

# geneesmiddelen **bulletin**

## **Antistolling ontregeld na vaginale toepassing miconazol (Daktarin®)**

De Stichting Lareb ontving twee meldingen van een mogelijke interactie van acenocoumarol met miconazol na vaginale toediening.<sup>1</sup>

Patiënt A, een 61-jarige vrouw met een voorgeschiedenis van acuut reuma, gebruikte sinds vier jaar acenocoumarol in verband met atriumfibrilleren en was stabiel ingesteld met INR-waarden van 2,5-4,0. Als co-medicatie gebruikte zij digoxine, verapamil, enalapril, hydrochloorthiazide en ureumcrème. In verband met vaginale klachten werden miconazol 400 mg vaginaalcapsules gedurende drie dagen voorgeschreven. Bij een routinecontrole van de antistolling een dag na de kuur werd een sterk verhoogde INR-waarde gevonden van 7,4. Er bestond in de voorafgaande periode geen intercurrente infectie of andere ziekte die van invloed zou kunnen zijn geweest op de mate van antistolling. De dosering acenocoumarol werd aangepast, met na drie weken opnieuw een stabiel niveau (2,0-3,5) als resultaat.

Patiënt B was een 72-jarige vrouw die acenocoumarol gebruikte in verband met hartkleplijden (INR: 2,5-4,0). Voor de behandeling van een Candida-vaginitis kreeg ook zij een driedaagse kuur met miconazol 400 mg vaginaalcapsules. Zes dagen na afloop daarvan werd een INR-waarde van 8,3 gemeten. De patiënt gebruikte tevens ferrofumaraat, lormetazepam, levothyroxine, bisoprolol, simvastatine en triamcinoloncrème. Er kon geen andere oorzaak voor de ontregelde stolling worden gevonden. Na een tijdelijke aanpassing van de dosering acenocoumarol was de patiënt weer goed ingesteld.

Het is bekend dat systemisch toegepast miconazol via enzymremming in de lever de plasmaconcentraties van diverse geneesmiddelen kan verhogen. Voorbeelden hiervan zijn, naast de cumarinederivaten, amfotericine B, astemizol, cisapride, ciclosporine, fenytoïne, en terfenadine.<sup>2</sup> Bij orale toepassing kan miconazol daardoor het effect van cumarinederivaten sterk doen toenemen.<sup>3 4</sup> Gezien de geringe opname (< 2%) van miconazol na vaginale toepassing bij gezonde vrouwen, werd algemeen aangenomen dat bij deze toedieningsvorm geen interactie met andere geneesmiddelen optreedt.<sup>2 5</sup> De aan Lareb gerapporteerde meldingen doen echter vermoeden dat de toediening van miconazol 400 mg, in het geval van een ontstoken vaginaal slijmvlies, wel degelijk kan leiden tot significante plasmaconcentraties die een wisselwerking kunnen hebben met cumarinederivaten. Hierdoor kan de stolling worden ontregeld en kunnen ernstige bloedingen ontstaan.

Gezien de beschreven ervaringen van ontregeling van de antistolling lijkt het raadzaam om ook bij de vaginale toediening van miconazol bij patiënten die met een cumarinederivaat worden behandeld, nauwkeurig de INR-waarden te controleren.

1. Lansdorp D, Bressers HPHM, Dekens-Konter JAM, Meyboom RHB. Potentiation of acenocoumarol during vaginal administration of miconazole. BJCP 1999; 47: 225-227.
2. Stockley IH. Drug interactions, 4th edition. London: The Pharmaceutical Press, 1996.
3. Watson PG, Lochan RG, Redding VJ. Drug interactions with coumarin derivative anticoagulants. BMJ (Clin Res Ed) 1982; 285: 1045-1046.
4. Pillans P, Woods DJ. Interaction between miconazole oral gel (Daktarin) and warfarin. N Z Med J 1996; 109: 346.
5. Daneshmend TK. Systemic absorption of miconazole from the vagina. J Antimicrob Chemother 1986; 18: 507-511.