

September 2001

Miconazol en ontregeling van antistolling

Inleiding

In het kwartaalbericht van het eerste kwartaal van 1998 werd melding gemaakt van het optreden van een ontregeling van de antistolling bij het gebruik van vaginaal toegediende miconazol. Deze associatie werd later door Lareb beschreven in het Br J Clin Pharmacology[1]. In februari 2001 heeft het Centre for Drug Evaluation and Research van de FDA een 'Talk paper' uit doen gaan waarin melding gemaakt werd van de mogelijke interactie tussen vaginaal toegediend miconazol en warfarine. De FDA ontving twee meldingen betreffende het gelijktijdig gebruik van anticoagulantia en vaginaal toegediende miconazol. Bij beide meldingen was sprake van een verhoging van de INR. Eén patiënte gebruikte naast acenocoumarol miconazol vaginaal crème gedurende een onbekende periode. Zij kreeg een verhoging van de prothrombinetijd. Een andere patiënte die warfarine gebruikte en vaginaal tabletten miconazol gedurende twee dagen ontwikkelde ook een verhoging van de prothrombinetijd en bovendien hematomen, bloedingen aan het tandvlees en neusbloedingen.

Er wordt door de FDA op gewezen dat patiënten die beide middelen tegelijkertijd gebruiken, intensiever gevolgd dienen te worden. De desbetreffende bijsluiterteksten zijn hiervoor aangepast. Bij de toelichting op deze interactie wordt verwezen naar beide referenties.

Meldingen

De melding uit 1998 betrof een 61-jarige vrouw die reeds 4 jaar acenocoumarol (2-3 mg/dag) gebruikte in verband met boezemfibrilleren. De INR-waarde werd regelmatig gemeten en bedroeg 2,5-4,0 zonder veel fluctuaties. Na klachten van vaginitis werden gedurende 3 dagen miconazol vaginale capsules voorgeschreven (400 mg, éénmaal daags). Een INR meting, die toevallig op de 4^e dag gepland stond, liet een sterk toegenomen INR-waarde van 7,4 zien. Naar aanleiding van de waargenomen stijging werd het gebruik van acenocoumarol gestaakt, waarna de INR-waarde daalde tot 2,0-3,5. Twee dagen na staken werd het gebruik van acenocoumarol weer gestart en binnen 3 weken werd een stabiel doseringsschema bereikt.

Sindsdien zijn bij de Stichting Lareb drie aanvullende meldingen ontvangen. Een melding betrof een 80-jarige vrouw die miconazol vaginaalcapsule 1200 mg voorgeschreven kreeg. Ze gebruikte naast carbamazepine, diphantoïne, metamucil, oxazepam en tolbutamide ook fenprocoumon volgens schema van de trombosedienst. Vijf dagen na aanvang van het gebruik van miconazol bleek patiënte een ontregelde antistolling te hebben. De INR waarde bedroeg 15, terwijl patiënte die wekelijks geprikt werd, normaal goed gereguleerd was. Patiënte werd behandeld met konakion. Het gebruik van fenprocoumon werd gestaakt, waarna de INR langzaam normaliseerde. Bij follow-up bleek dat patiënte toch in de daarop volgende maanden een ontregelde antistolling bleef houden. Tevens kreeg zij leverfunctiestoornissen met een sterk verhoogd bilirubine. Nader onderzoek werd echter door patiënte geweigerd.

Een derde melding betrof een 74-jarige vrouw die naast miconazol 1200 mg vaginaal lactilol 10g, flibenclamide, enalapril, atenolol, betoptic oc gtt, norfloxacin, metronidazol en acenocoumarol gebruikte. Een onbekend aantal dagen na aanvang van het gebruik van miconazol ontstond bij een onveranderde dosering acenocoumarol een sterke ontregeling. De INR bedroeg 10,9 (streefwaarde 2.0) Patiënte werd behandeld met konakion. Acenocoumarol werd tijdelijk gestaakt. Na 12 dagen was de INR genormaliseerd.

Een vierde melding betrof een 72-jarige vrouw die acenocoumarol gebruikte in verband met een klepprothese. Als comedicatie gebruikte zij ferrofumaraat, levothyroxine, bisoprolol, lormetazepam en simvastatine. Zes dagen na aanvang van het gebruik van miconazol 400 mg ontregelde haar antistolling. (INR waarde 2.5-4.0) waarvoor aanpassing van het doseringsschema nodig was.

Overige gegevens

Het bleek helaas niet mogelijk bij de databank van de WHO meldingen van vaginaal toegediend miconazol te onderscheiden van andere toedieningsvormen.

Mechanisme

Het is bekend dat bij oraal toegediend miconazol door een remming van het cytochroom P450 het metabolisme van acenocoumarol beïnvloed kan worden. Bij vrouwen in de vruchtbare leeftijd wordt miconazol echter nauwelijks door het vaginaal slijmvlies geabsorbeerd. Het is echter mogelijk dat bij een ontstoken vaginaalslijmvlies postmenopauzaal toch een verhoging van de plasmaspiegels van miconazol op kan treden[1].

Beschouwing en conclusie

De meldingen uit de Lareb databank en publicaties in de literatuur suggereren dat bij gelijktijdig gebruik van vaginaal toegediende miconazol en acenocoumarol een ontregeling van de antistolling op kan treden.

Referenties

1. Lansdorp D, Bressers HP, Dekens-Konter JA, Meyboom RH. Potentiation of acenocoumarol during administration of miconazole. *Br J Clin Pharmacol* 1999;47:225-6.
2. Thirion DJ, Zanetti LA. Potentiation of warfarin's hypoprothrombinemic effect with miconazol vaginal suppositories. *Pharmacotherapy* 2000;20:98-99.

