

Orale anticoagulantia en INR

Instellen en opvolgen van de behandeling met orale antistolling

Het doel van een behandeling met orale anticoagulantia is de plasmaconcentratie van de vitamine-K-afhankelijke stollingsfactoren gradueel te doen dalen tot ongeveer 20 percent van het normale. Bij dit nieuwe evenwicht tussen synthese van deze stollingsfactoren en de eliminatie bekomt men een INR tussen 2 en 3. De intensiteit van antistolling wordt mede bepaald door de indicatie (zie tabel 1).

Indicatie	INR
Behandeling van veneuze trombose	2,0 - 3,0
Behandeling van longembolie	
Profylaxe van veneuze trombose	
Preventie van systemische embolen	
hartkleppen uit bioweefsel	
Acuut myocardinfarct	
Hartklepziekte	
Voorkamerfibrilleren	2,5 - 3,5
Mechanische kunsthartkleppen	
Antifosfolipiden syndroom	

De antistollingstherapie wordt nu bij voorkeur geïnitieerd met de verwachte onderhoudsdosis (zie tabel 2). De gemiddeld vereiste dagelijkse dosis is zeer patiëntafhankelijk; tien- tot twintigvoudige verschillen worden waargenomen. De onderhoudsdosis neemt toe met het lichaamsgewicht en is lager bij bejaarden en bij leveraantasting.

Handelsnaam	generische naam	actieve stof per tablet	onderhoudsdosis mg/24u	gem. dosis mg/24u	Half-leven (u)	duur onderbreking bij overdosis INR> 4,5
Marcoumar	fenprocoumon	3 mg	0,75 - 6	2*	65 - 170	2-3 dagen
Sintrom	acenocoumarol	4 mg		3,5	10	1-2 dagen
Sintrom mitis	acenocoumarol	1 mg		3,5	10	1-2 dagen
Marevan	warfarine	5 mg	2,5 - 25		35 - 45	2 dagen

Noot: (*) antistollingskliniek UZ Gasthuisberg

Interacties met orale antistolling

- Het antistollingseffect van coumarine wordt meer uitgesproken bij verminderde vitamine K-resorptie, verminderde proteïnesynthese, hypoalbuminemie, chronische nierinsufficiëntie, koortstoestanden, hyperthyroidie, toenemende leeftijd. Het antistollingseffect vermindert bij rokers en bij hypothyroidie.
- Zeer veel geneesmiddelen interfereren met coumarine, hetzij door de vitamine K-resorptie te wijzigen, door de proteïnebinding te veranderen, door de synthese van stollingsfactoren te beïnvloeden, door de metabolisatie van coumarine te wijzigen of via ongekennde mechanismen. In de tabel 3 zijn alleen geneesmiddelen opgenomen (generische namen) waarvan de interferentie met coumarine voldoende uitgesproken is om klinisch belangrijk genoemd te worden. Van veel andere geneesmiddelen is de interferentie licht tot twijfelachtig. In de praktijk zal het daarom nuttig zijn telkens een geneesmiddel wordt toegevoegd of weggelaten bij een patiënt op orale antistolling de INR frequenter te controleren.
- Coumarines versterken op hun beurt het effect van een aantal andere geneesmiddelen o.a. chlorpromazine, tolbutamide, phenytoïne.

4. Volgende farmaca mogen samen met coumarine worden toegediend:

- analgetica: fenacetine, valtran
- slaapmiddelen: benzodiazepines

Tabel 3: Invloed van geneesmiddelen op het effect van orale anticoagulantia

Alcohol en disulfiram -massieve inname van alcohol: ↑ -chronische inname van alcohol: ↓ -disulfiram: ↑	Antimicotica -fluconazol, itraconazol, ketoconazol, miconazol: ↑ -griseofulvine: ↓
Analgetica, antipyretica en NSAID -Acetylsalicylzuur: ↑ -paracetamol: ↑ -fenylbutazon: ↑↑ -ketorolac: ↑ -allopurinol: ↑	Antiparasitaire middelen -metronidazol: ↑
	Antitumorale geneesmiddelen -aminoglutethimide: ↓
	Geneesmiddelen bij astma -zafirlukast: ↑
Anti-aggregantia -Acetylsalicylzuur: ↑ -dipyridamol: ↑	Geneesmiddelen bij maag- en duodenum -cimetidine: ↑ -omeprazol: ↑
Anti-aritmica -amiodaron: ↑ -propafenon: ↑	Hormonen -orale contraceptiva: ↓ -anabole steroïden: ↑ -levothyroxine: ↑ -danazol, flutamide, tamoxifen: ↑
Antibacteriële middelen -cefamandol, cefazoline, chlooramfenicol, ciproflaxacine, trimoxazol, erythromycine, ofloxacin, sulfamiden: ↑ -Rifampicine: ↓	
Antidepressiva -fluvoxamine: ↑	Hyperlipemiërende middelen -colestyramine: ↓ -fibraten, atorvastatine en simvastatine: ↑
Anti-epileptica -barbituraten, carbamazepine, primidon: ↓ -fenytoïne: ↑ of ↓	Vitaminen -vitamine K: ↓

Limitaties van de INR en oorzaken van fouten

Ondanks de introductie van de INR is de interlaboratorium variatie op de protrombinetijd nog steeds niet volledig weggewerkt. De voornaamste redenen hiervoor zijn weergegeven in tabel 4.

Tabel 4: potentiële problemen met de INR

1. Gebrekkige betrouwbaarheid van de INR bij situaties waar geen gelijkmatige daling van de vitamine-K-afhankelijke factoren wordt gevonden: tijdens de opstart van orale antistolling, bij leverlijden en bij geïsoleerde deficiënties van stollingsfactoren.
2. De precisie van de INR neemt af naarmate de ISI groter wordt
3. Invloed van stollingsautomaten op de ISI
4. Gebrekkige betrouwbaarheid van de door de producent geleverde ISI waarde
5. Incorrecte berekening van de INR door gebruik van een verkeerde normale waarde
6. Invloed van de citraatconcentratie op de INR: onvolledige vulling van de afnamebuis; bij een hematocriet hoger dan 0,55
7. Interferentie van sommige lupus anticoagulantia op de PT

J. Arnout en J. Vermylen

Dienst Bloedings- en Vaatziekten, UZ Leuven en Centrum voor Moleculaire en Vasculaire Biologie, KU Leuven