



Zijn orale antistollingsmiddelen veilig te combineren met voedingssupplementen?

In onze complementaire apotheek komt het frequent voor dat artsen of therapeuten complementaire middelen willen inzetten bij patiënten die meerdere reguliere geneesmiddelen gebruiken, waaronder antistollingsmiddelen. Men vraagt ons of deze wel veilig met elkaar te combineren zijn. Is er bijvoorbeeld geen verhoogde kans op bloedingen en is de werking nog wel goed? Zo kan vitamine K1 of K2 de werking van bepaalde antistollingsmiddelen volledig blokkeren, waardoor de patiënt een verhoogde kans op trombose en dus een infarct oploopt. Een artikel met praktische tips en achtergrondinformatie.

OM EEN GOED idee te krijgen of de combinatie tussen reguliere antistollingsmiddelen met voedingssuppletie veilig is, is het van belang om een helder overzicht te hebben van welk soort reguliere antistollingsmiddelen er bestaan, wat het onderlinge verschil is en welke risicovoller zijn. De begrippen therapeutische breedte, klinische relevantie en de rol van het leverenzymstelsel zijn daarbij van belang voor een juiste interpretatie van mogelijke interacties. 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.^{1,2,3}

In de praktijk is een interactie tussen stoffen pas klinisch relevant indien er toxiciteit kan ontstaan of indien er een significant verschil optreedt ten

AUTEUR

Han siem

complementair werkend apotheker



aanzien van het therapeutische effect en de farmacodynamische respons. Antistollingsmiddelen worden regulier toegepast bij een verhoogd risico op een hersen- of myocardinfarct. Door het bloed kunstmatig en gecontroleerd dun te houden, neemt de kans op trombose af en kan het bloed minder snel stollen en samenklonteren, en dus minder snel een bloedvat afsluiten. Hiermee wordt het risico op een infarct voorkomen bij risicopatiënten.

Orale antistolling

Er zijn globaal drie type orale reguliere antistollingsmiddelen met allen een onderling verschillend werkingsmechanisme. Dit zijn:

1. Bloedplaatjes aggregatieremmers.
2. Coumarinederivaten (Vitamine-K-antagonisten).
3. Direct-Werkende-Orale-

Anticoagulantia (DOAC's).

4. Bloedplaatjesaggregatieremmers (trombocytenaggregatieremmers) 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, carbasalaatcalcium, clopidrogel en dipyridamol.
5. 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.⁴ Coumarinederivaten worden in de geneeskunde gebruikt ter preventie of behandeling van stolsels en toegepast bij diepveneuze trombose, boezemfibrilleren en longembolie.⁵ In verband met 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 een INR-waarde tussen de 2,5-3,5.⁶ Hoe hoger de INR-waarde, des te dunner het bloed. Vanaf een INR-waarde van 6 neemt de kans op bloedingen toe. Een INR-waarde van 2 wil zeggen dat het 2 keer langer duurt

voordat het bloed stolt ten opzichte van normaal bloed. Coumarinederivaten zijn: acenocoumarol, fenprocoumon en warfarine (niet in Nederland).

6. DOAC's. De Direct werkende Orale Anticoagulantia vormen de nieuwste groep antistollingsmiddelen, die steeds vaker worden ingezet als vervanger voor de coumarines vanwege hun 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.⁷ Inmiddels is er veel ervaring opgedaan met de DOAC's en wordt steeds vaker gekozen voor een DOAC

in plaats van een coumarine. Voorbeelden zijn: apixaban, dabigatran, edoxaban en rivaroxaban.

Metabolisering in de lever

Een essentieel systeem binnen de lever is het Cytochroom-P450-leverenzymstelsel (CYP).⁸ CYP-enzymen zijn verantwoordelijk voor de omzetting van alle stoffen. Om te begrijpen hoe interacties kunnen ontstaan, is het essentieel om inzicht te verkrijgen hoe het CYP450-systeem werkt en welke invloed de enzymen hebben op de geneesmiddelenafbraak. Ten aanzien van het begrip van de invloed op het CYP450-systeem, is het volgende essentieel.

Enzymremmers: remmen onder meer CYP450-enzymen, waardoor het gelijktijdig gebruikte geneesmiddel minder sterk wordt afgebroken.

Enzyminductoren: inductie van CYP450-enzymen, waardoor het gelijktijdig gebruikte geneesmiddel sterker wordt afgebroken.

Door genetisch polymorfisme zijn er interindividuele verschillen ten opzichte van de verschillende CYP-enzymen te zien. 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 nu rekening te houden met onderlinge interacties bij de combinaties van orale antistollingsmiddelen met complementaire medicatie?

Coumarinederivaten

De klinische relevantie hangt, zoals eerder gemeld af, van de therapeutische breedte van het geneesmiddel. Studies tonen aan dat de werking van coumarine wordt beïnvloed door kruiden die invloed hebben op CYP2C9 (zie tabel 1). Indien men een coumarineproduct, zoals bijvoorbeeld acenocoumarol of

TABEL 1 Kruiden en nutriënten met een mogelijk effect op INR.^{1,2,3,4,5,6,12,16}

Toename INR	Afname INR
Angelicawortel	Co-enzym Q10
Anijs	Ginseng
Arnicabloem	Groene thee
Asafoetida	St. Janskruid
Bitterkruid	
Boldo-fenegreek	
Boragezaadolie	
Bromelaïne	
Dong quai	
Duivelsklauw	
Gember	
Ginkgo	
Goldenseal	
Kamille	
Knoflook	
Kruidnagel	
Kurkuma	
Levisticum officinale	
Lycium barbarum (wolfsbes)	
Menyanthes trifoliata	
Moederkruid	
Paardenkastanje	
Papaïne	
Paprika	
Peterselie	
Passiebloem	
Populier	
Quillinggao	
Rode klaver	
Ruta graveolens	
Salvia	
Selderij	
Spiraea ulmaria	
Ui	
Visolie	
Vitamine E	
Wilgenschors	
Zoete klaver	
Zoethout	

fenprocoumon, zou combineren met een van de kruiden uit tabel 1, dan zou er een verandering van de INR-waarde en dus de mate van antistolling kunnen optreden. Een verlaging van de INR-waarde betekent dan een verhoogde kans op trombose en een verhoging van de INR-waarde een verhoogde kans op bloedingen.⁶ Beide klinisch relevante interacties met mogelijke nare gevolgen voor de patiënt. Het effect van deze kruiden op CYP2C9 kan sterk verschillen en het genetisch polymorfisme is daar de meest mogelijke verklaring voor, omdat ieder mens een ander genetisch DNA-profiel heeft. Ook de DOAC's worden gemetaboliseerd via CYP en zijn gevoelig voor interacties via de lever.⁷ 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 en tevens roken en alcoholconsumptie.

Vitamine K veilig met antistolling?

Sommige multivitaminenpreparaten bevatten vitamine K1 of K2. Een dosering van 150 mcg vitamine K1 of 10 mcg vitamine K2 kan bij combinatie met coumarine het antistollingseffect al doen afnemen.^{6,10} Bij dagelijkse combinatie is er een kans op daling van de INR en dus grotere kans op trombose. Dit betreft derhalve een risicovolle combinatie en het is raadzaam om vitamine K1 of K2 nooit gelijktijdig in te zetten met een coumarine-derivaat, zoals acenocoumarol, fenprocoumon of warfarine. Vitamine K wordt zowel regulier als complementair toegepast, waarbij men regulier alleen K1 toepast en complementair vooral vitamine K2. Vitamine K refereert naar een groep chemisch identieke, vetoplosbare stoffen, genoemd naphthoquinonen.¹¹ Synoniemen voor vitamine K1 zijn onder andere phytonadione, phylloquinone en phytomenadione. En voor vitamine K2,

menaquinone (MK1 t/m 13). Vitamine K is een essentiële voedingsstof. Onderzoek suggereert dat de meeste mensen een subklinisch tekort aan vitamine K hebben, vooral K2.² Vitamine K1 wordt voornamelijk door de lever opgenomen en zorgt voor activering van stollingsfactoren en is essentieel voor de bloedstolling, terwijl vitamine K2 onder andere in de vaatwand actief is en een chronisch tekort kan een risicofactor zijn voor degeneratieve ziekten zoals osteoporose, hart- en vaatziekten en kanker.^{12,13} Vitamine K1 wordt regulier onder andere gebruikt ter preventie en behandeling van hypoprothrombinemie, als antidotum bij coumarinegebruik, bij pasgeborenen als profylaxe van bloedingen door vitamine K-deficiëntie. Vitamine K2 is regulier (nog) niet geregistreerd als geneesmiddel en heeft derhalve geen officieel geregistreerde indicatie terwijl het complementair breed wordt toegepast. Zo wordt vitamine K2 als supplement onder andere ingezet bij osteoporose, hart- en vaatziekten, insulineresistentie en diabetes type 2. Indien men in het Farmacotherapeutisch Kompas zoekt op vitamine K, vindt men maar twee geregistreerde geneesmiddelen: Konakion (Vitamine K1 als injectievorm)

en vitamine K1 als drank voor toepassing bij pasgeborenen en als antidotum bij het gebruik van vitamine K-antagonisten ofwel de reguliere bloedverdunders van het type coumarine. Over vitamine K2 wordt niets vermeld, omdat hier geen geregistreerd geneesmiddel van beschikbaar is in Nederland. Een belangrijke functie van vitamine K is het activeren van GLA-eiwitten die de calciumhuishouding reguleren (samen met vitamine D3) en arteriosclerose en botontkalking tegen gaan.¹⁴ Zo bleek uit een studie onder 244 gezonde, postmenopauzale vrouwen tussen de 55-65 jaar dat onder invloed van vitamine K2 (MK-7) de vaatstijfheid verminderde. Na drie jaar was de vaatstijfheid in de vitamine K2-groep niet alleen lager maar ook was de vaatwand flexibiliteit verbeterd.¹⁵ Er zijn zonder recept diverse supplementen verkrijgbaar waar vitamine K (K1 en/of K2) in zit, bijvoorbeeld dan wel los van een multivitaminenpreparaat. De doseringen kunnen variëren en bevatten bijvoorbeeld 45-200 mcg vitamine K2 en in sommige multivitaminenpreparaten kan vitamine K1 zitten in een concentratie van 10-1000 mcg per tablet. Veel patiënten en wellicht ook therapeuten en artsen realiseren zich niet altijd dat er vitamine K1 en/of K2 in een multivitaminen-

nepreparaat kan zitten en dit problemen kan geven indien een patiënt bepaalde bloedverdunders gebruikt. Welk type is hierbij essentieel en bepalend of er wel of geen klinisch relevante interactie kan ontstaan. De combinatie van vitamine K1 en K2 met een vitamine K-antagonist blokkeert het bloedverdundende effect van deze geneesmiddelen en de consequentie is dat er een groter risico is op trombose en dus een grotere kans op een infarct bij de patiënt. Dit blokkerende effect is acuut en treedt dus niet geleidelijk in. Van deze eigenschap wordt regulier ook medisch gebruik van gemaakt indien een patiënt bijvoorbeeld te ver is doorgesloten ten aanzien van de antistolling met een vitamine K-antagonist. Indien de INR-waarde bijvoorbeeld ten gevolge van een klinische interactie met een ander geneesmiddel of voedingsstof of supplement is gestegen tot (ver) buiten de streefwaarde, dan geeft de arts vitamine K1 als antidotum om de INR-waarde weer snel te laten dalen tot binnen de streefwaarde. Vitamine K1 kan al vanaf 150

mcg en vitamine K2 (MK-7) vanaf 10 mcg een klinisch relevante verlaging geven van de INR-waarde en dat zijn doseringen die in meerder mate in supplementen kunnen voorkomen.¹⁶ Een INR-waarde > 6 geeft zoals eerder vermeld dus een sterk verhoogde kans op bloedingen. Alle overige bloedverdunders geven echter geen enkele interactie die klinisch van betekenis is met Vitamine K1 en K2 en zijn dus wel veilig te combineren.

Bloedplaatjesaggregatiere-mmers

Aangezien acetylsalicylzuur (ASA) als pijnstiller tot 4 gram per dag wordt gebruikt en als antistollingsmiddel tot 100 mg⁷ is er door deze grotere therapeutische breedte meer veiligheidsmarge.^{17,18,19} Dit geldt minder voor dipyridamol en clopidrogel. De verhoogde kans op bloedingen bij bloedplaatjesaggregatiere-mmers is helaas moeilijker meetbaar vergeleken met de

coumarinederivaten, waarbij de INR-waarde wordt gemonitord. Maar gezien de grotere therapeutische breedte van de bloedplaatjesaggregatiere-mmers zal de kans op interactieproblemen beperkt zijn.

Conclusie en aanbevelingen

Bij het combineren van suppletie met reguliere orale antistollingsmiddelen is het van belang om rekening te houden met de therapeutische breedte van het antistollingsmiddel, waarbij als vuistregel geldt dat de coumarinederivaten een kleinere therapeutische breedte hebben ten opzichte van de bloedplaatjesaggregatiere-mmers. Ik adviseer u om de patiënt bij combinaties van kruiden met coumarinederivaten uit voorzorg de trombo-sedienst op de hoogte te laten stellen. Zij kunnen door het bepalen van de INR-waarde een mogelijke ongewenste interactie monitoren.⁹ Omdat er nog relatief weinig interacties beschreven zijn in de literatuur tussen kruiden 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. Ik krijg frequent de vraag van gezondheidsprofessionals of patiënten of een regulier antistollingsmiddel niet vervangen kan worden voor een natuurlijk middel. Helaas is dit niet mogelijk en absoluut af te raden, omdat er tot op heden geen natuurlijke producten zijn die een gecontroleerd en gestandaardiseerde mate van antistolling vertonen die adequaat genoeg is om het risico op een infarct of trombose te voorkomen. De combinatie met bloedverdunders blijft altijd een precare zaak en twijfelt u aan de veiligheid van uw ingezette combinatie? Laat u dan goed adviseren door een deskundige op interactiegebied. ☞

REFERENTIES

[Link](#)

