

University of Groningen

## Overstappen van acenocoumarol naar fenprocoumon

van Miert, Jasper H A; Piersma-Wichers, Margriet; Meijer, Karina

*Published in:*  
 Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde

**IMPORTANT NOTE: You are advised to consult the publisher's version (publisher's PDF) if you wish to cite from it. Please check the document version below.**

*Document Version*  
 Publisher's PDF, also known as Version of record

*Publication date:*  
 2021

[Link to publication in University of Groningen/UMCG research database](#)

*Citation for published version (APA):*

van Miert, J. H. A., Piersma-Wichers, M., & Meijer, K. (2021). Overstappen van acenocoumarol naar fenprocoumon: Stap richting gepersonaliseerde antistolling? *Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde*, 165, [D5533]. <https://www.ntvg.nl/artikelen/overstappen-van-acenocoumarol-naar-fenprocoumon>

### Copyright

Other than for strictly personal use, it is not permitted to download or to forward/distribute the text or part of it without the consent of the author(s) and/or copyright holder(s), unless the work is under an open content license (like Creative Commons).

The publication may also be distributed here under the terms of Article 25fa of the Dutch Copyright Act, indicated by the "Taverne" license. More information can be found on the University of Groningen website: <https://www.rug.nl/library/open-access/self-archiving-pure/taverne-amendment>.

### Take-down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us providing details, and we will remove access to the work immediately and investigate your claim.

*Downloaded from the University of Groningen/UMCG research database (Pure): <http://www.rug.nl/research/portal>. For technical reasons the number of authors shown on this cover page is limited to 10 maximum.*

## DISCLAIMER



Onafhankelijke informatie is niet gratis. Het NTvG investeert veel geld om het hoge niveau van haar artikelen te waarborgen, door een proces van peer-review en redactievoering. Het NTvG kan alleen bestaan als er voldoende betaalde abonnementen zijn. Het is niet de bedoeling dat onze artikelen worden verspreid zonder betaling. Wij rekenen op uw medewerking.

## Overstappen van acenocoumarol naar fenprocoumon

### Stap richting gepersonaliseerde antistolling?

Jasper H.A. van Miert, Margriet Piersma-Wichers en Karina Meijer

#### Casus

Een 83-jarige vrouw komt bij haar huisarts vanwege hypertensie en atriumfibrilleren. Deze aandoeningen werden bij haar vastgesteld na een herseninfarct. Haar nierfunctie gaat achteruit (eGFR: 25 ml/min/1,73m<sup>2</sup>) en ze is afgelopen jaar 2 kilo afgevallen (huidig gewicht: 61kg); verder is ze vrij vitaal. Ze gebruikt acenocoumarol en klaagt dat haar INR vaak gecontroleerd moet worden en haar acenocoumaroldoseringen sterk wisselen. Dit geeft haar een onveilig gevoel. Zou patiënte beter kunnen overstappen van acenocoumarol naar fenprocoumon?

#### Beschouwing

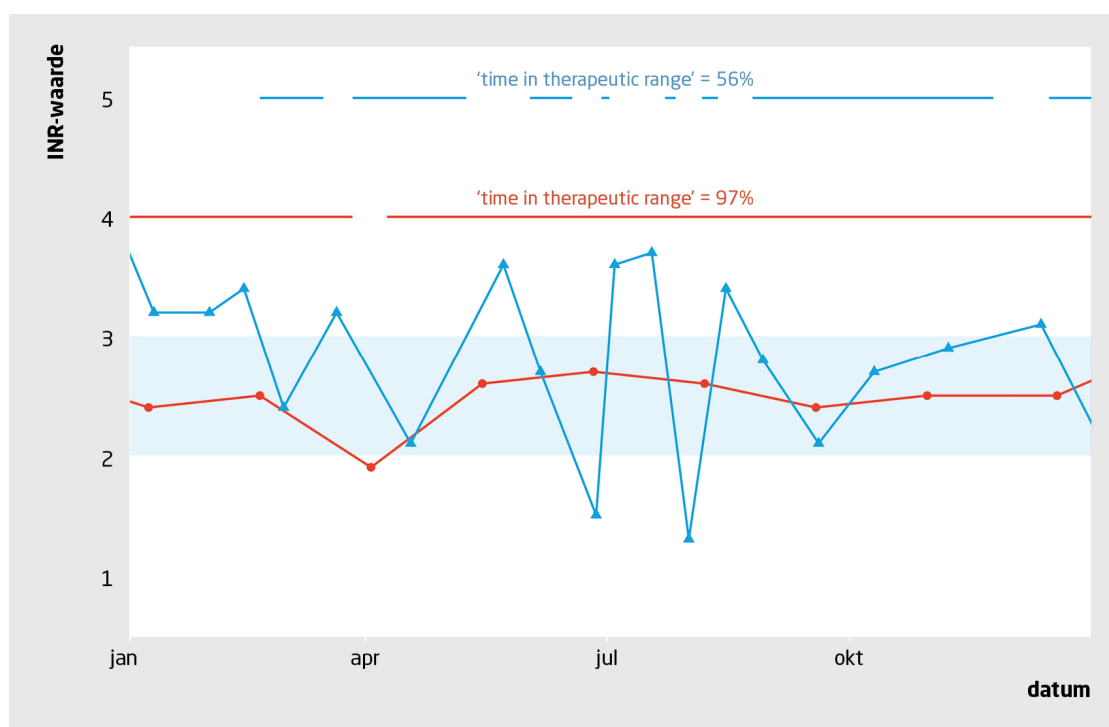
##### Tromboseprofylaxe

Atriumfibrilleren is een veelvoorkomende hartritmestoornis waarbij het risico op trombo-embolieën, zoals een herseninfarct, verhoogd is. Antistollingsmiddelen verlagen het tromboserisico, maar verhogen het bloedingsrisico. Bij een hoger tromboserisico kan antistolling een nettovoordeel opleveren. Daarom adviseert het Nederlands Huisartsen Genootschap om patiënten met een CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc-score  $\geq 2$  te behandelen met antistolling.<sup>1</sup> De European Society for Cardiology (ESC) adviseert om mannen met CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc  $\geq 2$  en vrouwen met CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc  $\geq 3$  te behandelen; bij 1 punt minder kan antistolling worden overwogen.<sup>2</sup>

##### Vitamine-K-antagonisten

In Nederland gebruiken circa 300.000 mensen een vitamine-K-antagonist.<sup>3</sup> Vitamine-K-antagonisten zijn antistollingsmiddelen die de aanmaak van vitamine-K-afhankelijke stollingsfactoren remmen (zie uitleg). De benodigde dosis verschilt per persoon en in de tijd, afhankelijk van onder andere comorbiditeit en comediatie. Het antistollingseffect uitgedrukt in de INR, de 'international normalised ratio', moet regelmatig worden gemonitord (zie uitleg). De dosis wordt getitreerd zodat de INR-waarde binnen het streefgebied blijft. Voor bijvoorbeeld een patiënt met atriumfibrilleren is dat een INR-waarde tussen de 2,0 en 3,0.

Wanneer de INR-waarde een groot deel van de tijd binnen het streefgebied ligt en stabiel is, leidt dat tot minder bloedingen en trombo-embolieën.<sup>4,5</sup> Deze principes van 'time in therapeutic range' (TTR, zie uitleg) en INR-variabiliteit worden geïllustreerd in de figuur. Bij een TTR < 60% is het risico op ernstige bloedingen en trombose ruim 2 keer zo hoog als bij een TTR > 75%.<sup>4</sup> Patiënten met een INR-variabiliteit in de slechtste 3 quintielen hebben een tweemaal verhoogd risico op bloedingen, trombose en sterfte in vergelijking met het stabielste quintiel.<sup>5</sup>



**Figuur**  
De 'time in therapeutic range' van 2 patiënten

Grafiek van de INR-waardes gedurende een jaar van 2 patiënten bij wie de INR-waarde tussen de 2,0 en 3,0 moet zijn (aangegeven met het blauwe vlak). De periode dat de INR-waarde binnen het streefgebied was, is per patiënt aangegeven met een rode of een blauwe horizontale lijn. De 'time in therapeutic range' is het deel van de tijd dat de INR-waarde binnen het streefgebied was, uitgedrukt in een percentage.

Trombosediensten streven naar een maximale TTR; de ESC hanteert een kwaliteitsnorm van > 70%.<sup>2</sup> Patiënten met een lage TTR hebben slechts een kleine kans dat hun TTR in de toekomst wel > 70% wordt.<sup>6</sup> Men moet proberen de TTR te verbeteren of de behandeling anderszins veiliger te maken.

Er bestaan meerdere vitamine-K-antagonisten, die alleen verschillen in werkingsduur. In Nederland worden acenocoumarol en fenprocoumon gebruikt, met gemiddelde halfwaardetijden van respectievelijk 11 en 160 uur. De keuze voor acenocoumarol of fenprocoumon als voorkeurspreparaat is regionaal historisch gegroeid. Theoretisch gezien levert fenprocoumon door de langere halfwaardetijd een stabielere INR op, en dus een betere behandeling.

### Overstap van acenocoumarol naar fenprocoumon

#### Richtlijnen en literatuur

In de ESC- en NHG-richtlijnen wordt geen specifieke aanbeveling gedaan over het overstappen naar een andere vitamine-K-antagonist.<sup>1,2</sup> Trombosediensten adviseren een langwerkend middel wanneer de INR-waarde niet stabiel is onder een kortwerkend middel.<sup>7</sup>

Acenocoumarol en fenprocoumon zijn nooit met elkaar vergeleken in gerandomiseerd onderzoek ten aanzien van de incidentie van bloedingen of trombo-embolieën. Evenmin zijn er gerandomiseerde vergelijkingen geweest met de TTR of INR-variabiliteit als uitkomstmaat. Uit praktijkgegevens van de Nederlandse trombosediensten blijkt dat patiënten die fenprocoumon gebruiken een hogere TTR hebben dan patiënten die acenocoumarol gebruiken.<sup>3</sup> Trombosediensten rapporteren geen INR-variabiliteit.

#### Overstap in de praktijk

De TTR is niet alleen afhankelijk van het middel, maar ook van onder meer de ervaring van de arts met het doseren van het middel. Bij trombosediensten waar voornamelijk acenocoumarol wordt 'doorgedoseerd' is minder ervaring met het doseren van fenprocoumon; mogelijk kan daardoor niet de volledige potentie van de overstap naar fenprocoumon meteen worden benut. Uit gezamenlijk onderzoek van de trombosediensten van Groningen en Maastricht blijkt dat de TTR na overstappen in het algemeen nauwelijks verbetert in het INR-streefgebied voor atriumfibrilleren.<sup>8</sup> Ouderen en patiënten met een lage dosis acenocoumarol bereiken wel een hogere TTR dankzij een overstap naar fenprocoumon. Ook in de hogere streefgebieden verbetert de TTR uiteindelijk. In alle streefgebieden worden de INR-waardes stabiel. Deze verbeteringen worden echter voorafgegaan door een

overgangperiode waarin de TTR lager is dan daarvoor, vooral vanwege periodes met een te hoge en wisselende INR. De oorzaak hiervoor is onduidelijk: mogelijk is de omrekenfactor van acenocoumarol naar fenprocoumon incorrect, maar het is ook mogelijk dat de therapietrouw van patiënten plotseling toeneemt vanwege de interventie.

Het overzetten van patiënten van acenocoumarol naar fenprocoumon gaat dus in eerste instantie gepaard met een verhoogd bloedingsrisico. Na deze overgangperiode neemt de gemiddelde INR-variabiliteit af, wat het risico op bloeding en trombose verlaagt. Deze effecten zijn niet makkelijk te kwantificeren, omdat er geen lineair verband bestaat tussen de TTR of de INR-variabiliteit en het optreden van bloedingen of trombo-embolieën.

### Andere overwegingen

Acenocoumarol en fenprocoumon verschillen in meer opzichten dan alleen de TTR en de INR-variabiliteit. De langere halfwaardetijd van fenprocoumon maakt het middel minder gevoelig voor schommelingen in de dosis. De ingenomen dosis kan sterk wisselen wanneer de patiënt soms vergeet het middel in te nemen, of bij een lage dagelijkse dosis. Doordat acenocoumarol alleen per tablet van 1 mg gedoseerd kan worden, kan een lage dosisbehoefte zorgen voor relatief grote schommelingen per dag. Daar staat tegenover dat de korte halfwaardetijd van acenocoumarol het mogelijk maakt om snel bij te sturen bij een doorgeschoten INR of wanneer de patiënt een operatie moet ondergaan. Ook vrouwen met een zwangerschapswens worden omgezet naar acenocoumarol om het risico op teratogeniciteit te verkleinen.

### Ketenzorg

Behandeling met antistollingsmiddelen is een voorbeeld van ketenzorg. De hele keten is ingesteld op het regionale voorkeurspreparaat. Dit maakt het overstappen op een alternatief middel risicovoller: zorgverleners hebben minder ervaring met bijvoorbeeld het doseren in het ziekenhuis, het beleid rondom ingrepen of het handelen bij bloedingen. Zo moeten in geval van een bloeding vitamine K en 4-factorenconcentraat soms herhaaldelijk worden toegediend bij een patiënt die fenprocoumon gebruikt.

### Overstappen of alternatieve aanpak?

Alles overziend kan overstappen van acenocoumarol naar fenprocoumon zinvol zijn, vooral bij patiënten met een lage TTR of een lage gemiddelde dosering van acenocoumarol. Mogelijke nadelen van een overstap zijn de verhoogde risico's in de overgangsfase en minder ervaring met fenprocoumon in de antistollingsketen. Zelfmonitoring en patiënteducatie zijn andere manieren om de TTR en de kwaliteit van leven te verbeteren van patiënten die met een vitamine-K-antagonist worden behandeld,<sup>9-11</sup> maar deze zijn niet voor alle patiënten geschikt.

Bij veel patiënten is ook de overstap naar een direct oraal anticoagulans (DOAC) te overwegen. Er moet worden overwogen of de lage TTR het gevolg kan zijn van een slechte therapietrouw. Ook moet worden meegewogen of door de overstap naar een DOAC de therapietrouw verbetert (doordat de vaste dosis in een medicatierol kan worden opgenomen) of juist verslechtert (door het wegvallen van de trombosedienst). Over de DOAC's is al veel geschreven, onder meer in dit tijdschrift.<sup>12,13</sup>

### Informatie-uitwisseling

De huisarts uit deze casus heeft weinig informatie over de kwaliteit van de behandeling van patiënte. Overzichten met INR-waardes en inzage in het digitale patiëntendossier kunnen worden verstrekt door de trombosedienst, maar informatie over de TTR en INR-variabiliteit is meestal niet inzichtelijk. Op grond van de voorgaande TTR kan een inschatting worden gemaakt van de te verwachten TTR en het bloedings- en trombotisch risico.<sup>6,14</sup> Omdat de TTR en de INR-variabiliteit niet makkelijk uit te rekenen zijn, is belangrijk dat trombosediensten deze informatie gaan delen met voorschrijvers van vitamine-K-antagonisten. Tot die tijd kunnen de aanwezigheid van INR-waardes  $\geq 8$  of meerdere opeenvolgende subtherapeutische INR-waardes een indicator zijn van een lage TTR in de toekomst.<sup>15,16</sup>

### Terug naar de casus

Patiënte is op leeftijd en gebruikt een lage dosis acenocoumarol (18 mg per 2 weken). Op grond van deze kenmerken kan ze extra profiteren van een overstap naar fenprocoumon: naar verwachting stijgt de TTR uiteindelijk en neemt de INR-variabiliteit af. Ook een DOAC wordt overwogen, maar patiënte hecht sterk aan de controles door de trombosedienst. Er wordt daarom gekozen om over te stappen naar fenprocoumon; in overleg met de huisarts voert de trombosedienst deze wijziging door.

### Conclusie

Atriumfibrilleren verhoogt het risico op trombo-embolieën. Antistolling is geïndiceerd bij patiënten met atriumfibrilleren en een verhoogd embolierisico. Het is belangrijk de kwaliteit van de behandeling met vitamine-K-antagonisten ('time in therapeutic range' en INR-variabiliteit) te optimaliseren. De overstap van acenocoumarol naar fenprocoumon kan op de langere termijn voordelen

bieden, maar leidt aanvankelijk tot een slechtere instelling op antistolling en maakt de zorgketen kwetsbaarder. Alternatieve opties zijn zelfmonitoring van de INR of overstappen naar een direct oraal anticoagulans. Als ervoor wordt gekozen om een patiënt over te zetten op fenprocoumon, is het essentieel vooraf te overleggen met de trombosedienst om het overzetten te begeleiden.

- Online artikel en reageren op [ntvg.nl/D5533](https://ntvg.nl/D5533)
- Martini Ziekenhuis, afd. Interne Geneeskunde, Groningen: dr. J.H.A. van Miert, aios (tevens: UMC Groningen, afd. Hematologie, Groningen). UMC Groningen, afd. Hematologie, Groningen: drs. M. Piersma-Wichers, arts; prof.dr. K. Meijer, internist-hematoloog.
- Contact: J.H.A. van Miert ([j.vanmiert@mzh.nl](mailto:j.vanmiert@mzh.nl))
- Belangenconflict en financiële ondersteuning: er zijn mogelijke belangen gemeld bij dit artikel. ICMJE-formulieren met de belangenverklaring van de auteurs zijn online beschikbaar bij dit artikel.
- Aanvaard op 3 maart 2021
- Citeer als: Ned Tijdschr Geneesk. 2021;165:D5533

## Literatuur

1. [NHG-standaard Atriumfibrilleren](#). Utrecht: NHG; 2017.
2. Hindricks G, Potpara T, Dagres N, et al. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). Eur Heart J. 2021;42:373-498. [doi:10.1093/eurheartj/ehaa612](#). [Medline](#).
3. [Samenvatting Medische Jaarverslagen 2019](#). Leiden: Federatie van Nederlandse Trombosediensten; 2020.
4. White HD, Gruber M, Feyzi J, et al. Comparison of outcomes among patients randomized to warfarin therapy according to anticoagulant control: results from SPORTIF III and V. Arch Intern Med. 2007;167:239-45. [doi:10.1001/archinte.167.3.239](#). [Medline](#)
5. Ibrahim S, Jespersen J, Poller L; European Action on Anticoagulation. The clinical evaluation of International Normalized Ratio variability and control in conventional oral anticoagulant administration by use of the variance growth rate. J Thromb Haemost. 2013;11:1540-6. [doi:10.1111/jth.12322](#). [Medline](#)
6. Van Miert JHA, Veeger NJGM, Meijer K. Is the time in therapeutic range on coumarins predicted by previous time in therapeutic range? Res Pract Thromb Haemost. 2020;4:604-9. [doi:10.1002/rth2.12328](#). [Medline](#)
7. [De kunst van het doseren](#). 12e versie. Leiden: Federatie van Nederlandse Trombosediensten; 2019.
8. Van Miert JHA, Veeger NJGM, ten Cate-Hoek AJ, Piersma-Wichers M, Meijer K. Effect of switching from acenocoumarol to phenprocoumon on time in therapeutic range and INR variability: A cohort study. PLoS One. 2020;15:e0235639. [doi:10.1371/journal.pone.0235639](#). [Medline](#)
9. Heneghan C, Alonso-Coello P, Garcia-Alamino JM, Perera R, Meats E, Glasziou P. Self-monitoring of oral anticoagulation: a systematic review and meta-analysis. Lancet. 2006;367:404-11. [doi:10.1016/S0140-6736\(06\)68139-7](#). [Medline](#)
10. Sølvik UO, Løkkebø E, Kristoffersen AH, Brodin E, Averina M, Sandberg S. Quality of warfarin therapy and quality of life are improved by self-management for two years. Thromb Haemost. 2019;119:1632-41. [doi:10.1055/s-0039-1693703](#). [Medline](#)
11. Clarksmith DE, Pattison HM, Lip GYH, Lane DA, Ichiuji A, Fuller A. Educational intervention improves anticoagulation control in atrial fibrillation patients: the TREAT randomised trial. PLoS One. 2013;8:e74037. [doi:10.1371/journal.pone.0074037](#). [Medline](#)
12. De Vries TAC, Hemels MEW, Pisters R, Jansen RWMM, de Groot JR. [Contra-indicaties voor DOAC's bij atriumfibrilleren](#). Ned Tijdschr Geneesk. 2020;164:D4906.
13. Zielinski GD, van Rein N, Teichert M, et al. [Therapietrouw van patiënten met atriumfibrilleren voor direct werkende orale anticoagulantia\\*](#). Ned Tijdschr Geneesk. 2020;164:D4775
14. Bonde AN, Staerk L, Lee CJY, et al. Outcomes Among Patients With Atrial Fibrillation and Appropriate Anticoagulation Control. J Am Coll Cardiol. 2018;72(12):1357-1365. [doi:10.1016/j.jacc.2018.06.065](#). [Medline](#)
15. Kooistra HAM, Veeger NJGM, Khorsand N, Kluin-Nelemans HC, Meijer K, Piersma-Wichers M. Long-term quality of VKA treatment and clinical outcome after extreme overanticoagulation in 14,777 AF and VTE patients. Thromb Haemost. 2015;113:881-90. [doi:10.1160/TH14-06-0537](#). [Medline](#)
16. Van Miert JHA, Veeger NJGM, Meijer K. An easy-to-use tool to flag patients at risk of poor INR control: A streak of subtherapeutic INRs. Thromb Res. 2019;181:46-51. [doi:10.1016/j.thromres.2019.06.006](#). [Medline](#)

## Kernpunten

- Een antistollingsbehandeling is geïndiceerd bij patiënten met atriumfibrilleren en een verhoogd embolierisico.
- De 'international normalised ratio' (INR) is een maat voor de intensiteit van de antistollingsbehandeling met een vitamine-K-antagonist.

- Wanneer de INR-waarde een groot deel van de tijd binnen het streefgebied ligt en stabiel is, leidt dat tot minder bloedingen en trombo-embolieën.
- Overstappen van acenocoumarol naar fenprocoumon kan zinvol zijn, vooral bij patiënten met een lage 'time in therapeutic range' (TTR) of een lage gemiddelde dosering van acenocoumarol.
- Mogelijke nadelen van deze overstap zijn de verhoogde risico's in de overgangsfase en minder ervaring met de dosering van fenprocoumon in de antistollingsketen.
- Alternatieve opties zijn zelfmonitoring van de INR of overstappen naar een DOAC

## Uitleg

### Vitamine-K-antagonist

Vitamine-K-antagonisten behoren tot een groep geneesmiddelen die de aanmaak van de vitamine-K-afhankelijke stollingsfactoren remmen. Dat zijn de stollingsfactoren II, VII, IX en X.

### INR

INR staat voor de 'international normalised ratio' en is een maat voor de intensiteit van de antistollingsbehandeling met een vitamine-K-antagonist. Vanwege een sterke inter- en intra-individuele variatie in het effect van vitamine-K-antagonisten wordt de dosis getitreerd op geleide van de INR-waarde.

Er zijn meerdere streefgebieden voor deze INR-waarde: een INR-waarde van 2,0-3,0 voor patiënten met atriumfibrilleren of een veneuze trombo-embolie; een waarde van 2,5-3,5 voor patiënten met een mechanische hartkleprothese en voor andere, zeldzame indicaties.

### TTR

TTR staat voor de 'time in therapeutic range', oftewel het deel van de tijd dat de INR binnen het streefgebied is. Het percentage wordt berekend met lineaire interpolatie.