuis.

<sup>b</sup> Arts klinische chemie en hoofd KCHL, Trombosedienst, Gelre ziekenhuizen Apeldoorn en Zutphen.

<sup>c</sup> Hoogleraar Klinische trombose en hemostase, Trombose Expertise-centrum en Cardiovasculair Onderzoekinstituut Maastricht, Maastricht Universitair Medisch Centrum.

<sup>d</sup> Internist/hematoloog en medisch leider trombosedienst, Rode Kruis Ziekenhuis, Beverwijk en Starlet DC, Alkmaar.

<sup>e</sup> Internist, arts trombosedienst voor het Gooi en medisch leider trombosedienst Franciscus Gasthuis & Vlietland.

<sup>f</sup> Arts Trombosezorg, Atalmedial, Amsterdam.

<sup>g</sup> Klinisch chemicus, OLVG, Amsterdam.

<sup>h</sup> Emeritus hoogleraar farmacotherapie & klinische farmacie, Rijksuniversiteit Groningen.

\* Correspondentie: m.beinema@dz.nl.

Geen belangenverstrengeling gemeld.

Citeer als: Beinema MJ, Adriaansen HJ, ten Cate H, Faber LM, van Holten-Verzantvoort ATM, Nierman MC, Niessen RWLM, Brouwers JRBJ. VKA-beleid in het DOAC-tijdperk: fenprocoumon ten opzichte van acenocoumarol. Nederlands Platform voor Farmaceutisch Onderzoek. 2019;4:a1718.

## KERNPUNTEN

- VKA's hebben nog steeds een plaats naast de DOAC's als antistollingsmiddelen.
- Fenprocoumon leidt, dankzij een lange halfwaardetijd, tot een betere tijd in therapeutische range en stabielere INR-waarden dan acenocoumarol.
- Het doseren van fenprocoumon is moeilijker en daarom wordt daarbij vaker vitamine K voorgeschreven om de INR-waarde aan te passen.

## INLEIDING

De afgelopen jaren is veel veranderd op het gebied van antistollingsmiddelen. Direct werkende orale anticoagulantia (DOAC's) staan nu in veel richtlijnen als middel van eerste keuze. De komst van de DOAC's maakt het

## ABSTRACT

*VKA policy in the DOAC era: phenprocoumon versus acenocoumarol*

### Background and objective

Vitamin K antagonists (VKAs) are still used for the prevention of thromboembolic events.

In Europe acenocoumarol and phenprocoumon are frequently prescribed. In the Netherlands acenocoumarol is the most prescribed VKA.

### Design and methods

This article describes the differences between these two drugs: acenocoumarol and phenprocoumon.

### Results and conclusion

Phenprocoumon is characterized by an extremely long half-life (160 hours), which leads to a better time in therapeutic range. Phenprocoumon dosing however, is more difficult and requires more often vitamin K interventions. Due to pharmacogenetic differences between these two anticoagulants, phenprocoumon is probably less sensitive to drug-drug interactions.

gebruik van vitamine K-antagonisten (VKA's) niet overbodig. VKA-behandeling blijft nodig voor enkele indicaties zoals bij mechanische hartkleppen, een ernstige nierfunctiestoornis en (een vermoeden van) therapieontrouw. Sommige patiënten switchen van een DOAC naar een VKA vanwege bijwerkingen – meestal gastro-intestinaal – of vanwege geneesmiddelinteracties. Nu door toenemend voorschrijven van DOAC's de ervaring met VKA's daalt is er meer dan voorheen behoefte om de veilige inzet van VKA's tegen het licht te houden.

## ANTITROMBOTICA

Antitrombotica zijn geneesmiddelen die worden voorgeschreven voor de preventie en de behandeling van arteriële en veneuze trombo-embolische aandoeningen. VKA's behoren tot de antitrombotica en remmen het stollingsproces door onderdrukking van de vorming van vitamine K-afhankelijke stollingsfactoren II, VII, IX en X. Hierdoor wordt minder fibrine gevormd waardoor de stolling minder efficiënt verloopt en de stollingstijd, uitgedrukt als *international normalized ratio* (INR), langer wordt.

Het werkingsmechanisme van de verschillende VKA's is hetzelfde. Ze verschillen alleen in de manier waarop ze worden gemetaboliseerd en hoe lang ze werkzaam zijn. In Nederland worden de VKA's acenocoumarol en fenprocoumon voorgeschreven. In veel andere landen zijn met name warfarine en ook fluindione beschikbaar. Op dit laatste middel wordt hier niet nader ingegaan. Warfarine wordt genoemd in tabel 1 ter vergelijking.

## WERKING

VKA's remmen de werking van vitamine K in de lever. Vitamine K is een co-enzym voor de synthese van vitamine K-afhankelijke stollingseiwitten in de levercel. Met behulp van vitamine K vindt de  $\gamma$ -carboxylering van stollingseiwitten plaats, waardoor een voorloper in een volwaardig stollingsfactor wordt omgezet. Deze volwaardige stollingsfactor kan vervolgens ingezet worden in het stollingsproces. Vitamine K wordt in de levercel ongeveer 1000 keer gerecycled in de vitamine K-cyclus met behulp van de enzymen van het vitamine K-epoxide-reductasecomplex subeenheid 1 (VKORC1). Hierna wordt vitamine K zelf gemetaboliseerd. De VKA's verhinderen het proces van vitamine K-recycling door de werking van VKORC1 te blokkeren. Als gevolg van deze remming is minder vitamine K beschikbaar en wordt de productie van vitamine K-afhankelijke stollingsfactoren geremd.

## METABOLISERING

Het verschil in halfwaardetijd van de VKA's wordt veroorzaakt door variaties in farmacokinetiek tussen de diverse preparaten. VKA's worden in de levercel gemetaboliseerd door enzymen van het cytochroom P450 (CYP)-systeem.

Acenocoumarol wordt volledig gemetaboliseerd, voornamelijk door het enzym CYP2C9, maar ook door CYP2C19. Fenprocoumon wordt eveneens door CYP2C9 gemetaboliseerd, maar in mindere mate dan acenocoumarol. Daarnaast speelt ook CYP3A4 een rol. Een grote fractie van fenprocoumon (circa 40%) wordt onveranderd uitgescheiden in gal en urine.

## GENETISCHE VARIATIE

Er is een aantal genetische varianten (polymorfismen) bekend van zowel de enzymen van het VKORC1 als van CYP2C9. In de diverse etnische groepen komen de varianten van CYP2C9 en VKORC1 in verschillende frequentie voor. De varianten van VKORC1 zijn de oorzaak van het verschil in gevoeligheid van VKORC1 voor de inhibitie door de VKA's. Hierdoor bepalen zij mede het verschil in interindividuele dosis [1]. De varianten zijn ook verantwoordelijk voor de sporadisch voorkomende (partiële) resistentie voor VKA's. Het effect van de VKORC1-polymorfismen is gelijk voor alle VKA's.

Bij het Kaukasische ras is het meest voorkomende 'normale' genetische type CYP2C9\*1 (wild type), dit komt voor bij ongeveer 65% van de mensen. De varianten zijn CYP2C9\*2 bij ongeveer 22% en CYP2C9\*3 bij ongeveer 13% van de mensen. Bij het Aziatische en negroïde ras komen \*2 en \*3 minder vaak voor. Daarnaast komen nog enkele zeldzame varianten voor, met name bij het negroïde ras [1].

De polymorfismen van CYP2C9 hebben invloed op de stuurbaarheid van de behandeling met VKA's. Zij zijn verantwoordelijk voor een vertraging in de stabilisatie na de start van de VKA-antistollingsbehandeling en een lage of hoge VKA-dosisbehoefte. Tevens worden bij trage metabolisateurs vaker instabiele en hoge INR-uitslagen gezien, een toegenomen bloedingsrisico en een hoger interactieprofiel met comedicaatie.

## FARMACOKINETIEK EN -DYNAMIEK

VKA's komen voor als een racemisch mengsel, met een R- en een S- vorm; S(-)-enantiomeer en R(+)-enantiomeer, respectievelijk. De S-vorm heeft in de regel een krachtigere werking dan de R-vorm. S-acenocoumarol wordt echter veel sneller gemetaboliseerd dan de R-vorm, waar-

door in de praktijk de R-vorm van acenocoumarol de meest actieve vorm is, dit in tegenstelling tot de verschillende vormen van fenprocoumon en warfarine.

## INTERACTIES

VKA's worden voornamelijk gemetaboliseerd door CYP2C9 en zijn daardoor gevoelig voor remmers (bijvoorbeeld miconazol) of inductoren (bijvoorbeeld rifampicine) van dit enzym. Aangezien fenprocoumon minder snel wordt gemetaboliseerd door CYP2C9 dan acenocoumarol en zelfs voor een groot gedeelte – circa 40% – niet gemetaboliseerd wordt uitgescheiden is fenprocoumon minder gevoelig voor deze interacties dan acenocoumarol [1].

## ACENOCOUMAROL

Acenocoumarol wordt overwegend gemetaboliseerd door CYP2C9. Het is een kortwerkende VKA met een halfwaardetijd van 11 uur. De absorptie is nagenoeg volledig voor de R-vorm en minder voor de S-vorm (tabel 1). Het effect na de eerste toediening – te zien door stijging van de INR-waarde – begint na 18 tot 24 uur en is maximaal na 36 tot 48 uur. Bij een therapeutische spiegel is de plasmawaarde van acenocoumarol 30 tot 90 µg/L. Ongeveer 48 uur na de laatste dosis eindigt de werking van acenocoumarol, mits geen sprake is van een trage metaboliseerder (voor CYP2C9).

Door de korte halfwaardetijd van acenocoumarol hebben dosisverschillen snel effect. Dat geldt met name ook bij sporadische, abusievelijke therapieontrouw. De

INR-waarden schommelen meer dan bij het langwerkende fenprocoumon en er is een significante 24-uursvariatie in de INR-waarde [2,3]. Een oplaaddosis – startdosis die hoger is dan de te verwachte onderhoudsdosis – is dan ook niet strikt noodzakelijk, al wordt het in de praktijk wel vaak toegepast.

## FENPROCOUMON

Fenprocoumon wordt in mindere mate dan acenocoumarol gemetaboliseerd door CYP2C9. Het is een langwerkend VKA. De halfwaardetijd is 156 tot 172 (gemiddeld 160) uur. De absorptie is evenals bij acenocoumarol volledig. Het effect na de eerste toediening – te zien door stijging van de INR-waarde – begint na 24 tot 48 uur en is maximaal na 48 tot 72 uur. Bij een therapeutische spiegel is de plasmawaarde van fenprocoumon 1 tot 3 mg/L. De werking van fenprocoumon eindigt 1 tot 2 weken na inname van de laatste dosis.

Door de lange halfwaardetijd van fenprocoumon hebben dosisverschillen een geleidelijk en lang doorlopend effect. Sporadische, abusievelijke therapieontrouw heeft in het algemeen geen klinisch relevant effect op de INR. De INR-waarden schommelen minder dan bij het kortwerkende acenocoumarol en er is nauwelijks 24-uursvariatie [2,3]. Een oplaaddosis – startdosis die hoger is dan de te verwachte onderhoudsdosis – is noodzakelijk. Door de lange halfwaardetijd duurt het zonder oplaaddosis lang voordat de zogenaamde steady state-concentratie is bereikt; de concentratie waarbij de absorptie en eliminatie van het betreffende middel gelijk zijn. Voor het couperen van fenprocoumon is vaker vitamine K nodig als antidotum in

**TABEL 1 KENMERKEN VAN DE VERSCHILLENDE VKA'S**

Kenmerken	Warfarine	Acenocoumarol	Fenprocoumon
Biologische beschikbaarheid (%)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• S-vorm: 100</li> <li>• R-vorm: 100</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• S-vorm: 60</li> <li>• R-vorm: 100</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• S-vorm: 100</li> <li>• R-vorm: 100</li> </ul>
T <sub>max</sub> (uur)	0,9-2,4	1-4	1-4
T <sub>1/2</sub> (uur)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• S-vorm: 32</li> <li>• R-vorm: 63</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• S-vorm: 2</li> <li>• R-vorm: 11</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• S-vorm: 156</li> <li>• R-vorm: 172</li> </ul>

VKA's: vitamine K-antagonisten, S-vorm: S(-)-enantiomeer, R-vorm: R(+)-enantiomeer, T<sub>max</sub>: gemiddelde tijd tot maximale plasmaconcentratie, T<sub>1/2</sub>: halfwaardetijd.

vergelijking bij het gebruik van acenocoumarol. Ook het beleid rondom operaties en ingrepen is complexer, hetgeen leidt tot vaker vitamine K toedienen en meer INR-controles vóór een ingreep. Ook wordt soms, in plaats van vitamine K, protrombinecomplex toegediend om de patiënt 'operatie gereed' te maken. Ten gevolge van de lange halfwaardetijd en de startdosering is het doseren van fenprocoumon moeilijker voor minder ervaren doseerders.

### VERSCHIL TUSSEN ACENOCOUMAROL EN FENPROCOUMON IN DE PRAKTIJK

De aanwezigheid van een polymorfisme (met name \*3) van CYP2C9 is geassocieerd met een verhoogd risico op het krijgen van ernstige bloedingen bij patiënten die acenocoumarol gebruiken, maar nauwelijks bij fenprocoumongebruik [4]. Fenprocoumon wordt mogelijk minder beïnvloed door geneesmiddelen die interacteren (remming of stimulatie) met CYP2C9, omdat het maar deels door dit enzym gemetaboliseerd wordt.

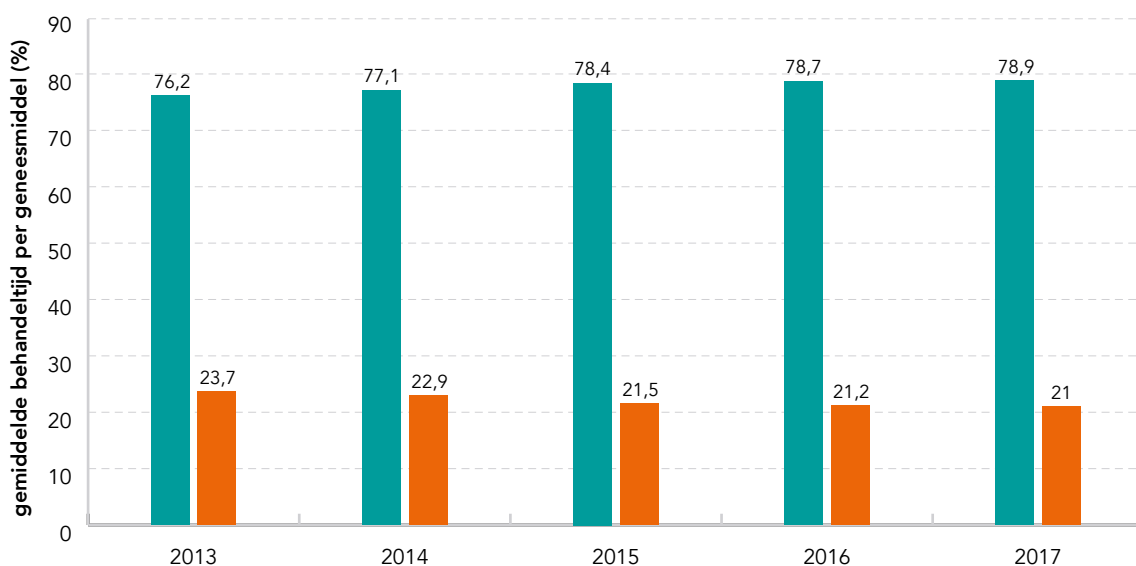
Wanneer het CYP-genotype niet bekend is, zou op basis van de bovengenoemde eigenschappen fenprocoumon

de eerste keuze VKA kunnen zijn. Als het genotype wel bekend is, zou de VKA-dosering volgens een specifiek algoritme aangepast kunnen worden. In een gerandomiseerd onderzoek leidde dit echter niet tot een verbetering van de kwaliteit van de behandeling uitgedrukt als tijd in therapeutische range (TTR) gedurende de eerste twaalf weken van VKA-behandeling [5], wat recent in een meta-analyse werd bevestigd [6]. Evenmin was er een verschil in opgetreden trombo-embolische of bloedingscomplicaties.

De korte halfwaardetijd van acenocoumarol heeft invloed op de INR-waarde gedurende de dag en ook op de concentratie van verschillende stollingsfactoren, met name stollingsfactor VII. Verschillende tijdstippen van INR-bepaling gedurende een dag kunnen dus een verschillend doseeradvies tot gevolg hebben. Bij gebruik van fenprocoumon treedt dit fenomeen niet op [3].

In een prospectieve studie met 456 patiënten in de regio Leiden hadden fenprocoumongebruikers een hogere TTR dan acenocoumarolgebruikers, terwijl het aantal ernstige en niet-ernstige bloedingen niet significant verschilde [7]. Daarnaast is gebleken dat zij door de stabie-

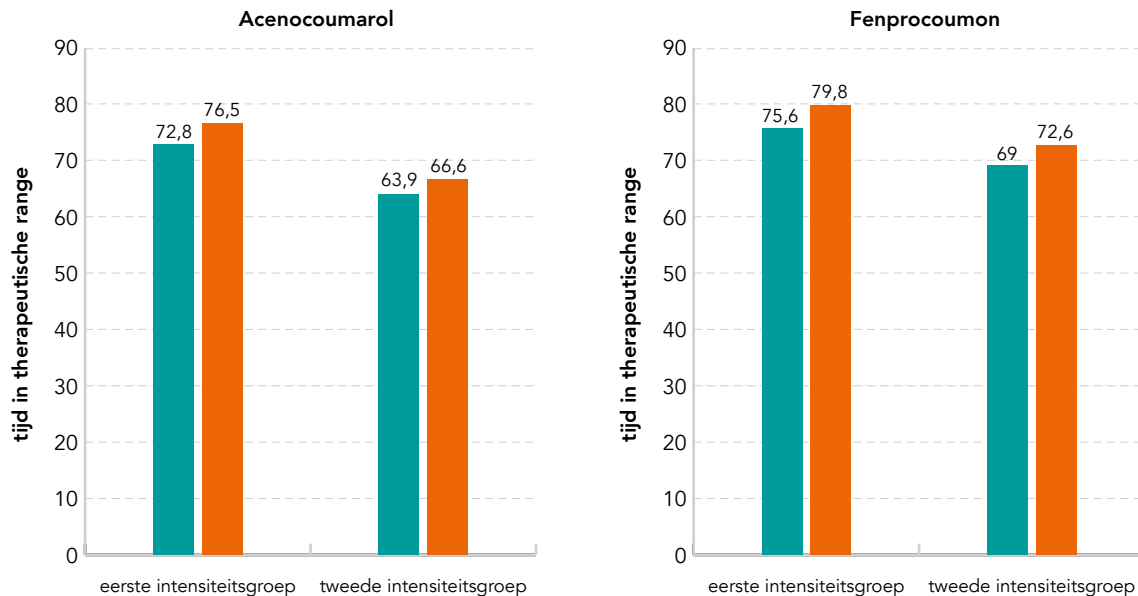
FIGUUR 1 PERCENTAGE GEBRUIK VAN DE VKA'S ACENOCOUMAROL EN FENPROCOUMON \*



\* Figuur is gebaseerd op data van 51 Nederlandse trombosediensten gedurende 5 jaren.  
VKA's: vitamine K-antagonisten.

■ acenocoumarol  
■ fenprocoumon

**FIGUUR 2 TTR BIJ ACENOCOUMAROL EN FENPROCOUMON GEBRUIKERS IN TWEE INTENSITEITSGROEPEN**



\* Figuren zijn gebaseerd op data van 49 trombosediensten gedurende twee jaren. De tijd in therapeutische range van acenocoumarol en fenprocoumon voor de eerste (INR-waarde = 2-3) en tweede (INR-waarde = 2,5-3,5) intensiteitsgroep in de jaren 2016 (groen) en 2017 (oranje). TTR: tijd in therapeutische range.

■ 2016  
■ 2017

lere INR-waarden 15% minder vaak gecontroleerd hoefden te worden [8]. In een cohortstudie bij 7419 patiënten bleek dat acenocoumarolgebruikers tweemaal zo vaak een subtherapeutische INR-waarde hadden vergeleken bij fenprocoumonegebruikers [9].

## ACENOCOUMAROL EN FENPROCOUMON BIJ NEDERLANDSE TROMBOSE-DIENSTEN

Het gebruik van fenprocoumon in Nederland is laag ten opzichte van acenocoumarol. Dit is te zien in figuur 1 samengesteld op basis van data uit de Samenvatting Medische Jaarverslagen, FNT 2017 [10]. In 2017 waren ruim 400.000 patiënten onder behandeling bij de 51 Nederlandse trombosediensten. Ondanks de potentiële voordelen van fenprocoumon ten opzichte van acenocoumarol ligt de voorkeur voor VKA's in Nederland toch sterk bij acenocoumarol. Waarschijnlijk heeft dit te maken met de lange halfwaardetijd van fenprocoumon en de

(onterechte) angst voor bloedingscomplicaties. Gemiddeld gebruikte circa 79% van de patiënten in 2017 acenocoumarol. Er bestaan echter grote regionale verschillen.

## TTR BIJ VERSCHILLENDE VKA'S

Jaarlijks worden de percentages INR-waarden binnen, onder en boven de therapeutische ranges berekend over alle patiënten die door de trombosediensten worden behandeld. Dit gebeurt volgens de lineaire interpolatiemethode. In figuur 2, op basis van data uit de Samenvatting Medische Jaarverslagen, FNT 2017 [10], blijkt een betere score van fenprocoumon wat betreft de tijd in therapeutisch range voor de poliklinische patiëntengroep. Op basis van deze gegevens heeft fenprocoumon voordelen ten opzichte van acenocoumarol, omdat het minder afhankelijk is van geneesmiddelinteracties en doordat het in studies en uit de FNT-jaarverslagen blijkt dat het betere resultaten geeft.

Het doseren van fenprocoumon is echter lastiger door de

lange halfwaardetijd. Om een adequate spiegel op te bouwen is het noodzakelijk dat bij het opstarten een dosering wordt gegeven die veel hoger is dan de uiteindelijke dagelijkse dosering. Na het staken van de behandeling, bijvoorbeeld voor een ingreep, kan het meerdere dagen duren voordat de INR-waarde voldoende gedaald is.

De voorkeur voor fenprocoumon geldt niet voor patiënten met bijvoorbeeld een zwangerschapswens, omdat VKA's schade kunnen toebrengen aan de ongeboren vrucht tijdens het eerste trimester van de zwangerschap. Acenocoumarol heeft een korte halfwaardetijd en is, zodra een zwangerschap is vastgesteld en de VKA gestaakt wordt, na staken binnen enkele dagen volledig uitgewerkt.

### **PLAATSBEPALING FENPROCOUMON TEN OPZICHTE VAN DE DOAC'S**

Er zijn geen gerandomiseerde trials uitgevoerd over de vergelijking van DOAC's met fenprocoumon wat betreft effectiviteit en veiligheid [11]. Als groep scoren de VKA's

wat veiligheid betreft minder goed dan de DOAC's. De data die beschikbaar zijn betreffen voornamelijk warfarine. Daarom kunnen over fenprocoumon alleen speculatieve uitspraken worden gedaan. Warfarine, met een halfwaardetijd van 48 uur, lijkt meer op acenocoumarol dan op fenprocoumon. Gezien het bovenstaande overzicht zou fenprocoumon een gunstiger veiligheids- en effectiviteitsprofiel kunnen hebben dan warfarine ten opzichte van de DOAC's. Dit is echter niet wetenschappelijk aangetoond. Alle VKA's remmen ook stollingsfactor VII waardoor ze mogelijk een hoger risico geven op (hersen)bloedingen [12].

Het is echter onwaarschijnlijk dat er nog grote gerandomiseerde studies tussen DOAC's en fenprocoumon opgestart gaan worden. VKA-behandeling blijft nodig voor enkele indicaties zoals bij mechanische hartkleppen, een ernstige nierfunctiestoornis en (vermoede) therapie-ontrouw [13]. ■

*Zie voor literatuurreferenties: NPFO.nl.*