

De interactie tussen cumarines en NSAID's.

Commissie Interacterende Medicatie Cumarines

Als het gebruikelijk wordt om standaard het CYP2C9-genotype van het cumarines behandelde patiënten te bepalen, ligt een versnelde INR-controle voor dragers van ten minste één CYP2C9*2 of (vooral) een CYP2C9*3 allel voor de hand.

Bij alle interacties wordt als afhandeling aangegeven dat *de apotheek* de trombosedienst op de hoogte stelt van het starten van een interacterend geneesmiddel bij een op cumarine ingestelde patiënt. Door te kiezen voor een directe melding van de apotheek aan de trombosedienst wordt naar de mening van de Commissie Interacterende Medicatie Cumarines de kans vergroot dat de trombosedienst de patiënt tijdig kan oproepen.

Deze afhandeling geldt sinds mei 2010 ook voor de veel voorkomende interactie tussen cumarines en NSAID's: de apotheek stelt de trombosedienst op de hoogte als een NSAID wordt voorgeschreven. Onder 'overige opmerkingen' staat bij deze interactie vermeld dat weliswaar de bloedingsneiging wordt verhoogd, maar dat dit niet tot uiting komt in een gewijzigde INR. Er was tot nu toe steeds aangenomen dat hier uitsluitend sprake is van een farmacodynamische interactie: een NSAID remt de plaatjesaggregatie en heeft een beschadigend effect op het maagslijmvlies, maar beïnvloedt niet de kinetiek van het cumarine. Dit reeds lang bestaande beeld over de interactie tussen cumarines en NSAID's behoeft enige nuancering.

Dit blijkt onder andere uit de studie van Visser et al. uit 2005, over een modifierend effect van CYP2C9-polymorfismen op de interactie tussen NSAID's en cumarines [1]. In deze cohortstudie bij patiënten uit de Rotterdamse wijk Ommoord van 55 jaar en ouder is aangetoond dat de kans op te sterke ontstolling (INR >6) wel degelijk kan toenemen als aan een op cumarines ingestelde patiënt een NSAID wordt gegeven dat door het leverenzym CYP2C9 wordt omgezet, hetzelfde enzym dat ook de cumarines metaboliseert, en als die patiënt drager is van ten minste één CYP2C9*2 of CYP2C9*3 allel. Mensen met het 'normale' CYP2C9 genotype (aangeduid met CYP2C9*1/*1) produceren een normaal werkzaam leverenzym CYP2C9. Dragerschap van een CYP2C9*2 en vooral een CYP2C9*3 allel leidt tot de productie van een minder actief enzym. Als een cumarine wordt gegeven aan een patiënt met zo'n verminderde CYP2C9-enzymactiviteit, die bovendien een ander geneesmiddel krijgt dat van dit enzym 'gebruik moet maken', kan het metabolisme van het cumarine zodanig worden vertraagd dat er te sterke ontstolling optreedt.

Uit het onderzoek van Visser bleek dat het risico op INR-uitschieters (gedefinieerd als INR >6) sterk verschilde tussen patiënten met het normale CYP2C9*1/*1 genotype en patiënten met een CYP2C9*2 of *3 allel. Patiënten met het CYP2C9*1/*1 genotype hadden bij gebruik van een NSAID slechts een 1,7 x verhoogd risico op een INR >6 vergeleken met patiënten met het CYP2C9*1/*1 genotype die geen NSAID's gebruikten. Patiënten met een CYP2C9*2 allel hadden bij gebruik van een NSAID een bijna 3 x verhoogd risico op een INR >6 vergeleken met patiënten met een CYP2C9*2 of *3 allel die geen NSAID's gebruikten. Patiënten met een CYP2C9*3 allel ten slotte hadden bij gebruik van een NSAID een bijna 11 x verhoogd risico op een INR >6 vergeleken met patiënten met een CYP2C9*2 of *3 allel die geen NSAID's gebruikten.

De resultaten zijn vooral van toepassing op acenocoumarol. In het onderzoek werd hetzelfde interactie-effect niet voor fenprocoumon gevonden, het aantal fenprocoumon-patiënten was echter waarschijnlijk te klein om daarover een betrouwbare uitspraak te kunnen doen.

Omdat uit een aantal Nederlandse studies kan worden afgeleid dat van de Nederlandse bevolking 16-23% ten minste één CYP2C9*2 en 8-20% tenminste één CYP2C9*3 allel bezit, zal dus bij tenminste 1/3 van de patiënten die een NSAID krijgt voorgeschreven het risico op een INR-uitschieter sterker zijn verhoogd dan bij patiënten met het normale genotype.

De Commissie is met de onderzoekers van mening dat bij de interactie tussen een aantal NSAID's en cumarines voor een deel van de patiënten wel degelijk een farmacokinetisch mechanisme een rol speelt. Uit de studie blijkt ook echter dat kennis van het CYP2C9-genotype noodzakelijk is om daadwerkelijk te kunnen vaststellen wie een sterk verhoogd risico op uitschieters heeft. Momenteel is het CYP2C9 genotype vrijwel nooit bekend. Uiteraard moet een patiënt aan wie een NSAID wordt voorgeschreven zeker eerder worden opgeroepen als het CYP2C9-genotype wel bekend is en er ten minste één CYP2C9*2 of *3 allel aanwezig is. Een versnelde INR-controle kan ook worden overwogen bij een op acenocoumarol ingestelde patiënt die regelmatig INR-uitschieters heeft, omdat het vaker optreden van uitschieters in het algemeen is geassocieerd met het bezit van een CYP2C9-polymorfisme.

Naar het oordeel van de in de commissie vertegenwoordigde TD-artsen is in de praktijk het probleem van INR-uitschieters na starten van NSAID's beperkt. Ook in het onderzoek van Visser kwamen INR-uitschieters (>6) relatief weinig voor: 5,1 gevallen per 10.000 behandeldagen.

Conclusie

Gezien de mogelijkheid van een farmacokinetische interactie en het ontbreken van informatie over CYP2C9 polymorfisme bij een individuele patiënt dient het gebruik van een NSAID bij een cumarine gebruikende patiënt door de apotheek aan de trombosedienst te worden gemeld. Als het gebruikelijk wordt om standaard het CYP2C9-genotype van met cumarines behandelde patiënten te bepalen, kan dit beleid worden aangepast en ligt een versnelde INR-controle uitsluitend voor dragers van ten minste één CYP2C9*2 of (vooral) een CYP2C9*3 allel voor de hand.

Opmerking: het onderzoek had betrekking op de NSAID's die via CYP2C9 worden gemetaboliseerd. De meest voorkomende zijn celecoxib, diclofenac, ibuprofen, indomethacine, meloxicam, naproxen en piroxicam.

Referentie

1. Visser LE, van Schaik RHN, van Vliet M et al. Allelic variants of cytochromr P450 2C9 modify the interaction between nonsteroidal anti-inflammatory drugs and coumarin anticoagulants. Clin Pharmacol Ther 2005;77:479-85.