

## Indicatie

Profylaxe en therapie van trombo-embolische aandoeningen.

## Standpunt Ephor

In het rapport van augustus 2016 wordt **acenocoumarol** door Ephor beoordeeld als minstens net zo effectief en veilig als fenprocoumon en Direct werkende Orale Anticoagulantia (DOACs).(1) Een keuze voor acenocoumarol kan in overleg met de patiënt worden gemaakt op basis van de individuele kenmerken en wensen van de patiënt, bijvoorbeeld wel of geen regelmatige INR-controle.

Acenocoumarol is geregistreerd voor de profylaxe en therapie van trombo-embolische aandoeningen.(2) Acenocoumarol is sinds 1956 op de markt in Nederland. De lange termijn gegevens voor effectiviteit en veiligheid zijn bekend.

Acenocoumarol werkt door de remming van het enzym vitamine K-epoxide-reductase. De vitamine K-cyclus wordt onderbroken, zodat er een tekort is aan vitamine K voor de stollingsfactoren II, VII, IX, protein-C en -S.

**Ervaring:** het aantal in RCTs bestudeerde oude patiënten is zeer klein.

### Effectiviteit:

onderzoek bij patiënten ouder dan 75 jaar toont dat acenocoumarol in vergelijking met enoxaparine niet significant effectiever is in de preventie van terugkerend VTE (RR 0,75 95% BI 0,28-2,03).(3)

### Bijwerkingen:

bij patiënten van 75 jaar en ouder geeft acenocoumarol niet meer bloedingen dan enoxaparine. Voor de algemene populatie geeft acenocoumarol minder kans op bloedingen in vergelijking met fenprocoumon. Opvallend is het aantal meldingen bij LAREB over haarverlies (25 meldingen).

**Interactiepotentieel:** zeer groot met >40 middelen.

**Farmacokinetiek:** er zijn geen studies verricht bij ouderen.

**Dosering:** bij  $\geq 70$  jaar dag 1: 4 mg of 3 mg, dag 2: 2 mg, dag 3: 1 mg.  
Onderhoudsdosering: 1-8 mg/dag op geleide van de INR.

**Gebruiksgemak:** 1x per dag. Het tablet met of zonder voedsel innemen. Fijnmalen mag.

## Ervaring

### Aantal ouderen bestudeerd in Randomized Controlled Trials (RCTs)

Hoeveel patiënten 65-75 jaar zijn er geïncludeerd: niet bekend.

Hoeveel patiënten >75 jaar zijn er geïncludeerd: 50 patiënten.(3)

Hoeveel patiënten >85 zijn er geïncludeerd: niet bekend.

## **Praktijkervaring**

Hoeveel patiënten gebruiken het middel in Nederland (bron: GIP-databank 2015)?

65-74 jaar: 57745 mannen en 33008 vrouwen.

≥75 jaar: 88301 mannen en 96012 vrouwen.

## **Effectiviteit**

In de onderzoeken naar effectiviteit van acenocoumarol zijn weinig gegevens over de oude patiënten. Eén kleine studie toonde dat acenocoumarol in vergelijking met enoxaparine niet significant effectiever is in de preventie van terugkerend VTE (RR 0,75 95% BI 0,28-2,03).(3)

### **Wat is de number needed to treat (NNT) bij toepassing bij de (kwetsbare) oude patiënt?**

Niet bekend, er zijn geen placebogecontroleerde studies verricht.

### **Is de tijd tot effect van belang, zo ja is deze berekend bij ouderen?**

Niet bestudeerd.

### **Zijn er leeftijd gerelateerde verschillen in effectiviteit?**

Niet bekend.

## **Bijwerkingen en veiligheid**

### **Wat zijn de belangrijkste relevante bijwerkingen bij kwetsbare ouderen? Waar mogelijk worden deze vertaald naar incidentiecijfer of number needed to harm.**

Acenocoumarol geeft in vergelijking met enoxaparine niet meer bloedingen.(3) De kans op minder ernstige bloedingen is bij het gebruik van acenocoumarol in de algemene populatie kleiner in vergelijking met fenprocoumon (OR 0,41 95% BI 0,20-0,86).(4) Het risico op ernstige bloedingen is niet significant verschillend (OR 1,21 95% BI 0,36-4,02) en de kans op dodelijke bloedingen is gelijk aan elkaar.(4)

In een andere studie resulteerde het gebruik van acenocoumarol in minder bloedingen (26% minder in totaal aantal bloedingen en 46% minder ernstige bloedingen) in vergelijking met fenprocoumon.(5)

### **Number needed to harm**

Er moeten 19 patiënten met acenocoumarol behandeld worden gedurende meer dan 2 jaar, om 1 schadelijk event (een bloeding) minder te veroorzaken dan met fenprocoumon.(4)

### **Zijn er leeftijdgerelateerde verschillen in bijwerkingen?**

Niet bekend.

### **Is een post-authorisatie safety studie bij ouderen gepland?**

Ja: NCT02286414

Benefit/Risk in Real Life of New Oral Anticoagulants and Vitamin K Antagonists (VKA) in Patients Aged 80 Years and Over (Studie periode van 2015 tot 2019).

**Anticholinerge effecten**

Nee.

**Delier**

Nee.

**Duizeligheid**

Ja, frequentie onbekend.

**Valneiging en/of motorische functie**

Duizeligheid kan optreden als gevolg van een bloeding. Op theoretische gronden zou hierdoor het valrisico kunnen worden verhoogd.

**Sedatieve effecten**

Nee.

**Orthostatische effecten**

Nee.

**Invloed op voedselinname**

Zelden (<0,1%) verlies van eetlust, misselijkheid en braken.

**Hemostase**

Vaak (1-10%) bloedingen.

**Cardiovasculaire bijwerkingen**

Nee.

**Cognitie**

Omdat VKAs de actieve vorm van vitamine K1 afbreken, is er mogelijk een verband tussen VKAs en cognitieve stoornissen.(6) De kwaliteit van deze studie is echter onvoldoende om enige conclusie te trekken.

**Overig**

Zelden (<0,1%) verlies van haar (alopecia).

**Conclusie Ephor- Bijwerkingen en Veiligheid**

Bij patiënten van 75 jaar en ouder geeft acenocoumarol niet meer bloedingen dan enoxaparine. Voor de algemene populatie geeft acenocoumarol minder kans op minder ernstige bloedingen in vergelijking met fenprocoumon. Er moeten 19 patiënten met acenocoumarol behandeld worden gedurende meer dan 2 jaar, om 1 schadelijk event (een bloeding) minder te veroorzaken dan met fenprocoumon. In een onderzoek in de praktijk veroorzaakte het gebruik van acenocoumarol minder bloedingen (26% minder in totaal aantal bloedingen en 46% minder ernstige bloedingen) in vergelijking met het gebruik van fenprocoumon.

Opvallend is het aantal meldingen bij LAREB over haarverlies (25 meldingen).

## **Interactiepotentieel**

### **Zijn er belangrijke geneesmiddelen interacties?**

De werking van acenocoumarol kan worden versterkt of verzwakt door veel verschillende middelen. Het interactiepotentieel wordt beoordeeld als zeer groot op basis van een interactie met >40 andere middelen.

Geneesmiddelen die de werking van acenocoumarol versterken:

Wees voorzichtig bij middelen die CYP2C9 remmen zoals amiodaron, azol antimycotica (bv. fluconazol, miconazol), statines, SSRI (fluvoxamine, sertraline), trimethoprim, sulfamethoxazol, teniposide.

Geneesmiddelen die de werking van acenocoumarol verminderen:

Colestyramine (bindt aan acenocoumarol en vermindert de absorptie en biologische beschikbaarheid). Wees voorzichtig bij middelen die CYP2C9 induceren zoals barbituraten en rifampicine.

Acenocoumarol kan worden beschouwd als een zwakke P-gp substraat.

### **Zijn er belangrijke geneesmiddel-ziekte interacties?**

CVA (hersenvloeding), ulcus pepticum, porfyrie, hypertensie.

## **Farmacokinetiek**

Acenocoumarol wordt in de lever gemetaboliseerd tot inactieve metabolieten, voornamelijk door CYP2C9. De eliminatiehalfwaardetijd (8-11 uur) van acenocoumarol kan derhalve beïnvloed worden door CYP2C9 remmers.

### **Is er een single-dose PK studie bij ouderen >65 verricht?**

Nee.

### **Is er een multiple-dose PK studie bij ouderen >65 verricht?**

Nee.

### **Is drug accumulatie te verwachten, zo ja in welke mate?**

Nee.

### **Wordt het geneesmiddel gemetaboliseerd met een hoge extractieratio?**

Nee. De biologische beschikbaarheid is groot.

### **Heeft het geneesmiddel een nauwe therapeutische breedte?**

Ja, regelmatige controle is vereist.

## **Dosis**

Bij leeftijd  $\geq$  70 jaar of relatieve contra-indicaties (gestoorde leverfunctie, ziekte of algemeen slechte conditie): Dag 1: 4 mg of 3 mg, dag 2: 2 mg, dag 3: 1 mg.

Onderhoudsdosering: 1-8 mg/dag (in 1 dosis) op geleide van de INR.

## **Zijn er leeftijd gerelateerd verschillen in dosis respons?**

Niet bekend.

### **Doseringsaanpassing bij nierinsufficiëntie:**

Milde tot matige nierinsufficiëntie: geen dosisaanpassing.

Creatinine klaring van 10 - 30 ml/min: overweeg een aanpassing van de startdoserings.

Bij ernstige nierinsufficiëntie is het gebruik van acenocoumarol gecontra-indiceerd.

### **Doseringsaanpassing bij leverinsufficiëntie:**

Bij ernstige leverfunctiestoornissen is het gebruik van acenocoumarol gecontra-indiceerd.

## **Gebruiksgemak**

### **Doseringsfrequentie en toediening**

Acenocoumarol en fenprocoumon zijn beschikbaar in tabletten. Bij slikproblemen kunnen deze worden fijngemaakt of ingenomen met voedsel. Frequentie is eenmaal per dag op basis van INR, iedere dag op hetzelfde tijdstip (dus met tussenpozen van 24 uur). De in te nemen dosis kan echter per dag verschillen.

### **Is de geneesmiddel inname bestudeerd bij ouderen?**

Nee.

## **Patiënten informatie in de bijsluiter**

### **Is er specifieke informatie voor ouderen in de patiënten bijsluiter?**

Ja, personen ouder dan 70 jaar moeten vaker gecontroleerd worden.(2)

## **Stop informatie**

### **Is er informatie over stoppen van de medicatie bij ouderen?**

Acenocoumarol kan abrupt worden gestopt. Rebound activiteit met risico op trombose is beschreven voor warfarine.(7,8) Als antidotum kan vitamine K of vierfactorenconcentraat worden gegeven.

## **Referenties**

1. <http://www.ephor.nl/media/1348/antistolling-vka-en-noacs-versie-2-ephor-augustus-2016.pdf>
2. Geneesmiddeleninformatiebank SmPC en patiëntenbijsluiter acenocoumarol: [https://db.cbg-meb.nl/ords/f?p=111:2:0:ATC:NO:SESSION:P0\\_DOMAIN,P0\\_LANG,P2\\_RESPPG,P2\\_SORT,P2\\_AS\\_ATC:H,NL,10,PRODA,B01AA07](https://db.cbg-meb.nl/ords/f?p=111:2:0:ATC:NO:SESSION:P0_DOMAIN,P0_LANG,P2_RESPPG,P2_SORT,P2_AS_ATC:H,NL,10,PRODA,B01AA07)
3. Veiga F, Escribá A, Maluenda MP. Low molecular weight heparin (enoxaparin) versus oral anticoagulant therapy (acenocoumarol) in the long-term treatment of deep venous thrombosis in the elderly: a randomized trial. *Thromb Haemost.* 2000;84(4):559-64.
4. Gadisseur AP, van der Meer FJ, Adriaansen HJ, et al. Therapeutic quality control of oral anticoagulant therapy comparing the short-acting

- acenocoumarol and the long-acting phenprocoumon. *Br J Haematol* 2002; 117;4:940-6.
5. Van der Meer F, Rosendaal FR, Vandenbroucke JP. Bleeding complications in oral anticoagulant therapy. An analysis of risk factors. *Arch Intern Med*. 1993 Jul 12;153(13):1557-62.
  6. Annweiler C, Ferland G, Barberger-Gateau P. Vitamin K antagonists and cognitive impairment: results from a cross-sectional pilot study among geriatric patients. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2015;70(1):97- 101.
  7. Bain KT, Holmes HM, Beers MH, et al. Discontinuing medicines: a novel approach for revising the prescribing stage of the medicine- use process. *J Am Geriatr Soc* 2008; 56(10):1946-52.
  8. Baglin T P, Keeling DM, Watson HG for the British Committee for Standards in Haematology. Guidelines on oral anticoagulation (warfarin): third edition – 2005 update. *British Society for Haematology* 2005;132:277–85.