

INHOUD

Voorwoord.....	4
Inleiding.....	5
VKA-interacties en CYP2C9.....	7
Toelichting standaard.....	9
<i>Geneesmiddelen, invloed op de INR</i>	
Azathioprine en mercaptopurine.....	11
Colestyramine.....	12
Griseofulvine.....	13
Ritonavir, nevirapine en elvitegravir (samen gevoegd tot HIV-middelen, p 29).....	14
Thyreostatica.....	15
Aminoglutethimide.....	16
Anti-epileptica (enzyminducerend).....	17
Hypericum.....	18
Rifampicine, rifabutine en rifaximine.....	19
Combinatiepreparaten met vitamine K.....	20
Antibiotica.....	21
Disopyramide en kinidine.....	22
Glucagon (niet meer opgenomen in standaard).....	23
Isoniazide.....	24
Serotonine-heropnameremmers (SSRI's), duloxetine, venlafaxine, trazodon en vortioxetine.....	25
Tamoxifen.....	26
Allopurinol.....	27
Amiodaron en propafenon.....	28
HIV-middelen.....	29
Androgenen en anabole steroïden.....	30
Benzbromaron.....	31
Cefamandol.....	32
Cimetidine.....	33
Cotrimoxazol.....	34
Danazol.....	35
Disulfiram.....	36
Fibraten.....	37
Fluconazol en voriconazol.....	38
Ketoconazol en itraconazol.....	39
Metronidazol.....	40
Thyreomimetica.....	41
Miconazol.....	42
Piroxicam.....	43
Fenylbutazon.....	44
Acetylsalicylzuur en carbasalaatcalcium, analgetisch (> dan 100 mg per dag).....	45
<i>Geneesmiddelen, geen invloed op de INR</i>	
NSAID's, overige.....	46
Acetylsalicylzuur en carbasalaatcalcium, antitrombotisch (100 mg of lager).....	47
<i>Nieuw opgenomen geneesmiddelen</i>	
Rosuvastatine.....	49
Capecitabine en fluorouracil.....	50
Enterale voeding met vitamine K.....	51
Aprepitant en fosaprepitant.....	52
Bosentan.....	53
Sitaxentan.....	54
(Es)omeprazol.....	55
Oncologische middelen (cytostatisch).....	56
Leflunomide en teriflunomide.....	57
Metformine.....	58
TKI's (tyrokinaseremmers).....	59
Lomitapide.....	60
Enzalutamide en apalutamide.....	61

Noscapine	62
Ibrutinib.....	63
Corticosteroiden	64
Flucloxacilline	65
Attentielijst.....	66
Formulier: meldingsformulier voor trombosedienst van apotheek	67
Register van opgenomen interacterende middelen	68

Samengesteld door Federatie van Nederlandse Trombosediensten, het Wetenschappelijk Instituut van de Koninklijke Nederlandse Maatschappij ter bevordering der Pharmacie en Stichting Health Base

ISBN 90-805082-2-5
1^e uitgave: augustus 1999

internetversie: www.fnt.nl: januari 2020

SAMENSTELLING VAN COMMISSIE *Interacterende medicatie VKA's*

drs. J. Andeweg, apotheker, Apotheek Rosmalen, Rosmalen
dr. A.T.M. van Holten-Verzantvoort, internist, Stichting Trombosedienst voor het Gooi, Hilversum
drs. A. Horikx, apotheker, KNMP Geneesmiddel Informatie Centrum, Den Haag
drs. M. Knippels, internist, Elkerliek ziekenhuis, Helmond
M.C.J. van Laarhoven-van Grinsveen MSc, apotheker, Apotheek Rosmalen, Rosmalen
dr. F.J.M. van der Meer, internist, Stichting Trombosedienst Leiden, Leids Universitair Medisch Centrum
dr. B.J. Mertens, apotheker, Apotheek Bantal, Vleuten
drs. M. Sukel-Helleman, arts, Stichting Trombosedienst Leiden, Leids Universitair Medisch Centrum

VOORWOORD

Deze standaard *Afhandeling VKA's-interacties* is samengesteld door de commissie *Interacterende medicatie VKA's* waarin afgevaardigden van de Federatie van Nederlandse Trombosediensten (FNT), het Wetenschappelijk Instituut van de Koninklijke Maatschappij ter bevordering der Pharmacie (KNMP) en de Stichting Health Base (SHB) zitting hebben. Een initiatief van de Waldeck Apotheek te Den Haag en de Trombosedienst 's-Gravenhage e.o. om te komen tot een adequate afhandeling van de in de apotheek gesignaleerde interacties met vitamine K-antagonisten (VKA's) kreeg een breder draagvlak in de in 1996 geïnstalleerde commissie *Interacterende medicatie cumarines*.

De commissie heeft een Standaard ontwikkeld waarin de geneesmiddelen zijn opgenomen die een klinisch relevante interactie met VKA's geven. De standaard geeft richtlijnen voor de handelwijze bij de signalering van het voorschrijven van deze interacterende medicatie.

Ondanks alle zorgvuldigheid waarmee de standaard is opgesteld, kan geen enkele aansprakelijkheid voor de inhoud en eventuele gevolgen cq schade van haar gebruik worden aanvaard.

De apotheek speelt een centrale rol in de afhandeling van gesignaleerde interacties naar de voorschrijver, de trombosedienst en de patiënt. Vroegtijdig ingrijpen na de start van interacterende medicatie draagt bij aan de vermindering van het risico van bloedingen en trombo-embolieën bij de op VKA's ingestelde patiënt.

De commissie wijst er met nadruk op dat ook gebruik van niet in de Standaard opgenomen geneesmiddelen tot ontregeling van de instelling van de antistolling kunnen leiden. Enerzijds kunnen echte interacties bij de commissie (nog) niet bekend zijn. De trombosediensten hebben een belangrijke signalerende functie t.a.v. het optreden van deze nieuwe interacties. Anderzijds is het mogelijk dat geneesmiddelen, door patiënt gerelateerde factoren als co-medicatie of co-morbiditeit, op indirecte wijze de antistolling ontregelen.

Voorbeelden van indirecte ontregeling van antistolling zijn:

- door een calciumantagonist kan hartfalen worden verergerd, wat kan leiden tot een ontregeling van antistolling. Er is geen sprake van een interactie tussen calciumantagonisten en VKA's;
- het geneesmiddel loperamide heeft geen interactie met VKA's, maar het gebruik ervan kan wel een indicator zijn voor een omstandigheid (diarree) die kan leiden tot ontregeling van de antistolling.

Nieuwe geneesmiddelen worden bij hun introductie beoordeeld op hun kans op relevante interactie met VKA's en zo nodig toegevoegd aan de standaard.

In geval een interactie niet zeker is maar er wel verdenking op bestaat, worden geneesmiddelen, bestaande of nieuwe, in een attentielijst opgenomen.

Een middel wordt pas in de Standaard opgenomen als uit de literatuur blijkt dat er sprake is van een relevante interactie of als er vanuit de trombosediensten of via meldingen door Lareb overtuigende signalen komen dat de interactie daadwerkelijk relevant is.

Nieuwe geneesmiddelen waarvan geen aanwijzing bestaat voor relevante interactie met VKA's, worden opgenomen op de lijst: '*NIET in de standaard opgenomen geneesmiddelen, wel besproken in de commissie*' in het bestand 'Mutaties in Standaard afhandeling VKA-interacties'.

De commissie houdt de Standaard actueel in een 'web-based' uitgave die op www.fnt.nl beschikbaar is voor alle beroepsgroepen.

INLEIDING

In Nederland zijn 402.000 patiënten onder behandeling met VKA's (gegevens 2017). Een andere veelgebruikte naam voor VKA is cumarine. De VKA's remmen de synthese van de vitamine K-afhankelijke stollingsfactoren II, VII, IX en X. Men kan dit effect meten door bepaling van de INR (International Normalized Ratio), dit is een gestandaardiseerde weergave van de protrombinetijd (PT). De INR dient tussen nauwe grenzen gehandhaafd te blijven. De trombosediensten hanteren vanaf 1 januari 2016, afhankelijk van de indicatie voor de VKA, de volgende twee streefgebieden: INR 2,0 – 3,0 en INR 2,5 – 3,5. (Voorheen waren deze waarden 2,5 - 3,5 en INR 3,0 – 4,0; deze weken af van de internationaal gehanteerde waarden). Bij personen die geen VKA gebruiken is de INR 1,0.

In Nederland wordt gebruikgemaakt van de VKA's acenocoumarol en fenprocoumon (Marcoumar®). De controle van de VKA-behandeling door middel van de INR-bepaling en het afgeven van een doseeradvies voor het VKA wordt voor extramurale patiënten uitgevoerd door de trombosediensten.

Voor patiënten bestaat de mogelijkheid om zelf de INR te meten onder begeleiding van de trombosedienst (zelfmeters). Een deel van deze patiënten doseert ook zelf, dat wil zeggen dat zij aan de hand van de INR-waarde hun VKA-dosering bepalen (zelfmanagement). De patiënten blijven onder begeleiding van de trombosedienst en komen regelmatig bij de trombosedienst voor controle van de bloedafnametechniek, voor controle van het zelfmeetapparaat en om de doseerresultaten door te spreken (de zelfmanagementpatiënten). Eind 2017 waren er in Nederland ruim 65.000 patiënten die zelf meten (40.700) of zelf meten en doseren (ruim 24.500). Landelijk betrof dit 16 % (respectievelijk 10% en 6%) van alle patiënten die VKA's gebruikten.

De trombosediensten adviseren om praktische redenen de tabletten 's avonds in te nemen. Zo is op de dag van controle bij een sterk afwijkende INR een aanpassing van de dosering mogelijk. Door het monitoren van de INR worden geneesmiddelinteracties zichtbaar. Vroegtijdige signalering van en doorgeven aan de trombosediensten van gegeven interacterende co-medicatie bewerkstelligt dat de trombosediensten ernstige afwijkingen van het instellingsniveau en eventueel daardoor ontstane complicaties kunnen voorkomen.

De Standaard is opgebouwd uit de volgende vaste onderdelen:

- korte uitleg van de interactie waaronder een beschrijving van het mechanisme en de gevolgen van de interactie
- beschrijving van de situatie en afhandeling van de interactie, waarbij de volgende situaties als uitgangspunt genomen zijn:
 - in gebruik: VKA; start: interacterend middel
 - in gebruik: interacterend middel; start: VKA
 - in gebruik: interacterend middel; in gebruik: VKA
 - in gebruik: interacterend geneesmiddel staken; in gebruik: VKA
- welke actie noodzakelijk is wanneer de voorschrijver van het interacterend middel of de trombosedienst niet voor overleg bereikbaar zijn
- overige opmerkingen en aandachtspunten

De relevantie van de in deze standaardafhandeling opgenomen interacties is vastgesteld aan de hand van literatuurgegevens en de verzamelde gegevens van de trombosediensten en Lareb. De literatuur is terug te vinden in het interactiebestand van de G-Standaard en het boek 'Commentaren Medicatiebewaking' van SHB.

Enkele middelen nemen een aparte plaats in binnen deze Standaard.

De huidige NSAID's alsmede de laag gedoseerde salicylaten hebben in principe geen invloed op het directe effect van de VKA's en op de vitamine K-afhankelijke stollingsfactoren (geven geen INR-verandering). Door remming van de trombocytenaggregatie en het ulcerogene effect op de tractus digestivus bij langer durend gebruik van deze middelen, blijft de combinatie echter riskant. Bij mensen met een CYP2C9 polymorfisme kan de INR bij gelijktijdig gebruik van een VKA en een NSAID worden verhoogd. Daarom is als afhandeling in de Standaard gekozen voor het melden aan de trombosedienst

indien een NSAID 7 dagen of langer wordt gebruikt en het advies om een NSAID te combineren met een maagprotectief middel.

Voor alle meerdaagse antibioticakuren geldt dat het gebruik aan de trombosedienst wordt gemeld. Immers de ziekte met koorts, waarvoor behandeling met een in principe niet met VKA-interacterend antibioticum wordt ingesteld, kan op zich aanleiding zijn voor verhoging van de INR en extra controle door de trombosedienst rechtvaardigen. Antibiotica die wel een directe interactie met VKA's geven, zoals co-trimoxazol, zijn apart met een eigen afhandeling in de Standaard opgenomen.

Voor oncologische middelen geldt dat de meeste de INR in enige mate beïnvloeden, waarbij deze zowel kan toe- als afnemen. Bovendien, niet alleen de oncologische middelen maar ook het onderliggend lijden, kan de INR ontregelen. Voor deze groep geneesmiddelen wordt het beleid afgestemd met de Werkgroep Oncolytica Interacties van de KNMP en geeft de Standaard een algemeen advies voor overleg tussen de oncoloog en de behandelend arts over het continueren of vervangen van het VKA. Als wordt besloten de behandeling met het VKA te continueren, is intensieve INR-controle aangewezen. Oncologische middelen die een specifieke en relevante interactie met VKA's geven, zoals capecitabine, zijn apart in de Standaard opgenomen.

Een enkele keer is ook een cutane vorm van het interacterend geneesmiddel in de Standaard opgenomen. Uit meldingen bleek dat bij enkele cutane middelen relevante INR wijzigingen kunnen optreden.

Het betreft cutane toedieningen van miconazol (crème, zalf, strooipoeder) en fluorouracil (crème).

De wijze van het melden van het starten of stoppen van interacterende geneesmiddelen door de apotheker aan de trombosedienst wordt in overleg tussen deze partijen vastgesteld (faxen, bellen, e-mail). Hierdoor kan gebruik gemaakt worden van meldingsformulier zoals deze is opgenomen in de Standaard. .

Onder *zo spoedig mogelijk* wordt dezelfde werkdag binnen kantooruren verstaan of uiterlijk de eerstvolgende werkdag indien aflevering van het geneesmiddel in het weekend of buiten kantooruren plaatsvond. De trombosedienst reageert op deze actie in de regel door de patiënt vervoegd voor controle op te roepen, zo nodig in combinatie met een aanpassing van het doseerschema.

Indien een gecontraïndiceerd middel na overleg met de voorschrijver, vanwege een dringende indicatie, toch wordt afgeleverd, wordt ook in weekenduren met de (dienstdoende) arts van de trombosedienst overlegd over eventuele aanpassing van het VKA doseringsschema.

De implementatie van de Standaard dient in een regelmatig, regionaal overleg tussen apothekers en de trombosedienst aan de orde te komen.

VKA-INTERACTIES EN CYP2C9

De meeste in de standaard afhandeling VKA-interacties opgenomen interacties zijn farmacokinetisch van aard en verlopen via enzyminhibitie of –inductie.

Een belangrijk deel van de metabole oxidatieve reacties in de lever wordt gekatalyseerd door enzymen van de cytochroom P450 superfamilie. Deze enzymen bestaan uit een haem-groep, waar het oxidatieve proces plaatsvindt, en een proteïnedeel, dat per enzym van samenstelling verschilt en dat bepaalt welke geneesmiddelen aan de haem-groep kunnen worden gebonden. Individuele enzymen uit deze groep worden aangeduid door een 'code' bestaande uit achtereenvolgens een cijfer, een hoofdletter en een cijfer, bijvoorbeeld CYP2D6, CYP1A2, CYP3A4 en CYP2C9.

Voor CYP-enzymen zijn specifieke substraten, remmers en inductoren bekend. Combinatie van een substraat van een specifiek CYP-enzym met een remmer van datzelfde CYP-enzym kan leiden tot een vertraagd metabolisme en verhoogde plasmaspiegels van dat substraat. Bij geneesmiddelen met een kleine therapeutische breedte, zoals VKA's, zou een dergelijke enzymremming kunnen leiden tot klinisch relevante problemen zoals INR-uitschieters en bloedingen.

De afgelopen jaren is uit allerlei onderzoeken gebleken dat met name het enzym CYP2C9 een belangrijke rol speelt bij het metabolisme van de warfarine en acenocoumarol. In onderzoek is aangetoond dat personen met een (genetisch bepaalde) verminderde CYP2C9-activiteit een lagere dosering warfarine nodig hebben en bovendien een groter bloedingsrisico in de instelfase vertonen dan personen met een normale CYP2C9-activiteit [1-6]. Voor acenocoumarol is in een aantal onderzoeken vastgesteld dat een verminderde CYP2C9-activiteit is geassocieerd met een lagere dosisbehoefte [7-9]. Gezien de structuurovereenkomsten tussen de VKA-anticoagulantia ligt het voor de hand te veronderstellen dat CYP2C9 ook een rol speelt bij het metabolisme van fenprocoumon.

Uit deze onderzoeken kan worden afgeleid dat de combinatie van een VKA met een geneesmiddel dat CYP2C9 remt, waarschijnlijk zal leiden tot een klinisch relevante interactie.

Van een aantal in de Standaard opgenomen interacties is remming van het VKA-metabolisme als interactiemechanisme aangegeven. Van bij sterke tot zeer sterke VKA-interacties betrokken enzymremmers is vastgesteld dat ze matige tot sterke remmers van CYP2C9 zijn. Het betreft hier: amiodaron, benzobromaron, cimetidine, co-trimoxazol, fenylbutazon, fluconazol, gemfibrozil, metronidazol en miconazol (zeer sterke CYP2C9-remmer, geeft risico van relatieve 'onstolbaarheid').

In hoeverre het interactierisico bij CYP2C9-remming tussen de VKA's onderling verschilt, is nog onduidelijk. Uit de tot nu toe gepubliceerde onderzoeken kan voorzichtig worden geconcludeerd dat een geringe vermindering van de CYP2C9-activiteit bij warfarine eerder leidt tot een verminderde dosisbehoefte dan bij acenocoumarol, maar meer onderzoek lijkt noodzakelijk. Van fenprocoumon is nog minder bekend.

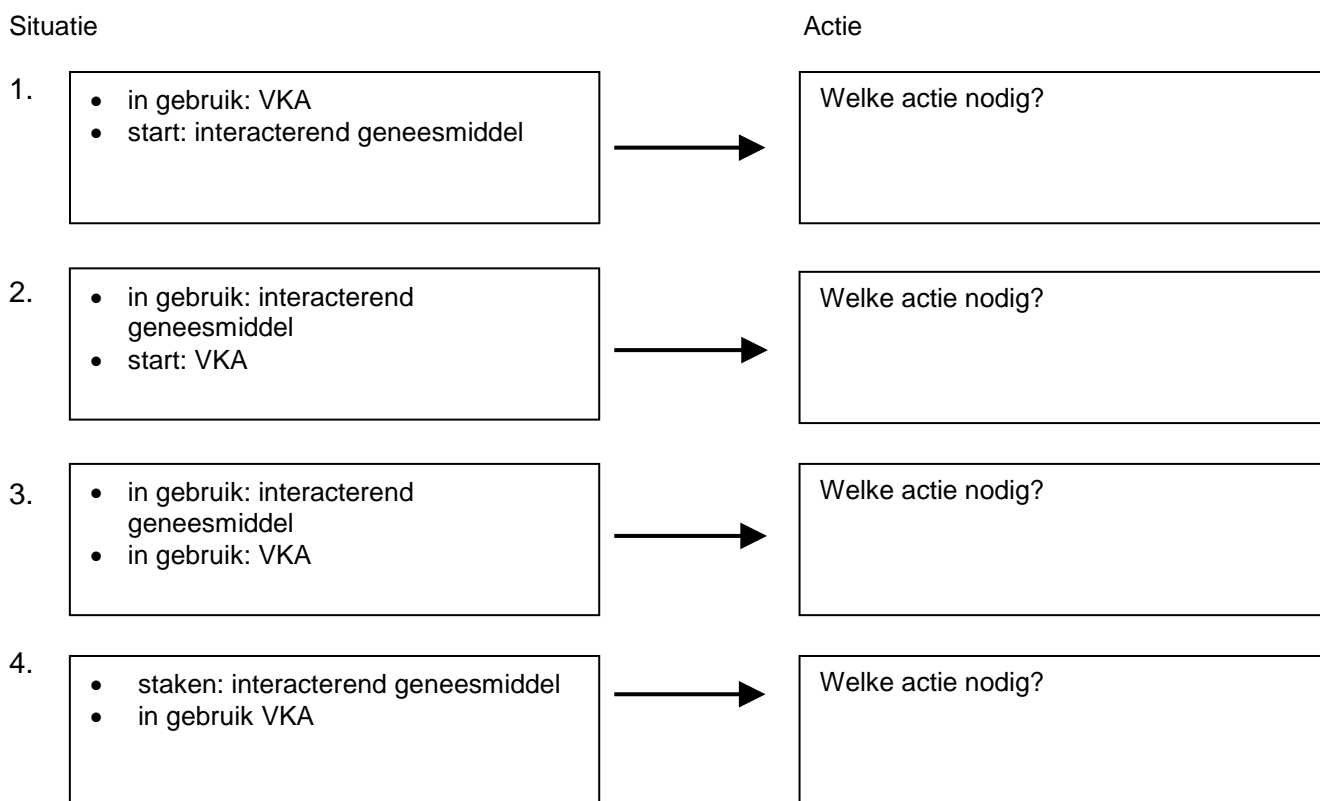
Vooralsnog moet ervan worden uitgegaan dat matige tot sterke CYP2C9-remming kan leiden tot klinisch relevante interacties met VKA's. Dit betekent dat bij nieuw op de markt verschijnende geneesmiddelen waarvan wordt aangegeven dat ze het enzym CYP2C9 remmen, een relevante interactie met VKA's moet worden aangenomen. Aan dergelijke middelen zal door de commissie *Interacterende medicatie VKA's* extra aandacht worden besteed door de trombosediensten te vragen snel gegevens over de gevolgen van het gebruik van deze middelen op de VKA-instelling ter beschikking te stellen.

Literatuur

1. Freeman BD, Zehnbaauer BA, McGrath S et al. Cytochrome P450 polymorphisms are associated with reduced warfarin dose. *Surgery* 2000;128:281-5.
2. Aithal GP, Day CP, Kesteven PJ et al. Association of polymorphisms in the cytochrome P450 CYP2C9 with warfarin dose requirement and risk of bleeding complications. *Lancet* 1999;353:717-9.
3. Higashi MK, Veenstra DL, Kondo LM et al. Association between CYP2C9 genetic variants and anticoagulation-related outcomes during warfarin therapy. *JAMA* 2002;287:1690-8.
4. Margaglione M, Colaizzo D, D'Andrea G et al. Genetic modulation of oral anticoagulation with warfarin. *Thromb Haemost* 2000;84:775-8.
5. Ogg MS, Brennan P, Meade T et al. CYP2C9*3 allelic variant and bleeding complications. *Lancet* 1999;354:1124.
6. Taube J, Halsall D, Baglin T et al. Influence of cytochrome P-450 CYP2C9 polymorphisms on warfarin sensitivity and risk of over-anticoagulation in patients on long-term treatment. *Blood* 2000;96:1816-9.
7. Hermida J, Zarza J, Alberca I et al. Differential effects of 2C9*3 and 2C9*2 allelic variants of cytochrome P-450 CYP2C9 on sensitivity to acenocoumarol. *Blood* 2002;99:4237-9.
8. Thijssen HHW, Drittij MJ, Vervoort LM et al. Altered pharmacokinetics of R- and S-acenocoumarol in a subject heterozygous for CYP2C9*3. *Clin Pharmacol Ther* 2001;70:292-8.
9. Thijssen HHW, Verkooijen IW, Frank HL. The possession of the CYP2C9*3 allele is associated with low dose requirement of acenocoumarol. *Pharmacogenetics* 2000;10:757-60.

Naam interacterende geneesmiddel _____ **pijl(en)** _____

Gevolg en oorzaak van de interactie tussen het interacterend geneesmiddel en VKA.



5. Actie wanneer de voorschrijver van het interacterend geneesmiddel of de trombosedienst niet bereikbaar zijn

Het interacterend geneesmiddel mag wel of niet worden afgeleverd.

Wanneer het geneesmiddel *niet* mag worden afgeleverd, wordt een alternatief genoemd.

Afhankelijk van de actie die in situatie 1 tot en met 4 is genoemd, zal zo snel mogelijk of uiterlijk op de eerstvolgende werkdag contact moeten worden opgenomen met de voorschrijver van het interacterend geneesmiddel.

De apotheek meldt, afhankelijk van de afspraak met de trombosedienst, per fax, e-mail of telefoon de in de standaard genoemde middelen aan de trombosedienst. Bij sommige in de standaard genoemde middelen is voorlichting naar de patiënt toe voldoende. De patiënt wordt geïnstrueerd om dan zelf telefonisch of bij de eerstvolgende controle deze medicatie te melden aan de trombosedienst.

6. Overige opmerkingen en aandachtspunten

Hier worden opmerkingen en aandachtspunten genoemd die uitleg geven over de afhandeling van de interactie.

Het aantal pijlen

CONTRA-INDICATIE 

CONTRA-INDICATIE 

Zeer sterk interactie en onder alle omstandigheden te vermijden. Dit geneesmiddel is gecontraïndiceerd. Gelijktijdig gebruik met een VKA is niet toegestaan.



Zeer sterke interactie maar niet onder alle omstandigheden te vermijden. Dit betekent extra controle door de trombosedienst en tijdelijke destabilisatie van het antistollingsniveau van de patiënt.



Sterke interactie. Het verdient de voorkeur de interactie te vermijden. Dit voorkomt extra controle door de trombosedienst en tijdelijke destabilisatie van het antistollingsniveau van de patiënt. Vervanging van het interacterende geneesmiddel is echter niet altijd mogelijk. In dat geval is de combinatie met het VKA mogelijk, mits het antistollingsniveau extra wordt gecontroleerd.



Matige of nog onduidelijke interactie
Bij gelijktijdig gebruik is extra controle door de trombosedienst gewenst.

Pijlen omhoog of omlaag

omhoog: het effect van VKA neemt toe door het interacterend geneesmiddel, de INR stijgt
omlaag: het effect van VKA neemt af door het interacterend geneesmiddel, de INR daalt.

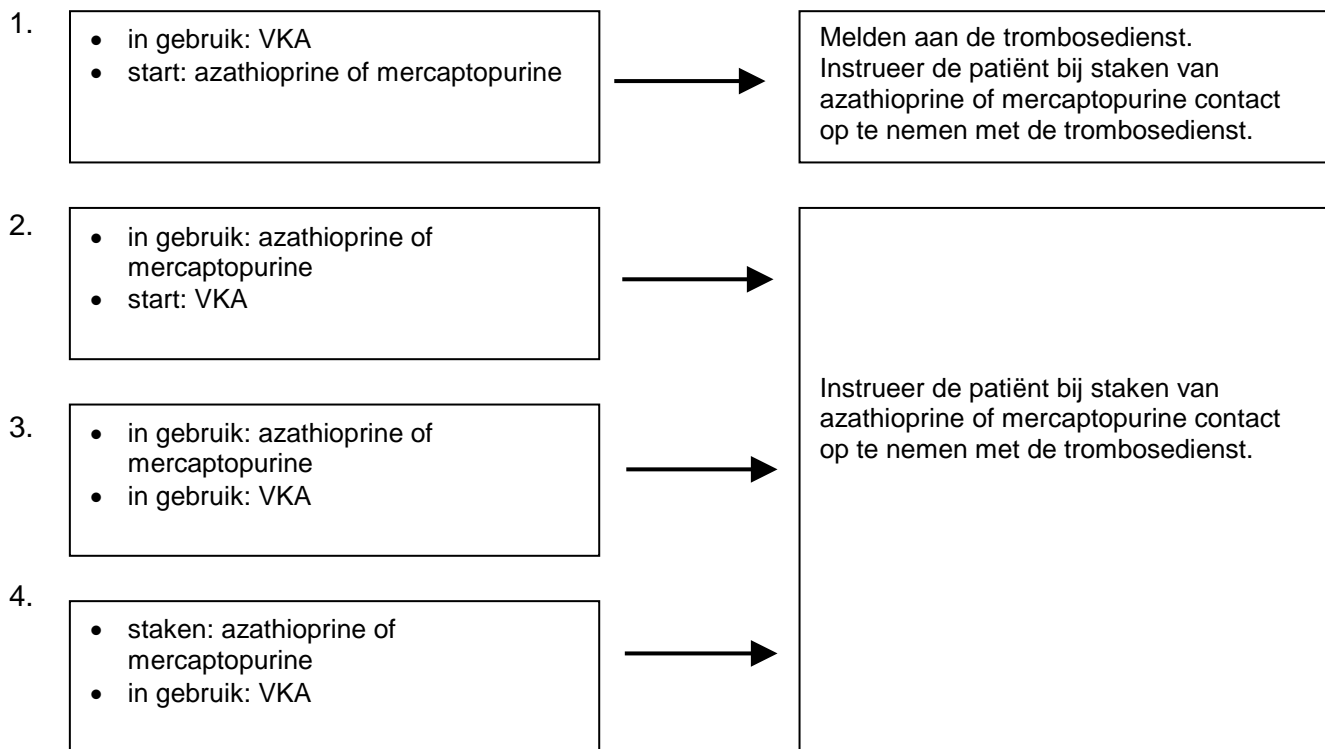
Azathioprine en mercaptopurine



Azathioprine en mercaptopurine verminderen het effect van VKA's. Het mechanisme van de interactie is nog niet vastgesteld. Mogelijk worden de synthese en activiteit van protrombine door azathioprine of mercaptopurine versterkt.

Situatie

Actie



5. Actie wanneer de trombosedienst niet bereikbaar is

Azathioprine of mercaptopurine mag worden afgeleverd.

Zo snel mogelijk of uiterlijk op de eerstevolgende werkdag melden aan de trombosedienst.

6. Overige opmerkingen en aandachtspunten

Colestyramine

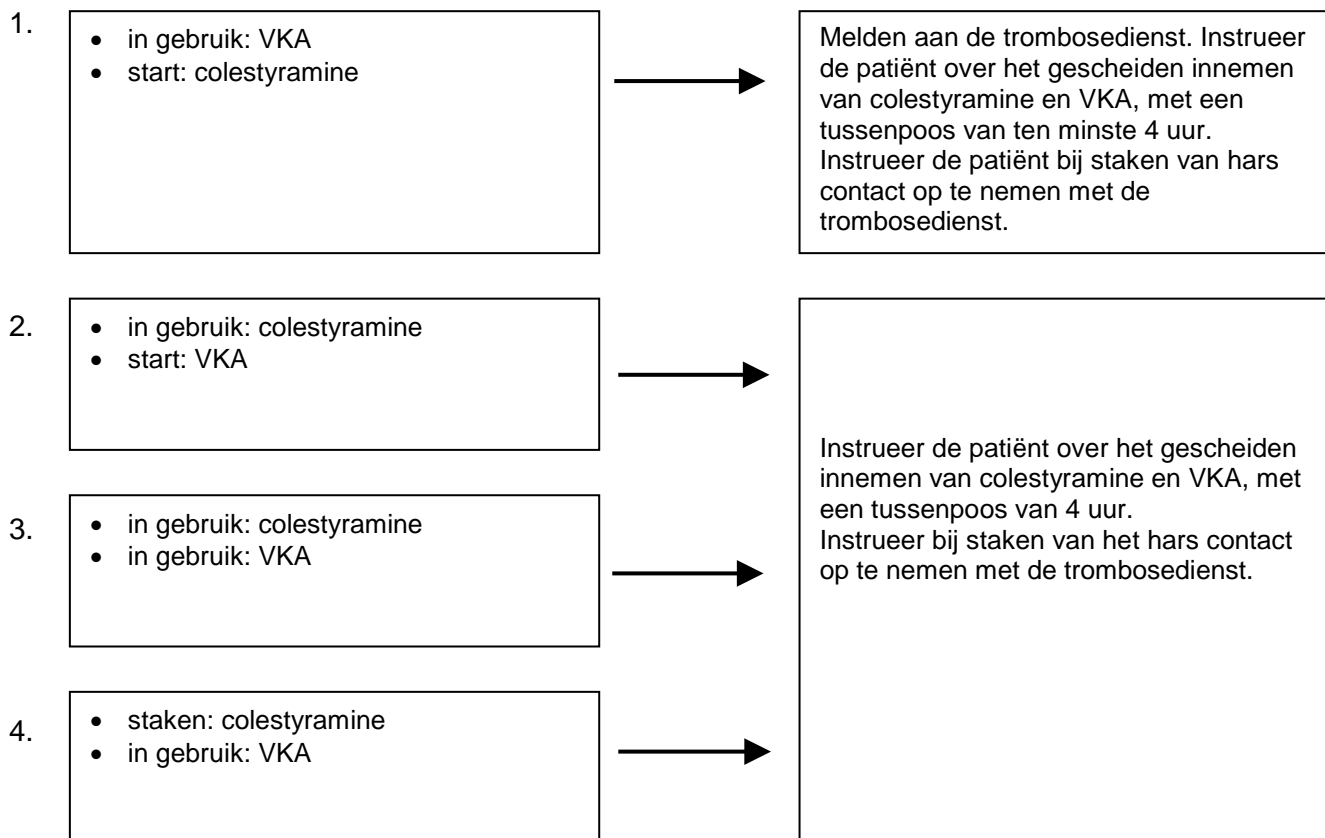


Het effect van VKA's kan afnemen door een verminderde absorptie. Ook kan de enterohepatische kringloop van VKA's worden verstoord.

Gescheiden innemen met ten minste 4 uur tussentijd verkleint het risico hierop.

Situatie

Actie



5. Actie wanneer de trombosedienst niet bereikbaar is

Colestyramine mag worden afgeleverd.

Zo snel mogelijk of uiterlijk op de eerstvolgende werkdag, melden aan de trombosedienst.

6. Overige opmerkingen en aandachtspunten

De patiënt moet over de vier uur tussentijd worden voorgelicht. Samen met de patiënt kan een innameschema worden gemaakt. Het VKA wordt bij voorkeur 's avonds gegeven, colestyramine wordt ten minste 4 uur eerder ingenomen.

Bij inname met een tussentijd minder dan 4 uur, kan bij staken van colestyramine het effect van het VKA toenemen.

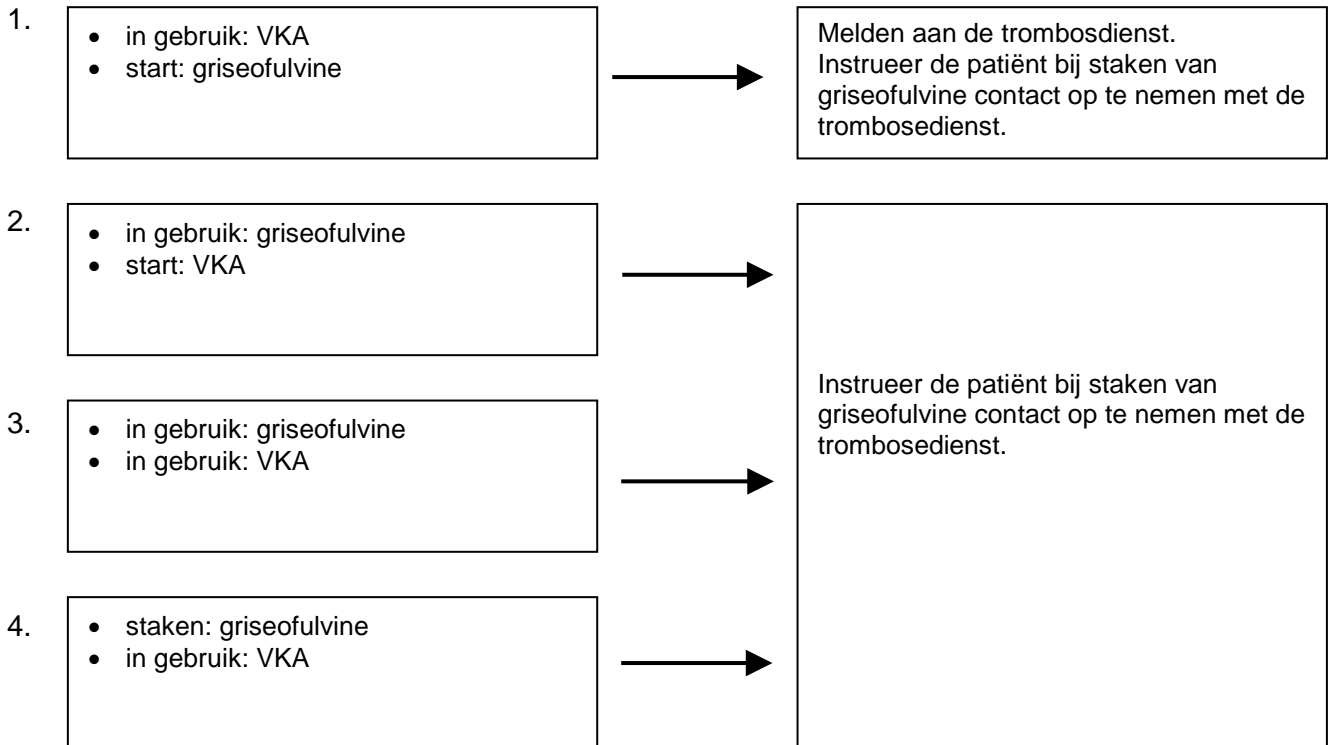
Griseofulvine



Griseofulvine vermindert het effect van VKA's, waarschijnlijk door inductie van het hepatisch metabolisme van VKA's.

Situatie

Actie



5. Actie wanneer de trombosdienst niet bereikbaar is

Griseofulvine mag worden afgeleverd.

Zo snel mogelijk of uiterlijk op de eerstvolgende werkdag melden aan de trombosdienst.

6. Overige opmerkingen en aandachtspunten

Het enzyminducerend effect verloopt geleidelijk en treedt na enkele dagen tot één week in. Het effect is na enkele weken maximaal en verdwijnt na staken pas na enkele weken.

Het starten en staken van dit geneesmiddel gaat veelal gepaard met een periode van inadequate instelling. Zeer frequente controles en dosisaanpassingen door de trombosdiensten zijn noodzakelijk. Griseofulvine kan worden vervangen door terbinafine. In de NHG-standaard 'Dermatomyosen' heeft griseofulvine alleen een plaats bij de behandeling van dermatomyosen op gelaat, hals, extremiteiten, behaarde hoofdhuid en baardstreek.

Ritonavir, nevirapine, elvitegravir



Ritonavir, nevirapine en elvitegravir verminderen het effect van VKA's, waarschijnlijk door inductie van het hepatisch metabolisme van VKA's.

Situatie

- 1.
- in gebruik: VKA
 - start: ritonavir, nevirapine of elvitegravir



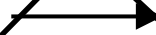
Actie

Melden aan de trombosedienst. Instrueer de patiënt bij staken van ritonavir, nevirapine of elvitegravir contact op te nemen met de trombosedienst.

- 2.
- in gebruik: ritonavir, nevirapine of elvitegravir
 - start: VKA



- 3.
- in gebruik: ritonavir, nevirapine of elvitegravir
 - in gebruik: VKA



Instrueer de patiënt bij staken van ritonavir, nevirapine of elvitegravir contact op te nemen met de trombosedienst.

- 4.
- staken: ritonavir, nevirapine of elvitegravir
 - in gebruik: VKA



5. **Actie wanneer de trombosedienst niet bereikbaar is**

Ritonavir, nevirapine of elvitegravir mag worden afgeleverd.

Zo snel mogelijk of uiterlijk op de eerstvolgende werkdag melden aan de trombosedienst.

6. **Overige opmerkingen en aandachtspunten**

Het enzyminducerend effect verloopt geleidelijk en treedt na enkele dagen tot één week in. Het effect is na enkele weken maximaal en verdwijnt na staken pas na enkele weken.

Het starten en staken van dit geneesmiddel gaat veelal gepaard met een periode van inadequate instelling. Zeer frequente controles en dosisaanpassingen door de trombosedienst zijn noodzakelijk.

Interactie is niet meer opgenomen.

De interactie 'Ritonavir, nevirapine of elvitegravir' is samengevoegd met de interactie 'Proteaseremmers, efavirenz en etravirenz' tot HIV-middelen (pagina 29).

De reden is dat veel HIV-middelen gecombineerd worden gegeven en daarom niet te voorspellen is of het effect van VKA's gaat toe- of afnemen.

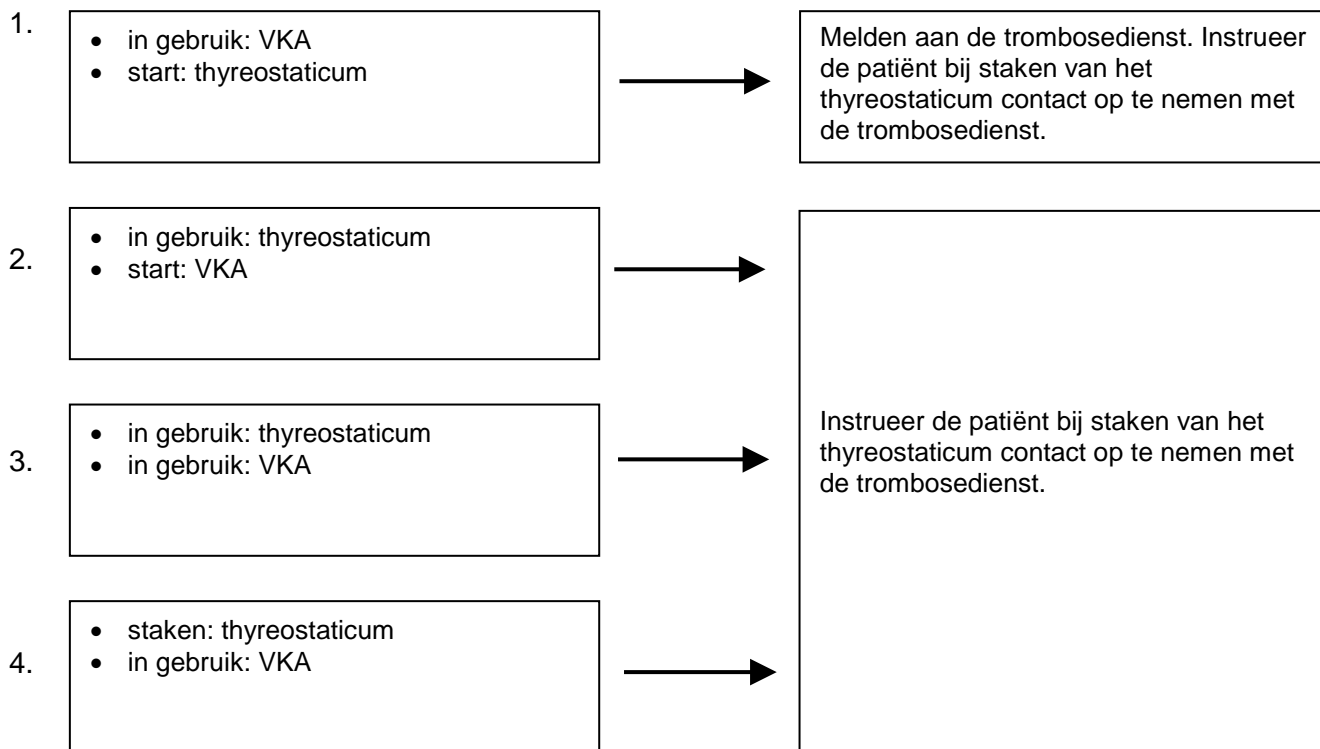
Thyreostatica



Bij instellen op een thyreostaticum wordt de afbraak van vitamine K-afhankelijke stollingsfactoren verlaagd waardoor het effect van VKA wordt verminderd.

Situatie

Actie



5. Actie wanneer de trombosedienst niet bereikbaar is

Het thyreostaticum mag worden afgeleverd.

Zo snel mogelijk of uiterlijk op de eerstvolgende werkdag melden aan de trombosedienst.

6. Overige opmerkingen en aandachtspunten

De daling in het schildklierhormoongehalte is de oorzaak van een verminderd effect van het VKA. De stabiliteit van de VKA-behandeling bij schildklierdisfunctie is gerelateerd aan de schildklierhormoonspiegel. In de instelfase van de behandeling van hyperthyreoïdie is nauwgezette INR controle daarom aangewezen. Zolang het schildklierhormoongehalte niet verandert, blijft het effect van VKA gelijk.

De interactie is alleen relevant bij starten van het thyreostaticum in de instelfase en bij staken ervan.

Thyreostatica zijn carbimazol, propylthiouracil en thiamazol.

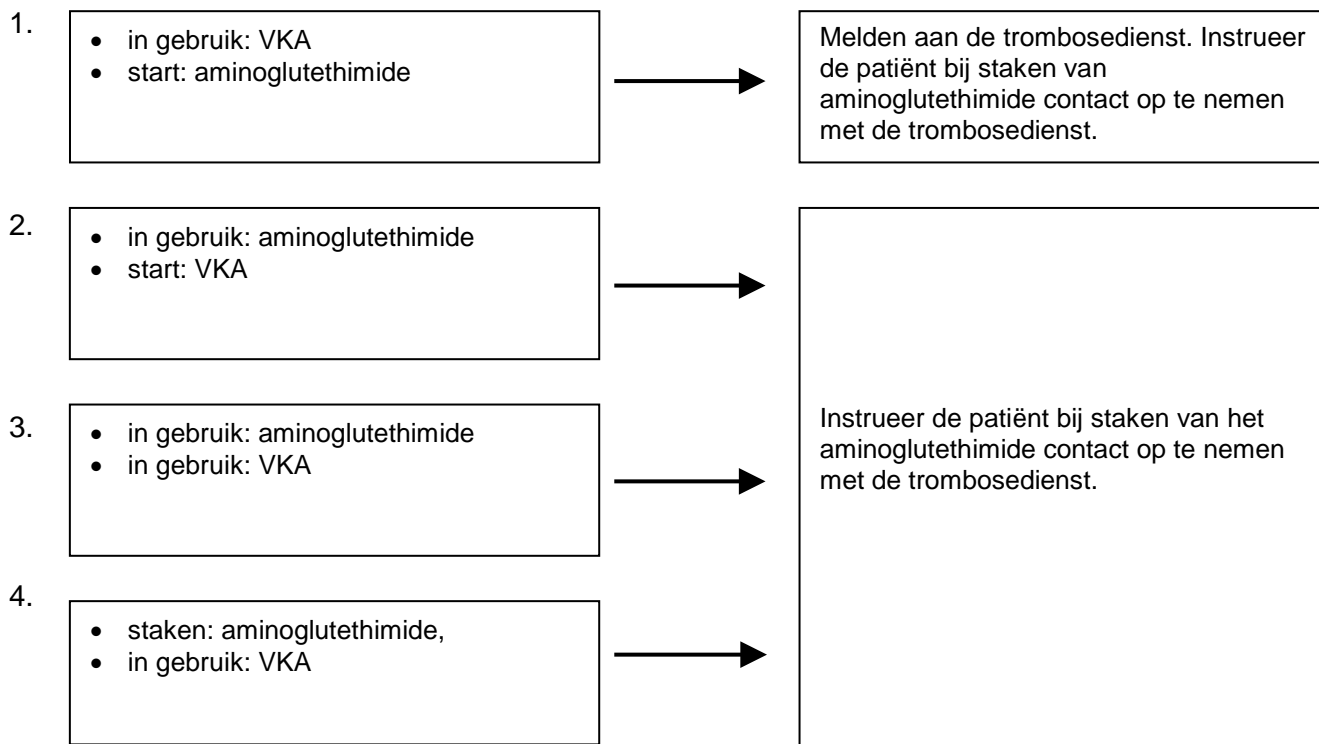
Aminoglutethimide



Aminoglutethimide vermindert het effect van VKA's door inductie van het hepatische metabolisme van VKA's.

Situatie

Actie



5. Actie wanneer de trombosedienst niet bereikbaar is

Aminoglutethimide mag worden afgeleverd.

Zo snel mogelijk of uiterlijk op de eerstvolgende werkdag, melden aan de trombosedienst.

6. Overige opmerkingen en aandachtspunten

Het enzyminducerend effect verloopt geleidelijk en treedt na enkele dagen tot één week in. Het effect is na enkele weken maximaal en verdwijnt na staken pas na enkele weken.

Het starten en staken van deze geneesmiddelen gaat veelal gepaard met een periode van inadequate instelling. Zeer frequente controles en dosisaanpassingen door de trombosedienst zijn noodzakelijk.

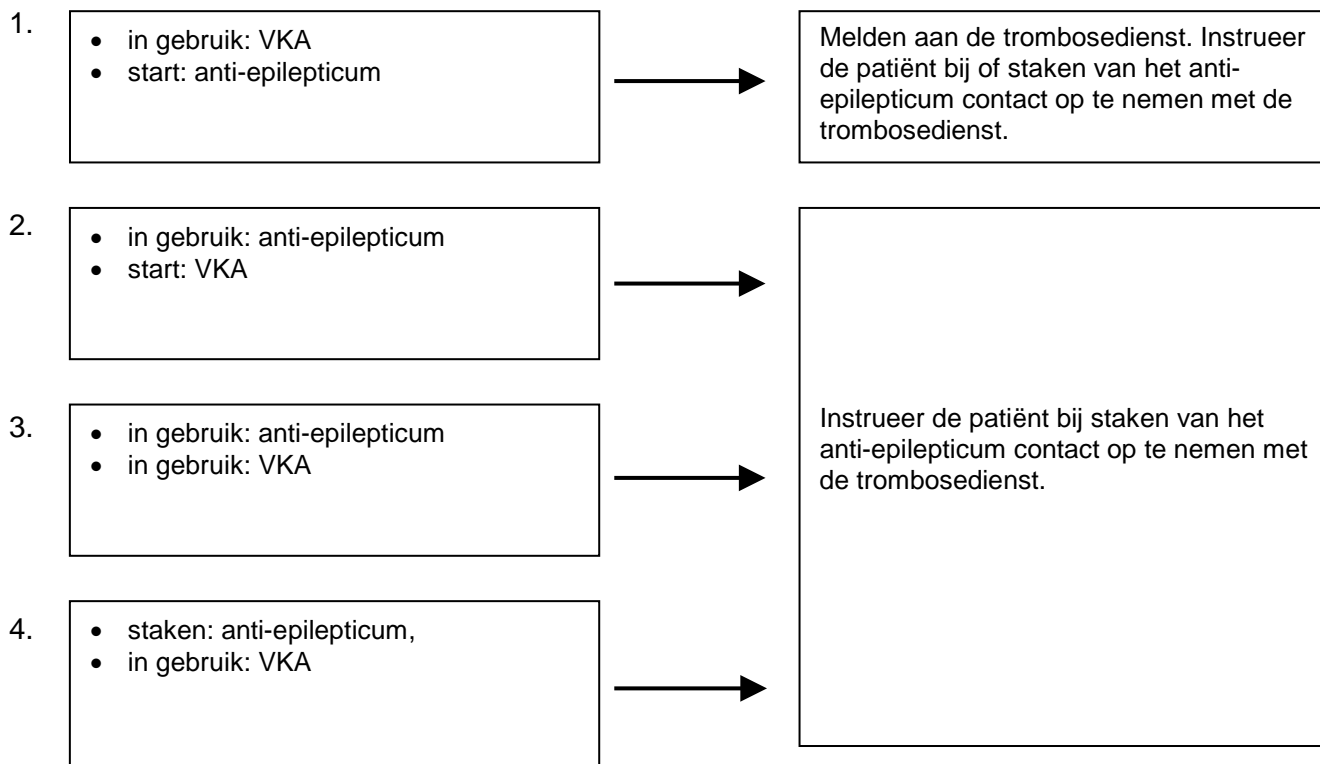
Anti-epileptica (enzyminducerend)



De enzyminducerende anti-epileptica verminderen het effect van VKA's door inductie van het hepatische metabolisme van VKA's.

Situatie

Actie



5. Actie wanneer de trombosediens niet bereikbaar is

Het enzyminducerend anti-epilepticum mag worden afgeleverd.

Zo snel mogelijk of uiterlijk op de eerstvolgende werkdag melden aan de trombosediens.

6. Overige opmerkingen en aandachtspunten

Het enzyminducerend effect verloopt geleidelijk en treedt na enkele dagen tot één week in. Het effect is na enkele weken maximaal en verdwijnt na staken pas na enkele weken.

Het starten en staken van deze geneesmiddelen gaat veelal gepaard met een periode van inadequate instelling. Zeer frequente controles en dosisaanpassingen door de trombosediens zijn noodzakelijk.

Carbamazepine

Carbamazepine wordt ook intermitterend toegepast bij trigeminusneuralgie. Onregelmatig gebruik moet worden vermeden. Instrueer de patiënt contact op te nemen met de trombosediens indien carbamazepine wordt gebruikt.

Fenytoïne

Fenprocoumon kan de fenytoïnespiegel mogelijk doen stijgen.

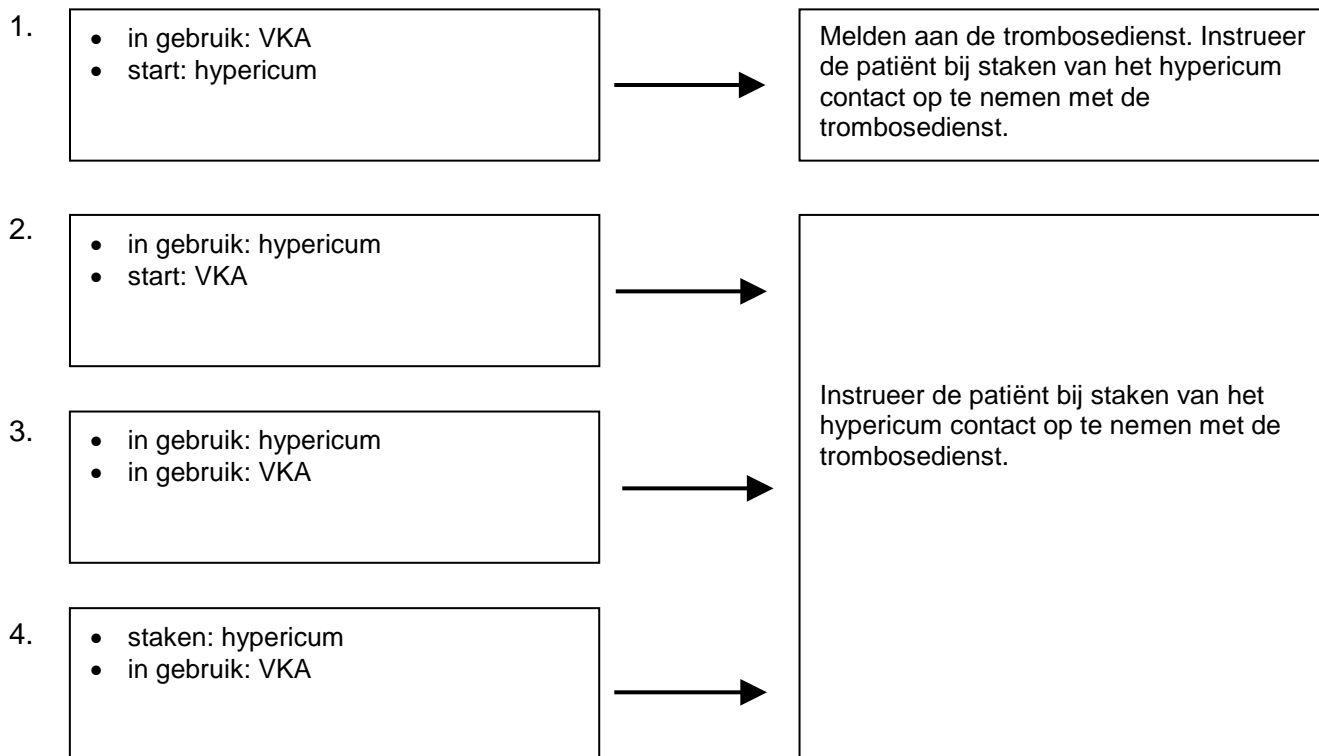
Enzyminducerende anti-epileptica zijn carbamazepine, fenobarbital, fenytoïne en primidon.

Hypericum



Hypericum (Sint Janskruid) vermindert het effect van VKA's door inductie van het hepatische metabolisme van VKA's.

SituatieActie



5. Actie wanneer de trombosediens niet bereikbaar is

Het hypericum mag worden afgeleverd.

Zo snel mogelijk of uiterlijk op de eerstvolgende werkdag melden aan de trombosediens.

6. Overige opmerkingen en aandachtspunten

Het enzyminducerend effect verloopt geleidelijk en treedt na enkele dagen tot één week in. Het effect is na enkele weken maximaal en verdwijnt na staken pas na enkele weken.

Het starten en staken van deze geneesmiddelen gaat veelal gepaard met een periode van inadequante instelling. Zeer frequente controles en dosisaanpassingen door de trombosediens zijn noodzakelijk.

Overweeg de wenselijkheid van hypericum-preparaat.

Een andere naam voor hypericum is Sint Janskruid.

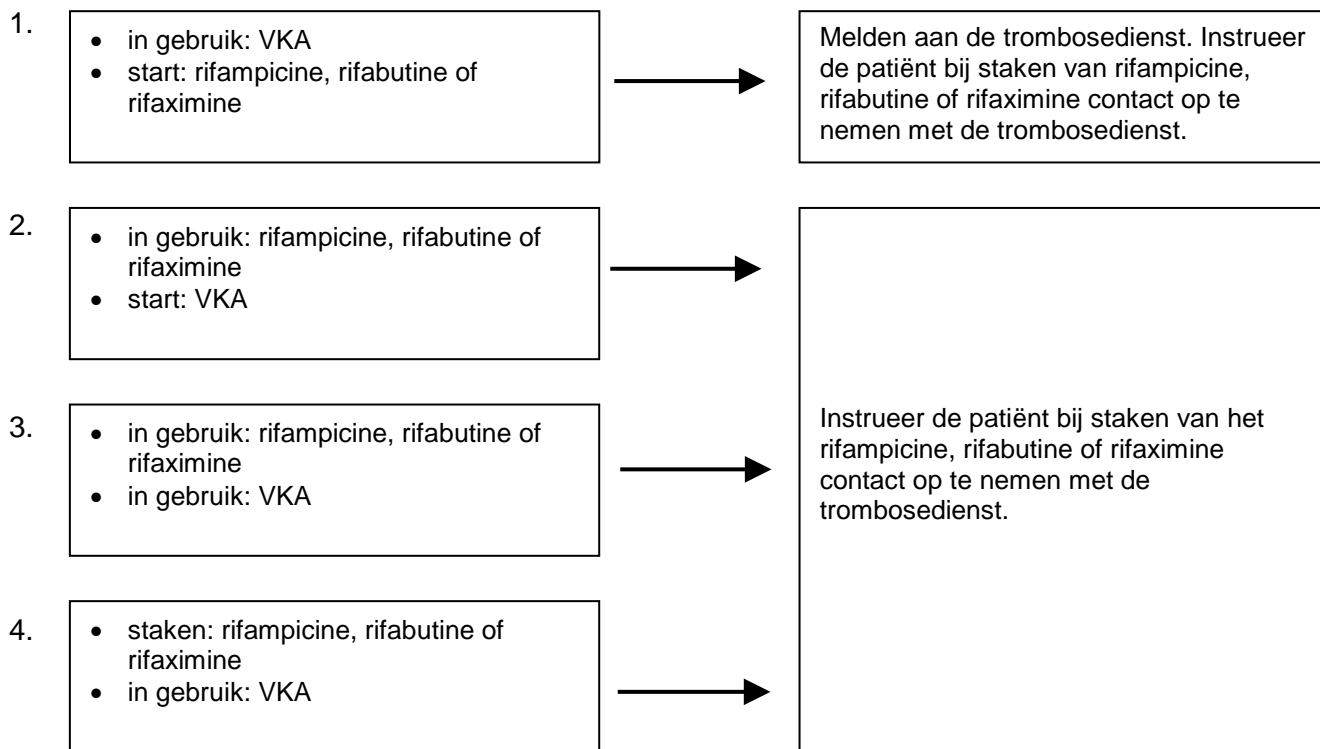
Rifampicine, rifabutine en rifaximine



Rifampicine en rifabutine verminderen het effect van VKA's door inductie van het hepatische metabolisme van VKA's.

Situatie

Actie



5. Actie wanneer de trombosedienst niet bereikbaar is

Rifampicine, rifabutine of rifaximine mag worden afgeleverd.

Zo snel mogelijk of uiterlijk op de eerstvolgende werkdag, melden aan de trombosedienst.

6. Overige opmerkingen en aandachtspunten

Rifampicine, rifabutine en rifaximine zijn snelle enzyminductoren. Wanneer met rifampicine, rifabutine of rifaximine wordt gestart, kan binnen 5 tot 7 dagen het effect van het VKA al behoorlijk zijn gereduceerd. Soms moet de dosis van het VKA met een factor 5 worden verhoogd.

Na staken van rifampicine verdwijnt het effect pas na enkele, soms 6, weken.

Het starten en staken van deze geneesmiddelen gaat veelal gepaard met een periode van inadequate instelling. Zeer frequente controles en dosisaanpassingen door de trombosedienst zijn noodzakelijk.

Rifinah® is een combinatiepreparaat met isoniazide en rifampicine.



Vitamine K (K1 en K2) antagoneert de werking van VKA's. Vitamine K is betrokken bij de synthese van de stollingsfactoren II, VII, IX, X. VKA's blokkeren de synthese van deze stollingsfactoren.

Situatie

Actie

1.	<ul style="list-style-type: none"> • in gebruik: VKA • start: combinatiepreparaat met vitamine K 	→	<p>Niet voorschrijven of afleveren van combinatiepreparaat met vitamine K. Vervang door ander combinatiepreparaat zonder vitamine K.</p>
2.	<ul style="list-style-type: none"> • in gebruik: combinatiepreparaat met vitamine K • start: VKA 	→	<p>Niet voorschrijven of afleveren van combinatiepreparaat zonder vitamine K. Neem contact op met de trombosedienst.</p>
3.	<ul style="list-style-type: none"> • in gebruik: combinatiepreparaat met vitamine K • in gebruik: VKA 	→	
4.	<ul style="list-style-type: none"> • staken: combinatiepreparaat met vitamine K • in gebruik: VKA 	→	

5. **Actie wanneer de trombosedienst niet bereikbaar is**

Combinatiepreparaat met vitamine K mag niet worden afgeleverd tenzij op voorschrift van een arts. Het combinatiepreparaat met vitamine K moet worden vervangen door een combinatiepreparaat zonder vitamine K.

Zo snel mogelijk of uiterlijk de eerst volgende werkdag melden aan de voorschrijver van combinatiepreparaat met vitamine K.

6. **Overige opmerkingen en aandachtspunten**

Calcium supplementen met vitamine K is een OTC-product dat naast calcium en vitamine D ook vitamine K bevat. Er zijn verschillende vitaminepreparaten met vitamine K op de markt. Enkelen bevatten kleine hoeveelheden, 35-100 µg vitamine K, sommigen gaan tot een dagdosering van 1 mg. Met name bij de laatste preparaten kan men problemen verwachten als deze, zonder dat de trombosedienst hiervan op de hoogte is, in wisselende dagdoseringen naast de VKA's worden gebruikt. Ook bij combinatiepreparaten met kleine hoeveelheden vitamine K is ontregeling van de patiënt niet uitgesloten. Daarom moeten deze producten niet zonder overleg met de trombosedienst worden geleverd aan patiënten die een VKA gebruiken.



De meeste antibiotica hebben niet direct invloed op het VKA-effect. Het versterkte effect van VKA is waarschijnlijk het gevolg van een verhoogde afbraak van stollingsfactoren gedurende de koortsperiode.

Situatie	Actie
1. <ul style="list-style-type: none"> • in gebruik: VKA • start: antibioticum 	Melden aan de trombosedienst. Instrueer de patiënt bij staken van het antibioticum contact op te nemen met de trombosedienst.
2. <ul style="list-style-type: none"> • in gebruik: antibioticum • start: VKA 	Instrueer de patiënt bij staken van het antibioticum contact op te nemen met de trombosedienst.
3. <ul style="list-style-type: none"> • in gebruik: antibioticum • in gebruik: VKA 	
4. <ul style="list-style-type: none"> • staken: antibioticum • in gebruik: VKA 	

5. Actie wanneer de trombosedienst niet bereikbaar is

Het antibioticum mag worden afgeleverd.

Zo snel mogelijk of uiterlijk op de eerstvolgende werkdag melden aan de trombosedienst.

6. Overige opmerkingen en aandachtspunten

Hoewel antibiotica vaak niet zelf de oorzaak zijn van het versterkte effect van VKA's, kan het gebruik van antibiotica, met name bij ernstig zieke patiënten, een aanwijzing zijn dat de INR wordt of is ontregeld. Daarom moet antibioticumgebruik bij de trombosedienst worden gemeld.

Antibiotium voor gebruik van één dag hoeft niet te worden gemeld bij de trombosedienst.

Antibiotica

aminoglycosiden (amikacine, gentamicine, neomycine, netilmicine, paromomycine, tobramycine)

cefalosporines (cefaclor, cefalexine, cefalotine, cefazoline, cefotaxim, cefpodoxim, cefradine, ceftazidim, ceftibuten, ceftriaxon, cefuroxim)

chinolonen (ciprofloxacin, levofloxacin, moxifloxacin, norfloxacin, ofloxacin, pipemidinezuur)

glycopeptiden (dalbavancine, teicoplanine, vancomycine)

lepramiddelen (clofazimine, dapson)

macroliden (azitromycine, claritromycine, erytromycine, roxitromycine)

penicillines (amoxicilline, benzylpenicilline, feneticilline, fenoxymethylpenicilline, piperacilline)

polypeptiden (colistine)

tetracyclines (demeclocycline, doxycycline, minocycline, tetracycline, tigecycline)

tuberculosemiddel (ethambutol, pyrazinamide)

overige (chlooramfenicol, clindamycine, doripenem, ertapenem, fosfomycine, fusidinezuur, imipenem, linezolid, meropenem, methenamine, nitrofurantoïne, tedizolid, trimethoprim)

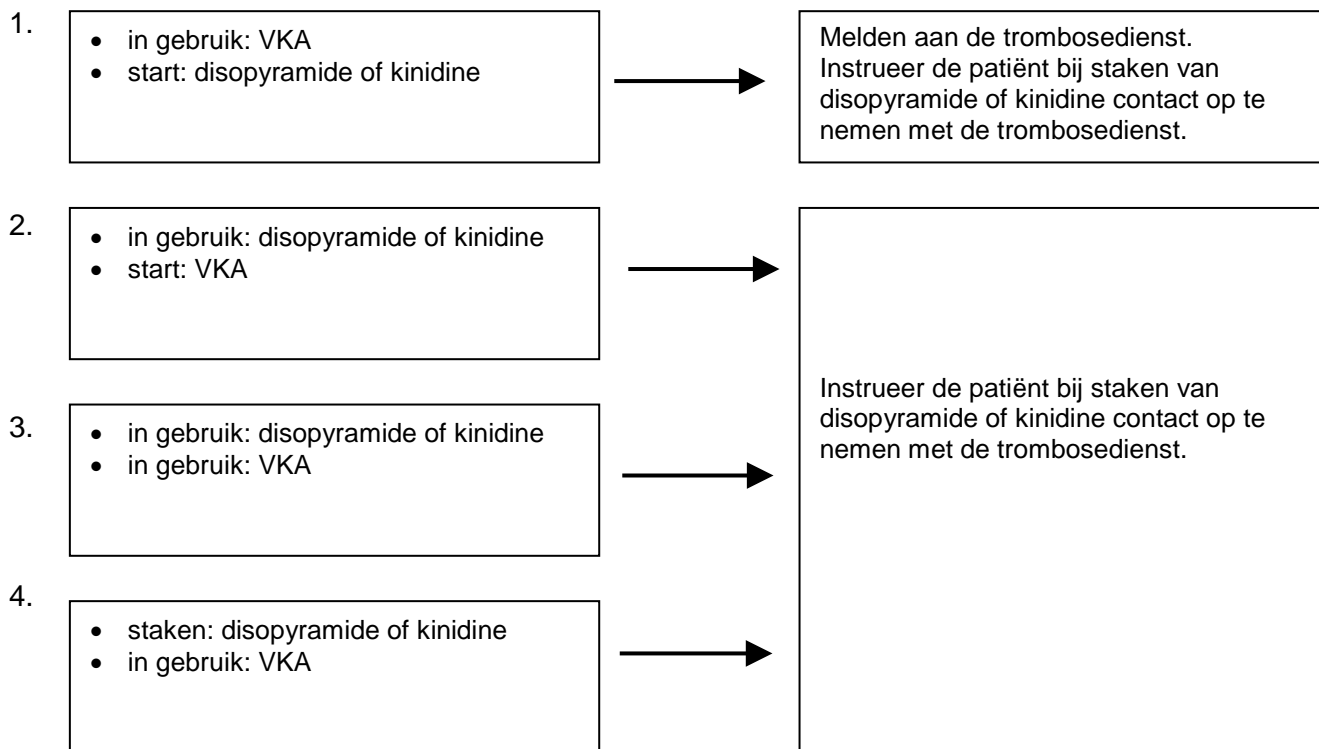
Disopyramide en kinidine



Disopyramide en kinidine kunnen het effect van VKA's versterken. Het mechanisme is onbekend.

Situatie

Actie



5. Actie wanneer de trombosedienst niet bereikbaar is

Disopyramide of kinidine mag worden afgeleverd.

Zo snel mogelijk of uiterlijk op de eerstvolgende werkdag melden aan de trombosedienst.

6. Overige opmerkingen en aandachtspunten

De literatuur is niet eensluidend over de klinische relevantie van een interactie tussen een VKA en disopyramide.

Glucagon

Bij lagere doses glucagon is deze interactie niet relevant.

Bij glucagondoses van 25 mg per dag of hoger gedurende twee of meer dagen (bij β -blokker-intoxicatie) kan het effect van VKA's toenemen.

Situatie

- 1.
- in gebruik: VKA
 - start: glucagon



- 2.
- in gebruik: glucagon
 - start: VKA



- 3.
- in gebruik: glucagon
 - in gebruik: VKA



- 4.
- staken: glucagon
 - in gebruik: VKA



Actie

Ter beoordeling van de behandelend arts.

5. **Actie wanneer de voorschrijver van glucagon of de trombosedienst niet bereikbaar is**
Niet van toepassing.

6. **Overige opmerkingen en aandachtspunten**

- Deze interactie zal alleen in een klinische situatie plaatsvinden.

Interactie is niet meer opgenomen.

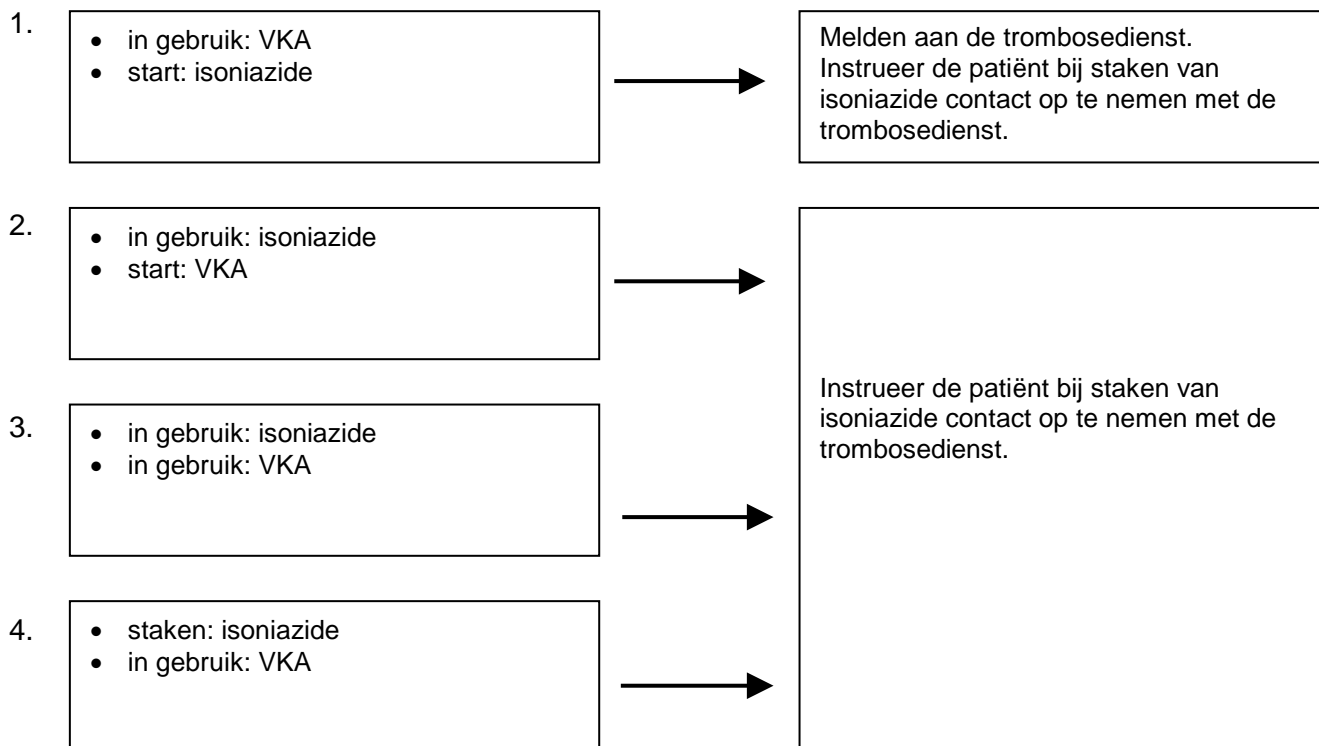
De reden hiervoor is dat de interactie alleen maar relevant is bij een glucagondoses van 25 mg per dag of hoger, gedurende twee of meer dagen. In dit geval betreft het veelal een betablokkerintoxicatie, de patiënt wordt op dat moment bewaakt in het ziekenhuis.



Isoniazide versterkt het effect van VKA's, waarschijnlijk door remming van hepatisch metabolisme van VKA's.

Situatie

Actie



5. Actie wanneer de trombosedienst niet bereikbaar is

Isoniazide mag worden afgeleverd.

Zo snel mogelijk of uiterlijk op de eerstvolgende werkdag melden aan de trombosedienst.

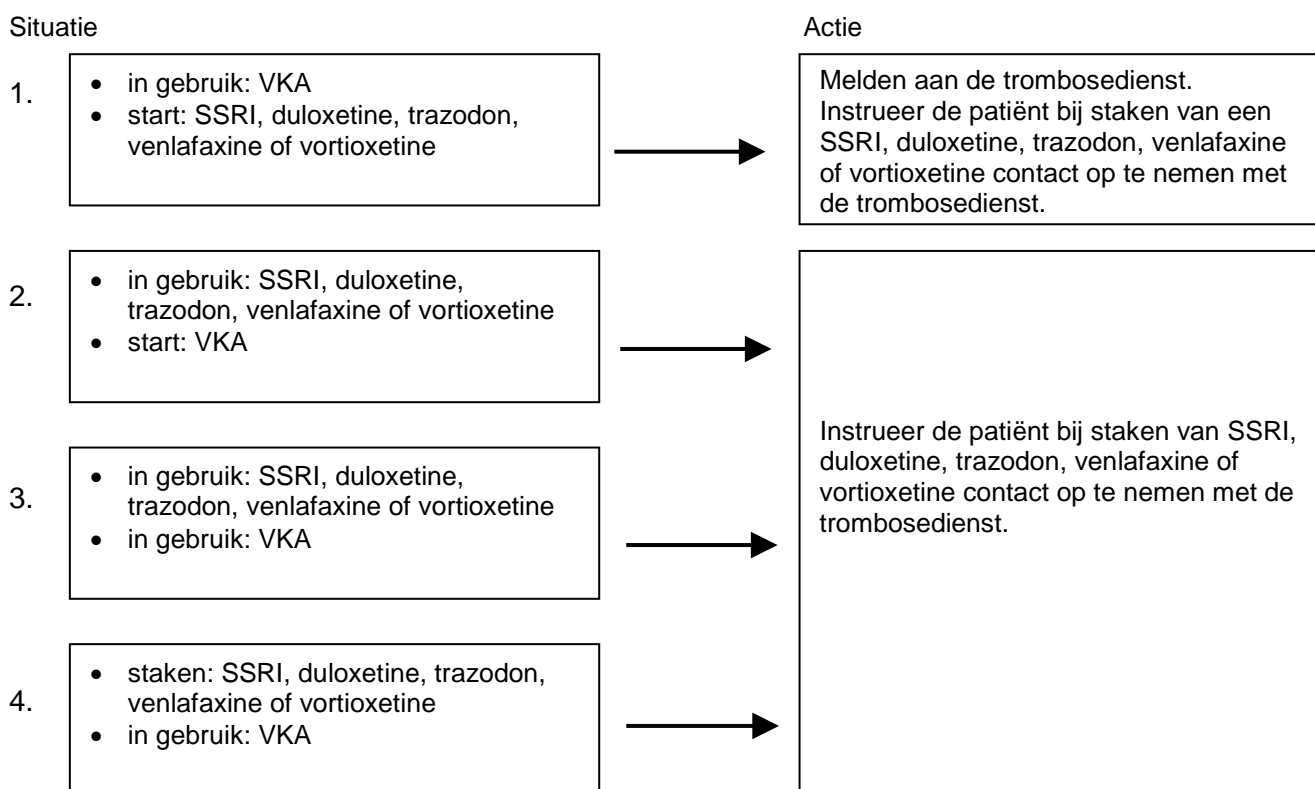
6. Overige opmerkingen en aandachtspunten

Isoniazide wordt veelal in combinatie met enzyminducerende tuberculosemiddelen gegeven. Het separate effect van isoniazide op de VKA's wordt dan overvleugeld door het effect van de enzyminductie.

Voor Rifinah®, een combinatiepreparaat met isoniazide en rifampicine, zie rifampicine op pagina 19.

SSRI's, duloxetine, trazodon, venlafaxine en vortioxetine

Serotonine-heropnameremmers (SSRI's), duloxetine, trazodon en venlafaxine kunnen het effect van VKA's versterken. Het mechanisme van deze interactie is niet bekend. Evenmin is bekend of SSRI's onderling verschillen in hun effect op VKA's.



5. Actie wanneer de trombosedienst niet bereikbaar is

Het SSRI, duloxetine, venlafaxine, trazodon of vortioxetine mag worden afgeleverd.
Zo snel mogelijk of uiterlijk op de eerstvolgende werkdag melden aan de trombosedienst.

6. Overige opmerkingen en aandachtspunten

Bij gebruik van een SSRI, duloxetine, trazodon, venlafaxine of vortioxetine kan de bloedingsneiging zijn verhoogd.

SSRI's zijn (es)citalopram, fluoxetine, fluvoxamine, paroxetine, sertraline en dapoxetine.

Dapoxetine is in tegenstelling tot de andere SSRI's niet geregistreerd als antidepressivum maar voor premature ejaculatie.

Ook vortioxetine is opgenomen hoewel het strikt genomen geen SSRI is.

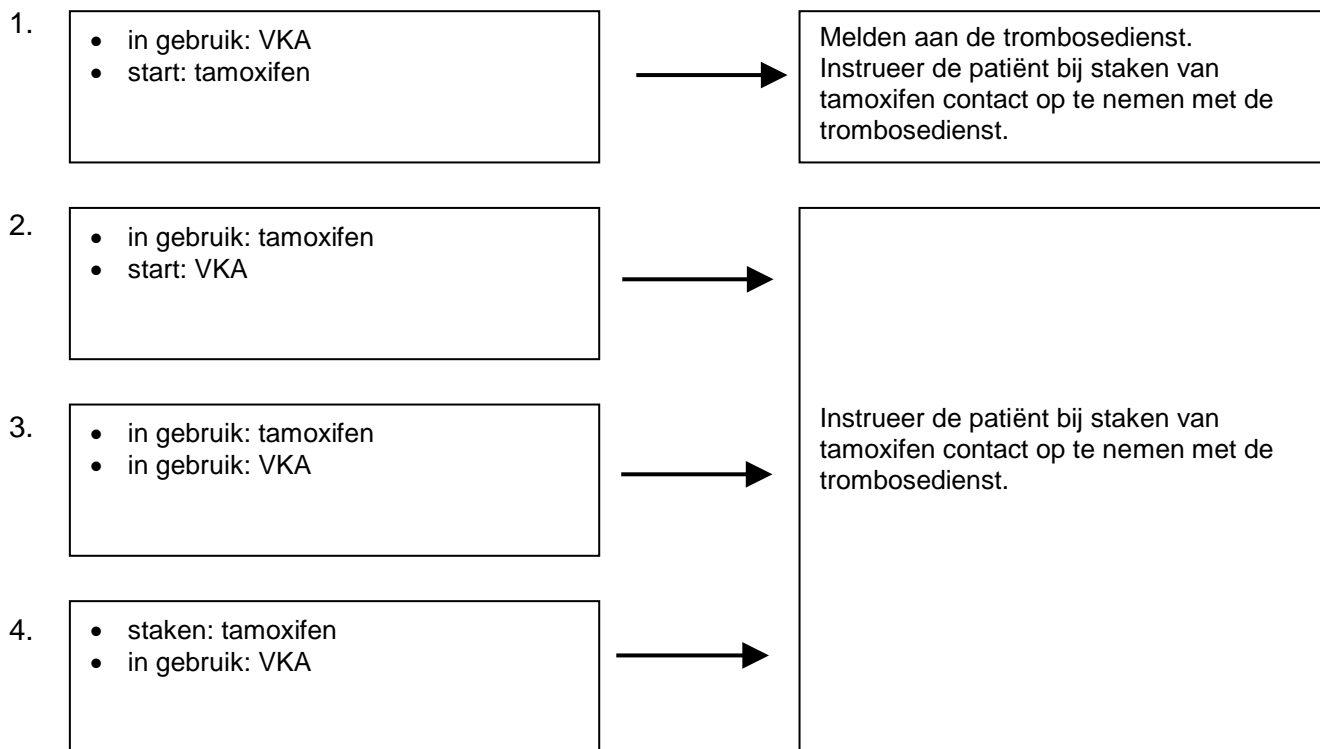
Tamoxifen



Tamoxifen versterkt het effect van VKA's, waarschijnlijk door remming van het hepatische metabolisme.

Situatie

Actie



5. Actie wanneer de trombosedienst niet bereikbaar is

Tamoxifen mag worden afgeleverd.

Zo snel mogelijk of uiterlijk op de eerstvolgende werkdag melden aan de trombosedienst.

6. Overige opmerkingen en aandachtspunten

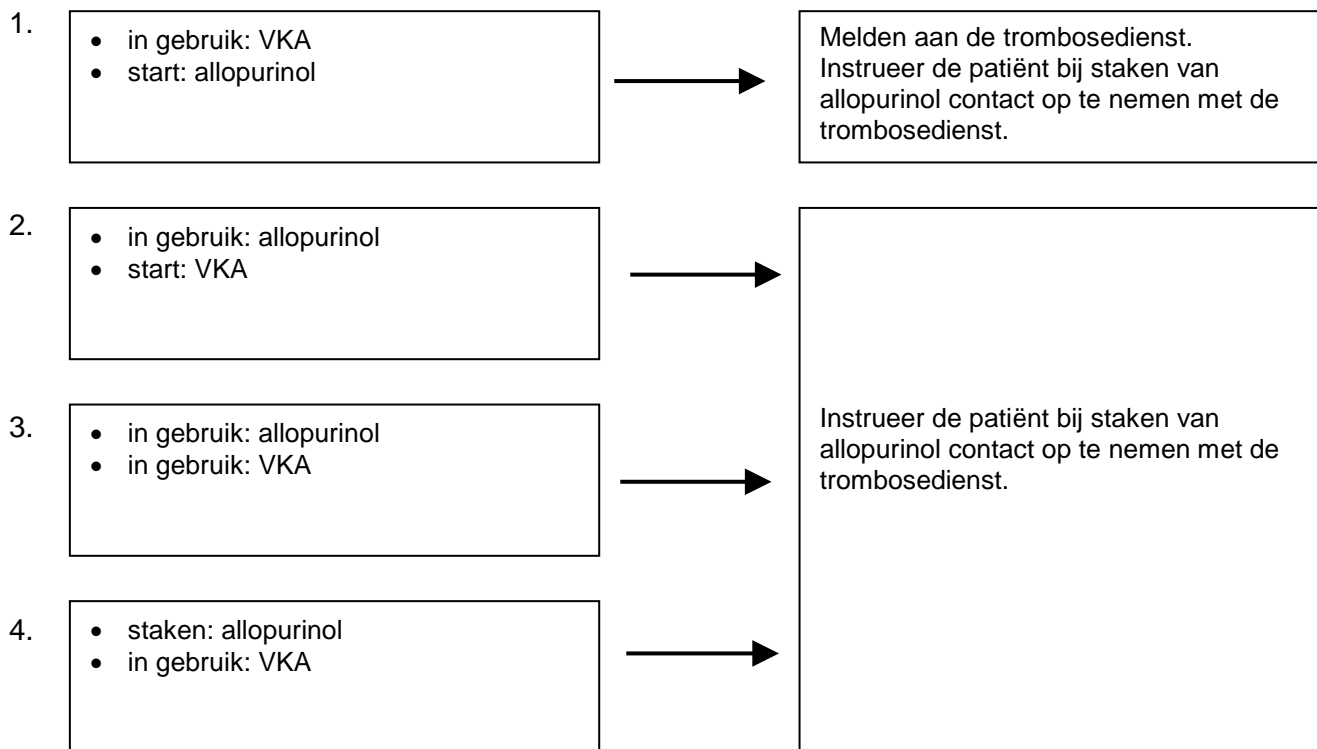
Allopurinol



Allopurinol versterkt het effect van VKA's, waarschijnlijk door remming van het hepatisch metabolisme van VKA's.

Situatie

Actie



5. Actie wanneer de trombosedienst niet bereikbaar is

Allopurinol mag worden afgeleverd.

Zo snel mogelijk of uiterlijk op de eerstvolgende werkdag melden aan trombosedienst.

6. Overige opmerkingen en aandachtspunten

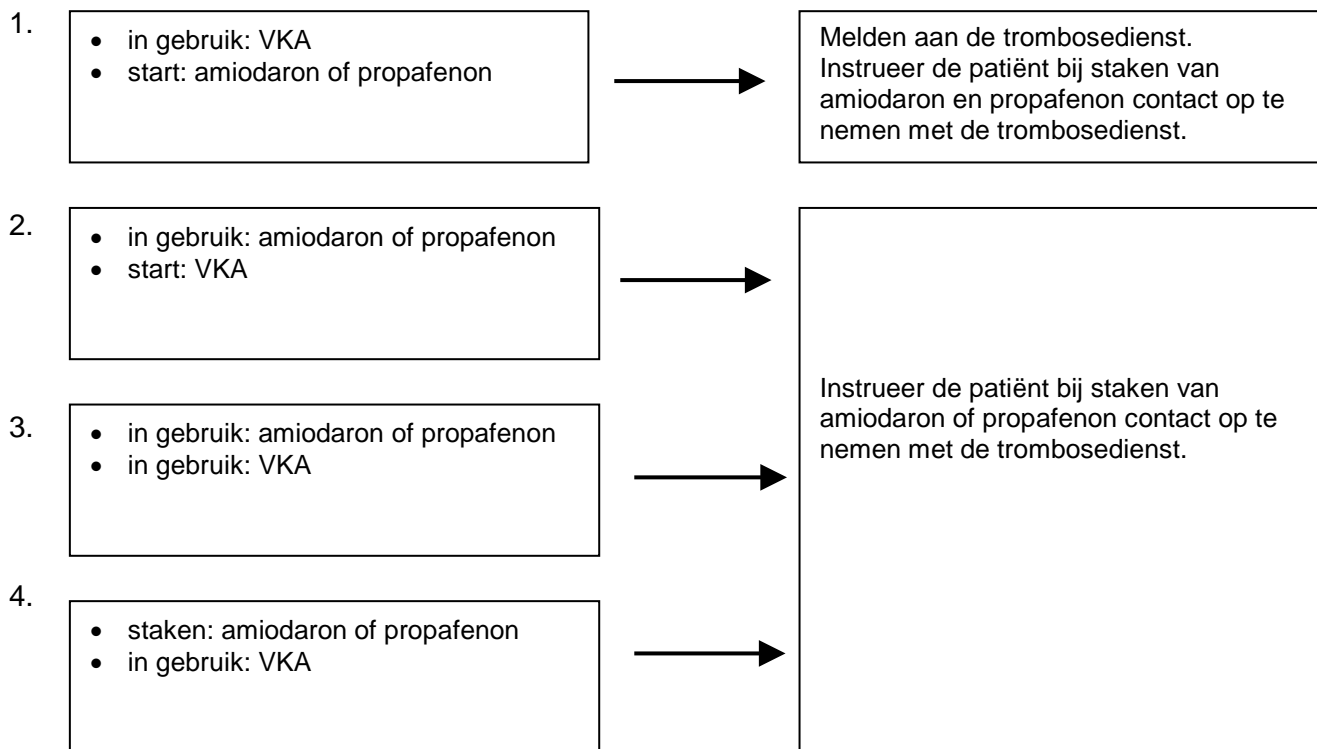
Amiodaron en propafenon



Amiodaron en propafenon versterken het effect van VKA's.
Amiodaron remt het hepatisch metabolisme van VKA's, propafenon doet dit waarschijnlijk ook.

Situatie

Actie



5. Actie wanneer de trombosedienst niet bereikbaar is

Amiodaron of propafenon mag worden afgeleverd.

Zo snel mogelijk of uiterlijk op de eerstvolgende werkdag melden aan trombosedienst.

6. Overige opmerkingen en aandachtspunten

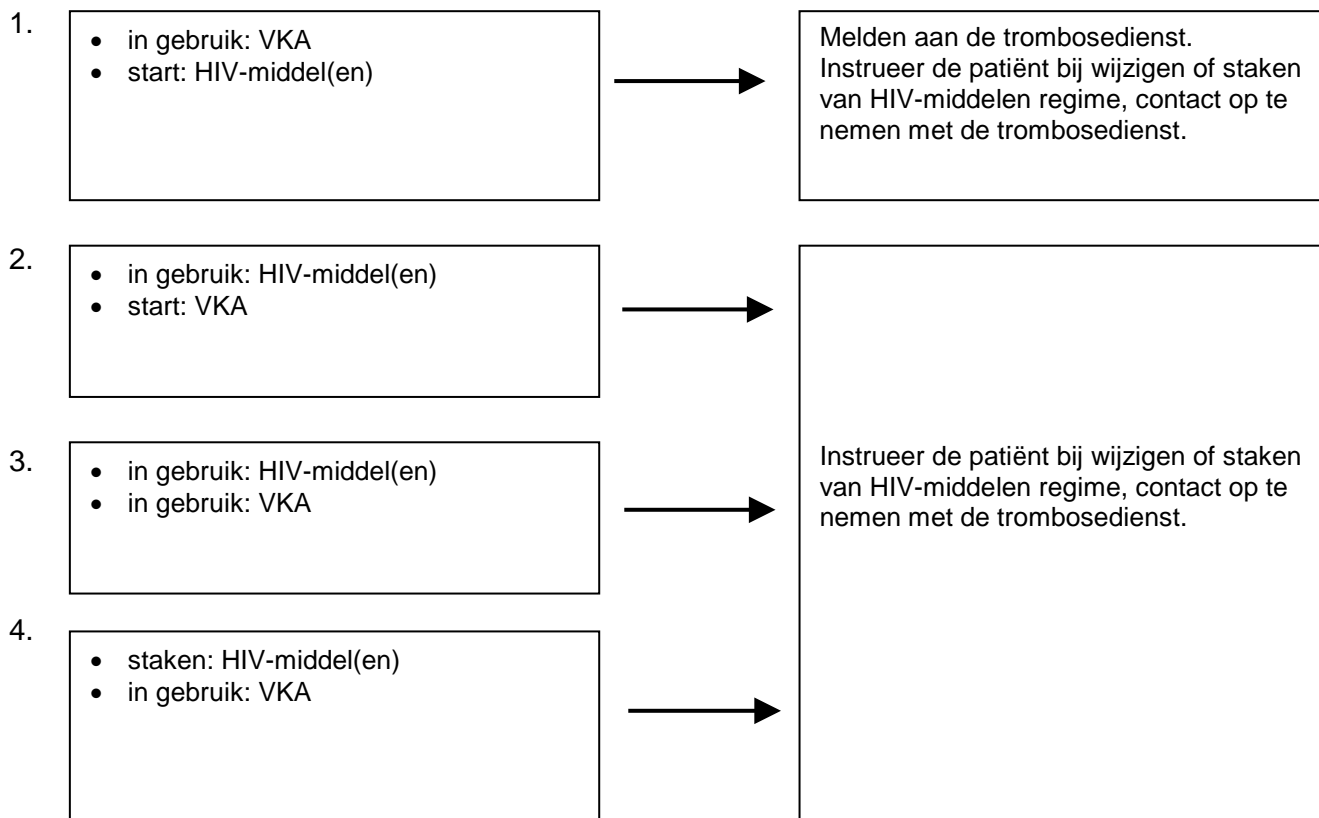
Wanneer amiodaron wordt gestart, is na enkele dagen meestal een verhoogd VKA-effect meetbaar. Na ongeveer één maand is het effect doorgaans gestabiliseerd. Na staken van amiodaron kan het nog enige maanden duren voordat het enzymremmend effect is verdwenen. In de eerste maand na starten tot enkele maanden na staken van amiodaron moet de INR regelmatig worden gecontroleerd.



De meeste HIV-middelen versterken het effect van VKA's, enkele zoals cobicistat verminderen het effect. HIV-middelen worden in combinatie antiretrovirale therapie (cART) toegepast. Daardoor is het niet altijd te voorspellen welk effect overheerst (toe- of afname van effect van VKA's).

Situatie

Actie



5. Actie wanneer de trombosedienst niet bereikbaar is

HIV-middel(en) mag/mogen worden afgeleverd.

Zo snel mogelijk of uiterlijk op de eerstvolgende werkdag, melden aan trombosedienst.

6. Overige opmerkingen en aandachtspunten

Ook de tijd nodig voor het tot stand komen van het effect kan verschillen. In tegenstelling tot de CYP-enzym inhiberende effecten, die leiden tot versterkte VKA werking, verloopt het CYP-enzym inducerend effect, en dientengevolge verminderde VKA werking, meestal geleidelijk en is pas maximaal na enkele weken. Dit is eveneens een punt van aandacht bij het staken van de medicatie.

Het betreft de volgende HIV-middelen: atazanavir, cobicistat, darunavir, efavirenz, elvitegravir, etravirine, fosamprenavir, indinavir, lopinavir, nevirapine, ritonavir, saquinavir.

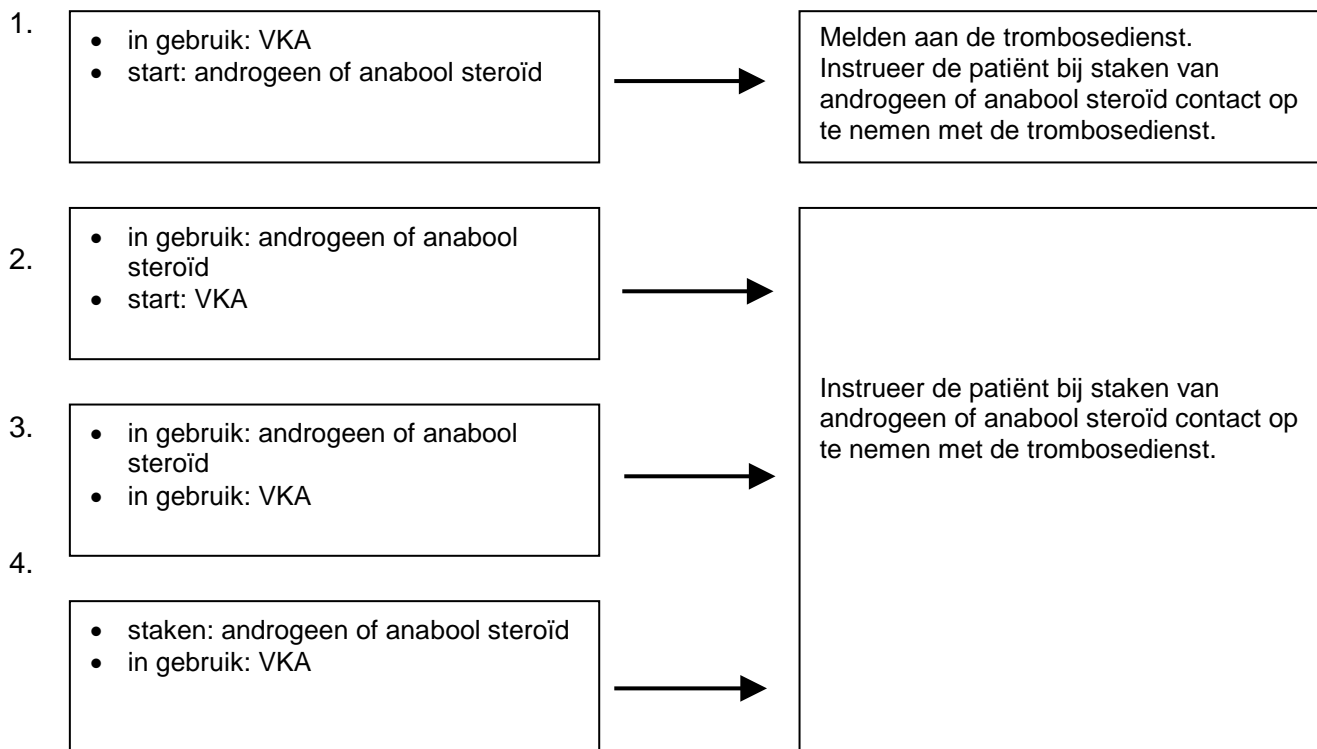
Androgenen en anabole steroïden



Androgenen en anabole steroïden versterken het effect van VKA's. Het risico op bloedingen neemt toe door een verminderde aanmaak en een verhoogde afbraak van stollingsfactoren. Daarnaast hebben androgenen een fibrinolytisch effect.

Situatie

Actie



5. Actie wanneer de trombosedienst niet bereikbaar is

Het androgeen of anabool steroïd mag worden afgeleverd.

Zo snel mogelijk of uiterlijk op de eerstvolgende werkdag melden aan trombosedienst.

6. Overige opmerkingen en aandachtspunten

Een androgeen is testosteron.

Anabole steroïden zijn nandrolon en prasteron (=DHEA).

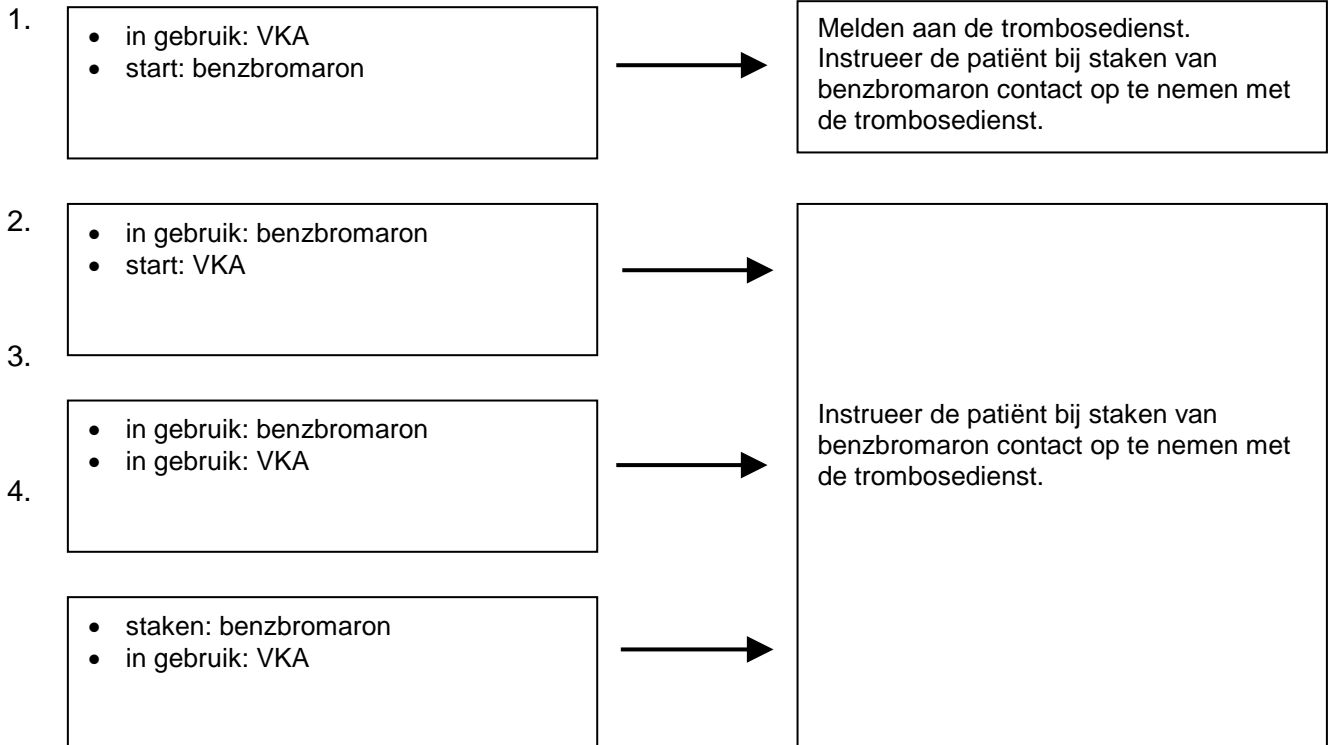
Benzbromaron



Benzbromaron versterkt het effect van VKA's, waarschijnlijk door remming van het hepatisch metabolisme van VKA's.

Situatie

Actie



5. Actie wanneer de trombosedienst niet bereikbaar is

Benzobromaron mag worden afgeleverd.

Zo snel mogelijk of uiterlijk op de eerstvolgende werkdag melden aan trombosedienst.

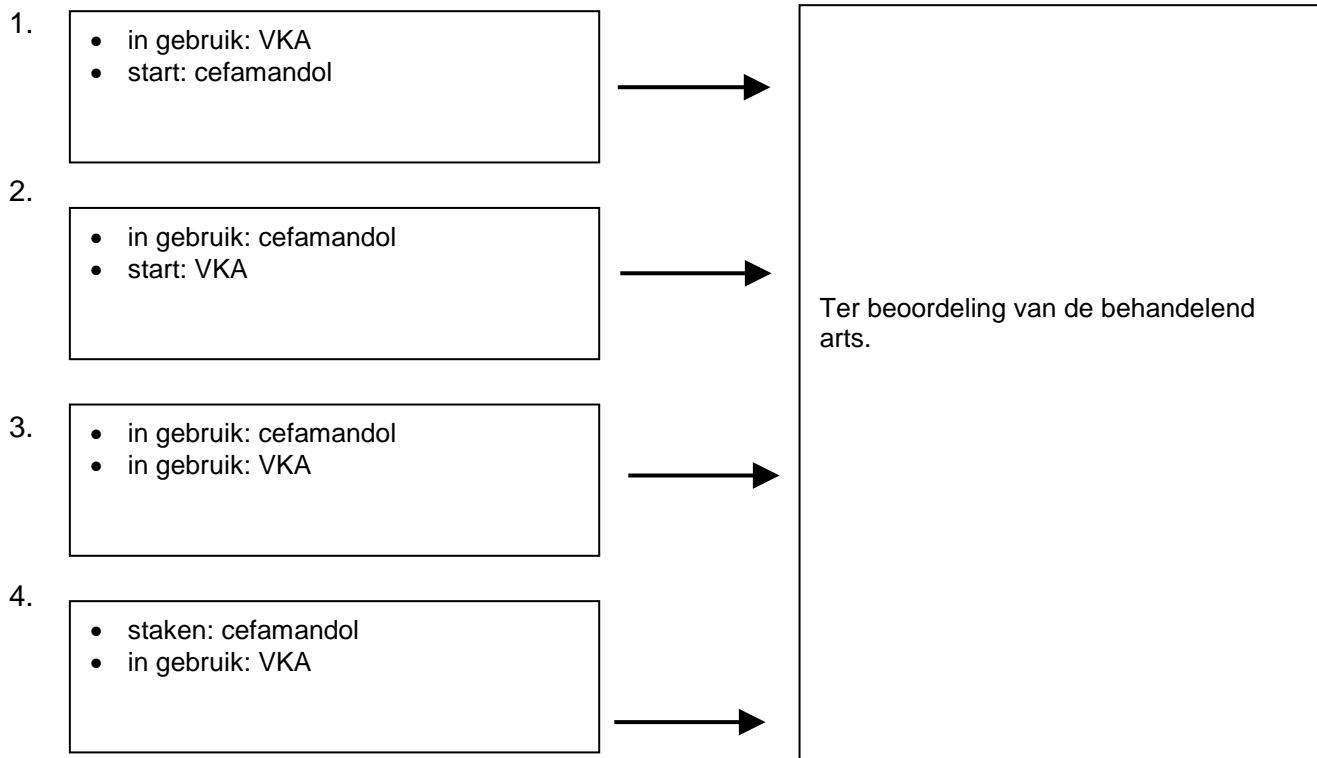
6. Overige opmerkingen en aandachtspunten



Het effect van VKA's kan worden versterkt. Dit zogenaamde 'hypoprotrombinemische cefalosporine' remt waarschijnlijk de productie van vitamine K-afhankelijke stollingsfactoren.

Situatie

Actie



5. **Actie wanneer de trombosedienst niet bereikbaar is**
Niet van toepassing.

6. **Overige opmerkingen en aandachtspunten**

In Nederland is cefamandol (injectie Mandol®) het enige hypoprotrombinemische cefalosporine dat op de markt is.

Deze interactie zal alleen in een klinische situatie plaatsvinden.



De interactie is alleen van belang voor acenocoumarol, niet voor fenprocoumon. Cimetidine versterkt het effect van acenocoumarol door remming van het hepatisch metabolisme van acenocoumarol. Het metabolisme van fenprocoumon wordt niet beïnvloed door cimetidine.

Situatie	Actie
1. <ul style="list-style-type: none">in gebruik: acenocoumarolstart: cimetidine	Niet voorschrijven of afleveren. Vervang cimetidine door ranitidine, famotidine, nizatidine of roxatidine.
2. <ul style="list-style-type: none">in gebruik: cimetidinestart: acenocoumarol	Vervang cimetidine door ranitidine, famotidine, nizatidine of roxatidine.
3. <ul style="list-style-type: none">in gebruik: cimetidinein gebruik: acenocoumarol	Vervang cimetidine door ranitidine, famotidine, nizatidine of roxatidine. Vervanging melden aan de trombosedienst.
4. <ul style="list-style-type: none">staken: cimetidinein gebruik: acenocoumarol	Vervang cimetidine door ranitidine, famotidine, nizatidine of roxatidine. Vervanging en/of staken melden aan de trombosedienst.

5. **Actie wanneer de voorschrijver van cimetidine niet bereikbaar is**

Cimetidine mag niet worden afgeleverd. Cimetidine moet worden vervangen door een andere H₂-antagonist.

Zo snel mogelijk of uiterlijk op de eerstvolgende werkdag, contact opnemen met de voorschrijver van cimetidine over deze vervanging.

6. **Overige opmerkingen en aandachtspunten**

Cimetidine is de enige H₂-antagonist die een interactie geeft met acenocoumarol.

Enzymremming treedt veelal op binnen 24 uur en maakt actie op korte termijn door de trombosedienst noodzakelijk. Omdat cimetidine gemakkelijk door een andere H₂-antagonist kan worden vervangen, wordt in elke situatie aangeraden om cimetidine te vervangen. Ook wanneer cimetidine en acenocoumarol gedurende een langere periode naast periode naast elkaar worden gebruikt, wordt de voorkeur gegeven aan het vervangen van cimetidine. De patiënt kan buiten de voorschrijver van cimetidine en de apotheek om, zelf de dosering van cimetidine wijzigen en zo de instelling destabiliseren.

Equivalentietabel: 800 mg cimetidine = 40 mg famotidine
 800 mg cimetidine = 300 mg nizatidine
 800 mg cimetidine = 300 mg ranitidine
 800 mg cimetidine = 150 mg roxatidine



Cotrimoxazol versterkt het effect van VKA's. Deze interactie berust waarschijnlijk op een combinatie van enzymremming en eiwitverdringing. Trimethoprim alleen heeft nauwelijks invloed op het effect van VKA's.

Situatie	Actie
1. <ul style="list-style-type: none"> • in gebruik: VKA • start: cotrimoxazol 	<p>Niet voorschrijven of afleveren.</p> <p>Uitzondering: <i>pneumocystis carinii</i> pneumoni en multiresistente bacteriële infectie.</p> <p>Instrueer de patiënt bij staken van cotrimoxazol contact op te nemen met de trombosedienst.</p>
2. <ul style="list-style-type: none"> • in gebruik: cotrimoxazol • start: VKA 	
3. <ul style="list-style-type: none"> • in gebruik: cotrimoxazol • in gebruik: VKA 	
4. <ul style="list-style-type: none"> • staken: cotrimoxazol • in gebruik: VKA 	

5. **Actie wanneer de voorschrijver van cotrimoxazol niet bereikbaar is**

Cotrimoxazol mag niet worden afgeleverd tenzij het chronisch wordt voorgeschreven voor *pneumocystis carinii* pneumonie of multiresistente bacteriële infectie. Indien cotrimoxazol niet kan worden vervangen, contact opnemen met de trombosedienst met vermelding van de reden van voorschrijven van cotrimoxazol door de voorschrijver.

6. **Overige opmerkingen en aandachtspunten**

Als in uitzonderlijke situatie toch wordt afgeleverd, zal de trombosedienst, vanwege het snel intredende effect van de interactie snel moeten worden geïnformeerd.

Continu cotrimoxazolgebruik komt voor bij *pneumocystis carinii* pneumonie en multiresistente bacteriële infectie.

Trimethoprim geeft geen relevante interactie met VKA's. Voor trimethoprim, zie antibiotica op pagina 21.

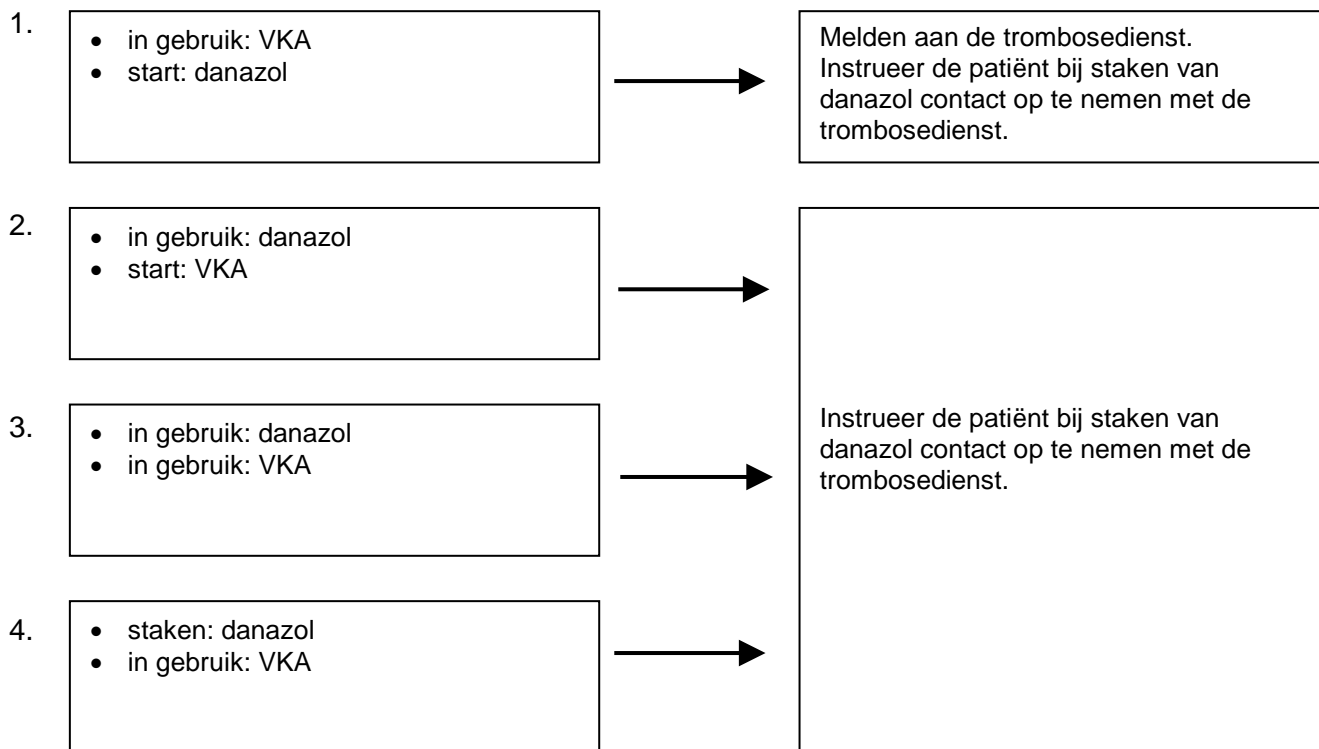
Danazol



Danazol versterkt het effect van VKA's, mogelijk door verhoging van de spiegel van antitrombine III en proteïne C ('endogene anticoagulantia'). Daarnaast kan danazol mogelijk de fibrinolytische activiteit vergroten.

Situatie

Actie



5. Actie wanneer de trombosedienst niet bereikbaar is

Danazol mag worden afgeleverd.

Zo snel mogelijk of uiterlijk op de eerstvolgende werkdag melden aan trombosedienst.

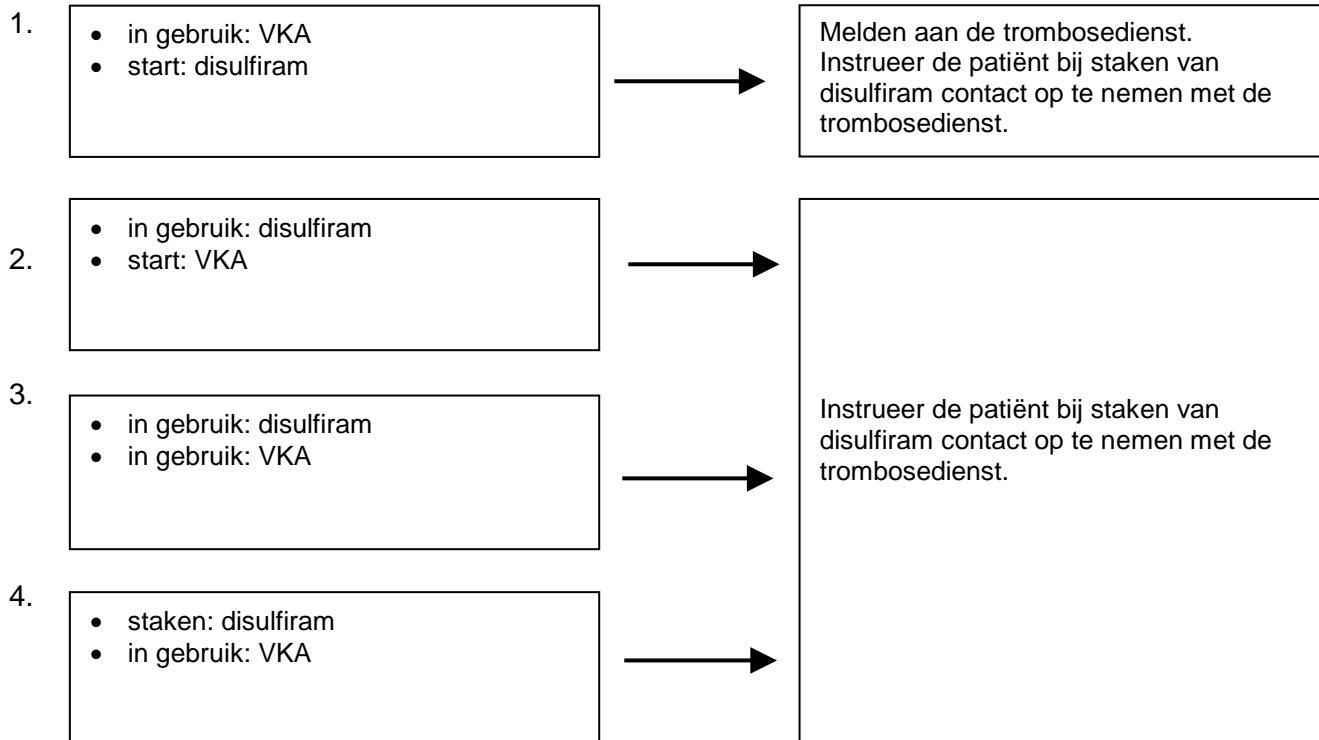
6. Overige opmerkingen en aandachtspunten



Disulfiram versterkt het effect van VKA's door remming van het hepatisch metabolisme van VKA's.

Situatie

Actie



5. Actie wanneer de trombosedienst niet bereikbaar is

Disulfiram mag worden afgeleverd.

Zo snel mogelijk of uiterlijk op de eerstvolgende werkdag melden aan de trombosedienst.

6. Overige opmerkingen en aandachtspunten

Het gebruik van disulfiram kan het effect van het VKA veranderen. Enerzijds wordt het metabolisme van het VKA door disulfiram beïnvloed. Anderzijds spelen factoren als staken van alcoholgebruik, mogelijke veranderingen in de leverfunctie (verbeteringen) en toegenomen therapietrouw ten aanzien van VKA-gebruik, een rol. Deze factoren maken het nodig dat de trombosedienst het antistollingsniveau controleert, met name wanneer gestart wordt met disulfiram.

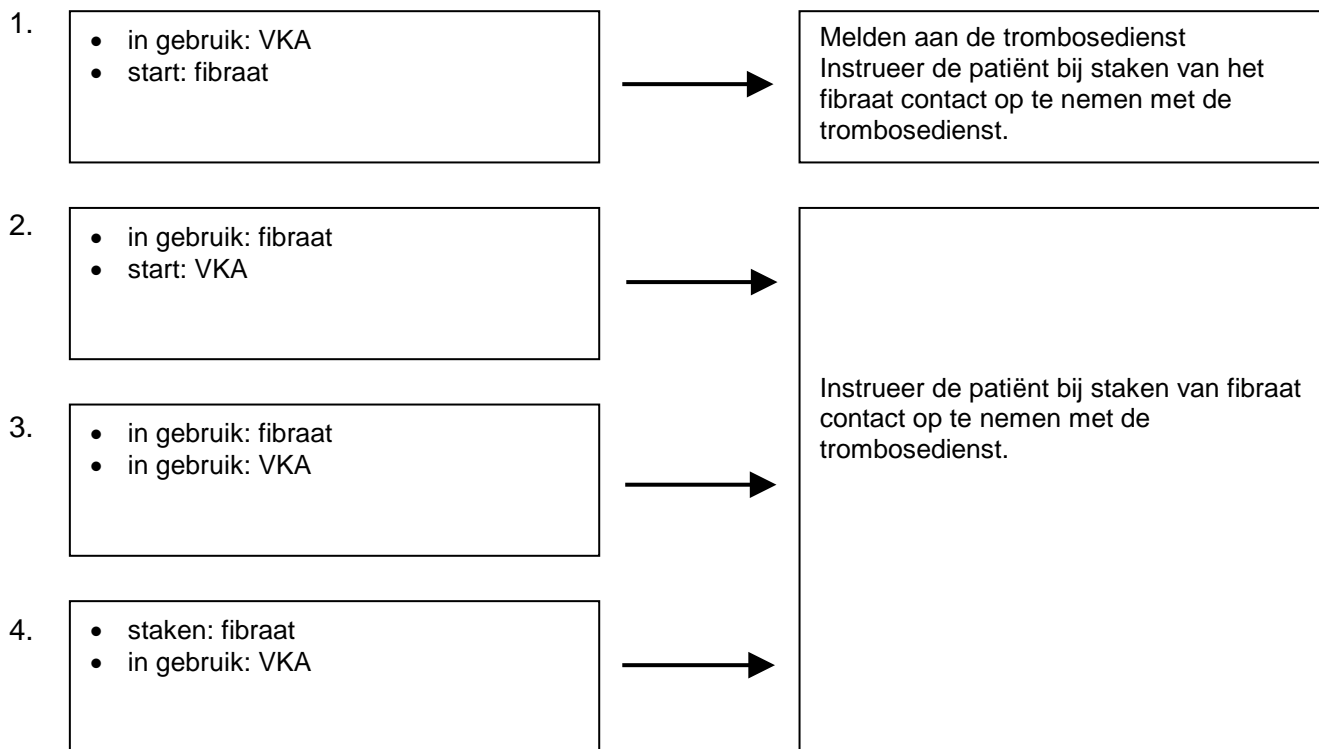
Fibraten



Fibraten versterken het effect van VKA's. Het mechanisme is onbekend. Een mogelijke verklaring is een vermindering van de fibrinogeenvorming door het fibraat.

Situatie

Actie



5. Actie wanneer de trombosedienst niet bereikbaar is

Het fibraat mag worden afgeleverd.

Zo snel mogelijk of uiterlijk op de eerstvolgende werkdag melden aan trombosedienst.

6. Overige opmerkingen en aandachtspunten

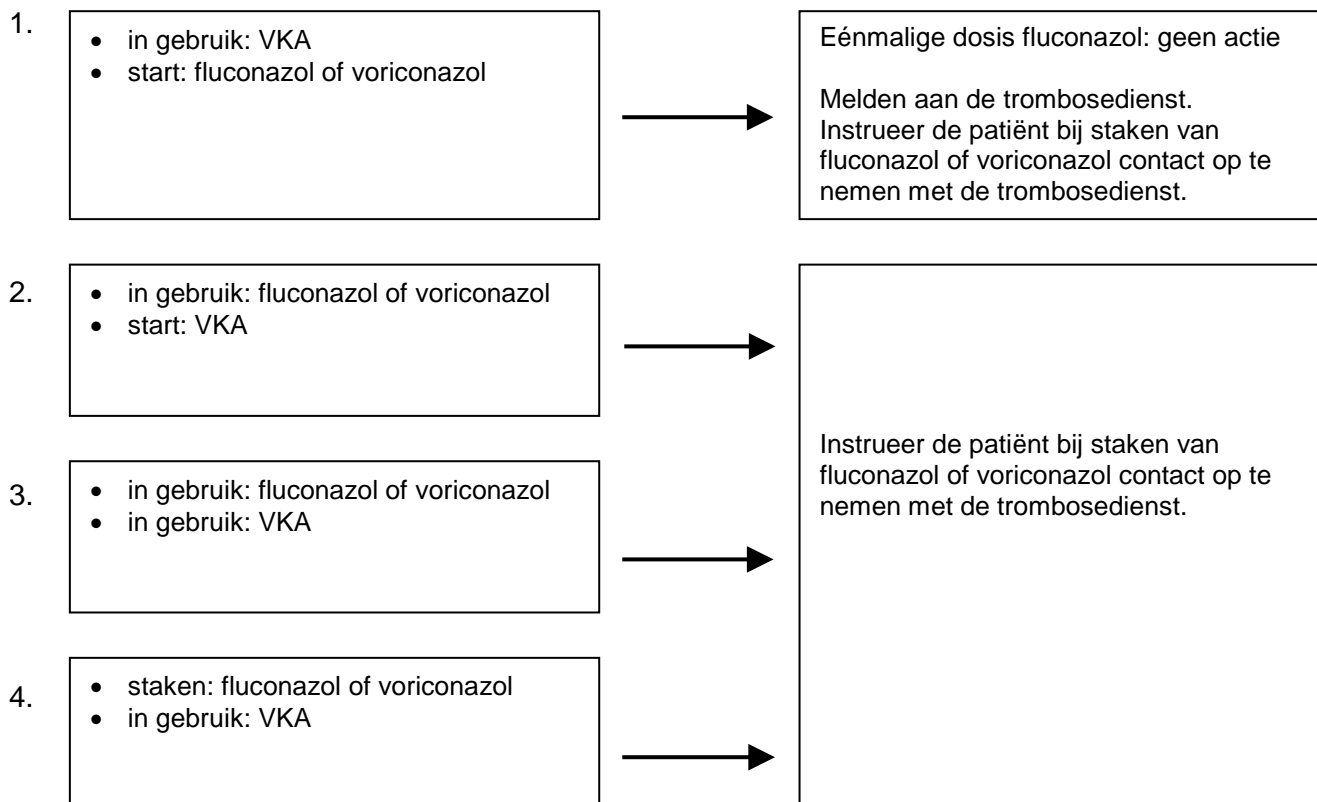
Fibraten zijn bezafibraat, ciprofibraat, clofibraat en gemfibrozil.



Fluconazol en voriconazol versterken het effect van VKA's, waarschijnlijk door remming van het hepatisch metabolisme van VKA's.

Situatie

Actie



5. Actie wanneer de trombosedienst niet bereikbaar is

Fluconazol of voriconazol mag worden afgeleverd.

Zo snel mogelijk of uiterlijk op de eerstvolgende werkdag melden aan trombosedienst.

6. Overige opmerkingen en aandachtspunten

Bij een eenmalige dosis fluconazol is melding aan de trombosedienst niet nodig.

Trombosediensten hebben de ervaring dat fluconazol het antistollingsniveau kortdurend ernstig kan ontregelen.

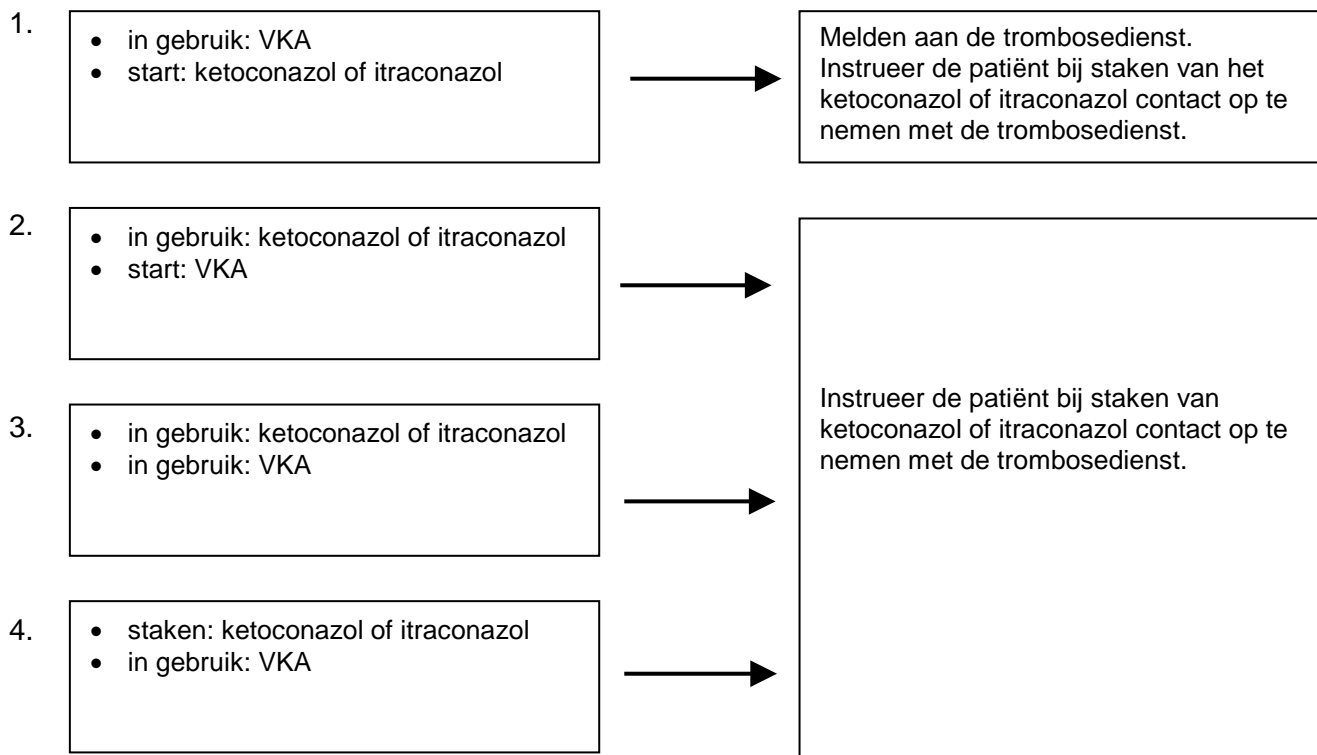
Ketoconazol en itraconazol



Ketoconazol en itraconazol versterken het effect van VKA's, waarschijnlijk door remming van het hepatisch metabolisme van VKA's.

Situatie

Actie



5. Actie wanneer de trombosedienst niet bereikbaar is

Ketoconazol of itraconazol mag worden afgeleverd.

Zo snel mogelijk of uiterlijk op de eerstvolgende werkdag melden aan trombosedienst.

6. Overige opmerkingen en aandachtspunten

De interactie geldt alleen voor ketoconazoltabletten.

Metronidazol



Metronidazol versterkt het effect van VKA's door remming van het hepatisch metabolisme van VKA's.

Situatie

Actie

1.

- in gebruik: VKA
- start: metronidazol



Bij een eenmalige dosis: geen actie.

Melden aan de trombosedienst.
Instrueer de patiënt bij staken van metronidazol contact op te nemen met de trombosedienst.

2.

- in gebruik: metronidazol
- start: VKA



Instrueer de patiënt bij staken van metronidazol contact op te nemen met de trombosedienst.

3.

- in gebruik: metronidazol
- in gebruik: VKA



Instrueer de patiënt bij staken van metronidazol contact op te nemen met de trombosedienst.

4.

- staken: metronidazol
- in gebruik: VKA



5. **Actie wanneer de trombosedienst niet bereikbaar is**

Metronidazol mag worden afgeleverd.

Zo snel mogelijk of uiterlijk op de eerstvolgende werkdag contact opnemen met de voorschrijver van metronidazol over vervanging van metronidazol. Als vervanging niet mogelijk is, melden aan de trombosedienst.

6. **Overige opmerkingen en aandachtspunten.**

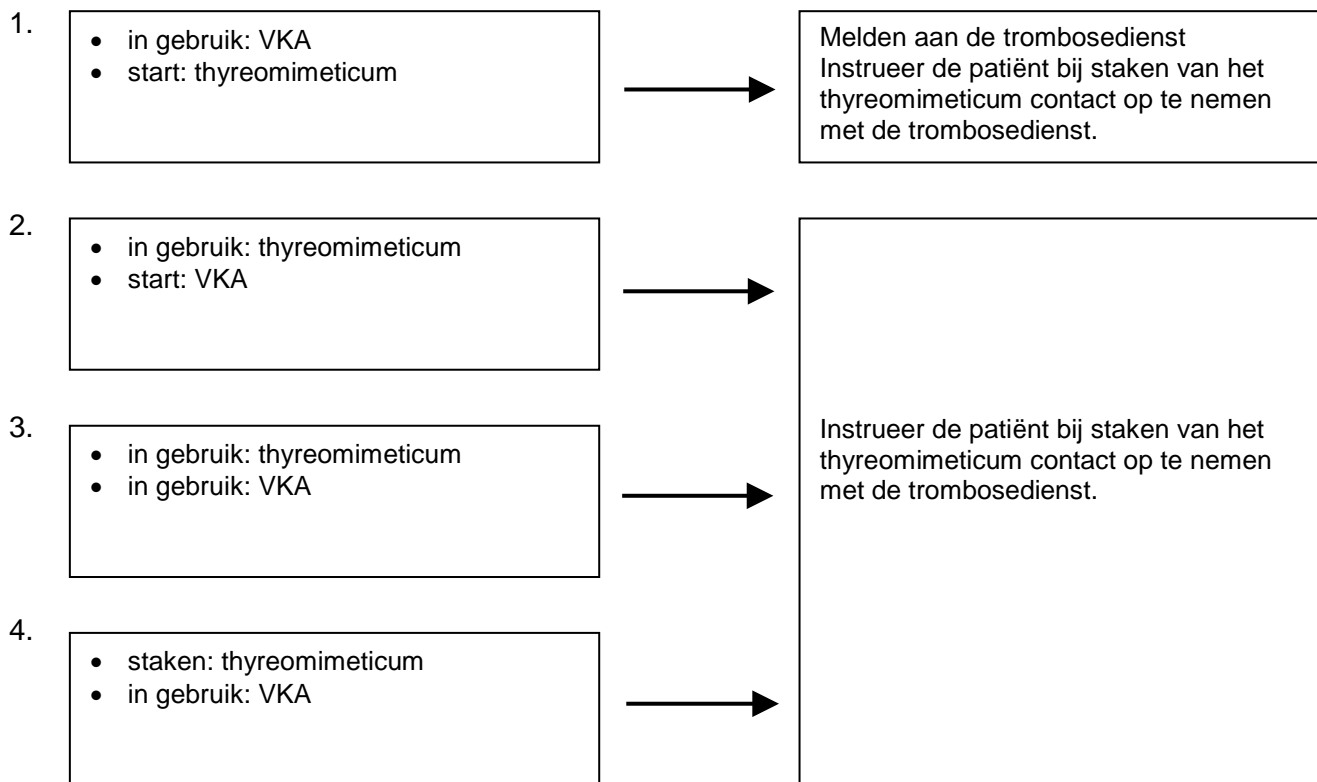
Bij een aantal indicaties kan metronidazol worden vervangen door een ander antibioticum.



Bij het instellen op een thyreomimeticum wordt de afbraak van vitamine K-afhankelijke stollingsfactoren verhoogd waardoor het effect van VKA's wordt versterkt.

Situatie

Actie



5. Actie wanneer de trombosedienst niet bereikbaar is

Het thyreomimeticum mag worden afgeleverd.

Zo snel mogelijk of uiterlijk op de eerstvolgende werkdag melden aan trombosedienst.

6. Overige opmerkingen en aandachtspunten

De verhoging in het schildklierhormoongehalte is de oorzaak van een versterkt effect van het VKA.

De stabiliteit van de VKA-behandeling bij schildklierdisfunctie is gerelateerd aan de schildklierhormoonspiegel. In de instelfase van de behandeling van hypothyreoïdie is nauwgezette INR controle daarom aangewezen.

Zolang het schildklierhormoongehalte niet verandert, blijft het effect van VKA gelijk.

In Nederland in de handel zijnde thyreomimetica zijn levothyroxine en liothyronine.

Miconazol, oraal (inclusief orale gel), cutaan en vaginaal **CONTRA-INDICATIE**



Miconazol versterkt het effect van VKA's, waarschijnlijk door remming van het hepatische metabolisme van VKA's.

Situatie

Actie

1.	<ul style="list-style-type: none">• in gebruik: VKA• start: miconazol	→	<p>Niet voorschrijven of afleveren.</p> <p>Miconazolgel: vervang door nystatine of amfotericine B-suspensie.</p> <p>Miconazoltablet: vervang door amfotericine B-tabletten.</p> <p>Miconazol vaginaal (crème en capsules): vervang door clotrimazol (vaginaalcrème of -tabletten) of butoconazol (vaginaalcrème of ovules).</p> <p>Miconazol cutaan: vervang, afhankelijk van de indicatie, door clotrimazol of ciclopirox cutaan.</p>
2.	<ul style="list-style-type: none">• in gebruik: miconazol• start: VKA	→	
3.	<ul style="list-style-type: none">• in gebruik: miconazol• in gebruik: VKA	→	
4.	<ul style="list-style-type: none">• staken: miconazol• in gebruik: VKA	→	

5. **Actie wanneer de voorschrijver van miconazol niet bereikbaar is**

Orale, vaginale en cutane miconazolpreparaten (crème, zalf, strooipoeder) mogen niet worden afgeleverd.

Orale miconazogel moet worden vervangen door nystatinesuspensie of amfotericine-B suspensie (=Fungizone® suspensie).

Miconazoltabletten kunnen worden vervangen door amfotericine B-tabletten (=Fungizone® tabletten).

Miconazol vaginaalcrème en vaginaal capsule kunnen worden vervangen door clotrimazol vaginaalcrème en tabletten of butoconazol vaginaalcrème.

Miconazolcrème, zalf of poeder kan, afhankelijk van de indicatie, worden vervangen door clotrimazolcrème, clotrimazolpoeder of ciclopirox crème.

6. **Overige opmerkingen en aandachtspunten**

De interactie is relevant voor de orale, cutane en vaginale toedieningsvorm van miconazol.

Ook bij vaginaal en cutaan toegediend miconazol zijn ernstiger INR stijgingen gemeld.

Mede ook omdat voor miconazol oraal, vaginaal en cutaan vele alternatieven zijn, is in de Standaard gekozen voor vervanging van miconazol.



Piroxicam versterkt het effect van VKA's. Het mechanisme is nog niet geheel opgehelderd. Daarnaast heeft piroxicam een ulcerogeen effect.

Situatie

Actie

1.	<ul style="list-style-type: none"> • in gebruik: VKA • start: piroxicam 	→	Niet voorschrijven of afleveren.
2.	<ul style="list-style-type: none"> • in gebruik: piroxicam • start: VKA 	→	Uitzondering: bij spondylitis ankylopoetica (ziekte van Bechterew) of reumatoïde artritis die niet of onvoldoende reageert op andere NSAID's. Neem contact op met de trombosedienst, na contact te hebben gehad met de voorschrijver over het starten van piroxicam.
3.	<ul style="list-style-type: none"> • in gebruik: piroxicam • in gebruik: VKA 	→	Instrueer de patiënt bij staken van piroxicam contact op te nemen met de trombosedienst.
4.	<ul style="list-style-type: none"> • staken: piroxicam • in gebruik: VKA 	→	

5. Actie wanneer de voorschrijver van het piroxicam niet bereikbaar is

Piroxicam mag niet worden afgeleverd tenzij de indicatie spondylitis ankylopoetica (ziekte van Bechterew) of reumatoïde artritis is die niet of onvoldoende reageert op andere NSAID's.

Afhankelijk van de indicatie, vervang piroxicam eventueel door een ander NSAID. Zie hiervoor **NSAID's overige** op pagina 46.

Zo snel mogelijk of uiterlijk op de eerstvolgende werkdag melden aan de voorschrijver van het piroxicam over vervanging.

Indien piroxicam niet kan worden vervangen, contact opnemen met de trombosedienst met vermelding van de reden van het voorschrijven van piroxicam door de voorschrijver.

6. Overige opmerkingen en aandachtspunten

Analgetische salicylaten en fenybutazon zijn niet geschikt als alternatief voor een piroxicam.

Deze stoffen zijn gecontraïndiceerd.

Piroxicam moet zo min mogelijk worden voorgeschreven aan patiënten die VKA's gebruiken omdat het bloedingsrisico door deze combinatie extrawordt verhoogd.

Als naast een VKA piroxicam wordt gebruikt, wordt maagprotectie geadviseerd. Op grond van de beschikbare literatuur gaat de voorkeur uit naar een maagprotectief middel zoals een protonpompremmer of misoprostol (800 mcg per dag).

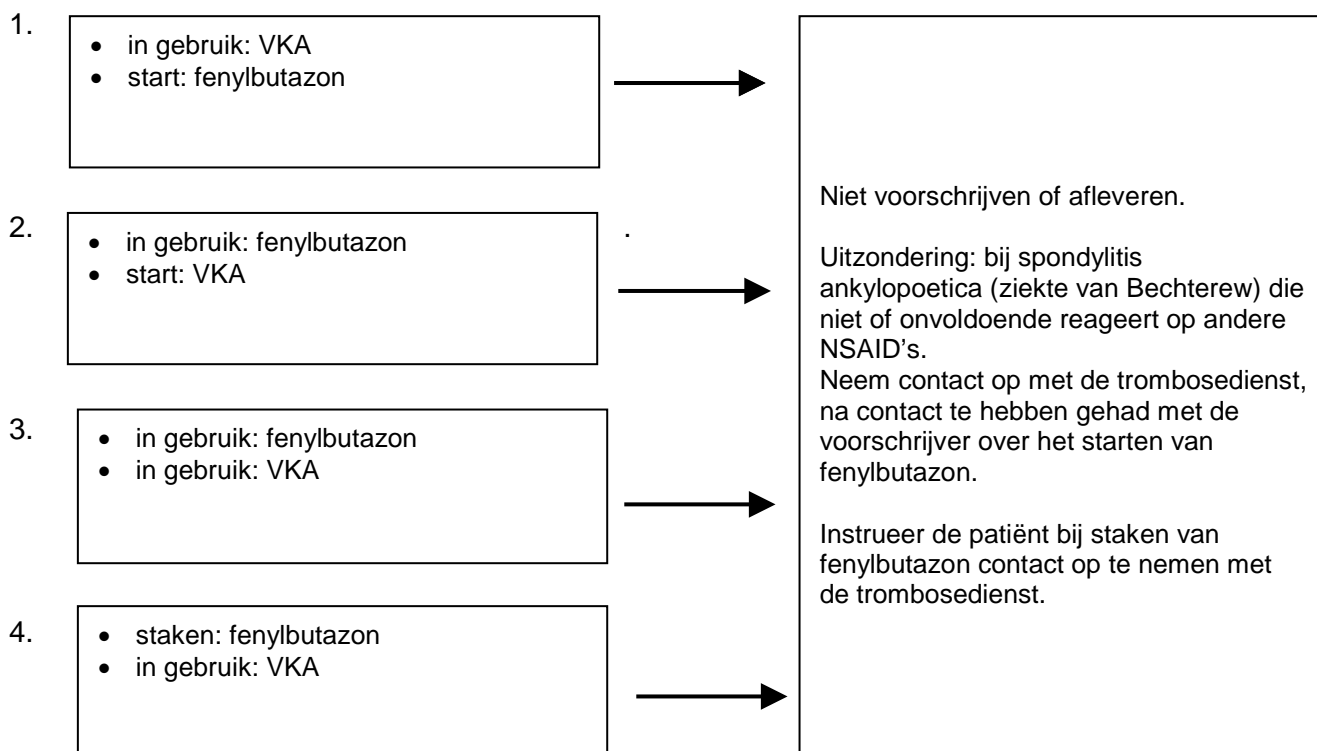
Op www.fnt.nl is meer informatie over de interactie tussen NSAID's, zoals piroxicam, en VKA terug te vinden.



Fenylbutazon versterkt het effect van VKA's. Het mechanisme is nog niet geheel opgehelderd. Waarschijnlijk is er sprake van een combinatie van remming van het VKA-metabolisme en van verdringing van het VKA van plasma-eiwitten. Daarnaast heeft fenylbutazon een ulcerogeen effect.

Situatie

Actie



5. Actie wanneer de voorschrijver van fenylbutazon niet bereikbaar is

Fenylbutazon mag niet worden afgeleverd tenzij de indicatie spondylitis ankylopoetica (ziekte van Bechterew) is die niet of onvoldoende reageert op andere NSAID's. Afhankelijk van de indicatie, vervang fenylbutazon eventueel door een ander NSAID. Zie hiervoor **NSAID's overige** op pagina 46. Zo snel mogelijk of uiterlijk op de eerstvolgende werkdag melden aan de voorschrijver van het fenylbutazon over vervanging.

Indien fenylbutazon niet kan worden vervangen, contact opnemen met de trombosedienst met vermelding van de reden van het voorschrijven van fenylbutazon door de voorschrijver.

6. Overige opmerkingen en aandachtspunten

Analgetische salicylaten zijn niet geschikt als alternatief voor fenylbutazon. Deze stoffen zijn gecontraïndiceerd.

Fenylbutazon moet zo min mogelijk worden voorgeschreven aan patiënten die VKA's gebruiken omdat het bloedingsrisico door deze combinatie extra wordt verhoogd.

Als naast een VKA, fenylbutazon wordt gebruikt, wordt maagprotectie geadviseerd. Op grond van de beschikbare literatuur gaat de voorkeur uit naar een maagprotectief middel zoals een protonpompremmer of misoprostol (800 mcg per dag).

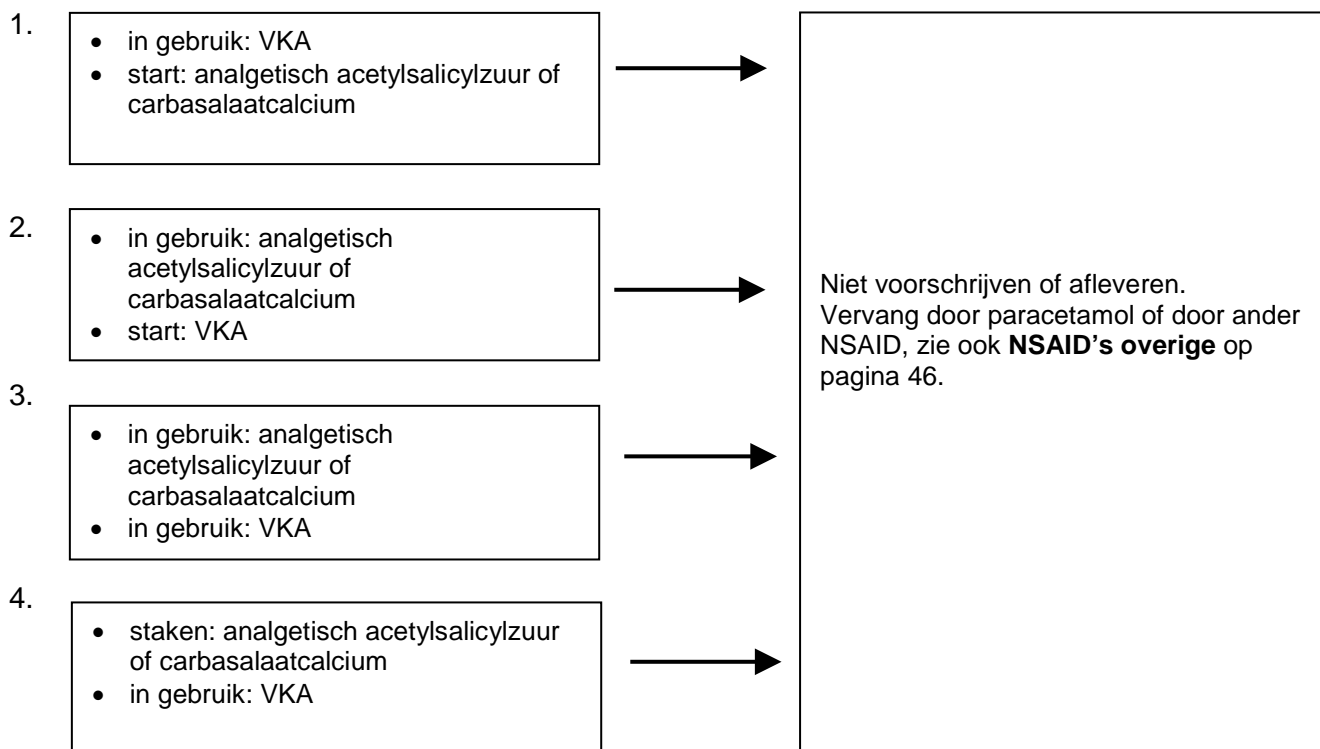
Op www.fnt.nl is meer informatie over de interactie tussen NSAID's, zoals fenylbutazon, en VKA terug te vinden.



Acetylsalicylzuur en carbasalaatcalcium verhogen het bloedingsrisico. Naast een irreversibel remmend effect op de trombocytenuitstroom hebben acetylsalicylzuur en carbasalaatcalcium ook een ulcerogeen effect. Bovendien kan gebruik van meer dan 3 gram acetylsalicylzuur of carbasalaatcalcium per dag een verhoging van de INR geven.

Situatie

Actie



5. Actie wanneer de voorschrijver van acetylsalicylzuur of carbasalaatcalcium niet bereikbaar is

Het analgetisch acetylsalicylzuur of carbasalaatcalcium mag niet worden afgeleverd. Het acetylsalicylzuur of carbasalaatcalcium kan worden vervangen door paracetamol of door een ander NSAID. Wanneer de voorkeur uitgaat naar een ander NSAID, zie **NSAID's overige** op pagina 46. Zo snel mogelijk of uiterlijk op de eerstvolgende werkdag melden aan de voorschrijver van het analgetisch acetylsalicylzuur of carbasalaatcalcium over de vervanging door een ander NSAID of paracetamol.

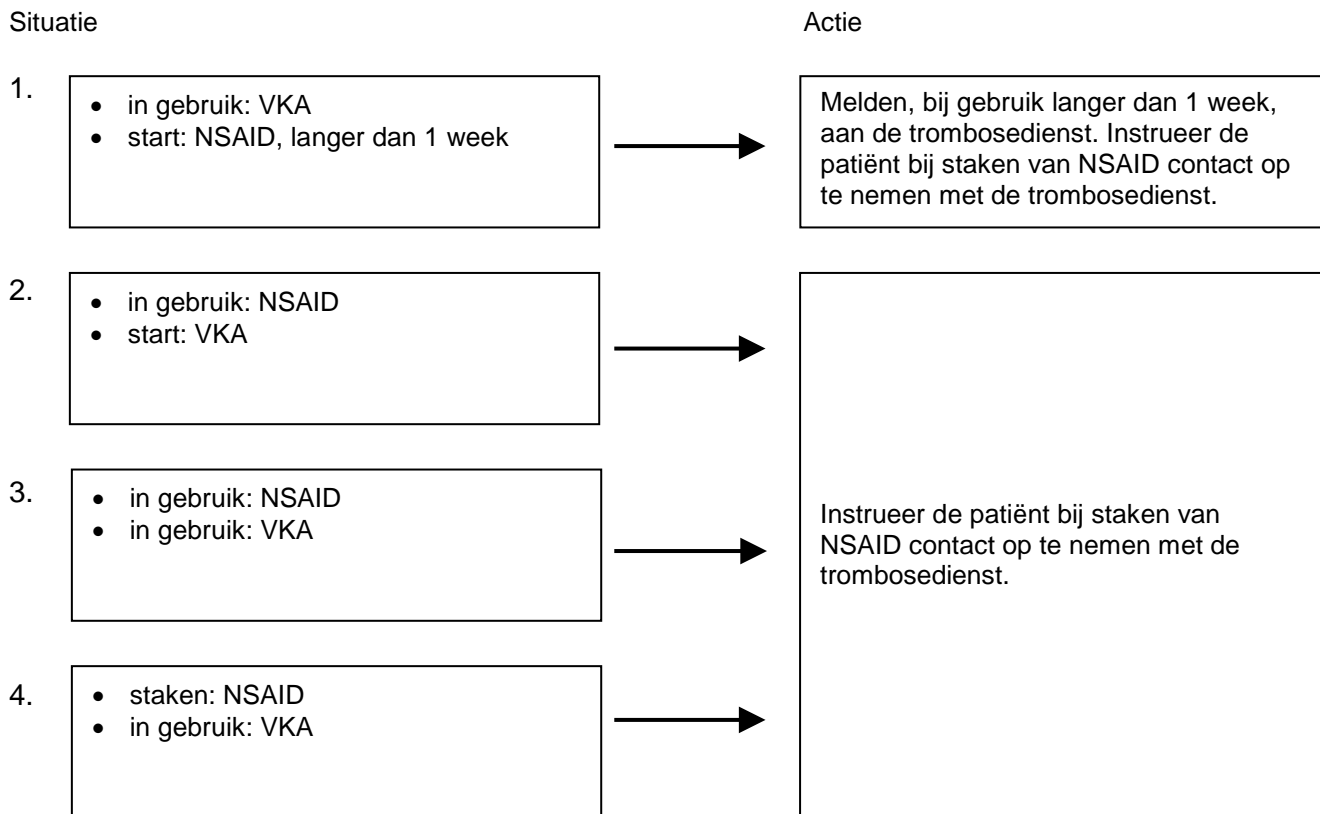
6. Overige opmerkingen en aandachtspunten

Fenylbutazon en piroxicam zijn niet geschikt als alternatief voor een analgetisch acetylsalicylzuur of carbasalaatcalcium. Deze stoffen zijn gecontraïndiceerd.

Bij normaal gebruik van methylsalicylaat cutaan treden, voor zover bekend, geen problemen op. Bij gebruik van grote hoeveelheden methylsalicylaat cutaan gedurende langere perioden zijn stollingsproblemen niet uitgesloten.

NSAID's, overige

NSAID's beïnvloeden de trombocytenuitstrooming en hebben daarnaast een ulcerogeen effect. Hierdoor verhogen NSAID's het bloedingsrisico. Bij sommige mensen wordt ook de INR beïnvloed. Alleen melden bij gebruik van NSAID langer dan 1 week.



5. Actie wanneer de trombosediens niet bereikbaar is

Het NSAID mag worden afgeleverd.

Zo snel mogelijk of uiterlijk op de eerstvolgende werkdag melden aan de trombosediens.

6. Overige opmerkingen en aandachtspunten

Bij patiënten met een CYP2C9 polymorfisme kan de INR bij gelijktijdig gebruik van een NSAID en een VKA worden verhoogd.

NSAID's moeten zo min mogelijk worden voorgeschreven aan patiënten die VKA's gebruiken.

NSAID gerelateerde bloedingsrisico is bij deze patiënten extra verhoogd; bovendien kunnen eventueel door het NSAID optredende bloedingen ernstiger verlopen bij gelijktijdig gebruik van VKA's.

Als naast een VKA een NSAID wordt gebruikt, wordt maagprotectie geadviseerd. Op grond van de beschikbare literatuur gaat de voorkeur uit naar een maagprotectief middel zoals een protonpompremmer of misoprostol (800 mcg per dag).

Fenylbutazon, piroxicam, acetylsalicylzuur en carbasalaatcalcium in analgetische dosering zijn niet geschikt als alternatief. Deze stoffen zijn gecontraïndiceerd.

NSAID's die langer dan 1 week zijn voorgeschreven, moeten worden gemeld aan de trombosediens.

Voor meer informatie over interactie NSAID – VKA zie het document 'De Interactie tussen VKA's en NSAID's' op www.fnt.nl.

Acetylsalicylzuur en carbasalaatcalcium (100 mg of minder per dag)

Acetylsalicylzuur en carbasalaatcalcium, minder dan 100 mg per dag, verhogen het bloedingsrisico maar beïnvloeden de INR niet. Acetylsalicylzuur en carbasalaatcalcium hebben naast een irreversibel remmend effect op de trombocytenuitstroom ook een ulcerogeen effect.

Situatie	Actie
1. <ul style="list-style-type: none">in gebruik: VKAstart: acetylsalicylzuur of carbasalaatcalcium	VKA en acetylsalicylzuur of carbasalaatcalcium van dezelfde cardioloog: afleveren VKA of acetylsalicylzuur of carbasalaatcalcium van verschillende voorschrijvers, of zelfde voorschrijver niet zijnde cardioloog: attenderen op verhoogd bloedingsrisico: afleveren en overleggen met de laatste voorschrijver over de wenselijkheid van gecombineerd gebruik van antitrombotica. Melden aan de trombosediensdienst. Instrueer de patiënt staken van het salicylaat contact op te nemen met de trombosediensdienst.
2. <ul style="list-style-type: none">in gebruik: acetylsalicylzuur of carbasalaatcalciumstart: VKA	VKA en acetylsalicylzuur of carbasalaatcalcium van dezelfde cardioloog: afleveren VKA of acetylsalicylzuur of carbasalaatcalcium van verschillende voorschrijvers, of zelfde voorschrijver niet zijnde cardioloog: attenderen op verhoogd bloedingsrisico: afleveren en overleggen met de laatste voorschrijver over de wenselijkheid van gecombineerd gebruik van antitrombotica. Melden aan de trombosediensdienst. Instrueer de patiënt staken van het salicylaat contact op te nemen met de trombosediensdienst.
3. <ul style="list-style-type: none">in gebruik: acetylsalicylzuur of carbasalaatcalciumin gebruik: VKA	Geen actie.
4. <ul style="list-style-type: none">starten: acetylsalicylzuur of carbasalaatcalciumin gebruik: VKA	Geen actie.

5. Actie wanneer de voorschrijver van het acetylsalicylzuur of carbasalaatcalcium niet bereikbaar is

Acetylsalicylzuur of carbasalaatcalcium in een dosis lager dan 100 mg mag worden afgeleverd. Zo snel mogelijk of uiterlijk op de eerstvolgende werkdag melden aan de trombosediensdienst.

6. Overige opmerkingen en aandachtspunten

Het verhoogde bloedingsrisico komt niet tot uiting in de INR, deze wijzigt niet. De trombosediensdienst kan niet 'bijsturen' door bijvoorbeeld de VKA dosering aan te passen.

Voor enkele indicaties is het gebruik van de combinatie van laaggedoseerde acetylsalicylzuur of carbasalaatcalcium en VKA rationeel. Dit geldt bijvoorbeeld voor patiënten met mechanische hartprothesen in combinatie met andere risicofactoren, patiënten met een indicatie voor een VKA zoals boezemfibrilleren die een percutane transluminale angioplastiek (PTCA, dotteren) of percutane coronaire interventie (PCI) met stentplaatsing hebben ondergaan. De winst van een gecombineerde therapie is vooral bij hartkleprothesen met aanvullende risicofactoren vastgesteld.

Als naast een VKA, acetylsalicylzuur of carbasalaatcalcium wordt gebruikt, wordt maagprotectie geadviseerd. Op grond van de beschikbare literatuur gaat de voorkeur uit naar een maagprotectief middel zoals een protonpompremmer of misoprostol (800 mcg per dag).

In de NHG-Standaard *Acuut coronair syndroom* wordt acetylsalicylzuur geadviseerd, ook aan patiënten die al VKA's gebruiken.

Nieuw opgenomen geneesmiddelen

vanaf 2004

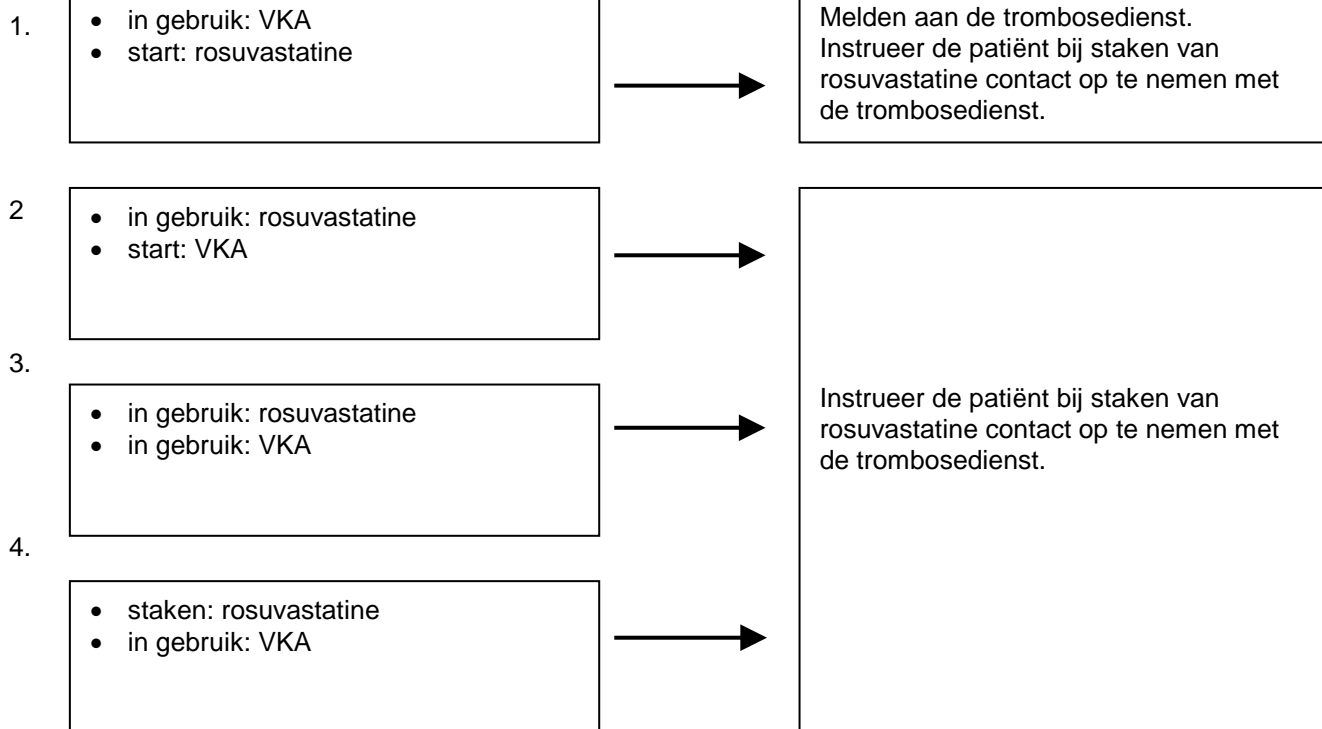
Rosuvastatine



Rosuvastatine kan het effect van VKA's versterken. Rosuvastatine is noch een remmer nog een inductor van CYP-enzymen. Het mechanisme is vooralsnog onbekend.

Situatie

Actie



5. Actie wanneer de trombosedienst niet bereikbaar is

Rosuvastatine mag worden afgeleverd.

Zo snel mogelijk of uiterlijk op de eerstvolgende werkdag melden aan trombosedienst.

6. Overige opmerkingen en aandachtspunten

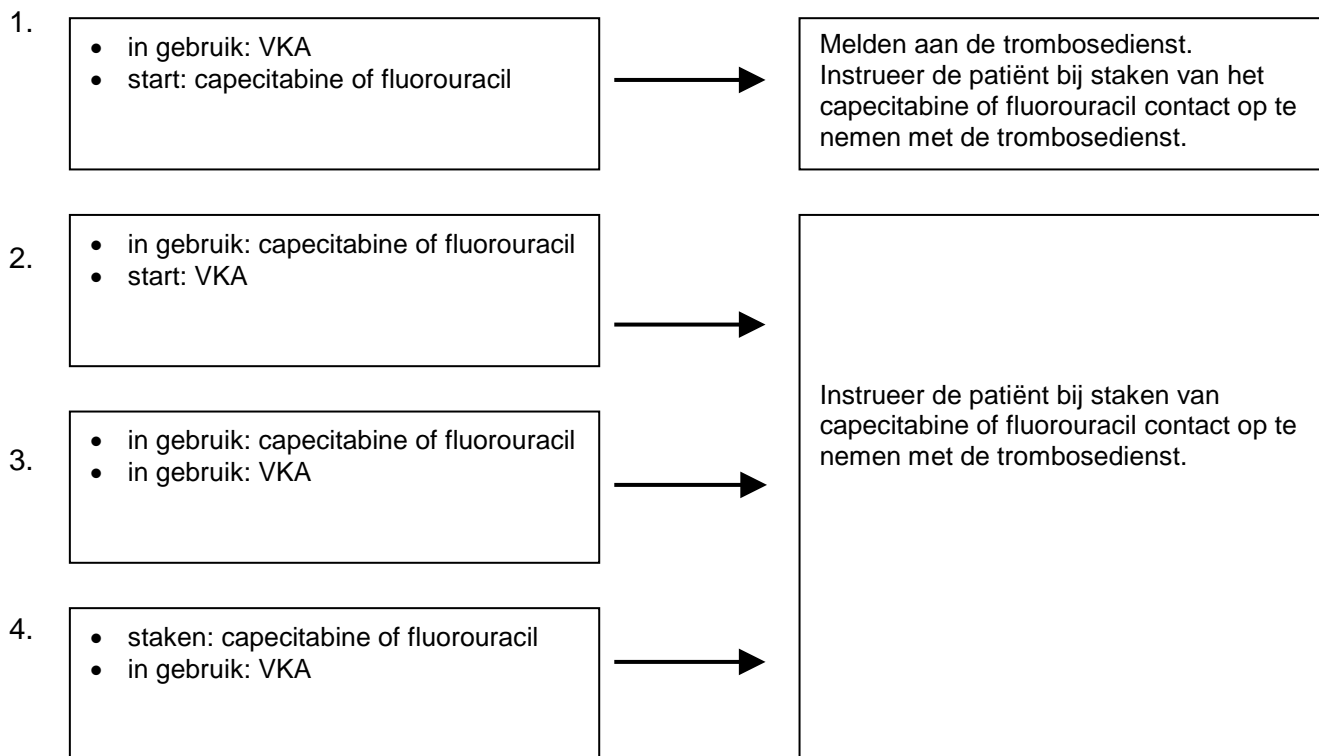
Capecitabine en fluorouracil



Capecitabine en fluorouracil versterken het effect van VKA's, waarschijnlijk door remming van het hepatisch metabolisme van VKA's.

Situatie

Actie



5. Actie wanneer de trombosedienst niet bereikbaar is

Capecitabine of fluorouracil mag worden afgeleverd.

Zo snel mogelijk of uiterlijk op de eerstvolgende werkdag melden aan trombosedienst.

6. Overige opmerkingen en aandachtspunten

Fluorouracilcrème kan ook een relevant effect op VKA's geven.

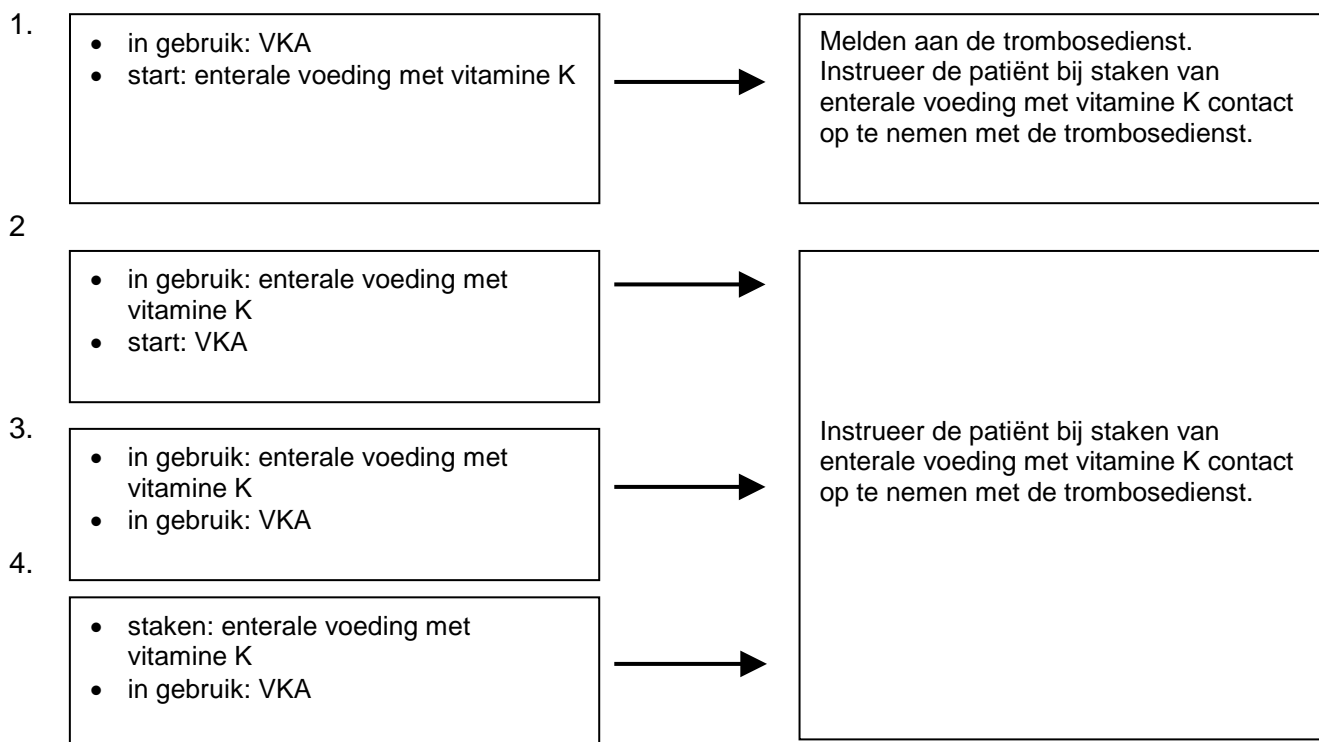
Enterale voeding met vitamine K



Vitamine K (K1 en K2) antagoneert de werking van VKA's. Vitamine K is betrokken bij de synthese van de stollingsfactoren II, VII, IX, X. VKA's blokkeren de synthese van deze stollingsfactoren.

Situatie

Actie



5. Actie wanneer de trombosedienst niet bereikbaar zijn

Enterale voeding met vitamine K mag worden afgeleverd.

Zo snel mogelijk of uiterlijk op de eerstevolgende werkdag melden aan de trombosedienst.

6. Overige opmerkingen en aandachtspunten

Enkele enterale voedingspreparaten bevatten tussen de 8,0 µg tot 13,0 µg vitamine K per 100 ml voeding. Ontregeling van de patiënt is niet uit te sluiten. Daarom moet bij starten en staken van een enteraal voedingspreparaat de trombosediensten worden geïnformeerd.

Voorbeelden van enterale voedingspreparaten zijn vitamine K zijn Ensini, Forticare, Fortimel en Nutridrink.

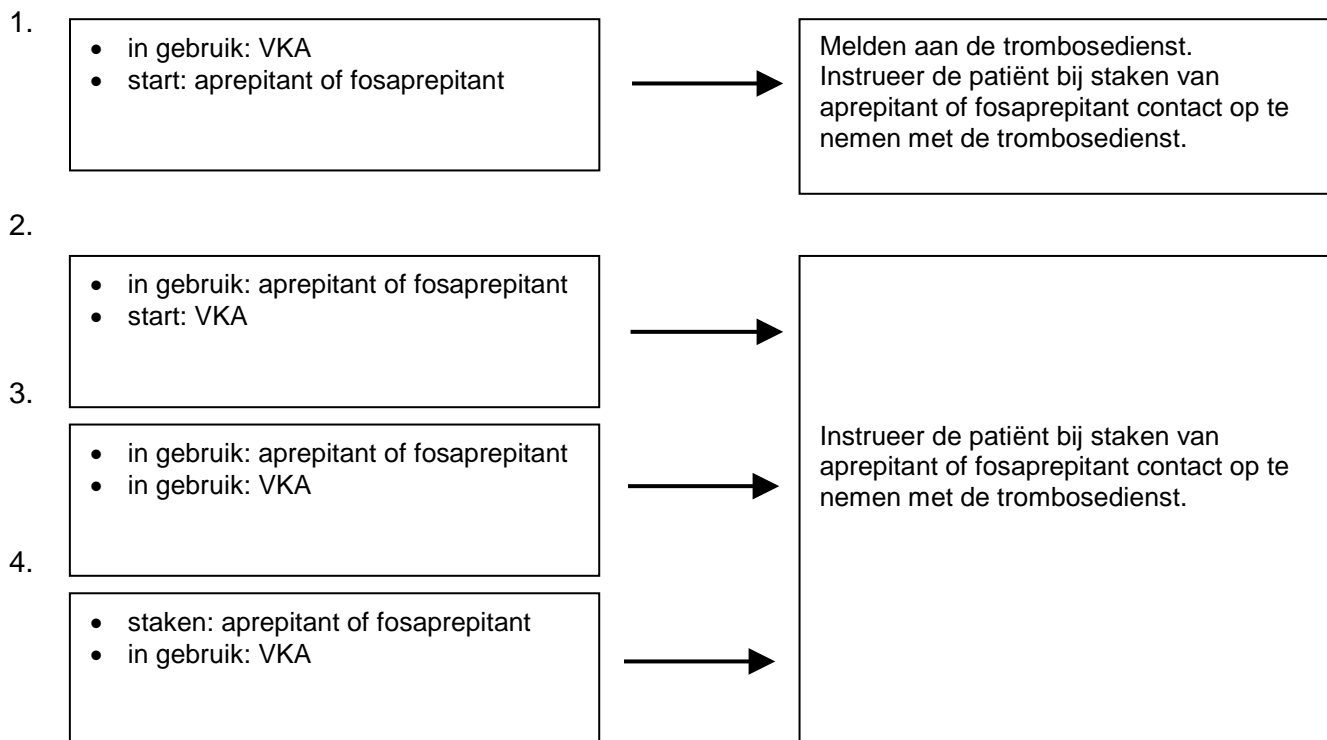
Aprepitant en fosaprepitant



Aprepitant en fosaprepitant verminderen het effect van VKA's door inductie van het hepatisch metabolisme van VKA's.

Situatie

Actie



5. **Actie wanneer de trombosedienst niet bereikbaar zijn**
Aprepitant of fosaprepitant mag worden afgeleverd.
Zo snel mogelijk of uiterlijk op de eerstevolgende werkdag melden aan de trombosedienst.

6. **Overige opmerkingen en aandachtspunten**

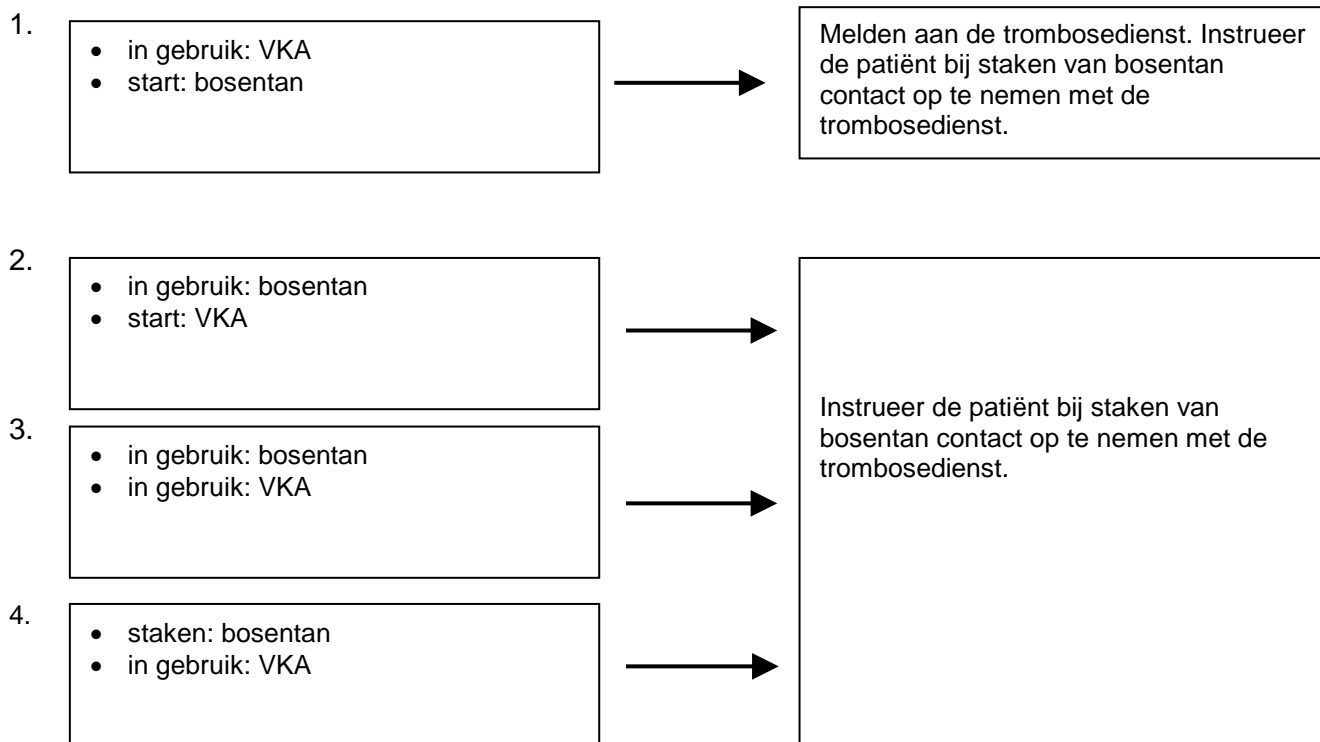
Bosentan



Bosentan vermindert het effect van VKA's, waarschijnlijk door inductie van het hepatisch metabolisme van VKA's.

Situatie

Actie



5. Actie wanneer de trombosedienst niet bereikbaar is

Bosentan mag worden afgeleverd.

Zo snel mogelijk of uiterlijk op de eerstvolgende werkdag melden aan de trombosedienst.

6. Overige opmerkingen en aandachtspunten

Het enzyminducerend effect verloopt geleidelijk en treedt na enkele dagen tot één week in. Het effect is na enkele weken maximaal en verdwijnt na staken pas na enkele weken.

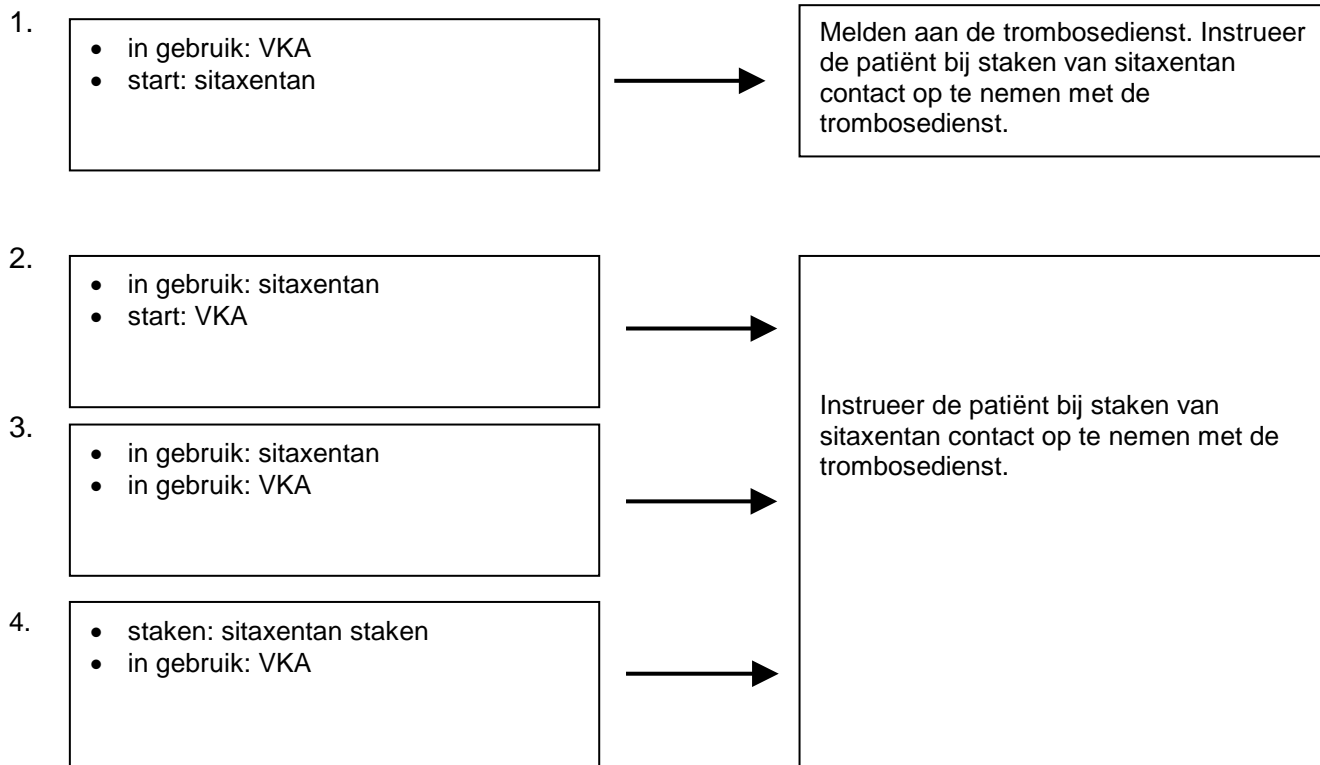
Het starten en staken van dit geneesmiddel gaat veelal gepaard met een periode van inadequate instelling. Zeer frequente controles en dosisaanpassingen door de trombosedienst zijn noodzakelijk.



Sitaxentan versterkt het effect van VKA's, waarschijnlijk door remming van het hepatisch metabolisme van VKA's.

Situatie

Actie



5. Actie wanneer de trombosedienst niet bereikbaar is

Sitaxentan mag worden afgeleverd.

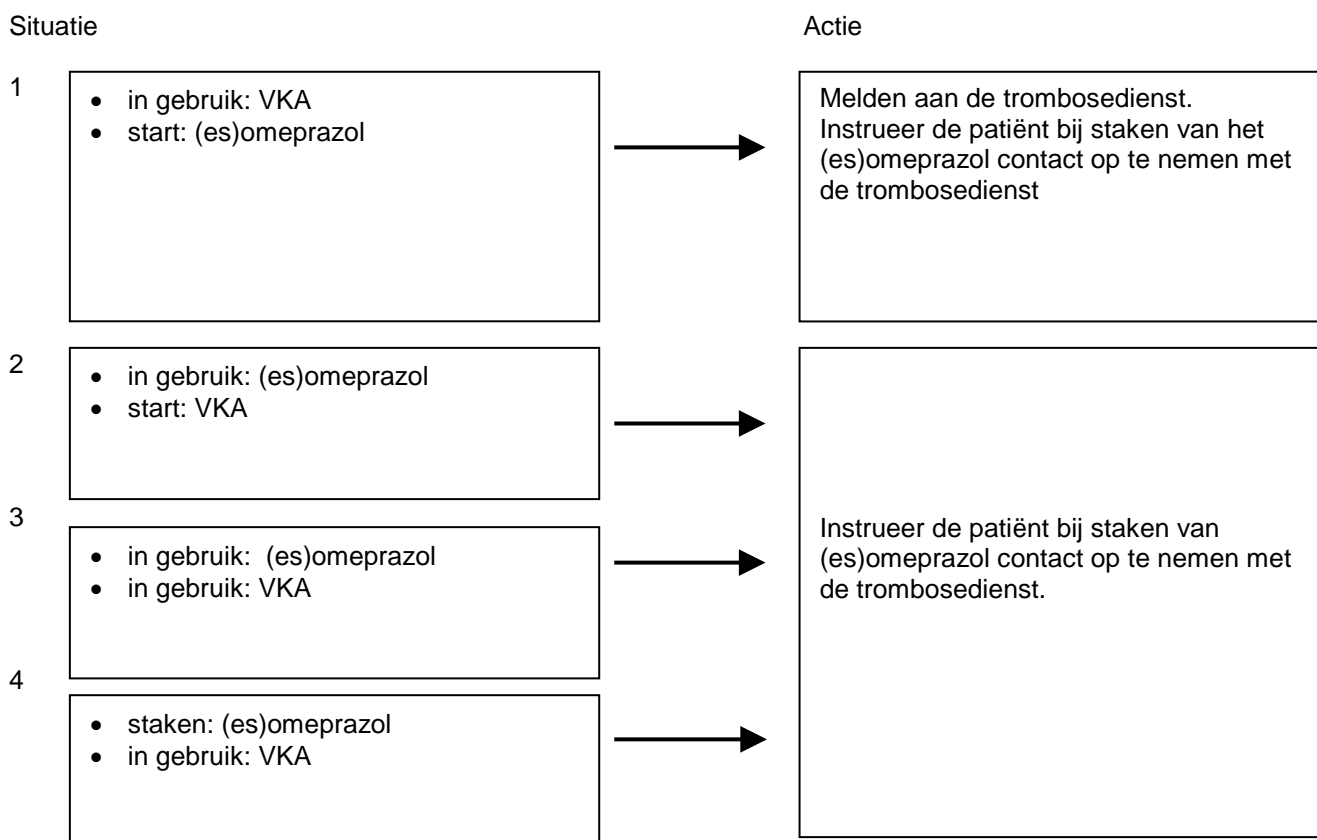
Zo snel mogelijk of uiterlijk op de eerstvolgende werkdag melden aan de trombosedienst.

6. Overige opmerkingen en aandachtspunten

(Es)omeprazol



(Es)omeprazol versterkt het effect van VKA's door remming van het hepatisch metabolisme van VKA's.



5. Actie wanneer de trombosedienst niet bereikbaar is

(Es)omeprazol mag worden afgeleverd.

Zo snel mogelijk of uiterlijk op de eerstvolgende werkdag melden aan trombosedienst.

6. Overige opmerkingen en aandachtspunten

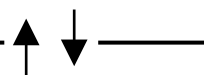
Volgens de fabrikant van omeprazol is in klinisch onderzoek gevonden dat bij gelijktijdig gebruik van warfarine en (es)omeprazol de INR binnen de streefwaarde bleef. Sinds esomeprazol op de markt is, zijn er enkele geïsoleerde gevallen van klinisch significante verhoogde INR gemeld. Daarom beveelt de fabrikant van esomeprazol aan om patiënten gedurende de behandeling met VKA nauwlettend te volgen.

Uit een retrospectieve analyse van een aantal op acenocoumarol of fenprocoumon ingestelde patiënten bij diverse Nederlandse trombosediensten bleek starten met (es)omeprazol *in de meeste gevallen* gepaard te gaan met de noodzaak tot dosisverlaging van het VKA en in sommige gevallen met te hoge INR-waarden. Op grond van deze praktijkervaring heeft de Commissie besloten om (es)omeprazol op te nemen in de Standaard.

Het is niet noodzakelijk een alternatief voor (es)omeprazol te geven. Indien de trombosedienst tijdig op de hoogte wordt gesteld, kan de VKA-dosis adequaat worden bijgesteld.

Ook van de andere protonpompremmers lansoprazol, pantoprazol en rabeprazol zijn in de praktijk wel enkele gevallen van te hoge INR en zelfs bloedingen gemeld.

Oncologische middelen (cytostatisch)



De meeste oncologische middelen (cytostatisch) beïnvloeden het effect van VKA's. Hierdoor neemt de stollingstijd toe of af. Bovendien kan chemotherapie trombocytopenie veroorzaken. De combinatie van trombocytopenie en antistolling geeft een verhoogde bloedingsneiging.

Situatie	Actie
1. <ul style="list-style-type: none">• in gebruik: VKA• start: oncologische middel	Het continueren van het VKA is een beslissing die door de oncoloog of ander behandelend arts in samenspraak met de trombosediensdienst wordt genomen.
2. <ul style="list-style-type: none">• in gebruik: oncologische middel• start: VKA	Als het een veneuze tromboembolie betreft t.g.v. een complicatie bij maligniteit, start met LMWH gedurende de 6 maanden. Als na 6 maanden nog steeds een antistollingsmiddel is geïndiceerd, kan het LMWH door een VKA worden vervangen.
3. <ul style="list-style-type: none">• in gebruik: oncologische middel• in gebruik: VKA	Bij staken van het oncologische middel dient dit door de oncoloog, de apotheek of eventueel door de patiënt te worden doorgegeven aan de trombosediensdienst.
4. <ul style="list-style-type: none">• staken: oncologische middel• in gebruik VKA	

5. Actie wanneer de voorschrijver van het interacterend geneesmiddel of de trombosediensdienst niet bereikbaar zijn

In principe overlegt de oncoloog met de behandelend arts (trombosediensstarts) of een VKA moet worden gecontinueerd of niet.

6. Overige opmerkingen en aandachtspunten

In de CBO richtlijn *Diagnostiek, preventie en behandeling van veneuze trombo-embolie en secundaire preventie arteriële trombose* worden patiënten met maligniteiten die een veneuze trombose krijgen behandeld met LMWH. Als na 6 maanden de behandeling nog noodzakelijk is, wordt veelal overgestapt op een VKA.

Bij patiënten die op een VKA staan en daarnaast behandeld worden met oncologische middelen zal de oncoloog overleg moeten plegen met de behandelend arts (trombosearts) of patiënt op VKA blijft of wordt overgezet op LMWH. Als wordt besloten met de behandeling met een VKA te continueren, zal de trombosediensdienst intensiever moeten controleren.

Niet alleen de oncologische middelen maar ook het onderliggend lijden geven kan de INR ontregelen.

Thiosix® is geregistreerd voor de onderhoudsbehandeling van inflammatoire darmziekten (ziekte van Crohn of ulceratieve colitis), Lanvis® is geregistreerd voor behandeling van bepaalde oncologische aandoeningen.

Leflunomide en teriflunomide



Leflunomide en teriflunomide wijzigen het effect van VKA's.

Situatie	Actie
1. <ul style="list-style-type: none">• in gebruik: VKA• start: leflunomide of teriflunomide	Melden aan de trombosedienst. Instrueer de patiënt bij staken van het leflunomide of teriflunomide contact op te nemen met de trombosedienst
2. <ul style="list-style-type: none">• in gebruik: leflunomide of teriflunomide• start: VKA	Instrueer de patiënt bij staken van leflunomide of teriflunomide contact op te nemen met de trombosedienst.
3. <ul style="list-style-type: none">• in gebruik: leflunomide of teriflunomide• in gebruik: VKA	
4. <ul style="list-style-type: none">• staken: leflunomide of teriflunomide• in gebruik: VKA	

5. Actie wanneer de trombosedienst niet bereikbaar is

Leflunomide of teriflunomide mag worden afgeleverd.

Zo snel mogelijk of uiterlijk op de eerstvolgende werkdag melden aan trombosedienst.

6. Overige opmerkingen en aandachtspunten

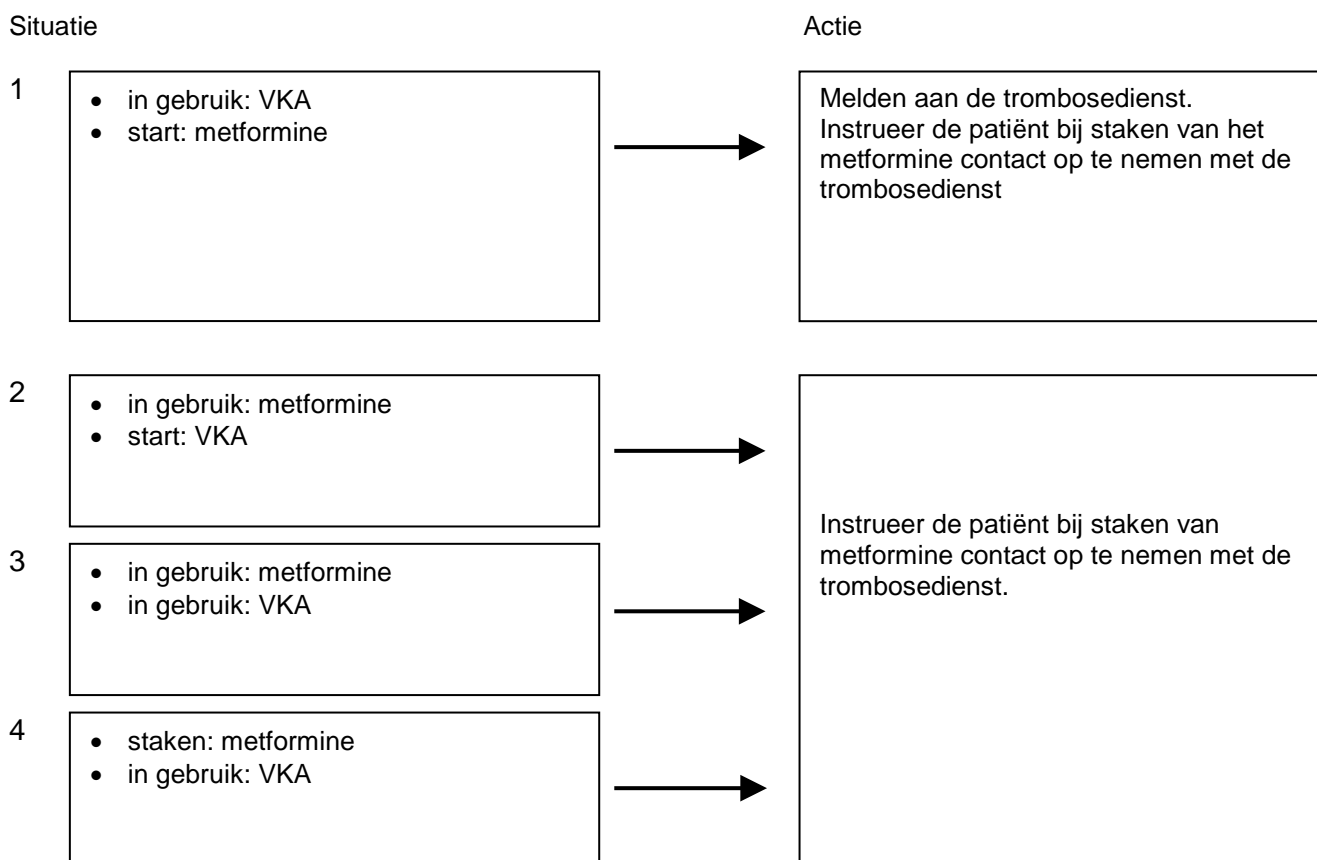
Na toevoegen van leflunomide aan warfarine is een toename van de INR gemeld. In 1 geval is hematurie gemeld.

Na toevoegen van teriflunomide aan warfarine is een afname van 25% in de peikwaarde van de INR waargenomen. Teriflunomide heeft geen effect op de farmacokinetiek van s-warfarine.

Metformine



Metformine vermindert het effect van VKA's. Het mechanisme is onbekend.



5 Actie wanneer de trombosedienst niet bereikbaar is

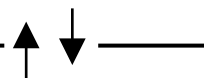
Metformine mag worden afgeleverd.

Zo snel mogelijk of uiterlijk op de eerstvolgende werkdag melden aan trombosedienst.

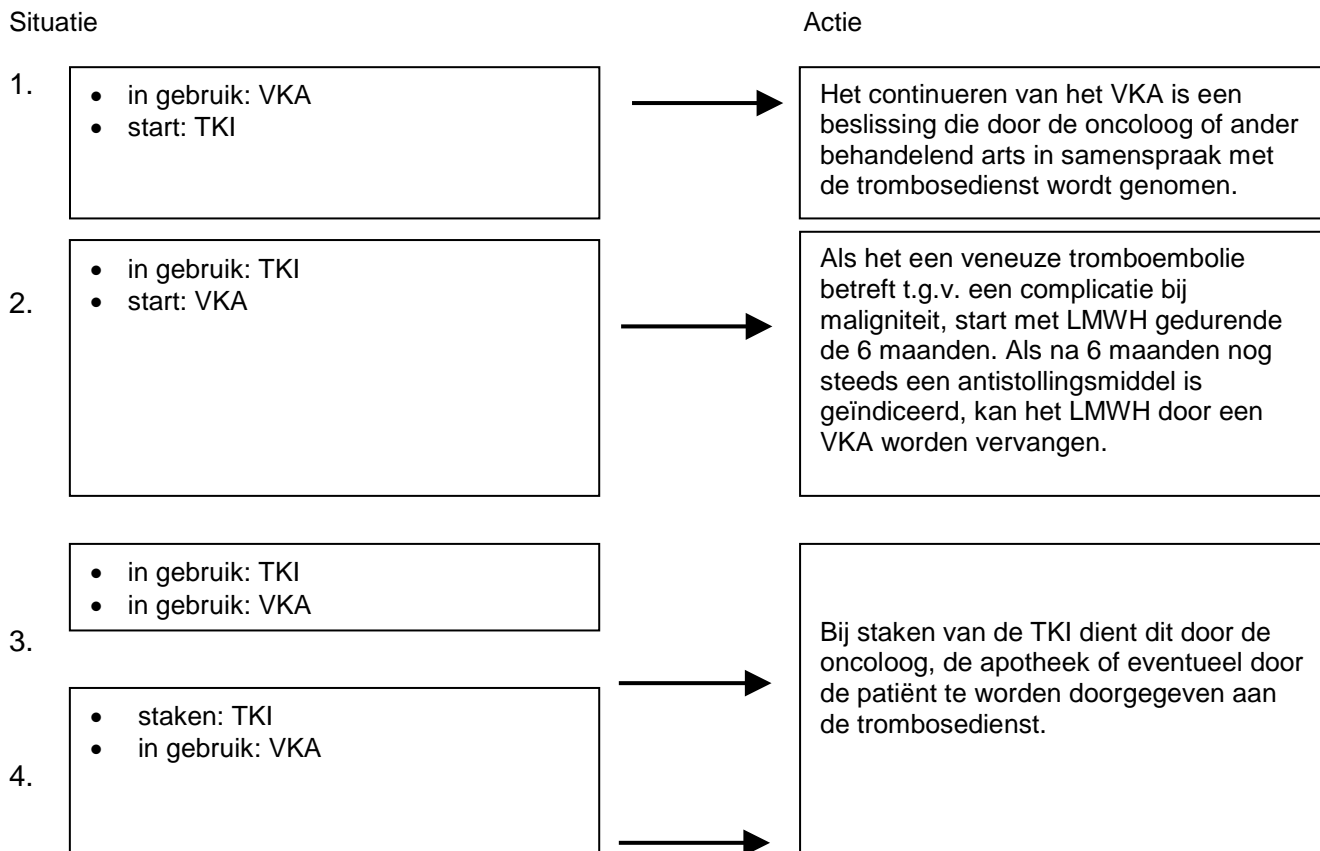
6 Overige opmerkingen en aandachtspunten

Bij de Commissie interacterende medicatie VKA's is een aantal keren een daling van de INR geconstateerd. In de literatuur zijn enkele meldingen gepubliceerd van verminderd effect van een VKA bij metforminegebruik.

TKI's (tyrosinekinaseremmers)



TKI's kunnen het effect van VKA's beïnvloeden. Hierdoor neemt de stollingstijd toe of juist af. Bovendien kunnen deze stoffen trombocytopenie veroorzaken. De combinatie van trombocytopenie en antistolling geeft een verhoogde bloedingsneiging.



5. Actie wanneer de voorschrijver van het interacterend geneesmiddel of de trombosedienst niet bereikbaar zijn

In principe overlegt de oncoloog met de behandelend arts (trombosedienststarts) of een VKA moet worden gecontinueerd of niet.

6. Overige opmerkingen en aandachtspunten

In de CBO richtlijn *Diagnostiek, preventie en behandeling van veneuze trombo-embolie en secundaire preventie arteriële trombose* worden patiënten met maligniteiten die een veneuze trombose krijgen behandeld met LMWH. Als na 6 maanden de behandeling nog noodzakelijk is, wordt veelal overgestapt op een VKA.

Bij patiënten die op een VKA staan en daarnaast behandeld worden met oncologische middelen zal de oncoloog overleg moeten plegen met de behandelend arts (trombosearts) of patiënt op VKA blijft of wordt overgezet op LMWH. Als wordt besloten met de behandeling met een VKA te continueren, zal de trombosedienst intensiever moeten controleren.

Niet alleen de oncologische middelen maar ook het onderliggend lijden geven kan de INR ontregelen.

TKI's zijn: afatinib, aflibercept, alectinib, axitinib, binimetinib, bosutinib, brigatinib, cabozantinib, ceritinib, cobimetinib, crizotinib, dabrafenib, dasatinib, encorafenib, erlotinib, gefitinib, imatinib, lapatinib, lenvatinib, lorlatinib, midostaurine, nilotinib, nintedanib, osimertinib, pazopanib, ponatinib, regorafeib, ruxolitinib, sorafenib, sunitinib, tivozanib, trametinib en vandetanib.

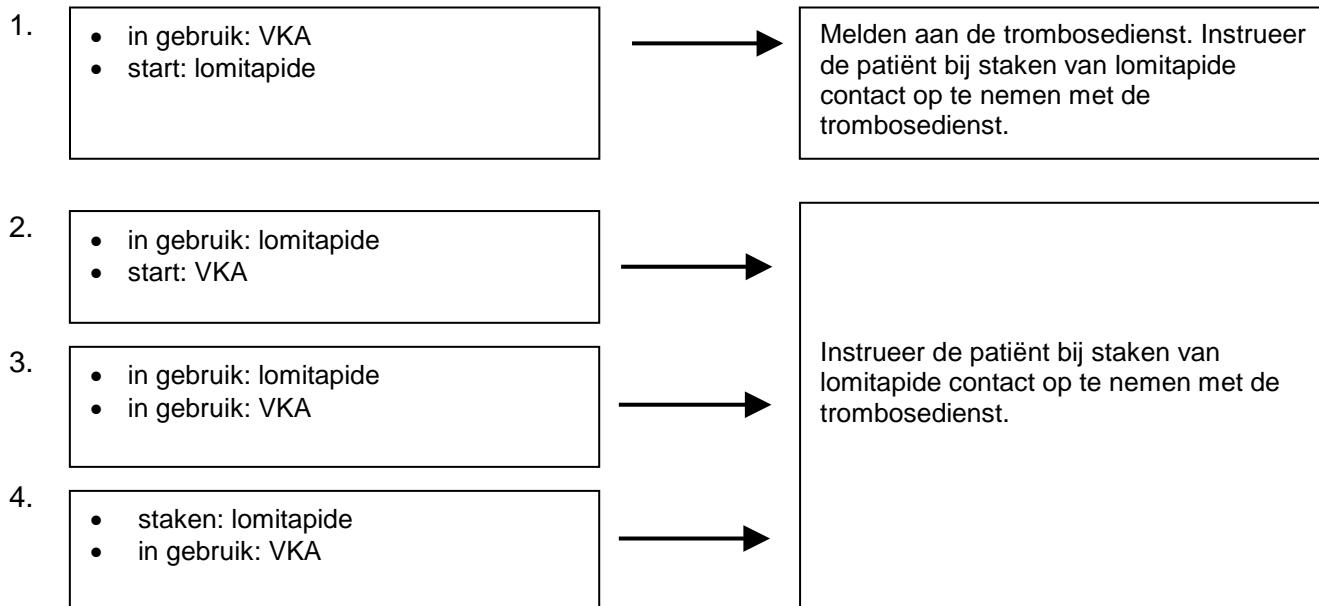
Lomitapide



Lomitapide versterkt het effect van VKA's, waarschijnlijk door remming van het hepatisch metabolisme van VKA's.

Situatie

Actie



5. Actie wanneer de trombosedienst niet bereikbaar zijn

Lomitapide mag worden afgeleverd.

Zo snel mogelijk of uiterlijk op de eerst volgende werkdag melden aan de trombosedienst.

6. Overige opmerkingen en aandachtspunten

Enzalutamide en apalutamide



Enzalutamide vermindert het effect van VKA's door inductie van het hepatisch metabolisme van VKA's.

Situatie

Actie

1.	<ul style="list-style-type: none">• in gebruik: VKA• start: enzalutamide of apalutamide	→	Melden aan de trombosedienst. Instrueer de patiënt bij staken van enzalutamide of apalutamide contact op te nemen met de trombosedienst.
2.	<ul style="list-style-type: none">• in gebruik: enzalutamide of apalutamide• start: VKA	→	Instrueer de patiënt bij staken van enzalutamide of apalutamide contact op te nemen met de trombosedienst.
3.	<ul style="list-style-type: none">• in gebruik: enzalutamide of apalutamide• in gebruik: VKA	→	
4.	<ul style="list-style-type: none">• staken: enzalutamide of apalutamide• in gebruik: VKA	→	

5. **Actie wanneer de trombosedienst niet bereikbaar zijn**

Enzalutamide of apalutamide mag worden afgeleverd.

Zo snel mogelijk of uiterlijk op de eerst volgende werkdag melden aan de trombosedienst.

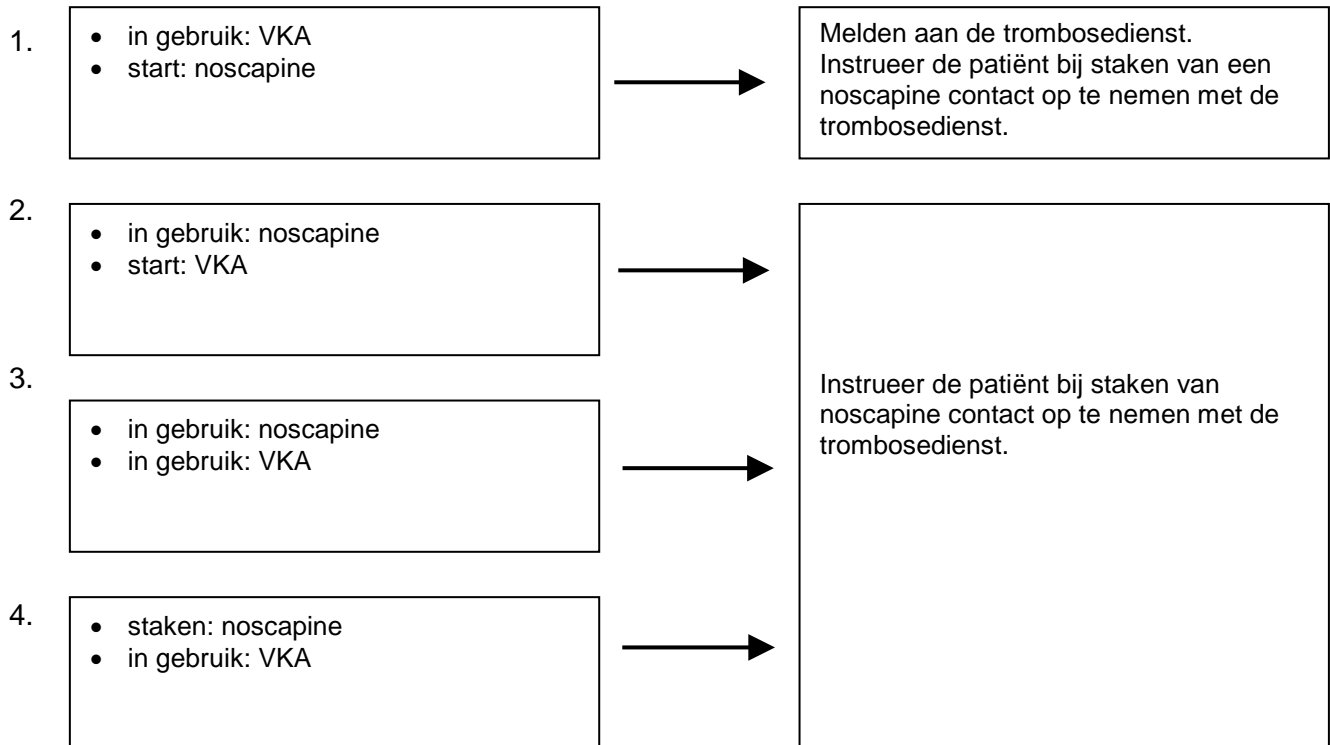
6. **Overige opmerkingen en aandachtspunten**

Noscapine

Noscapine kan het effect van VKA's versterken. Het mechanisme van deze interactie is niet bekend.

Situatie

Actie



5. Actie wanneer de trombosedienst niet bereikbaar is

Het noscapine mag worden afgeleverd.

Zo snel mogelijk of uiterlijk op de eerstvolgende werkdag melden aan de trombosedienst.

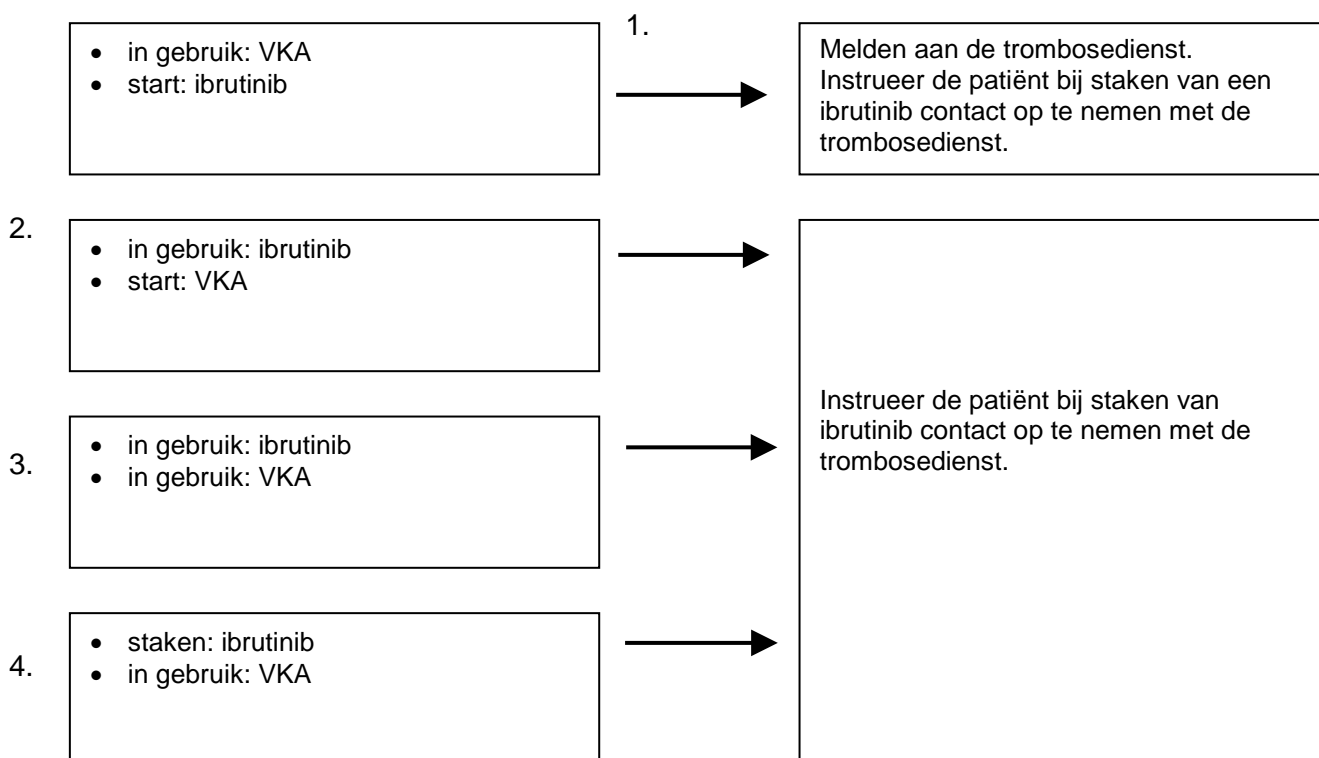
6. Overige opmerkingen en aandachtspunten

Ibrutinib

Ibrutinib verhoogt het bloedingsrisico door trombocytenuitremming maar de INR wordt niet beïnvloed. Bovendien kan ibrutinib trombocytopenie veroorzaken. De combinatie van trombocytopenie en antistolling geeft een verhoogde bloedingsneiging.

Situatie

Actie



5. Actie wanneer de trombosedienst niet bereikbaar is

Ibrutinib mag worden afgeleverd.

Zo snel mogelijk of uiterlijk op de eerstvolgende werkdag melden aan de trombosedienst.

6. Overige opmerkingen en aandachtspunten

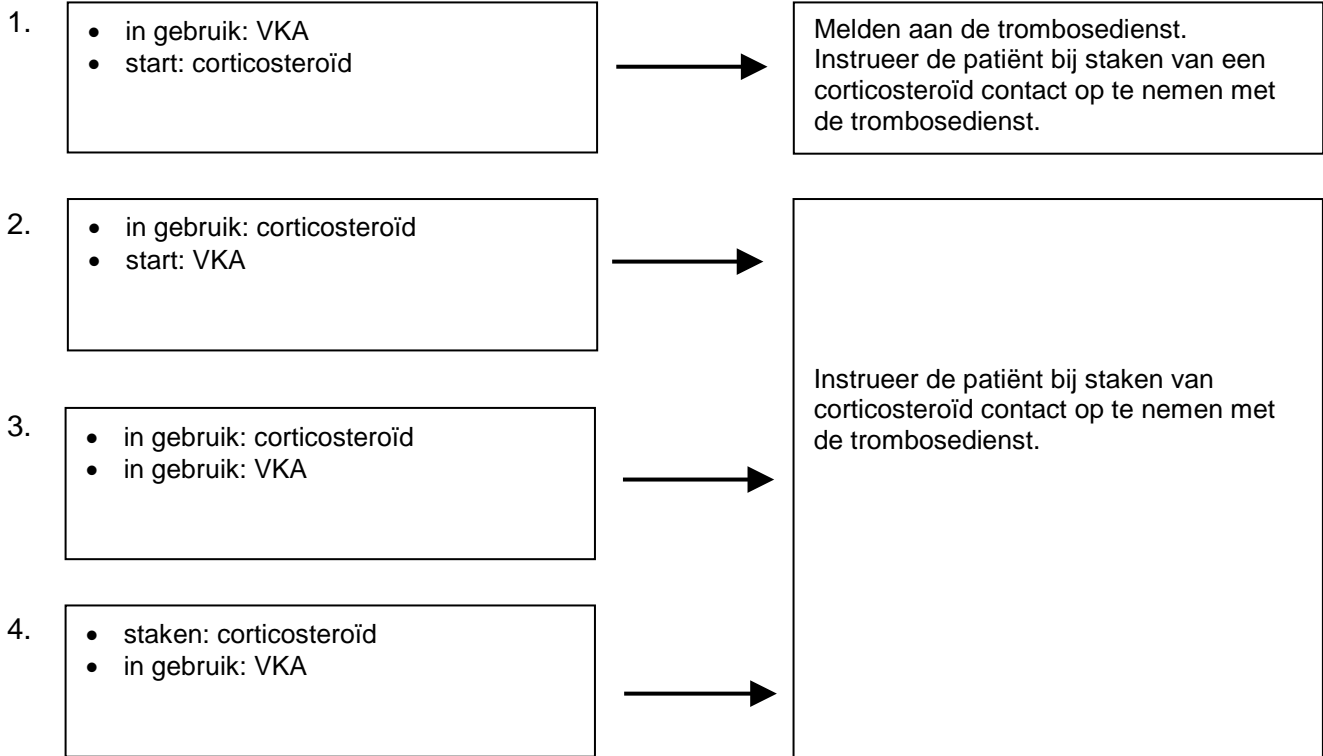
Bij patiënten die op een VKA staan en daarnaast behandeld worden met ibrutinib zal de oncoloog overleg moeten plegen met de behandelend arts (trombosearts) of de patiënt op een VKA blijft of wordt overgezet op LMWH. Als wordt besloten de behandeling met een VKA te continueren, zal de trombosedienst intensiever moeten controleren.

Corticosteroiden, systemisch

Hoog gedoseerde corticosteroiden kunnen het effect van VKA's versterken. Het mechanisme van deze interactie is niet bekend.

Situatie

Actie



5. Actie wanneer de trombosedienst niet bereikbaar is

Het corticosteroid mag worden afgeleverd.

Zo snel mogelijk of uiterlijk op de eerstvolgende werkdag melden aan de trombosedienst.

6. Overige opmerkingen en aandachtspunten

Met name systemisch werkende corticosteroiden in hoge dosis kunnen de INR verhogen.

Systemisch werkende corticosteroiden zijn corticosteroiden die oraal, IV, IM of SC worden gebruikt. Dit zijn betamethason, cortison, dexamethason, hydrocortison, predniso(lo)n, methylprednisolon en triamcinolon.

Ook sommige rectaal gebruikte corticosteroiden, zoals budesonide, worden tot de systemische corticosteroiden gerekend.

Intra-articulaire gezette injecties worden niet tot systemische corticosteroiden gerekend.

In de apotheek kan niet, op een geautomatiseerde wijze, onderscheid worden gemaakt tussen laag of hoog gedoseerde corticosteroiden. Daarom zal de apotheek alle systemische corticosteroiden melden aan de trombosedienst. Ook is bij de apotheek niet altijd de parenterale toedieningsplaats bekend.

Een dosering van 15 mg of hoger predniso(lo)n per dag of een equivalent hiervan, is in dit kader een hoge dosis corticosteroid.

Voor het maken van een vergelijking voor andere corticosteroiden, kan gebruik worden gemaakt van de onderstaande tabel. Die doseringen gelden alleen bij systemische toepassing.

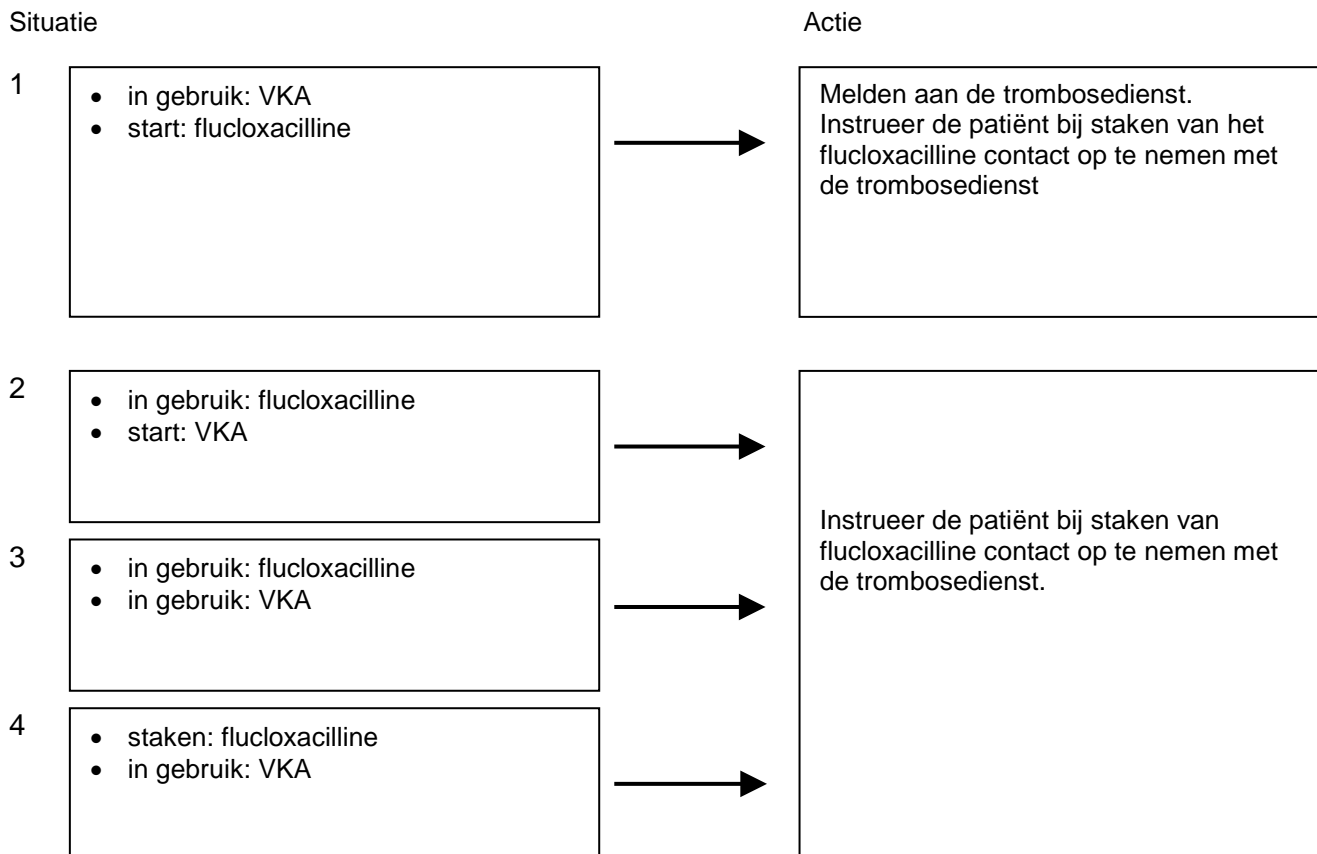
Equivalenten doseringen t.o.v. predniso(lo)n 15 mg:

- 1,95 mg betamethason
- 2,25 mg dexamethason
- 12 mg methylprednisolon of triamcinolon
- 60 mg hydrocortison
- 75 mg cortison

Flucloxacilline



Flucloxacilline (langdurig gebruik en in hoge dosering) vermindert het effect van VKA's. Het mechanisme is niet volledig opgehelderd, waarschijnlijk speelt enzyminductie een rol.



5 Actie wanneer de trombosedienst niet bereikbaar is

Flucloxacilline mag worden afgeleverd.

Zo snel mogelijk of uiterlijk op de eerstvolgende werkdag melden aan trombosedienst.

6 Overige opmerkingen en aandachtspunten

Bij langdurig gebruik langer dan 10 dagen of in hoge (intraveneuze) doseringen, is daling van de INR waargenomen. Ook bij de Commissie interacterende medicatie VKA's is dit enkele malen gemeld. Het verminderde effect van een VKA treedt geleidelijk en traag in en is na 2-4 weken maximaal. Na staken verdwijnt het effect van flucloxacilline pas na enkele weken.

ATTENTIELIJST

In de attentielijst zijn geneesmiddelen opgenomen waarvan op dit moment de relevantie nog onbekend is. De hier onderstaande geneesmiddelen zullen pas in de Standaard afhandeling VKA-interacties worden opgenomen na overtuigende signalen vanuit de trombosedienst en de literatuur.

Fluvastatine

Fluvastatine wordt door CYP2C9 gemetaboliseerd. Bij poor metabolizers zou fluvastatine een competitie kunnen aangaan met het VKA waardoor het VKA minder snel wordt afgebroken.

Literatuur

Registratiedossier Lescol® (fluvastatine). Arnhem. IB Novartis. 29 oktober 2003.

Clotrimazol

Sinds clotrimazol werd aangewezen als vervangend preparaat voor miconazol vaginaal en cutaan heeft de commissie enkele meldingen van mogelijke interactie met VKA ontvangen. Aangezien een vervangend preparaat in principe veilig moet zijn, is het van belang mogelijke interacties te melden.

Paracetamol

In hoge dosis (3-4 gram/dag) kan paracetamol de INR verhogen. Onbekend is of de verhoging wordt veroorzaakt door paracetamol of het onderliggend lijden.

Literatuur

Caldeira D, Costa J, Barra M et al. How safe is acetaminophen use in patients treated with vitamin K antagonist? A systematic review and meta-analysis. *Thromb Res* 2015;135:58-61.

MELDINGSFORMULIER VOOR TROMBOSEDIENST VAN APOTHEEK

Aan Trombosedienst :
Plaats :
Telefoonnummer :
Faxnummer :
Email :

Van Apotheek :
Plaats :
Telefoonnummer :
Faxnummer :
Email :

Patiëntengegevens

patiëntnummer (indien bekend)

naam :

adres :

woonplaats :

geboortedatum :

gebruikt: acenocoumarol / fenprocoumon

voorschrijver :

datum afleveren :

De volgende geneesmiddelen zijn afgeleverd

1 naam geneesmiddel :

aantal afgeleverd :

gebruik geneesmiddel :

datum afleveren :

op voorschrift van :

2 naam geneesmiddel :

aantal afgeleverd :

gebruik geneesmiddel :

datum afleveren :

op voorschrift van :

ingevuld op

datum :

tijd :

ingevuld :

REGISTER VAN OPGENOMEN INTERACTERENDE GENEESMIDDELEN

Abemaciclib, zie oncologische middelen (cytostatisch)	56	Brintellix, zie vortioxetine	25
Abraxane, zie paclitaxel	56	Broxil, zie feneticilline	21
ACCod, zie acetylsalicylzuur	45	Brufen, zie ibuprofen	46
Aceclofenac, zie NSAID's overige	46	Budesonide, zie corticosteroiden	64
Acetylsalicylzuur,		Budenofalk, zie budesonide	64
zie acetylsalicylzuur, carbasalaatcalcium,		Buscozol, zie omeprazol	55
analgetisch	45	Busilvex, zie busulfan	56
zie acetylsalicylzuur, carbasalaatcalcium,		Busulfan, zie oncologische middelen (cytostatisch)	56
antitrombotisch	47	Butazolidon, zie fenylbutazon	44
Advil, zie ibuprofen	46	Cabazitaxel, zie zie oncologische middelen (cytostatisch)	56
Afatinib, zie TKI's	59	Cabozantinib, zie TKI's	59
Aflibercept, zie TKI's	59	Caelyx, zie doxorubicine	56
Alectinib, zie TKI's	59	Canesten, zie clotrimazol	65
Alecensa, zie alectinib	59	Capecitabine	50
Aleve, zie naproxen	46	Caprelsa, zie vandetanib	59
Alimta, zie pemetrexed	56	Carbamazepine, zie anti-epileptica (enzyminducerend)	17
Alka-Seltzer, zie acetylsalicylzuur	45	Carbasalaatcalciumpoeder	
Alkeran, zie melfalan	56	zie acetylsalicylzuur, carbasalaatcalcium,	
Allopurinol	27	analgetisch	45
Alunbrig, zie brigatinib	59	zie acetylsalicylzuur carbasalaatcalcium,	
Amikacine, zie antibiotica	21	antitrombotisch	47
Aminoglutethimide	16	Carbimazol, zie thyreostatica	15
Aminolevulinezuur, zie oncologische middelen		Carboplatine, zie oncologische middelen (cytostatisch)	56
(cytostatisch)	56	Carbosin, zie carboplatine	56
Amiodaron	28	Carfilzomib, zie oncologische middelen (cytostatisch)	56
Amobarbital, zie anti-epileptica (enzyminducerend)	17	Carmustine, zie oncologische middelen (cytostatisch)	56
Amoxicilline, zie antibiotica	21	Cataflam, zie diclofenac	46
Amsacrine, zie oncologische middelen (cytostatisch)	56	Ceclor, zie cefaclor	21
Amsidine, zie amsacrine	56	Cedax, zie ceftibuten	21
Amukin, zie amikacine	21	Cefacidal, zie cefazoline	21
Andriol, zie testosteron	30	Cefaclor, zie antibiotica	21
Androgel, zie testosteron	30	Cefalexine, zie antibiotica	21
Antabus, zie disulfiram	36	Cefalotine, zie antibiotica	21
Apalutamide,	61	Cefamandol	32
APC, zie acetylsalicylzuur	45	Cefazoline, zie antibiotica	21
Aprepitant	52	Cefotaxim, zie antibiotica	21
Aptivus, zie tipranavir	29	Cefpirom, zie antibiotica	21
Arava, zie leflunomide	57	Cefpodoxim, zie antibiotica	21
Arocoxia, zie etoricoxib	46	Cefradine, zie antibiotica	21
Arseentrioxide, zie oncologische middelen (cytostatisch)	56	Ceftazidim, zie antibiotica	21
Arthrotec, zie diclofenac	46	Ceftibuten, zie antibiotica	21
Asasantin, zie acetylsalicylzuur	47	Ceftriaxon, zie antibiotica	21
Ascal, zie carbasalaatcalcium	45,47	Cefuroxim, zie antibiotica	21
Asparaginase, zie oncologische middelen (cytostatisch)	56	Celebrex, zie celecoxib	46
Aspégic, zie acetylsalicylzuur	45	Celecoxib, zie NSAID's overige	46
Aspirine, zie acetylsalicylzuur	45	Celestone, zie betamethason	64
Aspro, zie acetylsalicylzuur	45	Centaman energy, div smaken, zie enterale voeding met	
Atazanavir, zie HIV-middelen	29	vit K	51
Atriance, zie nelarabine	56	Ceritinib, zie TKI's	59
Atripla, zie efavirenz	29	Cerubidine, zie daunorubicine	56
Aubagio, zie teriflunomide	57	Chefarine, zie acetylsalicylzuur	45
Augmentin, zie amoxicilline	21	Chinidini, zie kinidine	22
Auxib, zie etoricoxib	46	Chloorambucil, zie oncologische middelen (cytostatisch)	56
Axitinib, zie TKI's	59	Chlooramfenicol, zie antibiotica	21
Avelox, zie moxifloxacin	21	Cimetidine	33
Azacitidine, zie oncologische middelen (cytostatisch)	56	Cipramil, zie citalopram	25
Azathioprine	11	Ciprofibrat, zie fibraten	37
Azitromycine, zie antibiotica	21	Ciprofloxacin, zie antibiotica	21
Bactrimel, zie cotrimoxazol	34	Ciproxin, zie ciprofloxacin	21
Belustine, lomustine	56	Cisplatin, zie oncologische middelen (cytostatisch)	56
Bendamustine, zie oncologische (cytostatisch)	56	Citalopram, zie serotonine-heropnameremmers	25
Benzbromaron	31	Cladribine, zie oncologische middelen (cytostatisch)	56
Benzylpenicilline, zie antibiotica	21	Claforan, zie cefotaxim	21
Best life shake, zie enterale voeding met vit K	51	Clarithromycine, zie antibiotica	21
Betamethason, zie corticostoiden	64	Clindamycine, zie antibiotica	21
Bezafibraat, zie fibraten	37	Clofarabine, zie oncologische middelen (cytostatisch)	56
Bezalip, zie bezafibraat	37	Clofazimine, zie antibiotica	21
Binimetinib, zie TKI's	59	Clotrimazol, zie attentielijst	65
Biofenac, zie aceclofenac	46	Cobicistat, zie HIV-middelen	29
Bioform Sint Janskruid, zie hypericum	18	Colestyramine	12
Bleomycine, zie oncologische middelen (cytostatisch)	56	Colistin, zie colistine	21
Bortezomib, zie oncologische middelen (cytostatisch)	56	Colistine, zie antibiotica	21
Bosentan	53	Combimetinib, zie TKI's	59
Bosulif, zie bosutinib	59	Combinatiepreparaten met vitamine K	20
Bosutinib, zie TKI's	59	Cometriq, zie cabozantinib	59
Braftovi, zie encorafenib	59	Competact, zie metformine	58
Brexine, piroxicam	43	Cordarone, zie amiodaron	28
Brigatinib, zie TKI's	59	Corticosteroiden	64

Cortiment, zie budesonide	64	Erleada, zie apalutamide	61
Cortison, zie corticosteroïden	64	Erlotinib, zie TKI'	59
Cotellic, zie cobimetinib	59	Ertapenem, zie antibiotica	21
Cotrimoxazol	34	Erythrocin-ES, zie erytromycine	21
Crestor, zie rosuvastatine	49	Erytromycine, zie antibiotica	21
Crixivan, zie indinavir	29	Erwinase, zie asparaginase	56
Crizotinib, zie TKI's	59	Escitalopram, zie serotonine-heropnameremmers	25
Cyclobarbitalum, zie anti-epileptica (enzyminducerend)	17	Esomeprazol	55
Cyclofosfamide, zie oncologische middelen (cytostatisch)	56	Estracyt, zie estramustine	56
Cymbalta, zie duloxetine	25	Estramustine, zie oncologische middelen (cytostatisch)	56
Cynomel, zie liothyroxine	41	Etravirine, zie HIV-middelen	29
Cytarabine, zie oncologische middelen (cytostatisch)	56	Ethambutol, zie antibiotica	21
Cytomel, zie liothyronine	41	Etoposide, zie oncologische middelen (cytostatisch)	56
Dabrafenib, zie TKI's	59	Etoricoxib, zie NSAID's overige	46
Dacarbazine, zie oncologische middelen (cytostatisch)	56	Eucreas, zie metformine	57
Dacogen, zie decitabine	56	Euthyrox, zie levothyroxine	41
Dactinomycine, zie oncologische middelen (cytostatisch)	56	Evotaz, zie atazanavir/cobicistat	29
Diadreson-F, zie prednisolon	64	Excedrin, zie acetylsalicylzuur	45
Daktarin, zie miconazol	42	Eylea, zie aflibercept	59
Dactacort, zie miconazol	42	Farvorubicine, zie epirubicine	56
Dalacin, zie clindamycine	21	Fenazon, NSAID's overige	46
Dalbavancine	21	Fenicilline, zie antibiotica	21
Danatrol, zie danazol	35	Fenobarbital, zie anti-epileptica (enzyminducerend)	17
Danazol	35	Fenoxymethylpenicilline, zie antibiotica	21
Dapoxetine, zie serotonine-heropnameremmers	25	Fenylbutazon	44
Dapson, zie antibiotica	21	Fenytoïne, zie anti-epileptica (enzyminducerend)	17
Daro hoofdpijnpoeders, zie propyfenazon	46	Fevarin, zie fluvoxamine	25
Darunavir, zie HIV-middelen	29	Fidaxomicine, zie antibiotica	21
Dasatinib, zie TKI's	59	Flagyl, zie metronidazol	40
Daunorubicine, zie oncologische middelen (cytostatisch)	56	Floxapen, zie flucloxacilline	21
Davitamon Calcium met vitamines D + K, zie combinatiepreparaten met vitamine K	20	Flucloxacilline	65
Decadurabolin, zie nandrolon	30	Fluconazol	38
Decitabine, zie oncologische middelen (cytostatische)	56	Fludara, zie fludarabine	56
Dehydroepiandrosteron, zie prasteron	30	Fludarabine, zie oncologische middelen (cytostatisch)	56
Demeclocycline, zie antibiotica	21	Fluorouracil	50
Depocyte, zie cytarabine	56	Fluoxetine, zie serotonine-heropnameremmers	25
Desuric, zie benzbromaron	31	Fluracetyl, zie fluorouracil	50
Deticene, zie dacarbazine	56	Flurbiprofen, zie NSAID's overige	46
Dexamethason, zie corticosteroïden	64	Fluvastatine, zie attentielijst	65
Dexibuprofen, zie NSAID's overige	46	Fluvoxamine, zie serotonine-heropnameremmers	25
Dexketoprofen, zie NSAID's overige	46	Forcid, zie amoxicilline	21
DHEA, zie prasteron	30	Fortovase, zie saquinavir	29
Diasip, zie enterale voeding met vit K	51	Forticare, div smaken, zie enterale voeding met vit K	51
Diclofenac, zie NSAID's overige	46	Forticreme, div smaken, zie enterale voeding met vit K	51
Difficilr, zie fidaxomicine	21	Fortimel, div smaken, zie enterale voeding met vit K	51
Diflucan, zie fluconazol	38	Fortum, zie ceftazidim	21
Diphantoïne, zie fenytoïne	17	Fosamprenavir, zie HIV-middelen	29
Disopyramide	22	Fosaprepitant	52
Disulfiram	36	Fosfomicine, zie antibiotica	21
Docetaxel, zie oncologische middelen (cytostatisch)	56	Fotivda, zie tivozanib	59
Dometin, zie indometacine	46	Fresubin, div smaken, zie enterale voeding met vit K	51
Doribax, zie doripenem	21	Fucidin, zie fusidinezuur	21
Doripenem, zie antibiotica	21	Furabid, zie nitrofurantoïne	21
Doxorubicine, zie oncologische middelen (cytostatisch)	56	Furadantine, zie nitrofurantoïne	21
Doxy disp, zie doxycycline	21	Fusidinezuur, zie antibiotica	21
Doxycycline, zie antibiotica	21	Fytomenadion, zie combinatiepreparaten met vitamine K	20
Duloxetine, zie serotonine-heropnameremmers	25	Garamycin, zie gentamicine	21
Dynastat, zie parecoxib	46	Gefitinib, zie TKI's	59
Efavirenz, zie HIV-middelen	29	Gemcitabine, zie oncologische middelen (cytostatisch)	56
Efexor, zie venlafaxine	25	Gemfibrozil, zie fibraten	37
Efracea, doxycycline	21	Gentamicine, zie antibiotica	21
Efudix, zie fluorouracil	50	Genvoya, zie elvitegravir/cobicistat	29
Elvitegravir	29	Giotrif, zie afatinib	59
Eltroxin, zie levothyroxine	41	Giolan, zie aminolevulinezuur	56
Emend, zie aprepitant	52	Glivec, zie imatinib	59
Emthexate, zie methotrexaat	56	Glucagen, zie glucagon	23
Encorafenib, zie TKI's	59	Glucagon	23
Endoxan, zie cyclofosfamide	56	Glucovance, zie metformine	58
Ensini, div smaken, zie enterale voeding met vit K	51	Griseofulvine	13
Ensure, div smaken, zie enterale voeding met vit K	51	Gyno Daktarin, zie miconazol	42
Entocort, zie budesonide	64	Gyno miconazol, zie miconazol	42
Enzalutamide	61	Halaven, zie eribuline	56
Epanutin, zie fenytoïne	17	Heparon, zie enterale voeding met vit K	51
Epirubicine, zie oncologische middelen (cytostatisch)	56	Heptobarbital, zie anti-epileptica (enzyminducerend)	17
Eposin, zie etoposide	56	Holoxan, zie ifosfamide	56
Eribuline, zie oncologische middelen (cytostatisch)	56	Humatin, zie paromomycine	21

Hyacamtin, zie topotecan	56	Lojuxta, zie lomitapide	60
Hydroxycarbamide, zie oncologische middelen (cytostatisch)	56	Lomitapide	60
Hydroxyurea, zie hydroxycarbamide	56	Lomustine, zie oncologische middelen (cytostatisch)	56
Hypericum	18	Lopid, zie gemfibrozil	37
Hyperforce forte, zie hypericum	18	Lopinavir, zie HIV-middelen	29
Ibrance, zie palbociclib	56	Loracarbef, zie antibiotica	21
Ibrutinib	63	Lorlatinib, zie TKI's	59
Ibuprofen, zie NSAID's overige	46	Lorviqua, zie lorlatinib	59
Iclusing, zie ponatinib	59	Losec, zie omeprazol	55
Idarubicine, zie oncologische middelen (cytostatisch)	56	Lumiracoxib, zie NSAID's overige	46
Idelalisib, zie oncologische middelen (cytostatisch)	56	Lynparza, zie olaparib	56
Ifosfamide, zie oncologische middelen (cytostatisch)	56	Lysodren, zie mitotaan	56
Imatinib, zie TKI's	59	Mandel, zie cefamandol	32
Imbruvica, zie ibrutinib	63	Mebutan, zie nabumeton	46
Imipenem, zie antibiotica	21	Mekinist, zie trametinib	59
Imuran, zie azathioprine	11	Mektovi, zie binimetinib	59
Indinavir, zie HIV-middelen	29	Melfalan, zie oncologische middelen (cytostatisch)	56
Indocid, zie indometacine	46	Meloxicam, zie NSAID's overige	46
Indometacine, zie NSAID's overige	46	Mercaptopurine	11
Inlyta, zie axitinib	59	Meronem, zie meropenem	21
Intelence, zie etravirine	29	Meropenem, zie antibiotica	21
Invanz, zie ertapenem	21	Metformine	58
Invirase, zie saquinavir	29	Methenamine, zie antibiotica	21
Iressa, zie gefitinib	59	Methotrexaat, zie oncologische middelen (cytostatisch)	56
Irinotecan, zie oncologische middelen (cytostatisch)	56	Methylaminolevulinaat, zie oncologische middelen (cytostatisch)	56
Isoniazide	24	Methylfenobarbital, zie anti-epileptica (enzyminducerend)	17
Itraconazol	39	Methylprednisolon, zie corticosteroiden	64
Ivemend, zie fosaprepitant	52	Methyltestosteron, zie androgenen en anabole steroïden	30
Ixazomib, zie oncologische middelen (cytostatisch)	56	Metoject, zie methotrexaat	56
Jakavi, zie ruxolitinib	59	Metronidazol	40
Janumet, zie metformine	58	Metvix, zie methylaminolevulinaat	56
Javlor, zie vinflunine	56	Miconazol	42
Jentaducto, zie metformine	58	Midostaurine, zie TKI's	59
Jevtana, zie cabazitaxel	56	Migrafin, zie acetylsalicylzuur	45
Jorveza, zie budesonide	64	Minocin, zie minocycline	21
Kaletra, zie lopinavir	29	Minocycline, zie antibiotica	21
Keflin, zie cefalotine	21	Mitomycine, zie oncologische middelen (cytostatisch)	56
Keforal, zie cefalexine	21	Mitotaan, zie oncologische middelen (cytostatisch)	56
Kefzol, zie cefazoline	21	Mitoxantron, zie oncologische middelen (cytostatisch)	56
Kenacort, zie triamcinolon	64	Modalim, zie ciprofibrat	37
Ketocal, zie enterale voeding met vit K	51	Monuril, zie fosfomycine	21
Ketoconazol	39	Movicox, zie meloxicam	46
Ketoprofen, zie NSAID's overige	46	Moxifloxacin, zie antibiotica	21
Kinidine	22	Myambutol, zie ethambutol	21
Kinidine durette, zie kinidine	22	Mycobutin, zie rifabutine	19
Kira, zie hypericum	18	Myleran, zie busulfan	56
Kisqali, zie ribociclib	56	Myocet, zie doxorubicine	56
Kisplyx, zie lenvatinib	59	Mysoline, zie primidon	17
Klacid, zie claritromycine	21	Nabumeton, zie NSAID's overige	46
Kneipp Sint Janskruid, zie hypericum	18	Nandrolon, zie androgenen en anabole steroïden	30
Komboglyze, zie metformine	58	Naproxen, zie NSAID's overige	46
Kymriah, zie tisagenlecleucel	56	Natterman Noscasan stroop, zie noscapine	62
Kyprolis, zie carfilzomib	56	Natulan, zie procarbazine	56
Laif, zie hypericum	18	Navelbine, zie vinorelbine	56
Lampren, zie clofazimine	21	Nebcin, zie tobramycine	21
Lanvis, zie tioguanine	56	Nelarabine, zie oncologische middelen (cytostatisch)	56
Lapatinib, zie TKI's	59	Neomycine, zie antibiotica	21
Ledermycine, zie demeclocycline	21	Netilmicine, zie antibiotica	21
Leflunomide	57	Netromycine, zie netilmicine	21
Lenvima, zie lenvatinib	59	Nevirapine, zie HIV-middelen	29
Lenvatinib, zie TKI's	59	Nexavar, zie sorafenib	59
Lescol, zie fluvastatine, zie attentielijst	65	Nexium, zie esomeprazol	55
Leukeran, zie chloorambucil	56	Nilotinib, zie TKI's	59
Leustatin, zie cladribine	56	Ninlaro, zie ixazomib	56
Levact, zie bendamustine	56	Nintedanib, zie TKI's	59
Levofloxacin, zie antibiotica	21	Niraparib, zie oncologische middelen (cytostatisch)	56
Levothyroxine, zie thyreomimetica	41	Nitrofurantoïne, zie antibiotica	21
Lexapro, zie escitalopram	25	Nizoral, zie ketoconazol	39
Lidatrim, zie trimethoprim-sulfametrol	34	Nolvadex, zie tamoxifen	26
Lincomycine, zie antibiotica	21	Norfloxacin, zie antibiotica	21
Linezolid, zie antibiotica	21	Noroxin, zie norfloxacin	21
Liothyronine, zie thyreomimetica	41	Norvir, zie ritonavir	29
Linsurf, zie trifluridine/tipiracil	56	Noscapine,	62
Litak, zie cladribine	56	Nurofen, zie ibuprofen	46
Lodotra, zie prednison	64	Nutlis complete stage, div smaken, zie enterale voeding met vit K	51

Nutricover, div smaken, zie enterale voeding met vit K.....	51	Rulide, zie roxitromycine	21
Nutridrink, div smaken, zie enterale voeding met vit K.....	51	Rucaparib, zie oncologische middelen (cytostatisch).....	56
Nutrigain, div smaken, zie enterale voeding met vit K.....	51	Ruxolitinib, zie TKI's.....	59
Nutrison, div smaken, zie enterale voeding met vit K.....	51	Rydapt, zie midostaurine.....	59
Nycopren, zie naproxen.....	46	Rythmodan, zie disopyramide	22
Obracin, zie tobramycine.....	21	Rytmonorm, zie propafenon.....	28
Ofloxacin, zie antibiotica.....	21	Sanalgin, zie NSAID's overige.....	46
Olaparib, zie oncologische middelen(cytostatisch).....	56	Saquinavir, zie HIV-middelen.....	29
Omeprat, zie (es)omeprazol.....	55	Saridon, zie NSAID's overige.....	46
Omeprazol, zie (es)omeprazol.....	55	Seractil, zie dexibuprofen.....	46
Omolin, zie (es) omeprazol.....	55	Seroxat, zie paroxetine.....	25
Oradex, zie dexamethason.....	64	Sertraline, zie serotonine-heropnameremmers.....	25
Orimeten, zie aminoglutethimide.....	16	Silkos, zie hydroxycarbamide.....	56
Orthica hypericum cum 3, zie hypericum.....	18	Sint-Janskruid.....	18
Orudis, zie ketoprofen.....	46	Sitaxentan.....	54
Osimertinib, zie TKI's.....	59	Sivextro, zie tedizolid.....	21
Otrivin noscapine HCl stroop, zie noscapine.....	62	Solu-cortef, hydrocortison.....	64
Oxaliplatine, zie oncologische middelen (cytostatisch).....	56	Solu-medrol, zie methylprednisolon.....	64
Oxalisin, zie oxaliplatine.....	56	Sorafenib, zie TKI's.....	59
Paclitaxel, zie oncologische middelen (cytostatisch).....	56	Spidifen, zie inbuprofen.....	46
Palbociclib, zie oncologische middelen (cytostatisch).....	56	Spiramycin, zie antibiotica.....	21
Panclamox, zie antibiotica.....	21	Sprycel, dasatinib.....	59
Pantopac, zie antibiotica.....	21	Stadium, zie dexketoprofen.....	46
Paracetamol, zie attentielijst	65	Stivarga, zie regorafenib.....	59
Parecoxib, zie NSAID's overige.....	46	Stribild, zie elvitegravir/cobicistat.....	29
Paromomycine, zie antibiotica.....	21	Striant, zie testosteron.....	30
Paronal, zie asparaginase.....	56	Stocrin, zie efavirenz.....	29
Paroxetine, zie serotonine-heropnameremmers.....	25	Strepen, zie flurbiprofen.....	46
Pazopanib, zie TKI's.....	59	Strumazol, zie thiamazol.....	15
Pemetrexed, zie oncologische middelen (cytostatisch).....	56	Sunitinib, zie TKI's.....	59
Peadiasure, zie enterale voeding met vit K.....	51	Surgam, zie tiaprofeenzuur.....	46
Penidural, zie benzylpenicilline.....	21	Sustanon, zie testosteron.....	30
Perika, zie hypericum.....	18	Sutent, zie sunitinib.....	59
Phytocaps Sint Janskruid, zie hypericum.....	18	Symtuza, zie darunavir/cobicistat.....	29
Pipemidinezuur, antibiotica.....	21	Synjardy, zie metformine.....	58
Piperacilline, zie antibiotica.....	21	Tafinlar, zie dabrafenib.....	59
Pipram, zie pipemidinezuur.....	21	Tagamet, zie cimetidine.....	33
Piroxicam.....	43	Tagrisso, zie osimertinib.....	59
Pixuvri, zie pixantron.....	56	Tamoxifen.....	26
PKU lophlex sensation, zie enterale voeding met vit K.....	51	Tarceva, zie erlotinib.....	59
Ponatinib, zie TKI's.....	59	Targocid, zie teicoplanine.....	21
Prasteron, zie androgenen en anabole steroïden.....	30	Tasigna, zie nilotinib.....	59
Prednisolon, zie corticosteroïden.....	64	Tavanic, zie levofloxacin.....	21
Prednison, zie corticosteroïden.....	64	Taxotere, zie docetaxel.....	56
Prexige, zie lumiracoxib.....	46	Tazocin, zie piperacilline.....	21
Prezista, zie darunavir.....	29	Tedizolid, zie antibiotica.....	21
Priligy, zie dapoxetine.....	25	Tegafur, zie oncologische middelen (cytostatisch).....	56
Primidon, zie anti-epileptica (enzyminducerend).....	17	Tegretol, zie carbamazepine.....	17
Procarbazine, zie oncologische middelen (cytostatisch).....	56	Teicoplanine, zie antibiotica.....	21
Propafenon.....	28	Telzir, zie fosamprenavir.....	29
Propyfenazon, zie NSAID's overige.....	46	Temodal, zie temozolomide.....	56
Propylthiouracil, zie thyreostatica.....	15	Temporfine, zie oncologische middelen (cytostatisch).....	56
Prozac, zie fluoxetine.....	25	Temozolomide, zie oncologische middelen (cytostatisch).....	56
Psychotonin M, zie hypericum.....	18	Teniposide, zie oncologische middelen (cytostatisch).....	56
Purinethol, zie mercaptopurine.....	11	Tepadina, zie thiotepa.....	56
Pyrazinamide, zie antibiotica.....	21	Teriflunomide.....	57
Questran, zie colestyramine.....	12	Testim, zie testosteron.....	30
Refusal, zie disulfiram.....	36	Testoderm, zie testosteron.....	30
Regorafenib, zie TKI's.....	59	Testosteron, zie androgenen en anabole steroïden.....	30
Rezoltra, zie darunavir/cobicistat.....	29	Tetracycline, zie antibiotica.....	21
Reyataz, zie atazanavir.....	29	Teysuno, zie tegafur.....	56
Ribociclib, zie oncologische middelen (cytostatisch).....	56	Thelin, zie sitaxentan.....	54
Rifabutine.....	19	Thiamazol, zie thyreostatica.....	15
Rifadin, zie rifampicine.....	19	Thiotepa, zie oncologische middelen (cytostatisch).....	56
Rifampicine.....	19	Thiosix, zie tioguanine.....	56
Rifaximine.....	19	Thyrax, zie levothyroxine.....	41
Rifinah, zie rifampicine.....	19	Thyrofix, zie levothyroxine.....	41
zie isoniazide.....	24	Tiaprofeenzuur, zie NSAID's overige.....	46
Ritmoforine, zie disopyramide.....	22	Tienam, zie imipenem.....	21
Ritonavir, zie HIV-middelen.....	14	Tilcotil, zie tenoxicam.....	46
Rocephin, zie ceftazidim.....	21	Tigecycline, zie antibiotica.....	21
Rosuvastatine.....	49	Tioguanine, zie oncologische middelen (cytostatisch).....	56
Roter APC, zie acetylsalicylzuur.....	45	Tipranavir.....	29
Roter Noscapect, zie noscapine.....	62	Tirosint, zie levothyroxine.....	41
Rovamycine, zie spiramycin.....	21	Tisagenlecleucel, zie oncologische middelen (cytostatisch).....	56
Roxitromycine, zie antibiotica.....	21	Tivozanib, zie TKI's.....	59
Rubraca, ze rucaparib.....	56		

Tobi, zie tobramycine	21	Vinflunine, zie oncologische middelen (cytostatisch)	56
Tobramycine, zie antibiotica	21	Vinorelbine, zie oncologische middelen (cytostatisch)	56
Toposin, zie etoposide.....	56	Viramune, zie nevirapine.....	29
Topotecan, zie oncologische middelen (cytostatisch)	56	Vitaflo, div smaken, zie enterale voeding met vit K.....	51
Tostran, zie testosteron.....	30	Vitamine K, zie combinatiepreparaten met vitamine K.....	20
Trabectedine, zie oncologische middelen (cytostatische).....	56	Vitelle Sint Janskruid, zie hypericum	18
Tracleer, zie bosentan	53	Vogel hyperisan tinctuur, zie hypericum	18
Triamcinolon, zie corticosteroiden	64	Vogel hypericum oer, zie hypericum.....	18
Trametinib, zie TKI's.....	59	Vokanamet, zie metformine.....	58
Trazodon	25	Voltaren, zie diclofenac	46
Trazolan, zie trazodon	25	Vortioxetine, zie serotonine-heropnameremmers	25
Treosulfan, zie oncologische middelen (cytostatisch)	56	Voriconazol	38
Trifluridine/tipiracil, zie oncologische middelen (cytostatisch)	56	Votrient, zie pazopanib.....	59
Trimethoprim	21	Vumon, zie teniposide	56
Trimethoprim-sulfamethoxazol, zie co-trimoxazol	34	Xalkori, zie crizotinib.....	59
Trimoxol, zie co-trimoxazol	34	Xeloda, zie capecitabine	50
Trisenox, zie arseen trioxide.....	56	Xcyst, zie methenamine	21
Trisporal, zie itraconazol	39	Xifaxan, zie rifaximine	19
Tybost, zie cobicistat	29	Xigduo, zie metformine.....	58
Tygacil, zie tigecycline	21	Xtandi, zie enzalutamide	61
Tyverb, zie lapatinib.....	59	Xydalba, zie dalbavancine.....	21
Vancocin, zie vancomycine	21	Yondelis, zie trabectedine	56
Vancomycine, zie antibiotica.....	21	Zafen, zie ibuprofen.....	46
Vandetanib, zie TKI's.....	59	Zaltrap, zie aflibercept	59
Vargatef, zie nintedanib.....	59	Zanosar, zie streptozocine	56
Velcade, zie bortezomib	56	Zavedos, zie idarubicine.....	56
Velosef, zie cefradine	21	Zejula, zie niraparib	56
Venlafaxine	25	Zinacef, zie cefuroxim	21
Vepesid, zie etoposide	56	Zinnat, zie cefuroxim	21
Verzenios, zie abemaciclib	56	Zitromax, zie azitromycine.....	21
Vfend, zie voriconazol	38	Zoloft, zie sertraline.....	25
Vibramycin, zie doxycycline.....	21	Zydelig, zie idelalisib	56
Vidaza, zie azacitidine	56	Zykadic, zie ceritinib	59
Vimovo, zie naproxen	46	Zyloric, zie allopurinol.....	27
zie omeprazol.....	55	Zyvoxid, zie linezolid	21
Vinblastine, zie oncologische middelen (cytostatisch).....	56		
Vincristine, zie oncologische middelen (cytostatisch).....	56		