



**Drs. Han Siem** is complementair werkend apotheker bij de Huizer Apotheek, DeVitamineapotheek.nl en het Integraal Medisch Centrum Amsterdam. Hij is gespecialiseerd in interacties tussen reguliere en complementaire medicatie.

## Pas op bij combinatie met complementaire middelen

# Reguliere antistollingsmiddelen

Als complementair apotheker kom ik in onze praktijk vaak combinaties tegen van kruiden en andere supplementen met reguliere antistollingsmiddelen. Soms kunnen die tevens een effect hebben op de antistolling. Waar moet u op letten?

**Welke orale antistollingsmiddelen worden** regulier gebruikt en waarin verschillen ze onderling? De begrip- pen therapeutische breedte, klinische relevantie en de rol van het leverenzymstelsel zijn van belang voor een juiste interpretatie.

De Therapeutische breedte van een geneesmiddel is het verschil tussen een net effectieve dosering en een net niet toxische dosering. Bij een grote therapeutische breedte is de kans op bijwerkingen kleiner bij stijging van de bloedspiegel, terwijl bij middelen met een kleine therapeutische breedte toxiciteit kan ontstaan.<sup>[1-3]</sup> In dat geval spreken we van een klinisch relevante interactie.

**Er zijn globaal drie** typen orale antistollingsmiddelen: bloedplaatjesaggregatieremmers, coumarinederivaten (*vitamine-K-antagonisten*) en direct werkende orale anticoagulantia (*DOAC's*). Ze verschillen onderling qua werkingsmechanisme.

Bloedplaatjesaggregatieremmers (*trombocytengregatieremmers*) zijn geneesmiddelen die het aggregeren van bloedplaatjes verminderen. Het samenklonteren van bloedplaatjes is één van de manieren waarop de kettingreactie van de bloedstolling opgestart wordt, een belangrijk mechanisme bij het ontstaan van een hart- of herseninfarct. De bloedplaatjesaggregatieremmers worden toegepast bij de secundaire preventie van de vorming van arteriële trombose. Voorbeelden van de meest toegepaste bloedplaatjesaggregatieremmers zijn: acetylsalicylzuur, carbasalaat calcium, clopidrogel en dipyridamol.

Coumarinederivaten remmen de bloedstolling door, als antagonist van Vitamine K, de recycling van vitamine K te blokkeren die nodig is voor de synthese van de vitamine-K-afhankelijke stollingsfactoren. Om deze reden worden ze ook wel vitamine-K-antagonisten genoemd.<sup>[4]</sup> Coumarinederivaten worden in de geneeskunde gebruikt ter preventie of behandeling van stolsels en toegepast bij diepveneuze trombose, boezemfibrilleren en longembolie.<sup>[5]</sup> Vanwege hun smalle therapeutische breedte wordt de stolbaarheid van het bloed structureel gemonitord

door de trombosedienst. De bloedstolbaarheid wordt uitgedrukt in de international normalized ratio (*INR*), met als streefwaarde 2,5-3,5.<sup>[6]</sup> Hoe hoger de INR waarde, des te dunner het bloed. De coumarinederivaten zijn: acenocoumarol, fenprocoumon en warfarine (*niet in Nederland*).

De DOAC's vormen een nieuwere groep antistollingsmiddelen. Ze worden steeds vaker ingezet als vervanger voor de coumarines, vanwege het voordeel dat de INR waarde niet hoeft te worden gecontroleerd. De DOAC's remmen reversibel en selectief de geactiveerde stollingsfactor Xa. Hierdoor wordt de route van de bloedstollingscascade onderbroken.<sup>[7]</sup> Voorbeelden zijn: apixaban, dabigatran, edoxaban en rivaroxaban.

**Een essentieel systeem binnen** de lever is het Cytochroom-P450-leverenzymstelsel (*CYP*).<sup>[8]</sup>

CYP-enzymen zijn verantwoordelijk voor de omzetting van alle stoffen, waaronder geneesmiddelen. Om te begrijpen hoe interacties kunnen ontstaan, is het essentieel inzicht te verkrijgen in hoe het CYP450 systeem werkt. Ten aanzien van de verschillende invloeden op het CYP450 systeem, is het essentieel een onderscheid te maken tussen enzymremmers en enzym-inductoren. Enzymremmers remmen CYP450 enzymen, waardoor het gelijktijdig gebruikte geneesmiddel minder sterk wordt afgebroken. Enzym-inductoren induceren CYP450 enzymen, waardoor het gelijktijdig gebruikte geneesmiddel sterker wordt afgebroken.

Door genetische polymorfismen kunnen er interindividuele verschillen zijn ten aanzien van CYP. De klinische relevantie van een interactie zal worden bepaald door een optelsom van de therapeutische breedte van het geneesmiddel, de ernst van de aandoening, de nier- en leverfunctie, de mate van remming of inductie, en het genetische polymorfisme.

**In hoeverre dienen we** rekening te houden met onderlinge interacties bij het combineren van complementaire producten met orale antistollingsmiddelen? De klinische relevantie van een interactie is afhankelijk van de therapeutische breedte van het geneesmiddel. Studies tonen aan dat de werking van coumarine wordt beïnvloed door

**‘Bij een grote therapeutische breedte is de kans op bijwerkingen kleiner’**



## ‘De studieresultaten zijn echter niet altijd eensluidend’

kruiden en andere supplementen die invloed hebben op CYP2C9 (tabel 1). De studieresultaten zijn echter niet altijd eensluidend. Het genetisch polymorfisme zou een mogelijke verklaring kunnen zijn.

Indien het coumarinederivaat sterker gaat werken door een ongewenste interactie, neemt de kans op bloedingen toe en vice versa.<sup>[6]</sup> Ook de DOAC's worden gemetaboliseerd via CYP en zijn gevoelig voor interacties via de lever.<sup>[7]</sup> Een verhoogd risico op bloeding wordt daarnaast tevens bepaald door: een hoge INR waarde, leeftijd (> 75 jaar), hypertensie, nier- en leverfunctie, TIA/CVA in voorgeschiedenis, eerdere bloedingen, roken en alcoholconsumptie.<sup>[9]</sup>

Sommige multi-preparaten bevatten vitamine K1 of K2. Bij een dosering van 150 mcg vitamine K1 of 10 mcg Vit K2 kan bij combinatie met coumarine het antistollingseffect al afnemen.<sup>[6,10]</sup> Bij dagelijkse combinatie is er een kans op daling van de INR en dus grotere kans op trombose. Ik raad daarom deze combinatie af.

Aangezien acetylsalicylzuur als pijnstiller tot 4 gram per dag wordt gebruikt en als antistollingsmiddel tot 100 mg<sup>[7]</sup> is er door deze grotere therapeutische breedte meer veiligheidsmarge.<sup>[12-14]</sup> Dit geldt minder voor dipyridamol en clopidrogel. De verhoogde kans op bloedingen bij bloedplaatjesaggregatieremmers is helaas moeilijker meetbaar vergeleken met de coumarinederivaten waarbij de INR waarde wordt gemonitord. Maar gezien de grotere therapeutische breedte van de bloedplaatjesaggregatieremmers zal de kans op interactieproblemen beperkter zijn.

**Wanneer u in uw praktijk kruiden of andere suppletie wilt combineren met reguliere orale antistollingsmiddelen, is het van belang om rekening te houden met de therapeutische breedte van het antistollingsmiddel. Hierbij geldt als vuistregel dat de coumarinederivaten**

TABEL 1

OVERZICHT VAN KRUIDEN EN SUPPLEMENTEN OP DE BLOEDSTOLBAARHEID		
Toename INR		Afname INR
Akkerhoningklaver	Kruidnagel	(Co-enzym Q10)
Anijszaad	Lavas	(groene thee)
Arnica flores	Moederkruid	Ginseng
Asafoetida	Moerasspirea	St. Janskruid
Bitterhout	Paardenkastanje	
Boldo	Papaïne	
Boksdoorn	Peterselie	
Borage-olie	Passiebloem	
Bromelaine	Populier	
Capsicum	Quilinggao	
Co-enzym Q10	Rode klaver	
Dashen	Rue	
Dong quai	Selderij	
Duivelsklauw	Ui	
Engelwortel	Visolie	
Fenegriek	Vitamine E	
Geelwortel	Waterdriëblad	
Gember	Wilgenbast	
Goudzegel	Zoethout	
Groene thee		
Japanse tempelboom		
Kamille		
Knoflook		

een kleinere therapeutische breedte hebben dan de bloedplaatjesaggregatieremmers.

Ik adviseer u om bij combinaties met coumarinederivaten de trombosedienst uit voorzorg op de hoogte te stellen. Zij kunnen door het bepalen van de INR waarde een mogelijke ongewenste interactie monitoren.<sup>[6]</sup> Omdat nog relatief weinig interacties beschreven zijn in de literatuur tussen kruiden/supplementen en de nieuwe DOAC's, adviseren we u om voorzichtig te zijn bij deze combinaties en rekening te houden met een verhoogde kans op bloedingen.

[www.devitamineapotheek.nl](http://www.devitamineapotheek.nl)

*Een uitgebreidere versie van dit artikel is voor abonnees online beschikbaar achter de inlogpagina. Zie [www.orthofyto.com](http://www.orthofyto.com)*

#### BRONVERMELDING

- Holbrook AM, Pereira JA, Labiris R, et al. *Systematic overview of warfarin and its drug and food interactions*. Arch Intern Med. 2005;165:1095-1106.
- Haines ST, Zeolla M, Witt DM. *Venous Thromboembolism*. In: DiPiro JT, Talbert RL, Yee GC, Matzke GR, Wells BG, Posey LM. Pharmacotherapy: A Pathophysiological Approach. 6th ed. New York: McGraw-Hill Companies, Inc.; 2005:373-413.
- Yuan CS, Wei G, Dey L, et al. *Brief communication: American ginseng reduces warfarin's effect in healthy patients: a randomized, controlled Trial*. Ann Intern Med 2004;141(1):23-27.
- Jiang X, Williams KM, Liauw WS, Ammit AJ, Roufogalis BD, Duke CC et al. *Effect of StJohn's wort and ginseng on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of warfarin in healthy subjects*. Br J Clin Pharmacol 2004;57(5):592-599.
- Interaction between warfarin and coenzyme Q10*; Landbo C, Almdal, TP. Hvidovre Hospital.
- Reduced effect of warfarin caused by ubidecarenone*. the Lancet 1994 Nov 12; 344 (8933): 1372-1373.

De volledige bronvermelding van dit artikel vindt u op [www.orthofyto.com](http://www.orthofyto.com) bij het desbetreffende artikel.