

Zowel aortaklep als coronaire vaten

# Cumarines verkalken

Cumarinegebruik is op lange termijn een cardiovasculaire risicofactor: antagonisme van vitamine K leidt tot verkalking van de aortaklep en de coronaire vaten.

Tekst | Lan Kiauw de Munck-Khoe

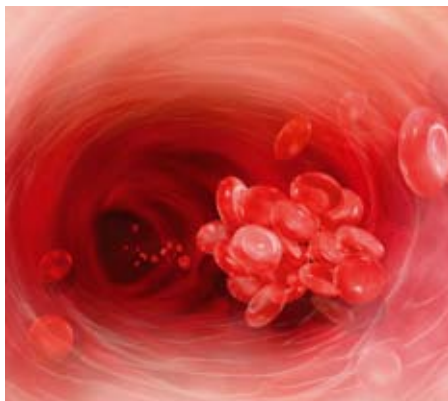
## • Casus

Bij 86 patiënten met een verkalkte aortaklep is de mate van verkalking van de aortaklep en de coronaire vaten gemeten, met multislice spiral computed tomography. Van hen gebruikten 23 personen chronisch een cumarinederivaat (gemiddeld 88 maanden). Bij de cumarinegebruikers maten de onderzoekers een tweemaal zo groot verkalkingsgebied in vergelijking met niet-cumarinegebruikers. De verkalkingsscore van de aortaklep was 2410 versus 1070 en van de coronaire vaten 1561 versus 738 [1].

In een andere patiëntengroep met korter gebruik van fenprocoumon (gemiddeld 25 maanden) kwam verkalking van aortakleppen ook tweemaal meer voor dan bij niet-cumarinegebruikers (37% respectievelijk 16%) [2].

## • Interactie

Hier is sprake van een chronisch, subklinisch vitamine-K-tekort in de vaatwand, veroorzaakt door cumarinegebruik. Hoewel deze interactie in meerdere publicaties is beschreven [1-4], ontbreken deze in de SPC's van acenocoumarol en fenprocoumon.



## • Mechanisme

Cumarinederivaten remmen het enzym vitamine-K-epoxidoreductase (VKOR) door binding aan het complex subunit 1 (VKORC1). Dit verhindert de werking en de recycling van vitamine K. Daardoor is niet alleen minder vitamine K beschikbaar voor de activering (carboxylering) van stollingsfactoren in de lever – de beoogde werking – maar ook van andere vitamine-K-afhankelijke proteïnen. Bijvoorbeeld het boteiwit osteocalcine, de matrix-Gla-proteïne (MGP) – die voorkomt in de vaatwand en andere zachte weefsels –, de antitrombotische proteïnen S en C in de vaatwand en Gas6 dat betrokken is bij celgroei en apoptose. MGP in gecarboxyleerde vorm is een van de sterkste remmers van arteriële verkalking. Bloedspiegels van onvolledig gecarboxyleerde MGP correleren met de ernst van vasculaire verkalking [5].

## • Verschijnselen

De verschijnselen van vasculaire verkalking in de arteriële vaatwand zijn de volgende:

- kalkafzetting in de media en de intima van de vaatwand;
- morfologische verandering van vasculaire gladde spiercellen in een osteoogeen fenotype;
- vaatstijfheid;
- verkalking van de hartkleppen.

De mate van verkalking is afhankelijk van de cumarinedosis en de gebruiksduur. De overige verschijnselen zijn:

- osteopenie door inactief osteocalcine;
- huidnecrose door inactieve proteïne S en C.

## • Risicogroepen

Iedere chronische cumarinegebruiker, met of zonder andere cardiovasculaire risicofactoren, kan een verhoogd (extra) risico hebben op vaatwandverkalking door cumarines. Bij personen met een marginale vitamine-K-status – door onvoldoende inname via de voeding of door malabsorptie – en bij ouderen, diabetici, nier- en dialysepatiënten, kan het al bestaande cardiovasculaire risico toenemen door cumarinegebruik. Mogelijk hebben polymorfismen van het VKORC1-gen of het MGP-gen invloed op de individuele gevoeligheid voor vasculaire verkalking door cumarinen.

## • Maatregelen

Indien langdurig gebruik van anticoagulantia nodig is, dient de voorschrijver het risico van vasculaire verkalking mee te wegen in zijn geneesmiddelenkeuze. Wanneer bestaand gebruik van cumarinen wordt voortgezet, zijn de volgende maatregelen van belang:

- monitoring van de bloedspiegels van inactieve MGP;
- monitoring van de botmassa;
- zo mogelijk de cumarine vervangen door een ander type anticoagulans;
- suppletie met vitamine K2 (niet met vitamine K1) [6]. Dit is echter nog niet nader onderzocht.



Lan Kiauw de Munck-Khoe is apotheker en werkt bij Springfield Nutraceuticals.

Met dank aan Cees Vermeer, Associate Professor of Biochemistry, VitaK, Universiteit Maastricht, en de adviescommissie voor deze rubriek: prof. dr. J.J. van Binsbergen, bijzonder hoogleraar huisartsgeneeskunde, Radboud Universiteit Nijmegen, dr. A. van der Kuy, klinisch farmacoloog en prof. dr. R.F. Witkamp, hoogleraar voeding en farmacologie, Wageningen Universiteit.

Zie voor de literatuurreferenties de digitale versie van dit artikel op [pw.nl](http://pw.nl).

## LITERATUUR

- 1 Koos R, Mahnken AH, Mühlenbruch G, et al. Relation of oral anticoagulation to cardiac valvular and coronary calcium assessed by multislice spiral computed tomography. *Am J Cardiol* 2005;96(6):747-9.
- 2 Schurgers LJ, Aebert H, Vermeer C, et al. Oral anticoagulant treatment: friend or foe in cardiovascular disease? *Blood* 2004;104(10):3231-2. E-publicatie op 20 juli 2004.
- 3 Koos R, Krueger T, Westenfeld R, et al. Relation of circulating Matrix Gla-Protein and anticoagulation status in patients with aortic valve calcification. *Thromb Haemost* 2009;101(4):706-13.
- 4 Holden RM, Sanfilippo AS, Hopman WM, et al. Warfarin and aortic valve calcification in hemodialysis patients. *J Nephrol* 2007;20(4):417-22.
- 5 Cranenburg EC, Vermeer C, Koos R, et al. The circulating inactive form of matrix Gla Protein (ucMGP) as a biomarker for cardiovascular calcification. *J Vasc Res* 2008;45(5):427-36. E-publicatie op 10 april 2008.
- 6 Cranenburg EC, Schurgers LJ, Vermeer C. Vitamin K: the coagulation vitamin that became omnipotent. *Thromb Haemost* 2007;98(1):120-5.