

University of Groningen

## Een patiënt met verminderde gevoeligheid voor acenocoumarol tijdens gebruik van sondevoeding

van Iersel, M D; Blenke, A A; Kremer, H P H; Hekster, Y A

*Published in:*  
 Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde

**IMPORTANT NOTE: You are advised to consult the publisher's version (publisher's PDF) if you wish to cite from it. Please check the document version below.**

*Document Version*  
 Publisher's PDF, also known as Version of record

*Publication date:*  
 2004

[Link to publication in University of Groningen/UMCG research database](#)

*Citation for published version (APA):*

van Iersel, M. D., Blenke, A. A., Kremer, H. P. H., & Hekster, Y. A. (2004). Een patiënt met verminderde gevoeligheid voor acenocoumarol tijdens gebruik van sondevoeding. *Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde*, 148(23), 1155-1157. <https://www.ntvg.nl/artikelen/een-patiënt-met-verminderde-gevoeligheid-voor-acenocoumarol-tijdens-gebruik-van/>

### Copyright

Other than for strictly personal use, it is not permitted to download or to forward/distribute the text or part of it without the consent of the author(s) and/or copyright holder(s), unless the work is under an open content license (like Creative Commons).

The publication may also be distributed here under the terms of Article 25fa of the Dutch Copyright Act, indicated by the "Taverne" license. More information can be found on the University of Groningen website: <https://www.rug.nl/library/open-access/self-archiving-pure/taverne-amendment>.

### Take-down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us providing details, and we will remove access to the work immediately and investigate your claim.

Downloaded from the University of Groningen/UMCG research database (Pure): <http://www.rug.nl/research/portal>. For technical reasons the number of authors shown on this cover page is limited to 10 maximum.

## Een patiënt met verminderde gevoeligheid voor acenocoumarol tijdens gebruik van sondevoeding

M.B.VAN IERSEL, A.A.M.BLENKE, H.P.H.KREMER EN Y.A.HEKSTER

In veel klinische situaties, bijvoorbeeld bij patiënten die niet kunnen slikken door neuromusculaire problemen of die een gedaald bewustzijn hebben, is het gebruikelijk sondevoeding te geven als aanvulling op of als vervanging van orale voeding. Cumarinederivaten (in Nederland acenocoumarol en fenprocoumon) worden gebruikt als orale anticoagulantia bij de profylaxe en de behandeling van trombo-embolische aandoeningen. Cumarinederivaten hebben een smalle therapeutische breedte. Verschillende factoren, zoals het gelijktijdig gebruik van andere geneesmiddelen en multivitaminepreparaten,<sup>1</sup> kunnen problemen opleveren met het instellen van de patiënten op cumarinederivaten. Een voorbeeld van een belangrijke (maar weinig bekende) interactie is die tussen sondevoeding en cumarinederivaten. Wij illustreren dit aan de hand van een patiëntgeschiedenis.

### ZIEKTEGESCHIEDENIS

Patiënt A, een 69-jarige man, werd op de Spoedeisende Hulp van ons ziekenhuis gezien in verband met progressieve hoofdpijn gedurende 1 dag en een later die dag ontstaan verminderd bewustzijn. Patiënt gebruikte acenocoumarol in verband met meerdere, diepveneuze trombosen en een longembolie in de voorgeschiedenis. Op de Spoedeisende Hulp had hij een EMV-score van E1M4V1 (de schaal bestaat uit drie onderdelen: actief openen van de ogen (E-score), de motorische reactie aan de armen (M-score) en de verbale reactie (V-score); de somscore varieert van 3-15 punten), midwijde, lichtstijve pupillen en beiderzijds een piramidebaansyndroom. De CT van het cerebrum liet een fors subduraal hematoom links zien met een verplaatsing van de hersenstructuren naar rechts. De 'international normalized ratio' (INR) bedroeg 2,7 (referentiewaarde: 2,5-3,5). De antistolling werd geantagoneerd met protrombinecomplex (4-stollingsfactorenconcentraat) en de neurochirurg verrichtte een spoedtrepanatie ter ontlasting van het hematoom.

Na een eerste herstelperiode van 21 dagen op de Intensive Care kwam patiënt op de afdeling Neurologie met standaardsondevoeding 2,5 l/24 h, die was gestart op dag 1 na de operatie. Op de Intensive Care was de toediening van acenocoumarol op dag 16 herstart in overleg met de hematoloog, gezien de voorgeschiedenis van de patiënt en zijn te verwachten langdurige bedlegerigheid. Met het oude doseringsschema, afwisselend 3

### SAMENVATTING

Een 69-jarige man werd geopereerd aan een subduraal hematoom, ontstaan tijdens acenocoumarolgebruik. Direct na de operatie kreeg de patiënt sondevoeding; de toediening van acenocoumarol werd later herstart. De benodigde dosering acenocoumarol voor een goede instelling van de INR was tijdens toediening van de sondevoeding 2 maal zo hoog als daarvoor. Dit was niet toe te schrijven aan interacties met geneesmiddelen. Na de overgang van sondevoeding naar orale voeding was de oude dosis acenocoumarol weer voldoende. De hogere benodigde dosering was waarschijnlijk veroorzaakt door een verhoogde binding aan eiwitten in de sondevoeding. Patiënt werd opgenomen in het verpleeghuis. De combinatie acenocoumarol en sondevoeding komt vaak voor bij revaliderende patiënten. Het is belangrijk de INR te controleren bij het starten, het afbouwen en het beëindigen van sondevoeding.

en 4 mg acenocoumarol per dag, bleef de INR 1,3. Voorheen was met deze dosering de INR stabiel op 3,0. Pas na verhoging van de dosis tot afwisselend 7 en 8 mg acenocoumarol per dag werd de gewenste INR tussen de 2,5 en 3,5 bereikt. Tijdens het afbouwen en later geheel vervangen van de sondevoeding door orale voeding kon de dosering acenocoumarol worden verlaagd naar 3 mg per dag.

Tijdens opname op de afdeling Neurologie maakte de patiënt 2 episoden met een urosepsis door, waarvoor hij behandeld werd met amoxicilline-clavulaanzuur gedurende de eerste episode en met ceftriaxon en gentamicine in de tweede episode. De INR-waarden werden hier niet door beïnvloed. Verder was in de eerste week na opname op de Intensive Care gestart met de toepassing van fenytoïne in verband met het klinische vermoeden van een subklinische status epilepticus met daarbij op een EEG aangetoonde partiële epilepsie. Uiteindelijk is patiënt met een gemengde afasie en tetraparese opgenomen in het verpleeghuis.

### BESCHOUWING

Cumarinederivaten veroorzaken door competitieve verdringing van vitamine K in de lever een functioneel defect van de vitamine-K-afhankelijke stollingsfactoren II, VII, IX en X. De vorming van fibrine uit fibrinogeen wordt hierdoor geremd. Cumarinederivaten worden toegepast bij de profylaxe en de behandeling van trombo-embolische processen, zoals atriumfibrilleren, veneuze trombose en longembolie. De benodigde dosering van de cumarinederivaten wordt vastgesteld met de INR. Voor de verschillende indicaties zijn INR-streefwaarden vastgesteld. Complicerende factoren bij de instelling van patiënten op cumarinederivaten kunnen de smalle therapeutische breedte en de grote kans op interacties met onder andere geneesmiddelen zijn.

Universitair Medisch Centrum St Radboud, Postbus 9101, 6500 HB Nijmegen.

Kenniscentrum Geriatrie: mw.M.B.van Iersel, assistent-geneeskundige. Ziekenhuisapotheek: mw.A.A.M.Blenke, ziekenhuisapotheker in opleiding; hr.prof.dr.Y.A.Hekster, ziekenhuisapotheker en klinisch farmacoloog.

Afd. Neurologie: hr.prof.dr.H.P.H.Kremer, neuroloog.

Correspondentieadres: mw.M.B.van Iersel.

Verschillende oorzaken kunnen aan een verminderde werking van cumarinederivaten ten grondslag liggen. Zo kan de biologische beschikbaarheid (de hoeveelheid geneesmiddel die vanuit het maag-darmkanaal vrijkomt in de circulatie) verminderen door verminderde absorptie bij aandoeningen van de tractus digestivus,<sup>2</sup> of door interactie met geneesmiddelen of elementen in de voeding. Een voorbeeld van een farmacokinetische interactie is bij gebruik van een tweede, sterk aan albumine gebonden geneesmiddel: de competitieve verdringing van receptorplaatsen van albumine. Voorts kan een veranderde affiniteit voor cumarinederivaten op het niveau van de leverreceptoren optreden. Bekend is de verminderde werking van cumarinederivaten bij een verhoogde inname van vitamine K via de voeding of van fytomenadion (vitamine K<sub>1</sub>) via voedingssupplementen.<sup>3-5</sup> Tenslotte kan het niet-therapietrouw zijn van de patiënt een oorzaak van de problemen zijn.

De interactie tussen sondevoeding en cumarinederivaten is vrij onbekend en weinig onderzocht. Begin jaren tachtig van de afgelopen eeuw zijn er enkele gevallen beschreven over resistentie bij patiënten die een cumarine-derivaat en sondevoeding gebruikten. Deze interactie werd toen toegeschreven aan de hoge concentratie fytomenadion in sondevoeding. In 1981 is de samenstelling van de sondevoeding aangepast, waarbij de concentratie fytomenadion is verminderd, en deze is opnieuw gewijzigd in 1984, nadat bekend werd dat de interactie van sondevoeding met cumarinederivaten bleef bestaan.<sup>6-9</sup> De hoeveelheid fytomenadion wisselt echter nog steeds aanzienlijk per product. Sondevoeding en bijvoeding bevatten nu 0-250 µg fytomenadion per 100 ml. De minimale hoeveelheid die nodig is om effect te hebben op de protrombinetijd is overigens onbekend.

Onze patiënt kreeg 2,5 l standaardsondevoeding, die enkele dagen later vervangen werd door vezelrijke sondevoeding. De concentratie fytomenadion in deze vezelrijke sondevoeding is 8 µg per 100 ml. Per 24 uur werd hem dus 0,2 mg fytomenadion toegediend, overeenkomend met 40-66% van de gemiddelde dagelijkse inname per persoon in de Nederlandse bevolking (0,3-0,5 mg). De inname van vitamine K was bij deze patiënt dus niet verhoogd.

De terapietrouw was goed door toediening per sonde van de acenocoumarol door verpleegkundigen. De patiënt had normale leverfuncties, waardoor het onwaarschijnlijk is dat een veranderde affiniteit van de leverreceptoren de oorzaak van de resistentie is geweest. Hij had geen darmziekten of darmoperaties ondergaan en gebruikte geen geneesmiddelen die zouden kunnen leiden tot een verminderde absorptie.

Er blijven dus twee mogelijke verklaringen over voor het verschil in de benodigde dosering om patiënt goed in te stellen: interactie met een geneesmiddel of bestanddeel van de voeding; of verminderde biologische beschikbaarheid door adsorptie van cumarinederivaten aan bestanddelen van de sondevoeding. Een vermindering in de hoeveelheid werkzame stof van de cumarinederivaten kan veroorzaakt worden door interacties met geneesmiddelen. Patiënt kreeg antibiotica tijdens 2 epi-

soden met een urosepsis: de eerste keer amoxicilline-clavulaanzuur en tijdens de tweede episode een combinatie van ceftriaxon en gentamicine. In de literatuur wordt geen interactie hiervan met acenocoumarol beschreven. Verder is in de week na opname gestart met fenytoïne, in verband met partiële epilepsie. Fenytoïne kan het metabolisme van acenocoumarol induceren. Dit kan leiden tot een lagere spiegel van acenocoumarol. Toediening van geneesmiddelen gelijktijdig met sondevoeding kan de absorptie hiervan verminderen en daardoor een lagere bloedspiegel geven. Een van deze geneesmiddelen is fenytoïne.<sup>10</sup> Gelijktijdige toediening met sondevoeding leidde bij deze patiënt tot een verlaagde fenytoïne spiegel: na het starten met de sondevoeding daalde deze van 7,24 naar 2,12 mg/l. De overgang van intraveneuze toediening van fenytoïne naar toediening samen met sondevoeding had geen effect op de INR. De patiënt gebruikte tijdens opname verder nog lactitol en paracetamol, beide zonder effect op de werkzaamheid van acenocoumarol.

De tweede mogelijkheid voor het verminderde effect van cumarinederivaten is de sondevoeding zelf. Onderzoek en casuïstische mededelingen geven aanwijzingen dat verminderde werking van warfarine bij patiënten die sondevoeding krijgen veroorzaakt kan worden door adsorptie van de cumarinederivaten aan een eiwit in de sondevoeding. Welk eiwit dit effect bewerkstelligt, is niet bekend. Deze interactie zou ook kunnen gelden voor de in Nederland gebruikte cumarinederivaten, die qua chemische structuur op warfarine lijken.<sup>11 12</sup>

Waarschijnlijk kan bij onze patiënt de veranderde INR verklaard worden door het tweede mechanisme: de enige verandering in dosering van de acenocoumarol was nodig tijdens het starten en later weer staken van de sondevoeding. Nadat de sondevoeding was beëindigd, werd de toediening van fenytoïne en acenocoumarol gecontinueerd.

Onze conclusie naar aanleiding van deze casus is dat sondevoeding met een lage concentratie vitamine K de werking van cumarinederivaten kan verminderen door binding van het cumarinederivaat aan een eiwit in de sondevoeding. Dit heeft als belangrijke implicaties voor de praktijk dat de INR nauwkeurig in de gaten moet worden gehouden bij starten, veranderen of stoppen van de sondevoeding bij patiënten die acenocoumarol gebruiken om de kans op trombo-embolische processen of bloedingen zo klein mogelijk te houden.

Belangenconflict: geen gemeld. Financiële ondersteuning: geen gemeld.

---

#### ABSTRACT

*A patient with a lessened sensitivity to acenocoumarol during a period of enteral feeding.* – A 69-year-old man was operated on for a subdural haematoma which had developed during the use of acenocoumarol. Directly after the operation the patient was started on enteral feeding. The acenocoumarol was restarted at a later stage. The dose of acenocoumarol needed for an appropriate level of blood-dilution was twice as high during the period of enteral feeding than it had been preoperatively. After

the transition from enteral feeding to oral feeding it was possible to lower the dose of acenocoumarol. The need for a higher dose was probably due to enhanced binding of the proteins in the enteral feeding. The patient was admitted to a nursing home. The combination of acenocoumarol and enteral feeding occurs frequently in patients being rehabilitated. It is important to monitor the blood-dilution when starting and stopping enteral feeding.

#### LITERATUUR

- 1 Swart CW, Mulder H. 'Verrijkt' met interacties. Pharm Weekbl 2002;137:932-5.
- 2 Gimmon Z. Oral anticoagulant therapy in patients who require nutritional support. JPEN J Parenter Enteral Nutr 1987;11:102-3.
- 3 Kearns jr PJ, O'Reilly RA. Bioavailability of warfarin in a patient with severe short bowel syndrome. JPEN J Parenter Enteral Nutr 1986;10:100-1.
- 4 Streif W, Andrew M, Marzinotto V, Massicotte P, Chan AK, Julian JA, et al. Analysis of warfarin therapy in pediatric patients. A prospective cohort study of 319 patients. Blood 1999;94:2007-14.

- 5 Parr MD, Record KE, Griffith GL, Zeok JV, Todd EP. Effect of enteral nutrition on warfarin therapy. Clin Pharm 1982;1:274-6.
- 6 Kutsop JJ. Vitamin K<sub>1</sub> content of enteral products. Am J Hosp Pharm 1983;40:2120-3.
- 7 Landau J, Moulda RF. Warfarin resistance caused by vitamin K in intestinal feeds. Med J Aust 1982;2:263-4.
- 8 Watson AJ, Pegg M, Green JR. Enteral feeds may antagonise warfarin. Br Med J (Clin Res Ed) 1984;288:557.
- 9 Martin JE, Lutomski DM. Warfarin resistance and enteral feedings. JPEN J Parenter Enteral Nutr 1989;13:206-8.
- 10 Au Yeung SC, Ensom MH. Phenytoin and enteral feedings: does evidence support an interaction? Ann Pharmacother 2000;34:896-905.
- 11 Kuhn TA, Garnett WR, Wells BK, Karnes HT. Recovery of warfarin from an enteral nutrient formula. Am J Hosp Pharm 1989;46:1395-9.
- 12 Penrod LE, Allen JB, Cabacungan LR. Warfarin resistance and enteral feedings: 2 case reports and a supporting in vitro study. Arch Phys Med Rehabil 2001;82:1270-3.

Aanvaard op 4 februari 2004

## Obstructie-icterus na galwegchirurgie: een benigne strictuur of niet?

S.A.G.MEYLAERTS, T.M.VAN GULIK, E.A.J.RAUWS EN D.J.GOUMA

Wanneer icterus optreedt na een operatie aan het galwegstelsel, is obstructie de waarschijnlijkste oorzaak. Na een laparoscopische cholecystectomie in verband met galsteenlijden komt deze complicatie in de vroeg postoperatieve fase bij 0,5-1% van de patiënten voor.<sup>1</sup> De oorzaak is een letsel aan het galwegstelsel door het plaatsen van clips over de ductus choledochus, of het doornemen van deze structuur. Andere operaties aan de ductus choledochus worden veelal uitgevoerd wegens benigne stenosen van de galwegen, galwegtumoren of bij tumoren in de pancreaskopregio. In deze laatste drie gevallen wordt meestal een nieuwe verbinding gemaakt tussen de galweg en de dunne darm. Deze biliodigestieve anastomose, een hepatochojejunostomie of choledochojejunostomie, gaat gepaard met een hoger risico (9,2%) voor obstructie-icterus (vooral op lange termijn, dat wil zeggen 1-3 jaar na operatie) dan na een laparoscopische cholecystectomie.<sup>2</sup>

Evaluatie en behandeling van een obstructie na voorgaande chirurgie vinden tegenwoordig plaats door magnetische-resonantiecholangiografie (MRCP) of direct door endoscopische retrograde cholangiografie (ERC) of percutane transhepatische cholangiografie (PTC). Dilatatie van de stenose of het plaatsen van een stent in de stenose en het eventueel verwijderen van stenen

#### SAMENVATTING

Bij 3 patiënten, 2 vrouwen van 44 en 60 jaar en een 62-jarige man, ontstond obstructie-icterus, respectievelijk 17 jaar na choledochojejunostomie wegens een gecompliceerde cholecystectomie, 8 jaar na hepatojejunostomie, volgend op verwijdering van een choledochuscyste, en 1 jaar na laparoscopische cholecystectomie. Bij alle 3 patiënten werd percutaan of endoscopisch een stent geplaatst, maar de obstructie recideerde een aantal malen. Beeldvormende technieken en pathologisch onderzoek van endoscopisch verkregen borstelbipten leverden geen aanwijzing voor maligniteit. Bij exploratieve laparotomie hadden alle 3 patiënten een tumor, waarvan 2 maligne waren. Als obstructie-icterus ontstaat na een operatie aan de galwegen wegens een benigne afwijking, is een benigne stenose de waarschijnlijkste oorzaak. Percutane of endoscopische stentplaatsing is de behandeling van eerste keus. In geval van onverwacht of herhaald stentfalen kan er een maligniteit zijn. Indien geen diagnose gesteld kan worden op basis van beeldvormend of pathologisch onderzoek, kan een explorerende operatie uitkomst bieden.

proximaal van de anastomose kunnen zo plaatsvinden en de klachten bij 50-75% van de patiënten opheffen op de lange termijn.<sup>1-3</sup> Restenoserende treedt in 0-20% van de gevallen op na het eerste jaar.<sup>1</sup>

De bovengenoemde stenosen na galblaasresecties of operaties aan het galwegstelsel zijn in bijna alle gevallen een benigne stenose van de extrahepatische galwegen, dan wel van de nieuwe verbinding tussen galweg en darm. Dit verklaart het meestal pragmatische beleid van dilatatie en stentbehandeling. Dat men bedacht moet blijven op het bestaan van een maligne stenoserende en dat bovengenoemd beleid tot uitstel van de diagnose

Academisch Medisch Centrum/Universiteit van Amsterdam, Meibergdreef 9, 1105 AZ Amsterdam.

Afd. Chirurgie: hr.dr.S.A.G.Meylaerts, assistent-geneeskundige; hr.prof.dr.T.M.van Gulik en hr.prof.dr.D.J.Gouma, chirurgen.

Afd. Gastro-enterologie: hr.dr.E.A.J.Rauws, gastro-enteroloog.

Correspondentieadres: hr.prof.dr.D.J.Gouma

(d.j.gouma@amc.uva.nl).