



## Coumarines

### Algemeen

Vitamine K antagonisten remmen selectief VKOR en remmen daarmee de vitamine K cyclus waardoor het vitamine K epoxide niet teruggeduceerd kan worden tot vitamine K. Vitamine K epoxide wordt uit vitamine K gevormd na carboxylering van factor II, VII, IX en X en proteïne S en C en is biologisch inactief. Doordat vitamine K epoxide wordt uigescheiden in plaats van hergebruikt ontstaat een vitamine K deficientie, Er ontstaat een verminderde activatie van de vier stollingsfactoren in het bloed. Hierdoor wordt de stollingscascade onderbroken, waardoor trombine geen fibrine kan vormen. (Bij afwezigheid van vitamine K worden PIVKA's (proteins induced by vitamin K absence) wat een andere naam is voor de ondergecarboxyleerde stollingsfactoren, gevormd en uitgescheiden. Deze kunnen geen calcium binden op plaatsen van weefselschade waardoor ze dus inactief zijn.)

Remming van aanmaak van geactiveerde factoren II, VII, IX, X remt zo de stolling, remming van proteïne C en S versterkt de stolling. Het netto effect is remming van de coagulatie. De halfwaardetijden van de vier stollingsfactoren zijn respectievelijk 60 uur, 6 uur, 24 uur en 40 uur. In het algemeen zal 24-48 uur na inname van coumarinederivaten het effect intreden.

Naast medicatie die coumarinederivaten bevat, kunnen rodenticides ook gebaseerd zijn op coumarinederivaten. Deze preparaten bevatten superwarfarines. Deze verbindingen zijn verwant aan warfarine maar hebben een veel langere halfwaardetijd, een groter verdelingsvolume, hogere lipideoplosbaarheid, grotere accumulatie in de lever en een hogere potentie. Rodenticides kunnen daarnaast ook andere toxische verbindingen bevatten, o.a. thallium, arseen, zinkfosfide, fluorverbindingen en strychnine.

### Preparaten:

Therapeutische anticoagulantia (coumarines):

Acenocoumarol (Sintrom®)  
Fenprocoumon (Marcoumar®)  
Warfarine

Rodenticides:

coumarinederivaten

kortwerkend: difethialon (in FRAP, TARGET), warfarine

langwerkend: brodifacoum (Klerat), bromadiolone (Super CAID SPRIGONE, BROMATROL en TOMCAT (HOME) BLOX), difenacoum (in SORKIL-G, CASTRIX speciaal, DIFENARD, FENTROI, RADICAAL, RATAK, RATTOX-G, RODEX, SOMITROL-N) indaandionderivaten: chlorofacinon (in FINITO)



Patiënten die vit K deficiënt zijn t.g.v. onvoldoende intake, malabsorptie of antibiotica gebruik, lopen een hoger risico op ontstolling.

#### Toxische dosis

##### Eenmalige inname:

In het algemeen verlengt een eenmalige dosering van 1 mg/kg warfarine of 5 mg acenocoumarol wel de PT, maar heeft dit geen behandeling.

Aangenomen wordt dat de 10 maal dagelijkse therapeutische dosering van coumarines toxisch is.

Een eenmalige inname bij een reeds ontstolde patiënt kan wel gevolgen hebben, deze treden in het algemeen eerder op en moet zorgvuldig behandeld worden. Eenmalige dosering van een superwarfarine of chlorofacinon kan wel complicaties geven, zelfs in lage dosering. De presentatie van een dergelijke intoxicatie treedt normaliter op na ongeveer 4 dagen. Een dosering van 0.5-0.7 mg/kg lich.gew. brodifacoum kan toxisch zijn, dit komt afhankelijk van het product overeen met ongeveer 10-15 g rattengif.

##### Meermalige inname:

Langdurig inname van coumarines leidt wel tot toxiciteit, zelfs bij lage doseringen.

#### Comedicatie

Er zijn veel interacties beschreven tussen coumarines en overige medicatie. De belangrijkste zijn remmers van de aggregatie van bloedplaatjes: acetylsalicylzuur en verwante verbindingen en NSAID's, NOAC's en SSRI's.

Bij staken gebruik van geneesmiddelen die het effect van de coumarines remmen moet men bedacht zijn op doorschieten van de ontstolling. Dit effect is onder andere beschreven bij staken van rifampicine, carbamazepine, colestyramine en barbituraten.

#### Kinetiek

*Absorptie* Snelle en volledige resorptie via de maag.

*Tmax* Acenocoumarol 1-3 uur, warfarine binnen 1 uur.

*Vd* Acenocoumarol: R-enantiomeer 0,16-0,18 l/kg, S-enantiomeer 0,22-0,34 l/kg

Superwarfarines hebben groter Vd dan de overige coumarinederivaten (bv. rat brodifacoum circa 1,0 l/kg en warfarine 0,1 l/kg).

*Eiwitbinding* Alle coumarinederivaten: 90-99%, voornamelijk aan albumine.

*Eliminatie* Via gal en urine, heeft enterohepatische kringloop. Bij de afbraak van rattengif is voornamelijk CYP 3A4 betrokken. Bij de eliminatie van warfarine spelen CYP 1A2 en CYP 2C9 (primaire isoenzyme), CYP2C19, CYP2C8, CYP2C18, en CYP3A4



een rol. Bij acecoumarol en fenprocoumon waarschijnlijk CYP 2C9. De S(-)-enantiomeer wordt voornamelijk door CYP2C9 omgezet in inactieve metabolieten, de R(+)-enantiomeer wordt voornamelijk door CYP1A2, CYP3A4, CYP2C9 en CYP2C19 omgezet. De metabolieten worden in 1 week voor ong. 60% uitgescheiden met de urine en voor ong. 29% met de feces. Ong. 0.15% wordt in onveranderde vorm uitgescheiden.

De eliminatie van de S(-)-enantiomeer is ong. 10x zo snel als die van de R(+)-enantiomeer. De eliminatiehalfwaardetijd bedraagt 8-14 uur; dit is in feite de halfwaardetijd van de R(+)-enantiomeer.

<i>Halfwaardetijd</i>	Acenocoumarol: 8-11 uur
	Fenprocoumon: 5-7 dagen
	Warfarine: 40-50 uur
Chloorfacinon:	6-11 dagen
	Difethialon: 2-3 dagen
	Brodifacoum: 6-7 dagen (gemeten in ratten) 6-120 dagen (gemeten in honden)

Indien het geneesmiddel geëlimineerd is, duurt het ongeveer 2-3 dagen voor de stolling genormaliseerd is. Hierbij wordt uitgegaan van een normale leverfunctie.

#### Klinisch beeld

##### Acuut:

In het algemeen coagulopathie en bloedingen: ophoesten van bloed, bloed in urine en ontlasting, bloedingen in organen, vorming van blauwe plekken, bloedingen in de gewrichten. De belangrijkste levensbedreigende complicaties bij deze intoxicatie zijn intracraniale, retroperitoneale, en gastrointestinale bloedingen. Bij kinderen misselijkheid, bloedingsneiging en koorts.

##### Chronisch:

Symptomen als in acute vergiftiging. In zeldzame gevallen kunnen necrose van de huid, lever- en nierfunctie stoornissen optreden.

#### Differentiaal diagnose

Erfelijke of verworven aandoeningen; onder andere:

- Hepatische aandoeningen
- Hemofilie A/B
- Von Willebrandt's ziekte
- Deficienties II, VII, X en fibrinogeen
- Leukemie
- Pancytopenia
- Dilationaal coagulopathie
- Heparine gebruik



Vitamine K deficiëntie (slechte voeding / slechte opname)

Bloedspiegelbepaling

Spiegelbepaling heeft geen plaats in het bepalen van het beleid, maar kan ondersteunen ter bevestiging van de diagnose. Zinvoller voor het afstemmen van de therapie is de INR, op basis van deze waarde kan vitamine K worden gegeven. Wel kan het nuttig zijn kwalitatief te bepalen of het om een vitamine K antagonist gaat en om welk product het gaat

Overige diagnostiek

Hb, INR( serieel testen, want kan pas dagen later stijgen) , kruisserum

Therapie

Voor aanvang van de behandeling moet de exacte samenstelling van het ingenomen product en de comediatie worden vastgesteld

#### 1. Absorptievermindering

In verband met beperkt effect van maagspoelen, geen maagspoeling toepassen. Herhaald toedienen van actieve kool in combinatie met een laxans om de 6 uur ter onderbreking van de enterohepatische kringloop is op theoretische gronden nuttig. Geactiveerde kool bindt vitamine K1 waardoor deze niet gelijktijdig oraal toegediend dienen te worden.

Vermijd emesis gezien risico op bloeding.

#### 2. Eliminatieversnelling

Hemodialyse is niet zinvol. Hemoperfusie wordt niet toegepast omdat er een alternatieve veiliger en effectieve behandeling is (zie 3)

#### 3. Symptoombestrijding

Vitamine K kan profylactisch of bij een afwijkende INR oraal of intraveneus worden gegeven. Oraal toegediende vitamine K wordt minder goed opgenomen in combinatie met actieve kool. Na toediening van vitamine K duurt het 6-24 uur voor actieve stollingsfactoren zijn gevormd. De werking is maximaal na 1-2 dagen.

Intraveneuze toediening van vitamine K is iets sneller dan orale toediening (effect vanaf 6 uur versus 8 uur na toediening). Subcutane toediening is langzamer dan orale toediening, na 24 uur is de INR nog 2-3 maal hoger bij subcutane toediening vergeleken bij intraveneuze toediening. Intraveneuze toediening dient langzaam te gebeuren in verband met het optreden van anafylactische reacties (max 1 mg/min).



Gezien het risico op anafylaxis, wordt orale toediening geprefereerd boven intraveneuze toediening. Het intraveneuze preparaat kan hierbij ook oraal worden toegediend. Bij INR waarden tussen 4 en 10 zonder bloeding, wordt bij acenocoumarol discontinuering, de behandeling met vit K als overbodig beschouwd.

Bij intoxicaties met superwarfarines kan behandeling met vitamine K gedurende zes tot acht weken nodig zijn.

Bij therapeutisch ontstolde patiënten kan het sterk remmen van de ontstolling een verergering van het ziektebeeld geven.

Infuus vierstollingsfactorenconcentraat toedienen bij (ernstige) bloedingen, m.n. als een direct effect gewenst is. Indien vierstollingsfactoren concentraat niet beschikbaar, geef FFP.

Geneesmiddel	Leeftijd (in jaren)	Dosering	Bijzonderheden
Actieve kool (Carbomix®)	> 12	50 g (1 flacon)	Om de 6 uur 20 g.
	< 12	25 g (½ flacon)	
	< 4	12,5 g (¼ flacon)	
Natrium sulfaat	> 12	30 g	De concentratie drank is 1 g = 10 ml.
	< 12	1 g per levensjaar	
Fytomenadion (Vitamine K <sub>1</sub> )	> 12	10-20 mg	Actieve kool vermindert de absorptie. Maximaal 1 mg/min iv, ivm mogelijke anafylactische reacties. Na 4 uur zonodig herhalen. Maximaal 40 mg per dag.
	<12	5-10 mg	
Vierstollingsfactoren (Cofact®)		Eerste dosering zie bijlage.	Maximaal 100 ml per keer, maximaal 200 ml per dag. Vervolgens op geleide van klinisch beeld.

Cofact®: Bij door coumarinederivaten veroorzaakte stollingsstoornis treedt de werking na max. 30 min in en houdt 6-8 uur aan. Het effect van gelijktijdig toegediend fytomenadion treedt gewoonlijk binnen 4-6 uur in, zodat herhaalde behandeling gewoonlijk niet nodig is.

Auteurs



Mw Drs. Y.H. van der Hoorn, apotheker  
 Mw. Drs. S.L. Verlangen, aptheker  
 Dr. R. Aarnoutse, ziekenhuisapotheker  
 Dr. C. Kramers, internist, klinisch farmacoloog

Literatuur

- 1.R.C. Dart e.a., Medical Toxicology, Third Edition, 2004, pagina 1497-1505.
- 2.KNMP, Informatorium Medicamentorum 2007.
- 3.Meulenbelt e.a., Behandeling van acute vergiftigingen 1996, pagina 175 - 178.
- 4.Micromedex®, 2000
- 5.1B tekst Cofact, RVG 17060, laatste herziening 13 maart 2007.
- 6.P. Viccellio, Handbook of Medical toxicology, first edition, 1993.
- 7.<http://www.uptodate.com>
- 8.<https://www.micromedexsolutions.com>
- 9.Pharmacokinetic Changes in Critical Illness Bradley A. Crit Care Clin 22 (2006) 255- 271

Bijlagen

Doseertabellen Cofact® vanuit de 1B-tekst van de producent. Er is discussie over het al dan niet toepassen van deze doseringen, sommige behandelaars volstaan met een standaard dosering van 40 ml.

Aanbevolen dosering Cofact® (in ml) om een INR van  $\leq 2,1$  te bereiken.

gemeten INR \ Lichaams-gewicht	7.5	5.9	4.8	4.2	3.6	3.3	3.0	2.8	2.6	2.5	2.3	2.2
50 kg	40	40	40	30	30	30	20	20	X	X	X	X
60 kg	50	50	40	40	30	30	30	30	X	X	X	X
70 kg	60	50	50	50	40	40	30	30	X	X	X	X
80 kg	60	60	60	50	50	40	40	30	X	X	X	X
90 kg	60	60	60	60	50	50	40	30	X	X	X	X
100 kg	60	60	60	60	60	50	40	40	X	X	X	X

Aanbevolen dosering Cofact® (in ml) om een INR van  $\leq 1,5$  te bereiken.

gemeten INR \ Lichaams-gewicht	7.5	5.9	4.8	4.2	3.6	3.3	3.0	2.8	2.6	2.5	2.3	2.2
50 kg	60	60	60	50	50	50	40	40	30	30	30	30
60 kg	80	70	70	60	60	60	50	50	40	40	40	30



Toxicologie behandelinformatie

Nederlandse Vereniging van Ziekenhuisapothekers -- Commissie Analyse en Toxicologie  
Nationaal Vergiftigingen Informatie Centrum van het RIVM

---

70 kg	90	80	80	70	70	70	60	60	50	40	40	40
80 kg	100	100	90	90	90	80	80	70	60	50	50	40
90 kg	100	100	100	90	90	90	80	80	70	60	50	40
100 kg	100	100	100	100	100	90	90	80	70	70	60	50

Revisie  
September 2014



### Recommended management of a supratherapeutic INR

INR	Bleeding present	Recommended action*
>Ther to 5.0	No	Lower warfarin dose, <b>or</b>
		Omit a dose and resume warfarin at a lower dose when INR is in therapeutic range, <b>or</b>
		No dose reduction needed if INR is minimally prolonged
>5.0 to 9.0	No	Omit the next one to two doses of warfarin, monitor INR more frequently, and resume treatment at a lower dose when INR is in therapeutic range, <b>or</b>
		Omit a dose and administer 1 to 2.5 mg oral vitamin K1*
>9.0	No	Hold warfarin and administer 2.5 to 5 mg oral vitamin K1. Monitor INR more frequently and administer more vitamin K1 as needed. Resume warfarin at a lower dose when INR is in therapeutic range.
Any	Serious or life-threatening	Hold warfarin and administer 10 mg vitamin K by slow IV infusion; supplement with four-factor prothrombin complex concentrate (4-factor PCC) or fresh frozen plasma, depending on clinical urgency. Monitor and repeat as needed.

INR: International Normalized Ratio; Ther: therapeutic INR range for the patient in question.

\* Editor's note: These recommendations, which UpToDate supports, are consistent with the 2008 American College of Chest Physician Guidelines but differ from their 2012 guidelines. Refer to UpToDate text for details.

• This option is preferred in patients at increased risk for bleeding (eg, history of bleeding, stroke, renal insufficiency, anemia, hypertension).

Adapted from: Ansell J, Hirsh J, Hylek E, et al. *Pharmacology and management of the vitamin K antagonists: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition)*. *Chest* 2008; (6 Suppl):160s.