

Folia Pharmacotherapeutica februari 2019

Goed om te weten

Dreigende stopzetting van de commercialisering van de enige specialiteit op basis van warfarine (Marevan®) in België afgewend

Deze tekst werd aangepast op 27/02/19 omdat Marevan® toch beschikbaar blijft in België.

Een tijd lang zag het ernaar uit dat de commercialisering van de enige specialiteit op basis van warfarine in België (Marevan®), wordt vanaf maart 2019 zou worden stopgezet. Na succesvolle onderhandelingen tussen FAGG, RIZIV en de fabrikant, heeft deze laatste besloten het geneesmiddel toch op de markt te houden. Hoewel het probleem van overschakelen van warfarine naar andere anticoagulantia zich dus niet meer zo urgent stelt, blijft de inhoud van onderstaand artikel, reeds grotendeels verschenen in eerdere “Goed om te weten”-berichten op onze website, relevant en wensen we het toch te publiceren.

Warfarine is de best bestudeerde en wereldwijd meest gebruikte vitamine K-antagonist. Omschakelen naar de andere beschikbare vitamine K-antagonisten acenocoumarol (Sintrom®) of fenprocoumon (Marcoumar®) is niet eenvoudig, gezien onder andere de grote verschillen in halfwaardetijd; voor deze omschakeling bestaan geen goed onderbouwde richtlijnen of schema's. In overleg met experts van de verschillende Belgische universiteiten stelt het BCFI in dit artikel concrete omschakelschema's voor.

Voor de meerderheid van de patiënten blijven de vitamine K-antagonisten een eerste keuze wanneer een anticoagulerende behandeling aangewezen is. Voor patiënten met mechanische hartkleppen of met matig tot ernstige mitralisklepstenose blijven vitamine K-antagonisten zelfs de enige optie. De nieuwe directe orale anticoagulantia vormen voor een aantal indicaties een even werkzaam, maar duurder alternatief. Hun veiligheid op lange termijn is nog niet gekend en ze zijn niet geschikt voor patiënten met mechanische hartkleppen.

De fabrikant van de enige specialiteit op basis van warfarine in België (Marevan®) meldt het voornemen om de commercialisering ervan om onduidelijke redenen stop te zetten vanaf 1 maart 2019. Het BCFI betreurt dat hiermee de enige specialiteit op basis van warfarine in België van de markt dreigt te verdwijnen.

Warfarine is de best bestudeerde vitamine K-antagonist en wordt gebruikt in de preventie en behandeling van trombo-embolische aandoeningen (bij patiënten met voorkamerfibrillatie, hartklepprothesen en veneuze trombo-embolie). Ook volgens La Revue Prescrire¹ en in de Domus Medica-richtlijn “Orale anticoagulatietherapie”² is warfarine de vitamine K-antagonist van eerste keuze en het algoritme in de richtlijn is volledig opgesteld in functie van warfarine. Warfarine is wereldwijd de meest gebruikte vitamine K-antagonist. Het is een goedkoop geneesmiddel dat, ondanks zijn nauwe therapeutisch-toxische marge, de vele mogelijke interacties en de noodzaak van regelmatige INR-monitoring, door vele patiënten met grote tevredenheid en efficiënt wordt gebruikt. Omschakelen van deze patiënten op een ander anticoagulans, zal niet eenvoudig zijn.

Het BCFI en verschillende artsengroepen dringen er dan ook op aan om de beschikbaarheid van warfarine in België ook na 1 maart 2019 te garanderen. Onder andere in Frankrijk, Spanje en het Verenigd Koninkrijk blijven specialiteiten op basis van warfarine beschikbaar.

Na succesvolle onderhandelingen tussen FAGG, RIZIV en de fabrikant, heeft deze laatste besloten het geneesmiddel toch op de markt te houden.

Overigens wordt er vanuit Australië, waar verschillende specialiteiten op basis van warfarine beschikbaar zijn, gewaarschuwd dat zelfs het switchen tussen deze verschillende specialiteiten gepaard kan gaan met ontregeling van de INR.³

Omschakelen van warfarine naar een andere vitamine K-antagonist

Als warfarine zou verdwijnen, blijven 2 andere vitamine K-antagonisten beschikbaar in België: acenocoumarol (Sintrom® 1 mg, niet deelbaar, en Sintrom® 4 mg, deelbaar in 4) en fenprocoumon

(Marcoumar® 3 mg, deelbaar in 4). De halfwaardetijd van warfarine is gemiddeld 40 uur. Acenocoumarol heeft een kortere halfwaardetijd (8u), waardoor dosisverschillen (na aanpassing o.b.v. INR, maar ook bij te late of vergeten dosis) snel duidelijk worden en de INR vaak meer schommelt dan bij langer werkende vitamine K-antagonisten. Fenprocoumon heeft dan weer een veel langere halfwaardetijd (140-160u), wat meestal leidt tot minder INR-schommelingen, maar ook een tragere reactie op dosisaanpassingen. Men kan geen wetenschappelijk gebaseerde aanbeveling doen over de keuze tussen acenocoumarol en fenprocoumon. Er zijn geen goed onderbouwde richtlijnen voor het omschakelen van warfarine naar een andere vitamine K-antagonist. Op basis van een kleine Nederlandse studie⁴ worden wel conversiefactoren voorgesteld voor stabiele onderhoudsdosissen van verschillende vitamine K-antagonisten. Voor de omschakeling van warfarine naar fenprocoumon berekende men een conversiefactor van 0,41; voor de omschakeling van warfarine naar acenocoumarol berekende men een conversiefactor van 0,53.



In deze studie⁴ werden 37 patiënten met een nieuwe indicatie voor orale anticoagulatie opgestart op warfarine en na 6 maanden omgeschakeld naar fenprocoumon en 83 patiënten reeds onder behandeling met acenocoumarol werden gerandomiseerd naar omschakelen naar fenprocoumon of warfarine; na 6 maanden werden de patiënten onder warfarinebehandeling omgeschakeld naar fenprocoumon (of terug naar acenocoumarol op uitdrukkelijke wens van de patiënt). Hoe de omschakeling van de ene naar de andere vitamine K-antagonist praktisch werd uitgevoerd, wordt in het studieprotocol niet duidelijk beschreven.

De stabiele onderhoudsdosis werd berekend als het gemiddelde van de dosissen die leidden tot 3 opeenvolgende INR-bepalingen binnen de therapeutische range (met een minimum tussentijd van 1 week en na wash-out van 4 weken). Op basis van deze stabiele onderhoudsdosissen werden dan conversiefactoren berekend voor de overgang van de ene vitamine K-antagonist naar de andere. Voor het *omschakelen van warfarine naar fenprocoumon* berekende men op basis van 58 transitities een conversiefactor van 0,41 [95%BI: 0,39-0,43] (dit wil zeggen: de nieuwe onderhoudsdosis fenprocoumon in mg = 0,41 * de vroegere onderhoudsdosis warfarine in mg). Voor de *omschakeling van warfarine naar acenocoumarol* berekende men op basis van 21 transitities een conversiefactor van 0,53 [95%BI: 0,50-0,56] (dit wil zeggen: de nieuwe onderhoudsdosis acenocoumarol in mg = 0,53 * de vroegere onderhoudsdosis warfarine in mg).

De omschakeling zal onder nauwe INR-monitoring (om de 3-4 dagen) doorgevoerd moeten worden. Onvermijdelijk zullen zich hierbij problemen voordoen en zullen er fouten gemaakt worden.

De *Federatie van Nederlandse Trombosediensten* schreef op basis van bovenstaande conversiefactoren een leidraad (niet als richtlijn te beschouwen bij gebrek aan gegevens uit klinische studies)⁵ voor omschakeling tussen verschillende vitamine K-antagonisten. Voor omschakelen van warfarine naar andere vitamine K-antagonisten wordt hierin geen concreet schema opgesteld, gezien warfarine niet geregistreerd is in Nederland. Rekening houdend met de halfwaardetijd van de verschillende vitamine K-antagonisten komen we, na overleg met experts van de verschillende Belgische universiteiten, tot onderstaande schema's voor de omschakeling van warfarine naar fenprocoumon of acenocoumarol. Deze berusten louter op expert opinion.

Omschakelen van warfarine naar fenprocoumon (Marcoumar®)

- Bepaal de INR de dag vóór omschakeling en bereken de te verwachten onderhoudsdosis fenprocoumon, bij voorkeur op weekbasis (om zo tot een weekschema te komen waarbij de toediening van kwartjes van tabletten fenprocoumon vermeden wordt).
- De meeste door ons geraadpleegde experts raden het gebruik van een ladingsdosis fenprocoumon de eerste 2 dagen van omschakelen aan.
- Op basis van de INR-waarde vóór omschakeling en het individuele risicoprofiel voor trombo-embolie en voor bloedingscomplicaties van de patiënt, kan dit schema aangepast worden. In geval van hoge INR vóór omschakeling en/of hoog bloedingsrisico kan de ladingsdosis verminderd worden of zelfs achterwege gelaten worden. In geval van lage INR vóór omschakeling en/of hoog tromboserisico, is de ladingsdosis zeker aangewezen.

- Een eerste INR-controle wordt best uitgevoerd op dag 3 of 4. Vanaf dan kan de dosis fenprocoumon aangepast worden op geleide van de INR; hou rekening met de lange halfwaardetijd van fenprocoumon en dus tragere reactie op dosisaanpassingen.

Omschakelen van warfarine naar acenocoumarol (Sintrom®)

- Bepaal de INR de dag vóór omschakeling en bereken de te verwachten onderhoudsdosis acenocoumarol, eventueel op weekbasis.
- De eerste 2 dagen wordt acenocoumarol aan de helft van de berekende dosis gegeven.
- Op basis van de INR-waarde vóór omschakeling en het individuele risicoprofiel voor trombo-embolie en voor bloedingscomplicaties van de patiënt, kan dit schema aangepast worden. In geval van hoge INR vóór omschakeling en/of hoog bloedingsrisico kan de dosis acenocoumarol trager opgebouwd worden.
- Een eerste INR-controle wordt best uitgevoerd op dag 3. Vanaf dan kan de dosis acenocoumarol aangepast worden op geleide van de INR; hou rekening met de korte halfwaardetijd van fenprocoumon en dus snellere reactie op dosisaanpassingen.

Tijdelijk gebruik van heparines met laag moleculair gewicht: te vermijden

Tijdelijk gebruik van heparines met laag moleculair gewicht (LMWH) gedurende enkele dagen wordt gezien als een optie bij hoog tromboserisico⁵, maar dient volgens de door ons geraadpleegde experts zoveel mogelijk vermeden te worden. Enkel bij patiënten met sterk verhoogd tromboserisico en dus strikte indicatie voor orale anticoagulatie kunnen LMWH's in geval van een gedocumenteerde subtherapeutische INR gedurende enkele dagen ingeschakeld worden tot de INR zich weer in de therapeutische range bevindt.

Omschakelen van warfarine naar een DOAC

Voor heel wat indicaties (behandeling DVT, preventie trombo-embolische processen bij VKF) vormen de directe orale anticoagulantia (DOAC's) een even werkzaam en veilig (toch op korte en middellange termijn), maar duurder (zowel voor de patiënt als voor de ziekteverzekering) alternatief. Voor patiënten die anticoagulantia nemen omwille van een mechanische hartklep zijn de DOAC's echter gecontra-indiceerd. Er zijn geen studies met de DOAC's uitgevoerd bij patiënten met een indicatie voor orale anticoagulatie omwille van een mitralisklepstenose. Voor deze twee groepen patiënten blijven vitamine K-antagonisten de enige optie. De veiligheid van de DOAC's op lange termijn is nog niet gekend, het effect ervan op de bloedstolling is niet met standaard laboratoriumtesten te monitoren en niet voor al deze middelen is een antidoot beschikbaar. Voor patiënten die een nieuwe anticoagulerende behandeling starten, blijven vitamine K-antagonisten daarom bij veel patiënten een goede eerste keuze (zie Folia januari 2017). Het BCFI is van mening dat er onvoldoende argumenten zijn om patiënten die goed geregeld zijn met een vitamine K-antagonist om te schakelen naar een DOAC.

Indien toch beslist wordt om te schakelen naar een DOAC, wordt warfarine gestopt en de DOAC opgestart van zodra de INR lager is dan 2,0^{5,6}, hoewel de SKP's van edoxaban (2,5) en rivaroxaban (3,0) hogere INR-waarden vermelden.

Omschakelen van warfarine (Marevan®) naar andere orale anticoagulantia				
A. Warfarine naar andere vitamine K-antagonist*				
A.1. Warfarine (Marevan®) naar fenprocoumon (Marcoumar®)				
Bereken de vermoedelijke onderhoudsdosis fenprocoumon in mg (= onderhoudsdosis warfarine in mg x 0,4)				
Dag 0: Laatste dosis warfarine	Dag 1: Fenprocoumon: dubbel** van berekende onderhoudsdosis	Dag 2: Fenprocoumon: dubbel** van berekende onderhoudsdosis	Dag 3: Fenprocoumon: berekende onderhoudsdosis	Dag 4: Fenprocoumon: berekende onderhoudsdosis
INR-bepaling	+		INR-bepaling	dosisaanpassing i.f.v. INR
A.2. Warfarine (Marevan®) naar acenocoumarol (Sintrom®)				

Bereken de vermoedelijke onderhoudsdosis acenocoumarol in mg (= onderhoudsdosis warfarine in mg x 0,5)				
Dag 0: Laatste dosis warfarine INR-bepaling	Dag 1: Acenocoumarol: helft*** van de berekende onderhoudsdosis + STOP warfarine	Dag 2: Acenocoumarol: helft*** van de berekende onderhoudsdosis	Dag 3: Acenocoumarol berekende onderhoudsdosis INR-bepaling	Dag 4: Acenocoumarol berekende onderhoudsdosis dosisaanpassing i.f.v. INR
B. Warfarine (Marevan®) naar DOAC (Eliquis®, Lixiana®, Pradaxa®, Xarelto®)				
STOP warfarine en bepaal INR elke dag tot INR < 2,0 START DOAC als INR < 2,0				
* LMWH-bridging (tijdelijke overschakeling naar laagmoleculaire heparine) te vermijden: enkel te overwegen in uitzonderlijke gevallen bij patiënten met heel hoog tromboserisico en subtherapeutische INR. ** Dit doseringsadvies is verder aan te passen aan een recente INR en aan het individuele risicoprofiel voor trombo-embolie en voor bloedingscomplicaties van elke patiënt : - Bij <i>start-INR hoog en/of hoog bloedingsrisico</i> (bv antecedenten van bloeding): overweeg lagere of geen ladingsdosis of slechts ladingsdosis op dag 1 - Bij <i>start-INR laag en/of hoog tromboserisico</i> (bv mechanische hartkleppen): ladingsdosis op dag 1 en 2 zeker aan te raden. *** Dit doseringsadvies is verder aan te passen aan een recente INR en aan het individuele risicoprofiel voor trombo-embolie en voor bloedingscomplicaties van elke patiënt: - Bij <i>start-INR hoog en/of hoog bloedingsrisico</i> (bv antecedenten van bloeding): overweeg tragere opbouw van acenocoumarol.				

Specifieke bronnen

- 1 Prescrire Redaction. Choisir la warfarine! Rev Prescrire 2013; 33: 197.
- 2 Domus Medica. Orale anticoagulatietherapie voor de huisarts. Aanbeveling voor goede medische praktijkvoering, 2010.
Via: <https://domusmedica.be/richtlijnen/orale-anticoagulatietherapie>
- 3 Graudins L, Chen F, Hopper I, Tideman PA, Trimaco R et al. Warfarin brands. Aust Prescr. 2015; 38: 150-51.
doi: 10.18773/austprescr.2015.062
- 4 van Leeuwen Y, Rosendaal FR, van der Meer FJM. The relationship between maintenance dosages of three vitamin K antagonists: acenocoumarol, warfarin and phenprocoumon. Thromb Res. 2008; 123: 225-30. doi: 10.1016/j.thromres.2008.01.020
- 5 Federatie van Nederlandse Trombosediensten. Omschakelen van de ene vitamine K-antagonist naar de andere. In: De kunst van het doseren. Richtlijn, leidraad en informatie voor het doseren van vitamine K-antagonist. Versie december 2018; p. 148-155.
Via: <https://www.fnt.nl/kwaliteit/de-kunst-van-het-doseren>
- 6 The 2018 European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation. Via: <https://www.escardio.org/Guidelines/Recommended-Reading/Heart-Rhythm/Novel-Oral-Anticoagulants-for-Atrial-Fibrillation>.

Colofon

De *Folia Pharmacotherapeutica* worden uitgegeven onder de auspiciën en de verantwoordelijkheid van het *Belgisch Centrum voor Farmacotherapeutische Informatie* (Centre Belge d'Information Pharmacothérapeutique), vzw erkend door het Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten (FAGG).

De informatie die verschijnt in de *Folia Pharmacotherapeutica* mag niet overgenomen worden of verspreid worden zonder bronvermelding, en mag in geen geval gebruikt worden voor commerciële of publicitaire doeleinden.

Hoofdredactie: (redactie@bcfi.be)

T. Christiaens (Universiteit Gent) en
J.M. Maloteaux (Université Catholique de Louvain).

Verantwoordelijke uitgever:

T. Christiaens - Nekkersberglaan 31 - 9000 Gent.