

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 de 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 (niet meer opgenomen in de standaard).....	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: februari 2021

SAMENSTELLING VAN COMMISSIE *Interacterende medicatie VKA's*

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 trombocytenuitstroom 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.

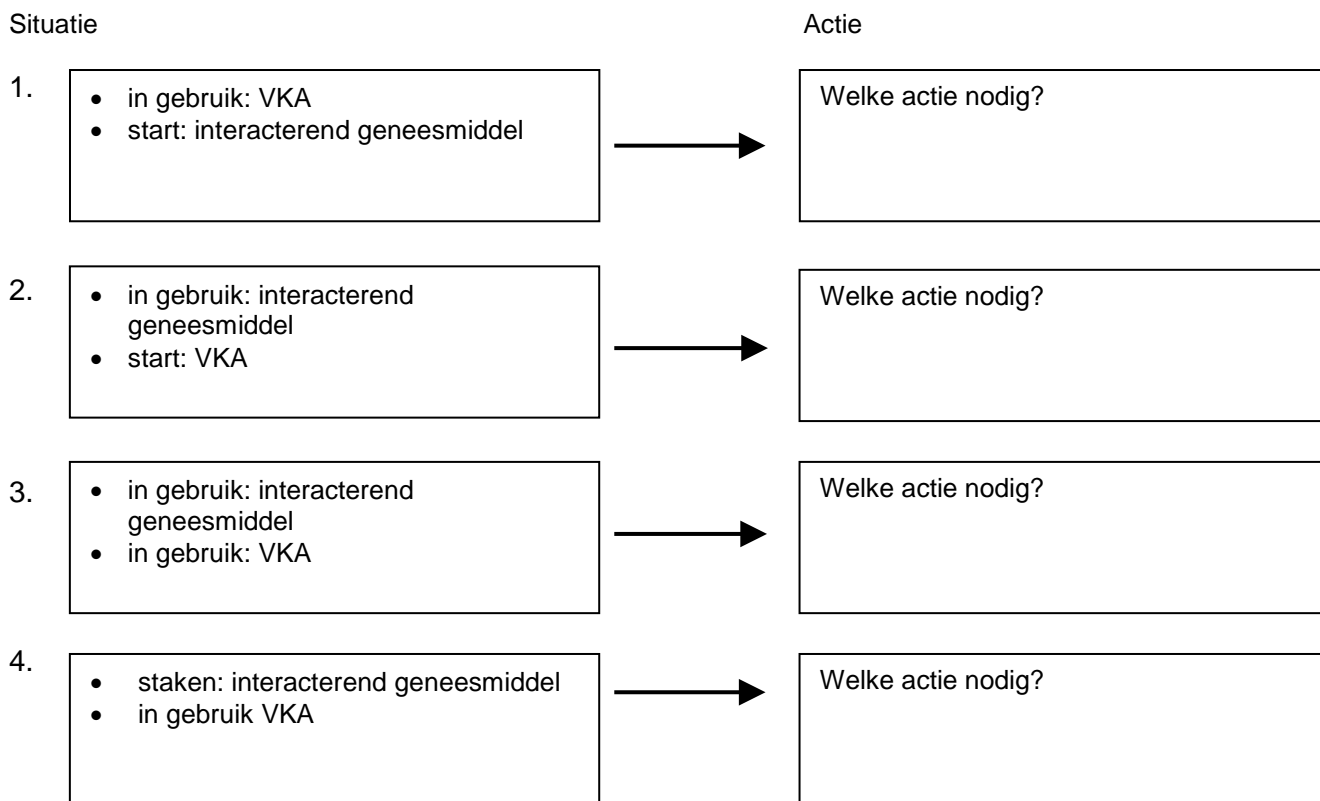
Vooralsnog moet ervan worden uitgegaan dat matige tot sterke CYP2C9-remming kan leiden tot klinisch relevante interacties met VKA's. Dit betekent dat bij nieuw op de markt verschijnende geneesmiddelen waarvan wordt aangegeven dat ze het enzym CYP2C9 remmen, een relevante interactie met VKA's moet worden 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.

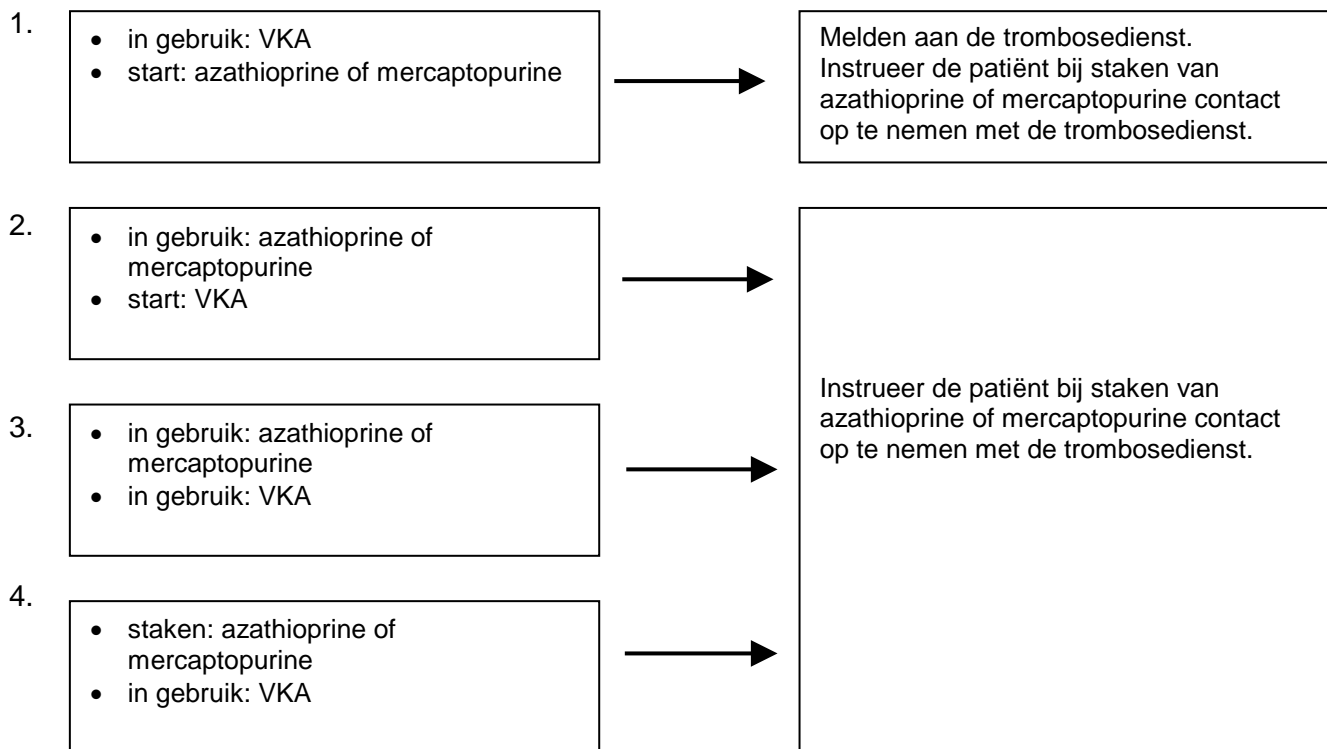
Azathioprine en mercaptopurine



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

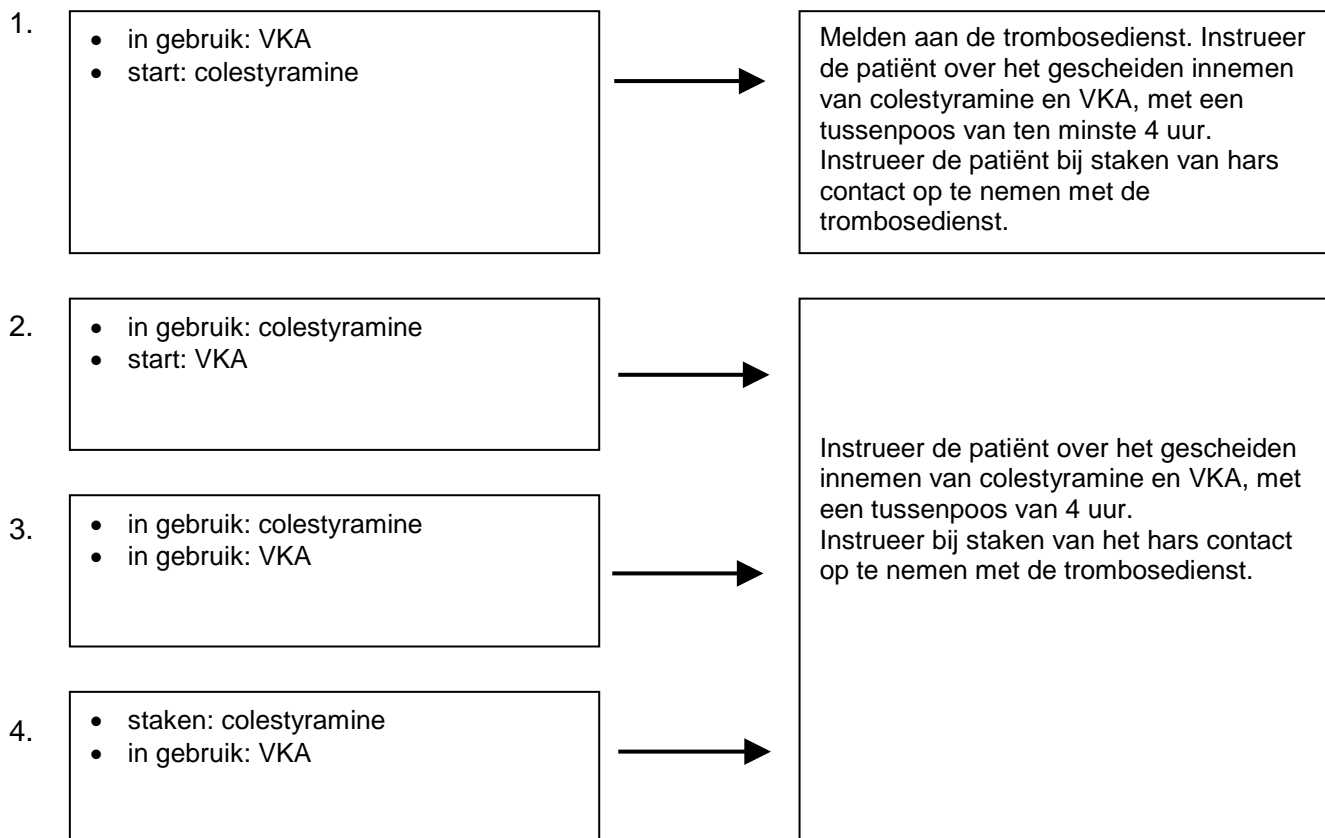


Het effect van VKA's kan afnemen door een verminderde absorptie. Ook kan de enterohepatische kringloop van VKA's worden verstoord.

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.

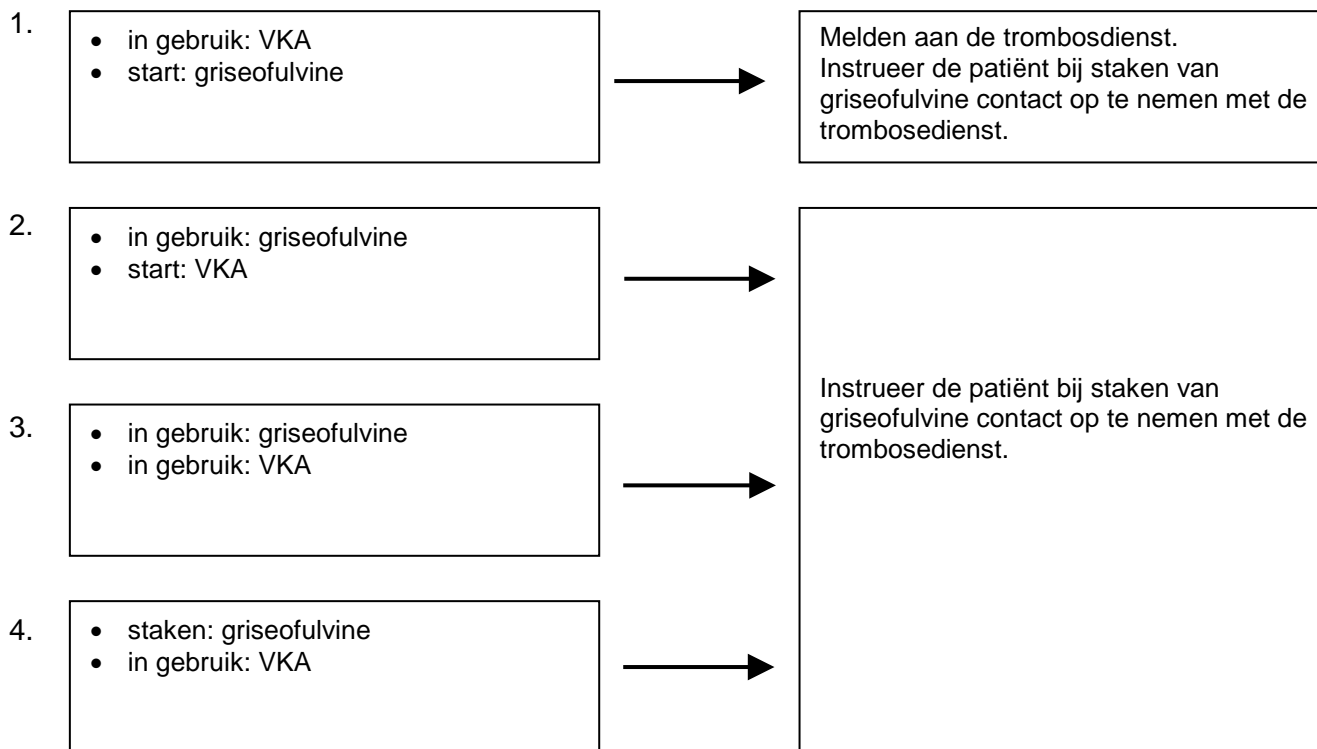
Griseofulvine



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.

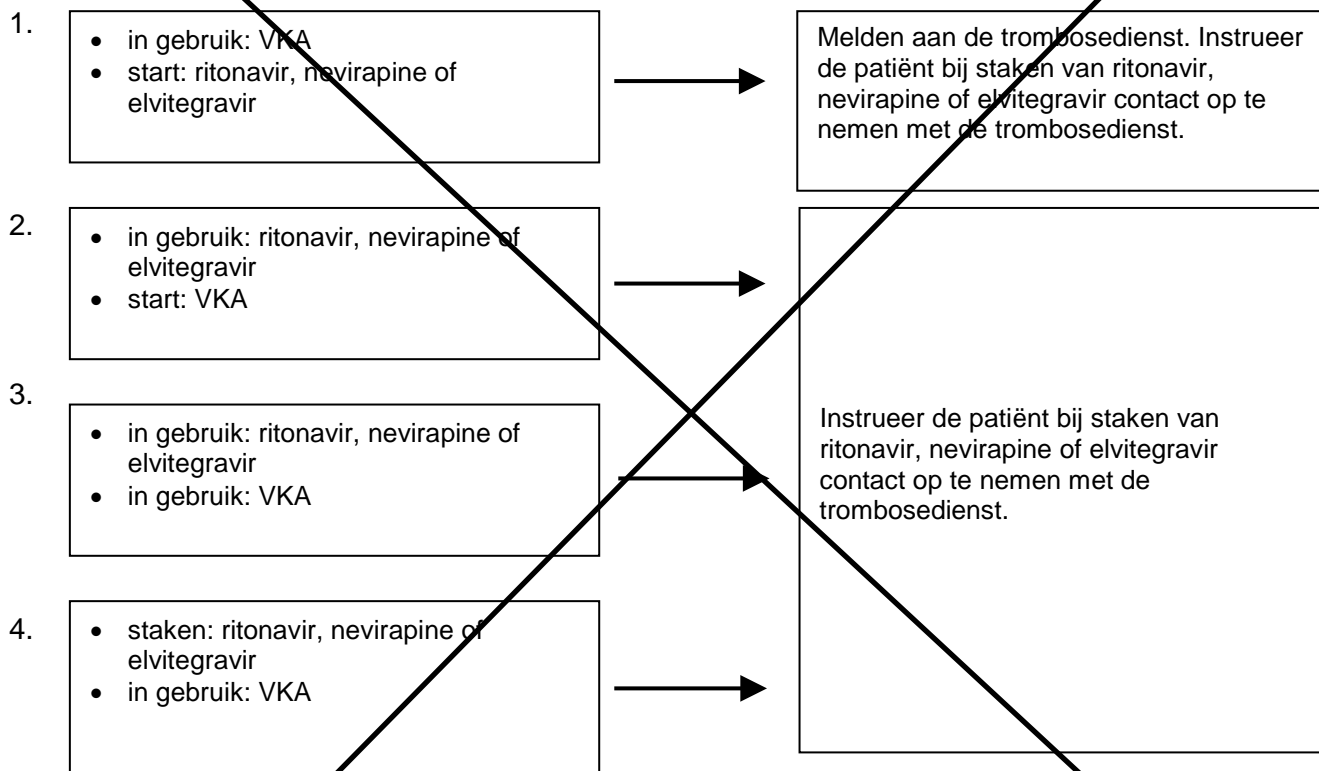
Ritonavir, nevirapine, elvitegravir



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

Situatie

Actie



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.

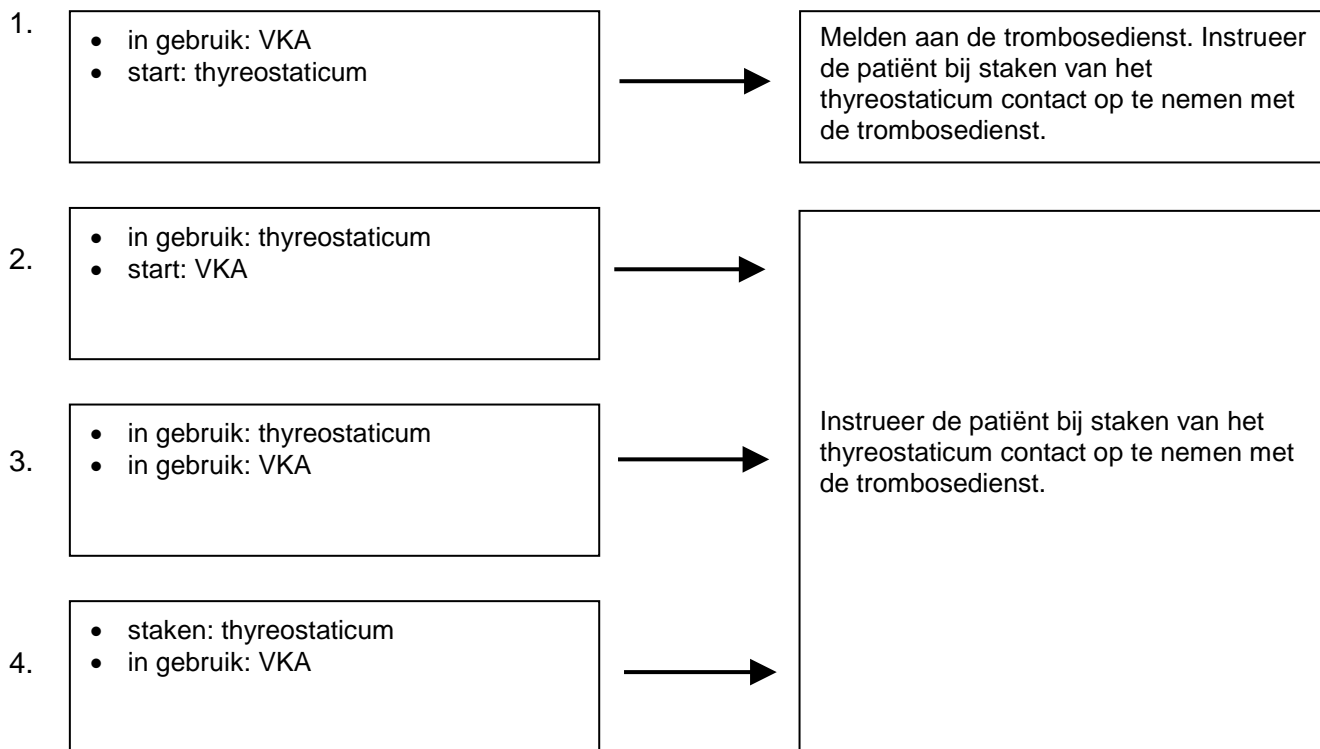
Thyreostatica



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.

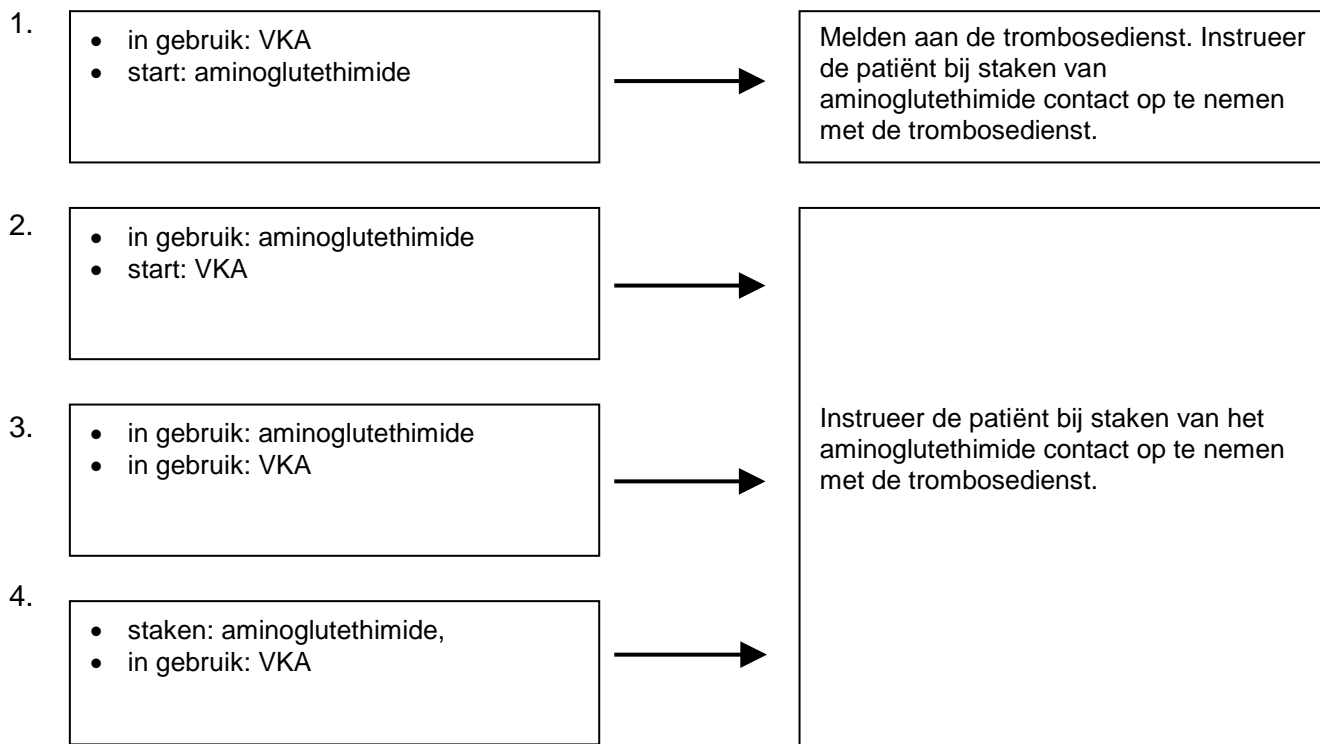
Aminoglutethimide



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.

a. 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.

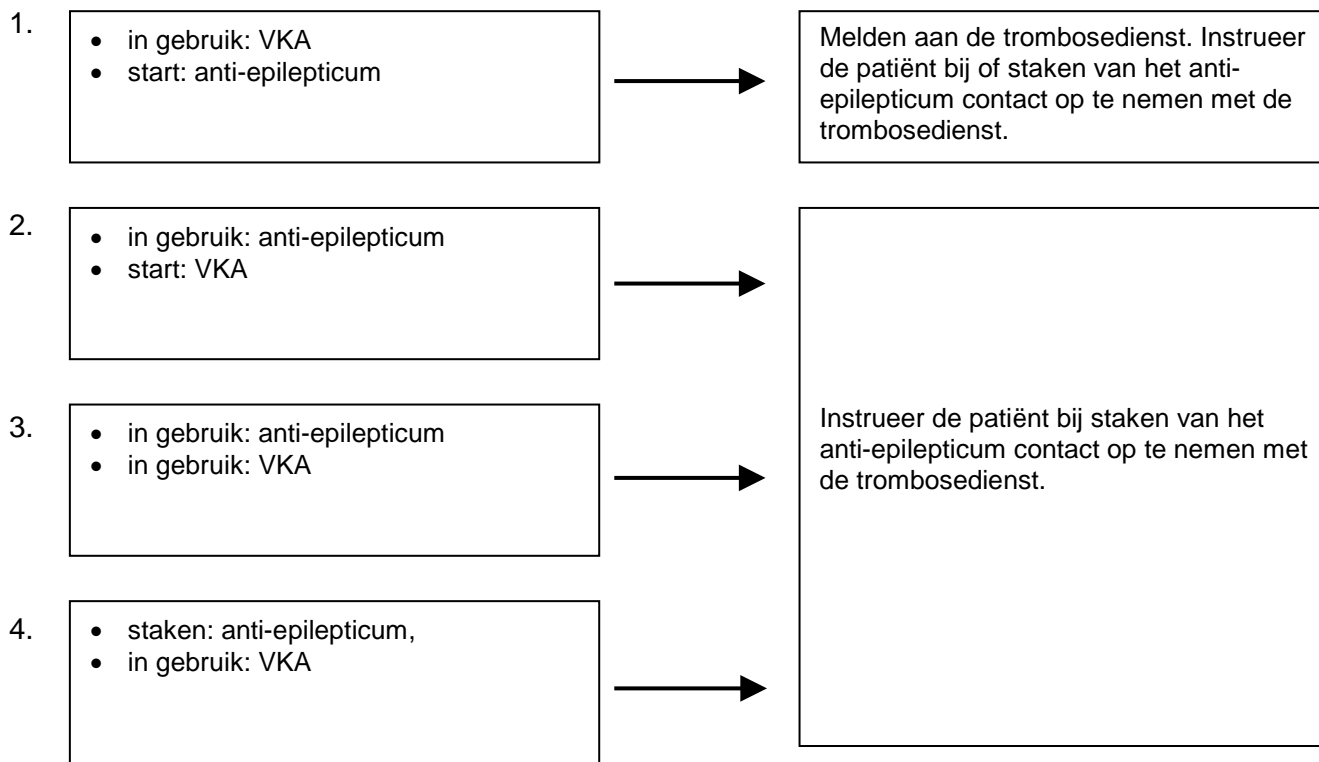
Anti-epileptica (enzyminducerend)



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 trombosedienst niet bereikbaar is

Het enzyminducerend anti-epilepticum 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.

Carbamazepine

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

Fenytoïne

Fenprocoumon kan de fenytoïnespiegel mogelijk doen stijgen.

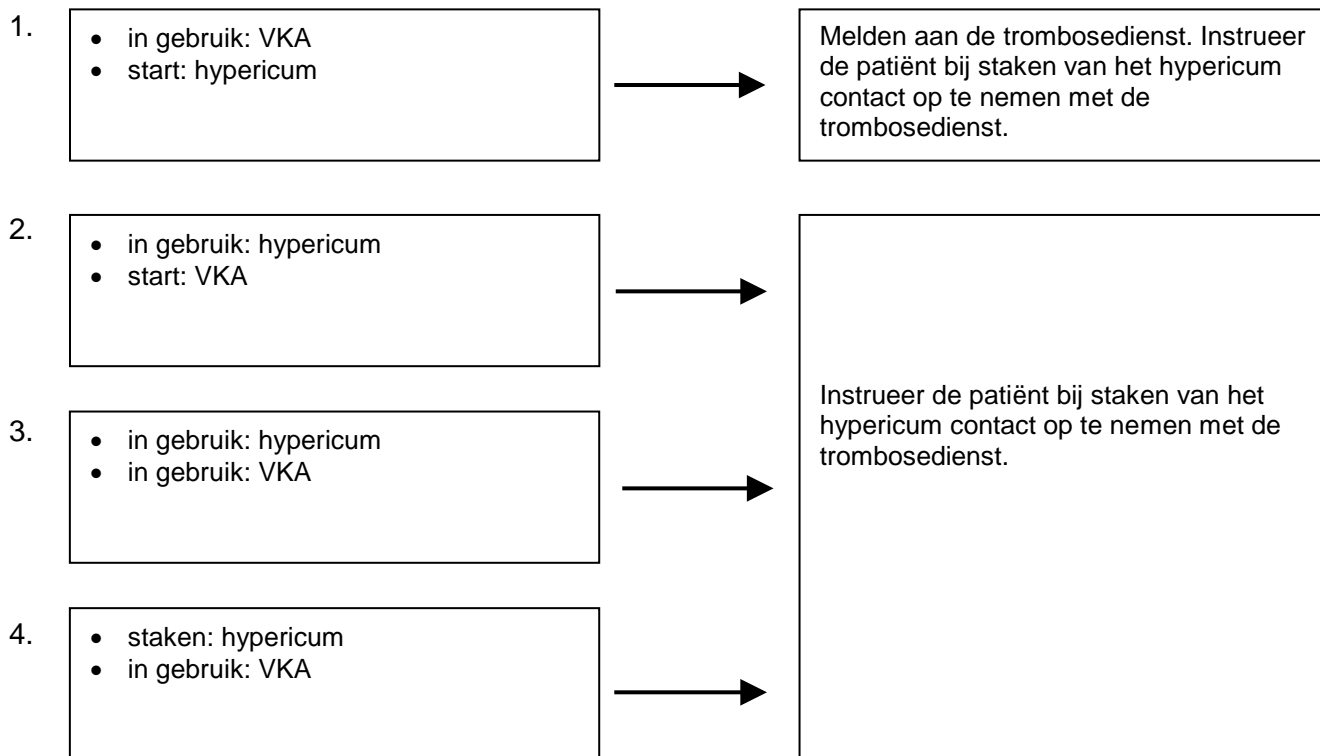
Enzyminducerende anti-epileptica zijn carbamazepine, fenobarbital, fenytoïne en primidon.

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 inadequate 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.

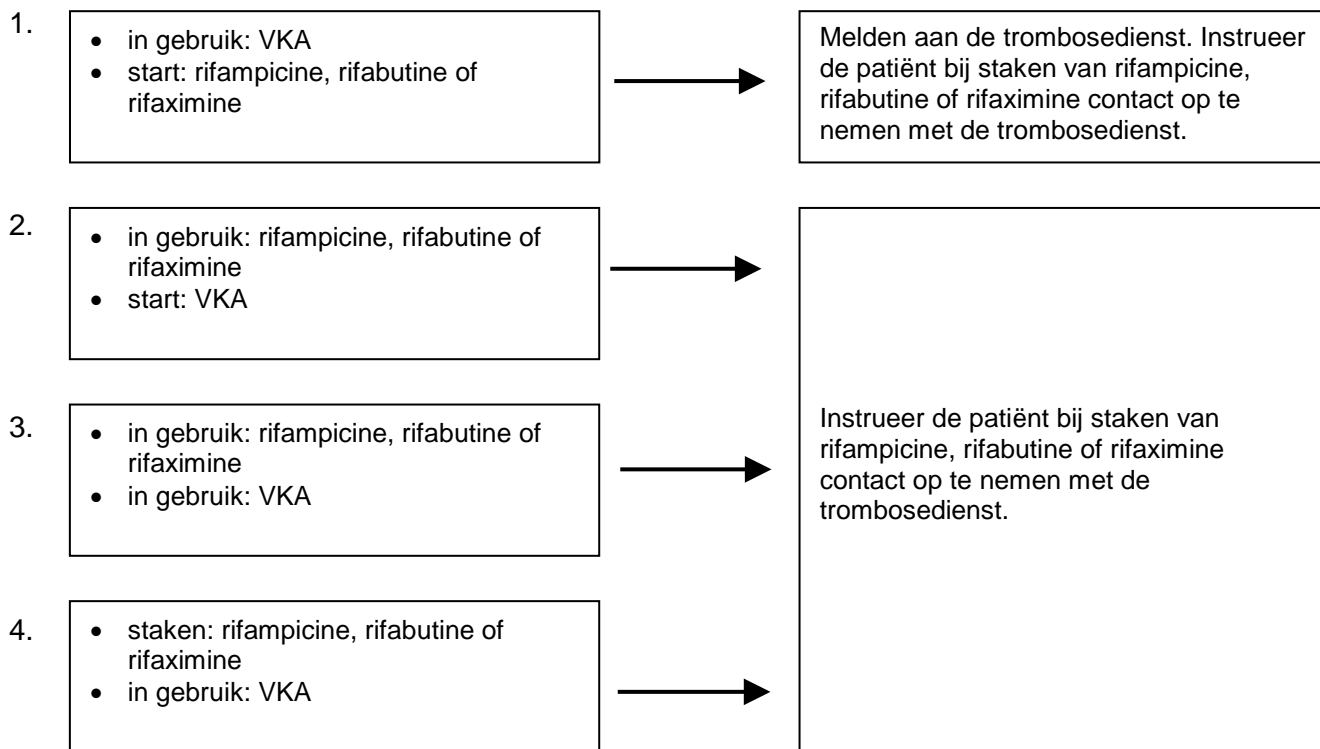
Rifampicine, rifabutine en rifaximine



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**

Calciumsupplementen 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 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)

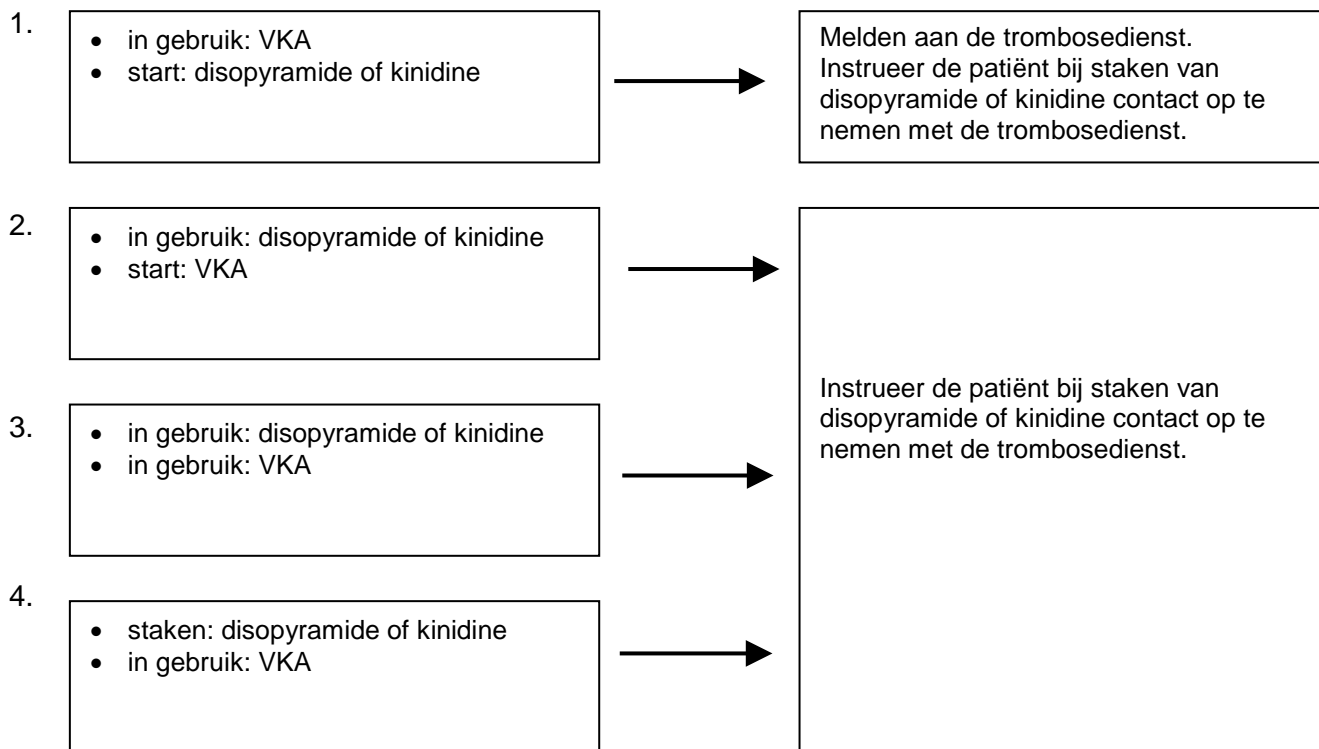
Disopyramide en kinidine



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.

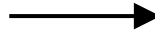
Glucagon

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



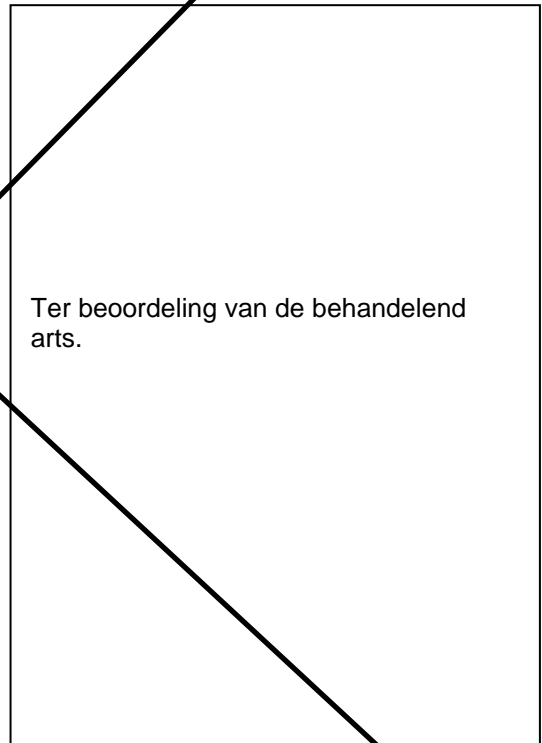
- 3.
- in gebruik: glucagon
 - in gebruik: VKA



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



Actie



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.

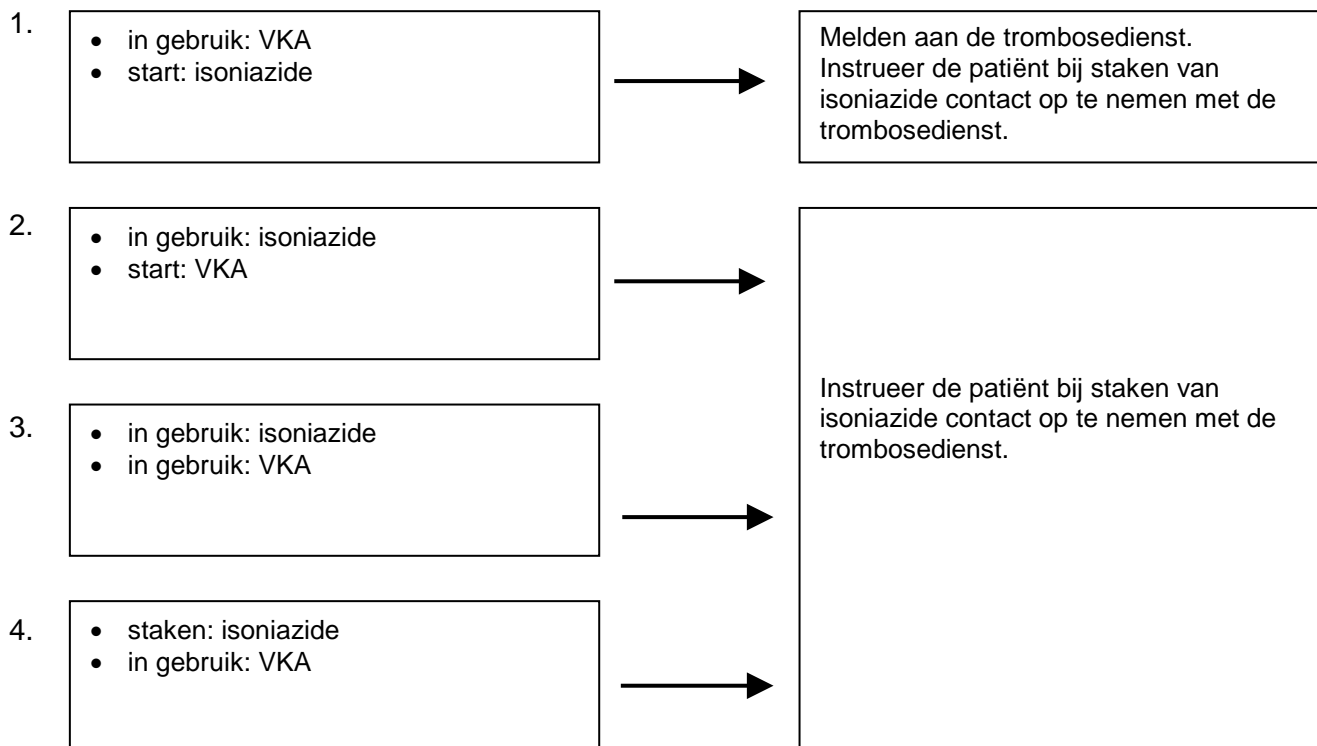
Isoniazide



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.

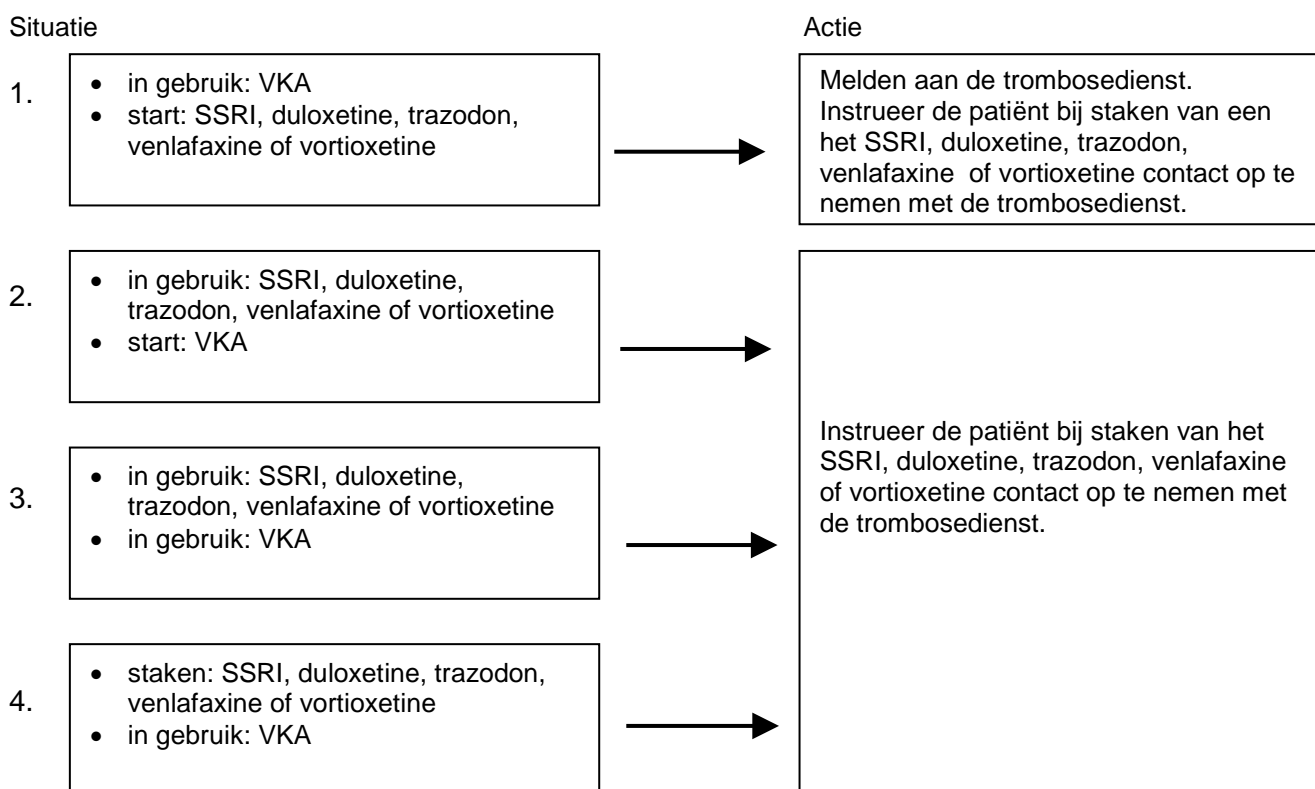
6. Overige opmerkingen en aandachtspunten

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.

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.

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

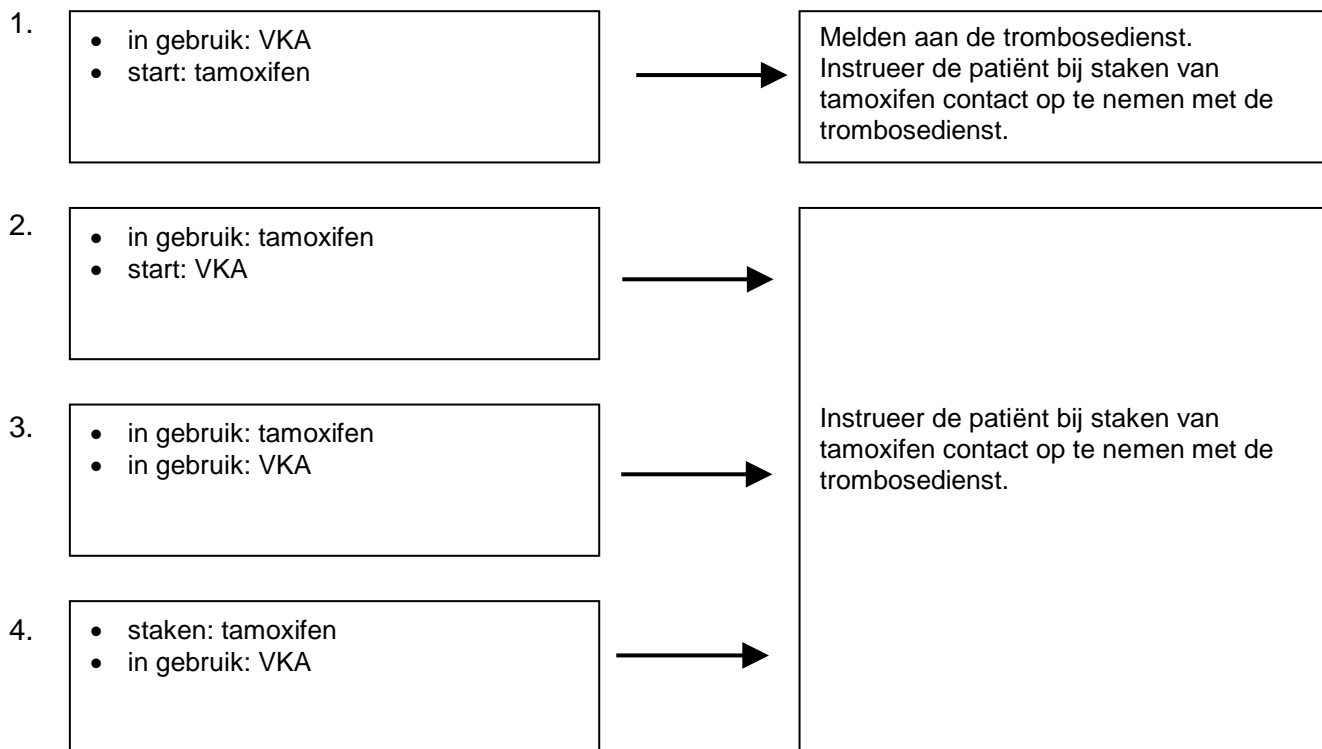
Tamoxifen



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

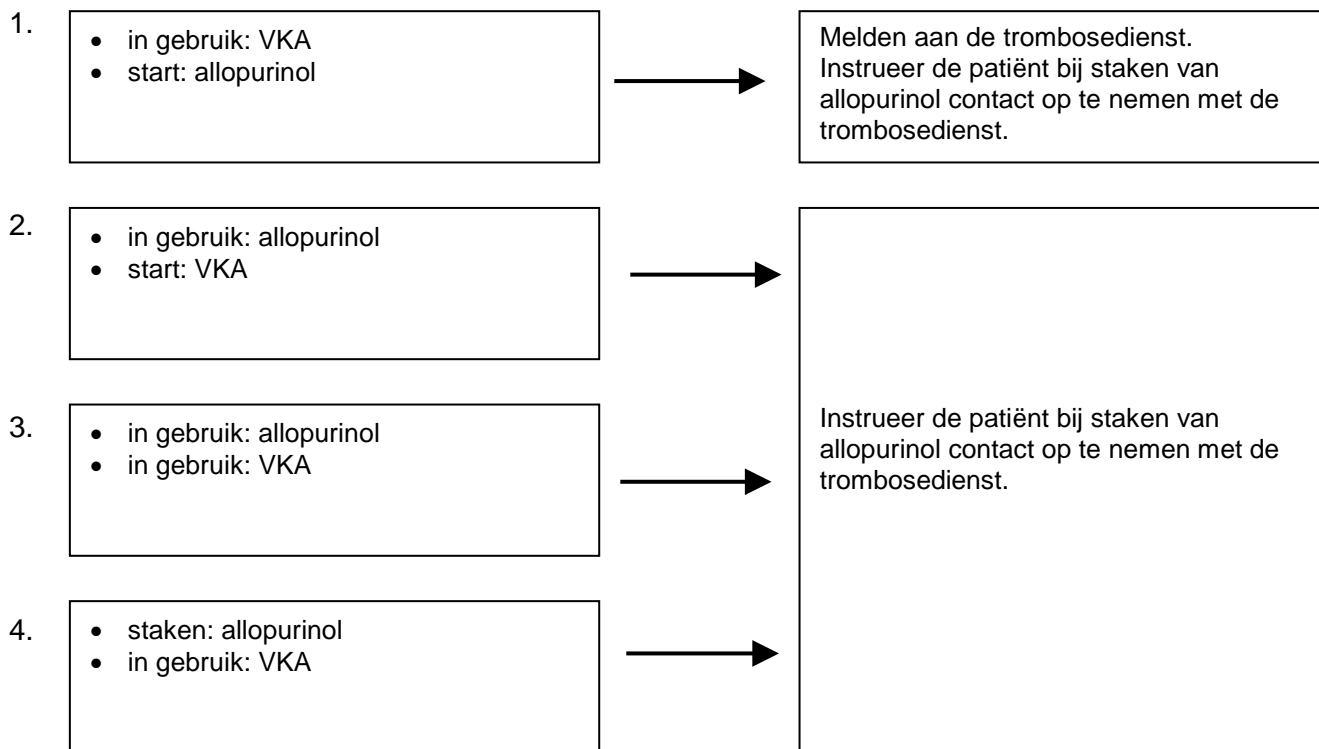
Allopurinol



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

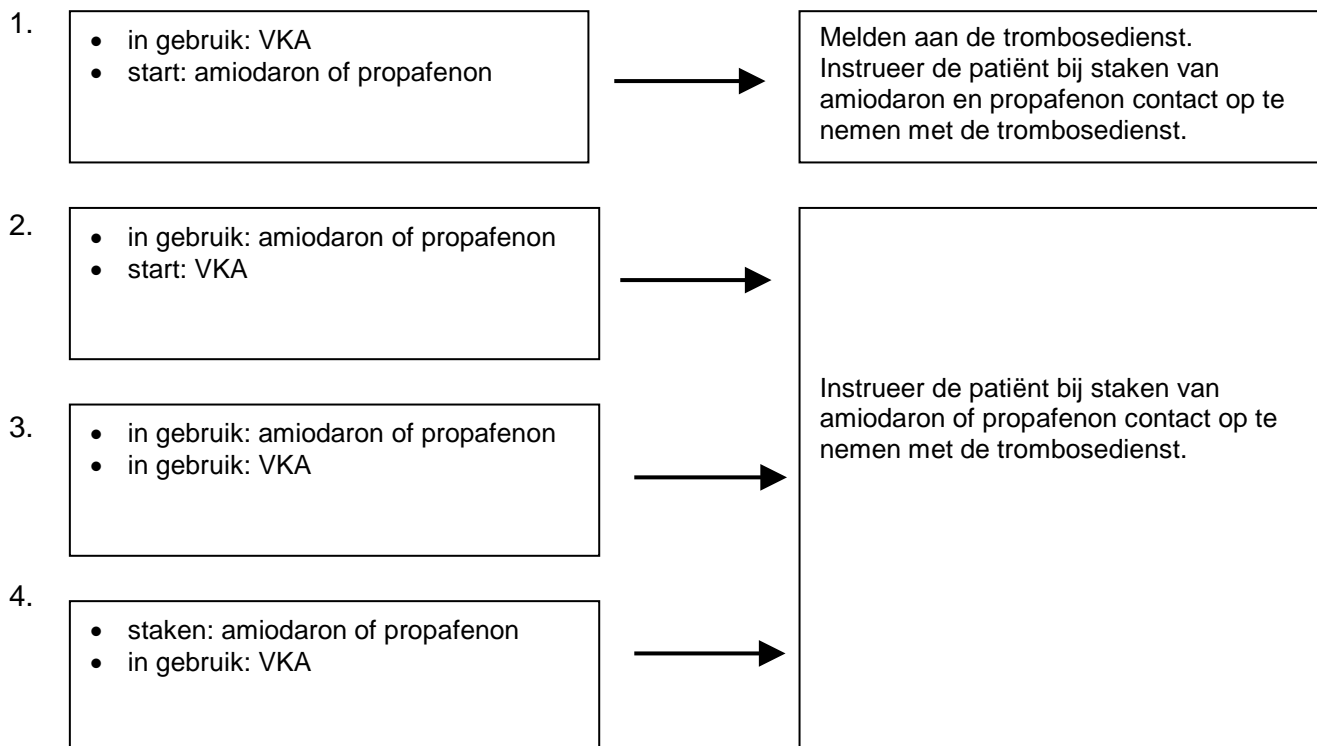
Amiodaron en propafenon



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

<p>1.</p> <ul style="list-style-type: none"> • in gebruik: VKA • start: HIV-middel(en) 		<p>Melden aan de trombosedienst. Instrueer de patiënt bij wijzigen of staken van HIV-middelen regime, contact op te nemen met de trombosedienst.</p>
<p>2.</p> <ul style="list-style-type: none"> • in gebruik: HIV-middel(en) • start: VKA 		<p>Instrueer de patiënt bij wijzigen of staken van HIV-middelen regime, contact op te nemen met de trombosedienst.</p>
<p>3.</p> <ul style="list-style-type: none"> • in gebruik: HIV-middel(en) • in gebruik: VKA 		
<p>4.</p> <ul style="list-style-type: none"> • staken: HIV-middel(en) • in gebruik: VKA 		

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.

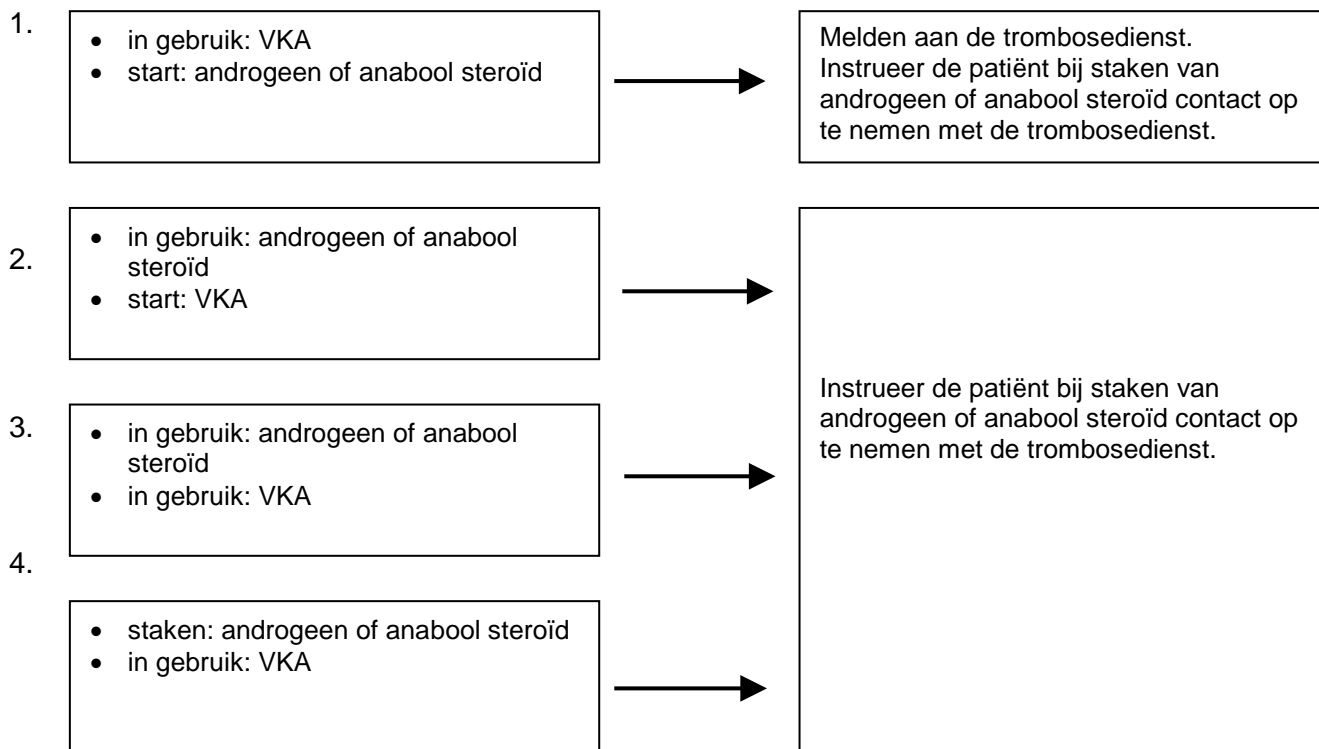
Androgenen en anabole steroïden



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).

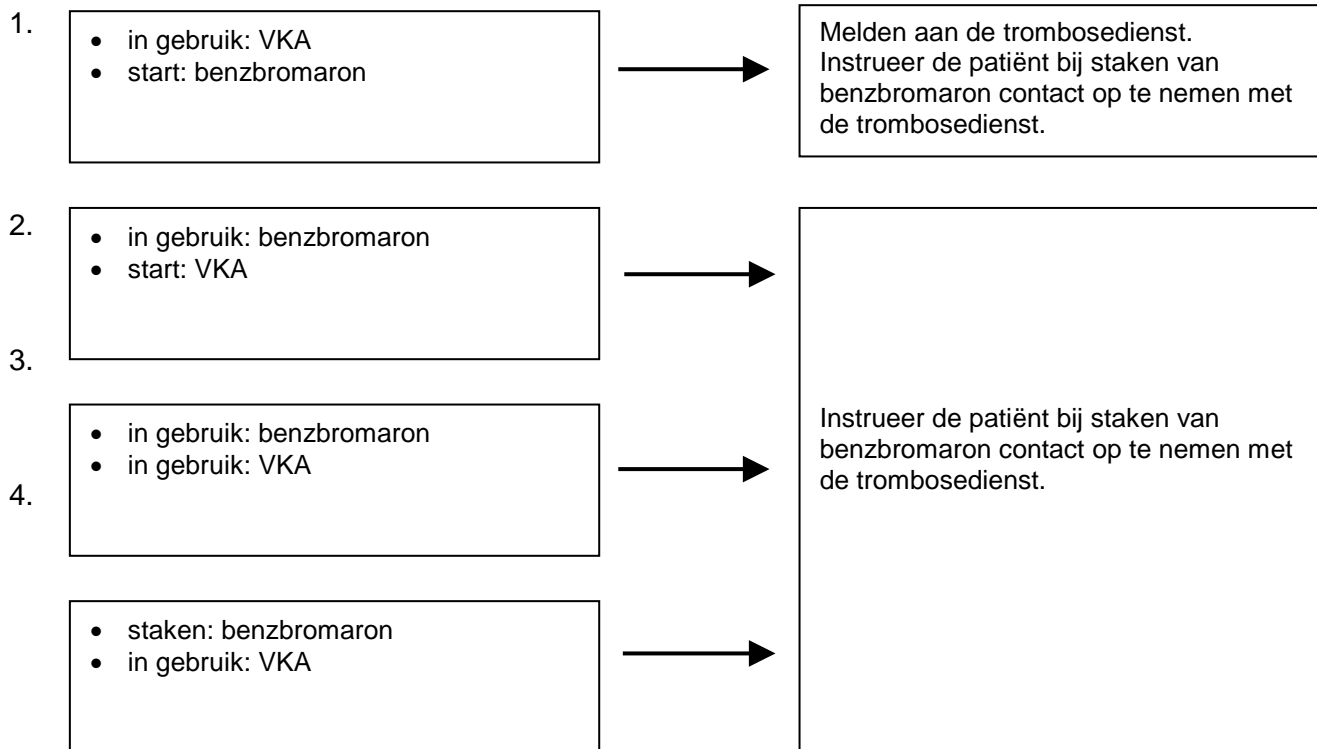
Benzbromaron



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.

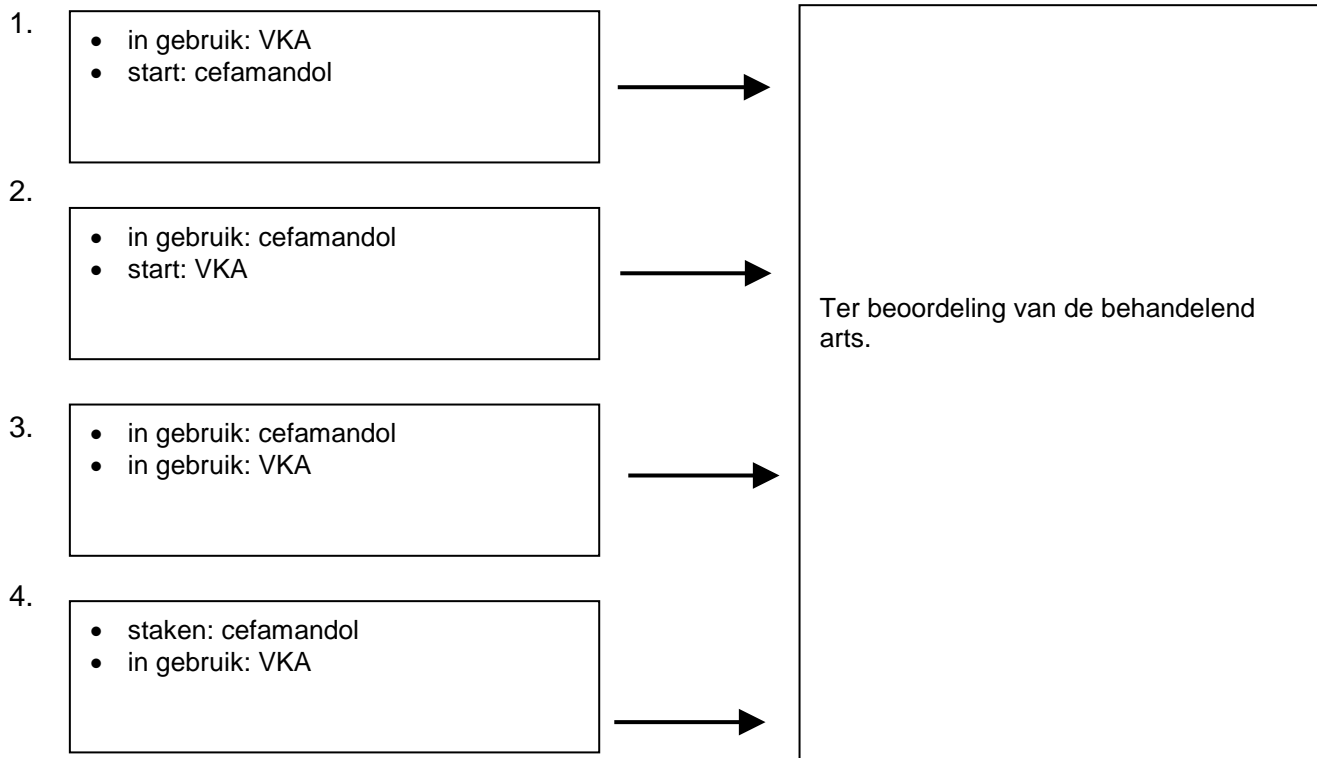
6. Overige opmerkingen en aandachtspunten



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.

Cimetidine

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: acenocoumarol• start: cimetidine	→	Niet voorschrijven of afleveren. Vervang cimetidine door ranitidine, famotidine, nizatidine of roxatidine.
2.	<ul style="list-style-type: none">• in gebruik: cimetidine• start: acenocoumarol	→	Vervang cimetidine door ranitidine, famotidine, nizatidine of roxatidine.
3.	<ul style="list-style-type: none">• in gebruik: cimetidine• in gebruik: acenocoumarol	→	Vervang cimetidine door ranitidine, famotidine, nizatidine of roxatidine. Vervanging melden aan de trombosediensdienst.
4.	<ul style="list-style-type: none">• staken: cimetidine• in gebruik: acenocoumarol	→	Vervang cimetidine door ranitidine, famotidine, nizatidine of roxatidine. Vervanging en/of staken melden aan de trombosediensdienst.

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 trombosediensdienst 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.

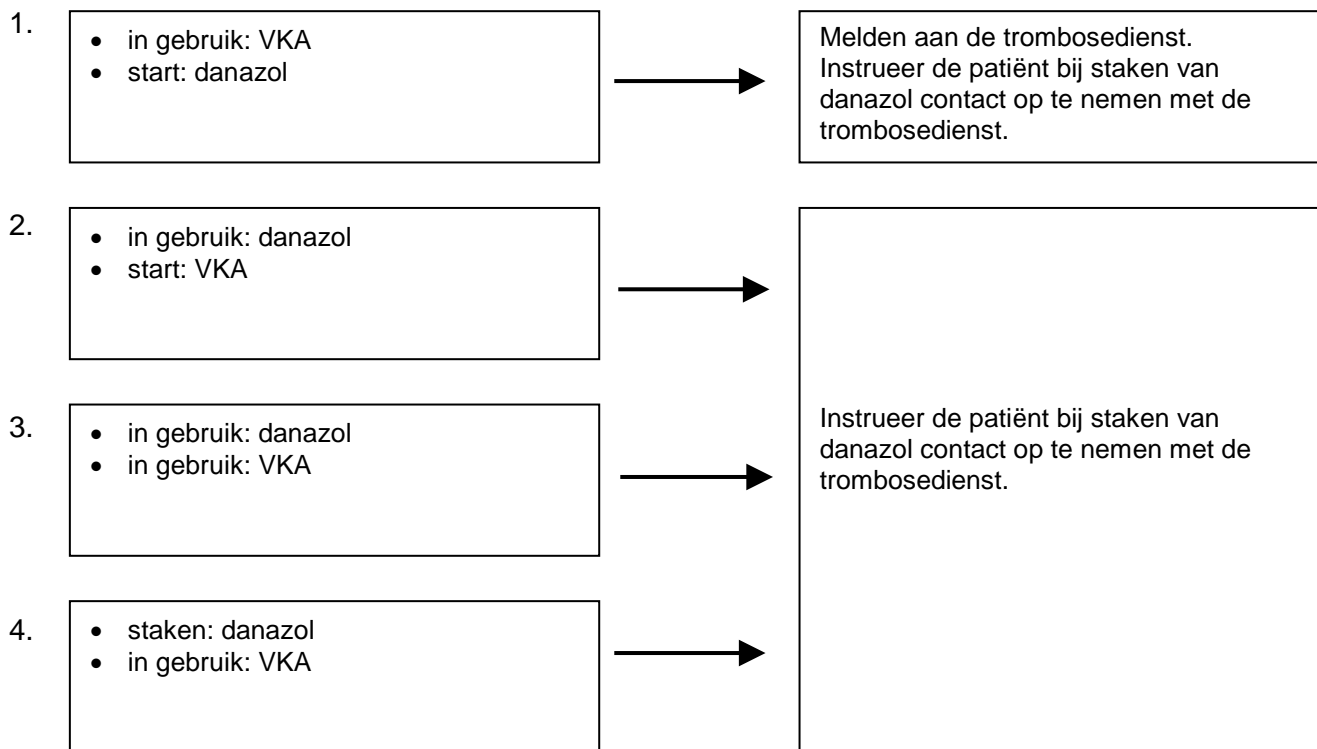
Danazol



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.

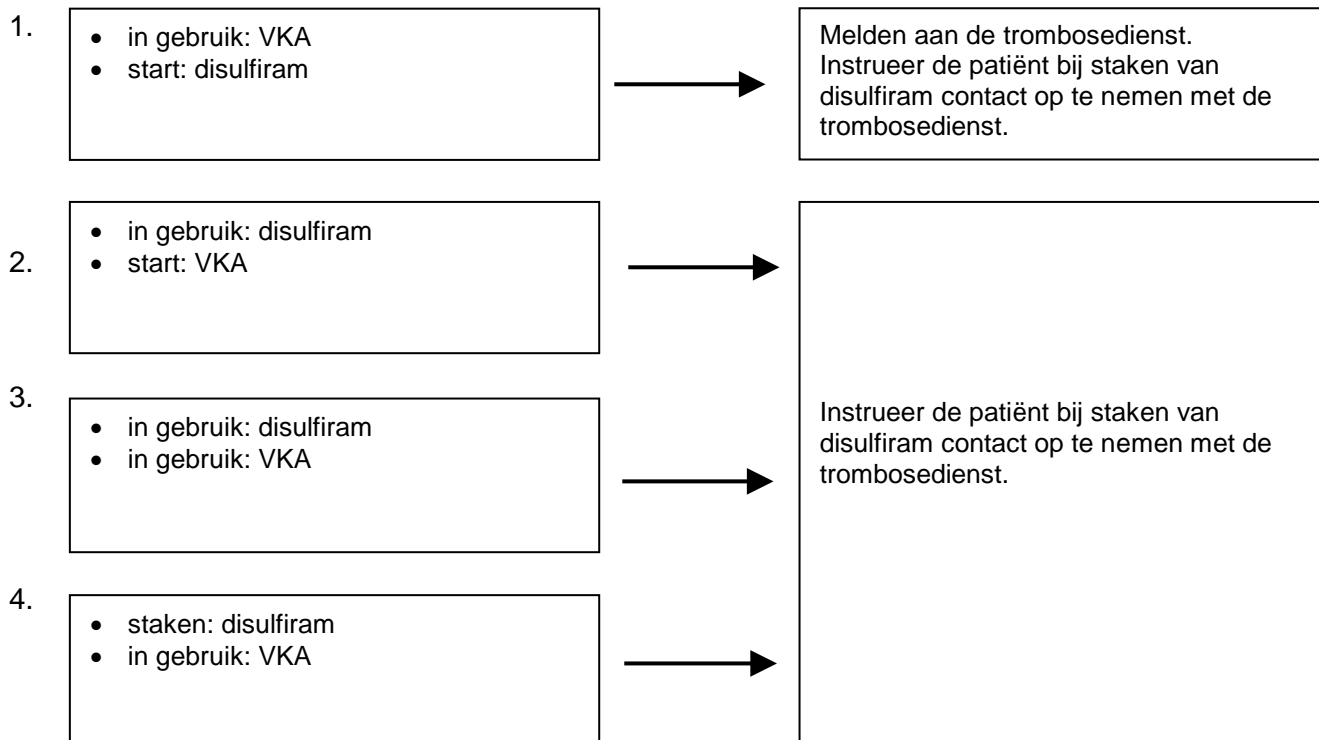
6. Overige opmerkingen en aandachtspunten



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.

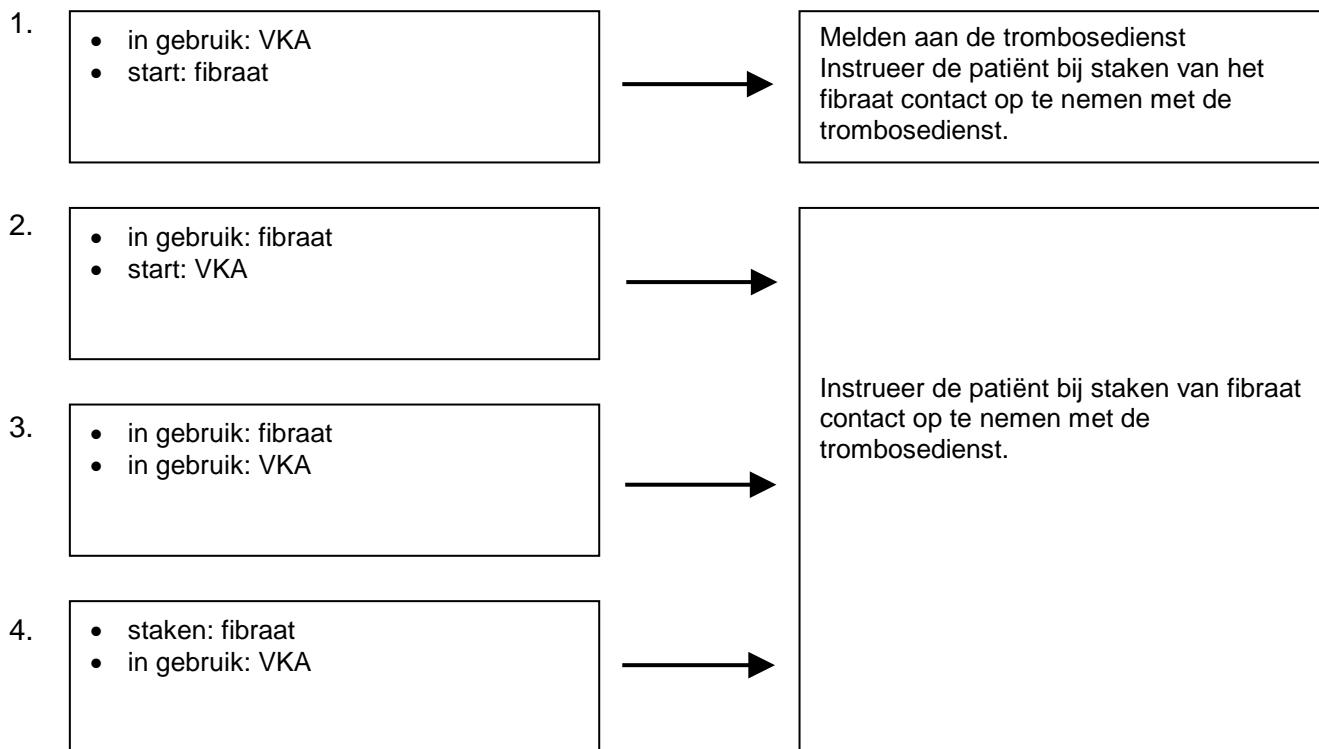
Fibraten



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

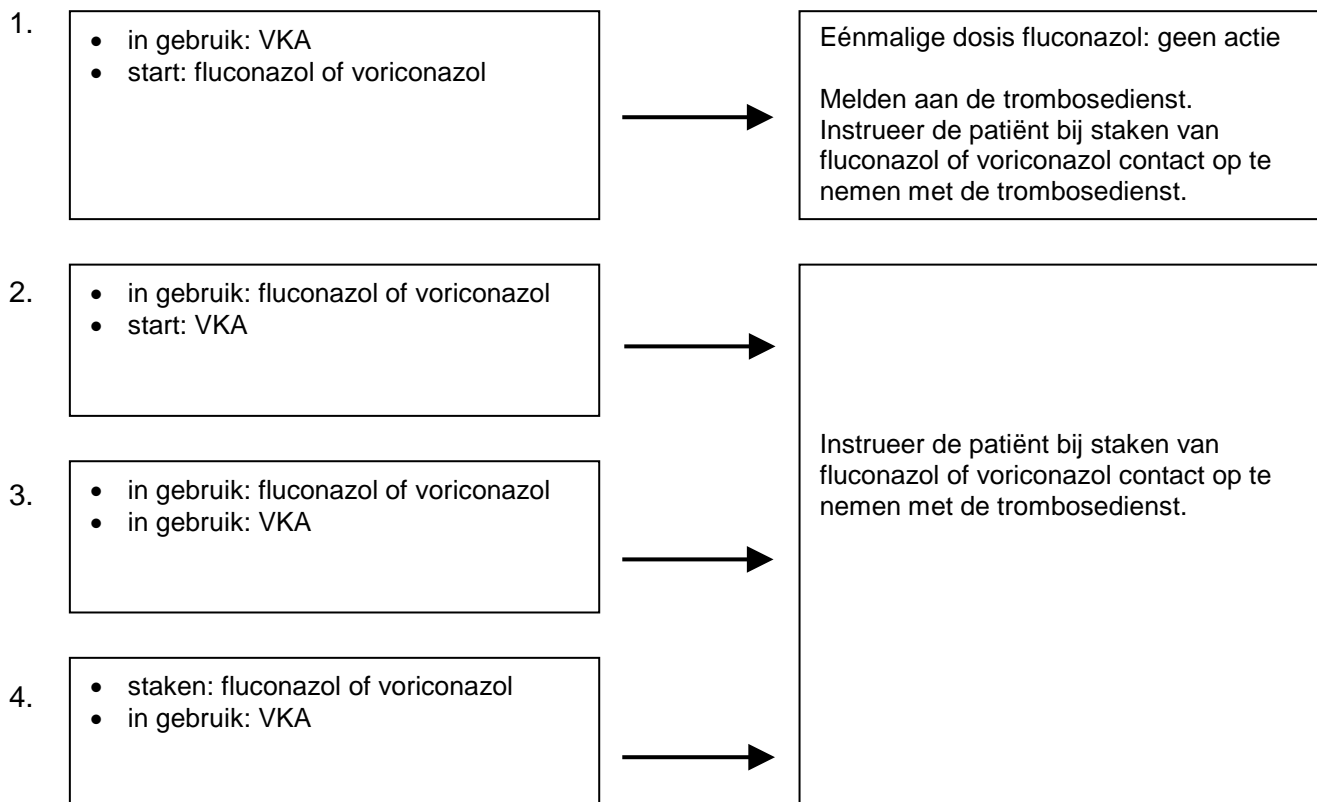
Fibraten zijn bezafibraat, ciprofibraat, clofibraat en gemfibrozil.



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.

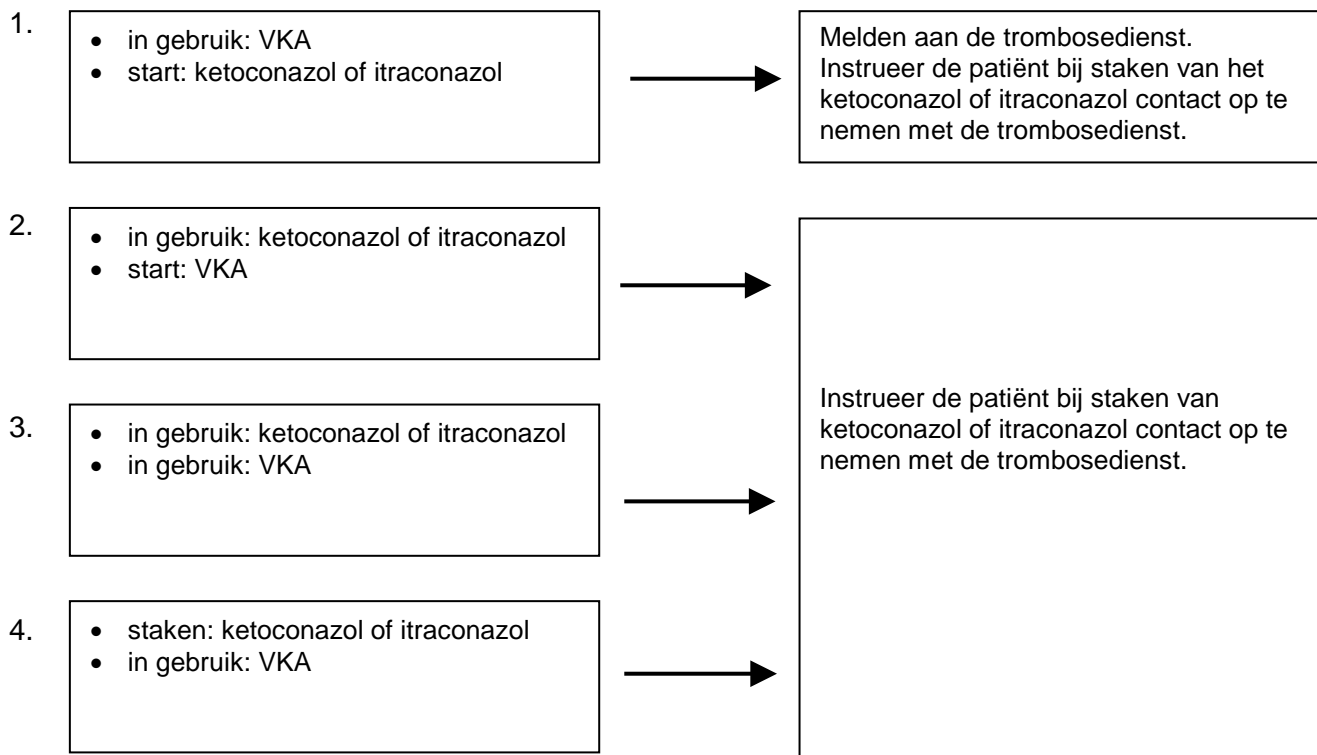
Ketoconazol en itraconazol



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.**

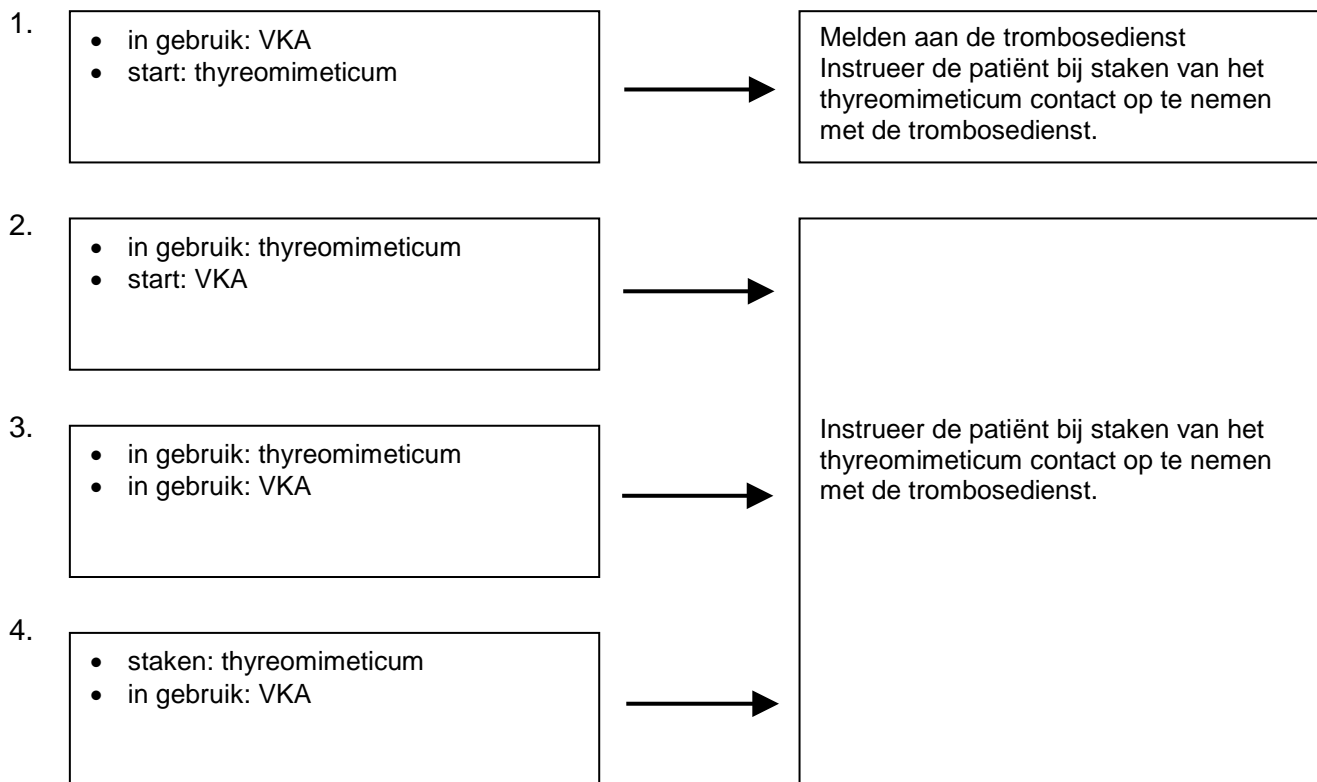
Bij een aantal indicaties kan metronidazol worden vervangen door een ander antibioticum.



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

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).

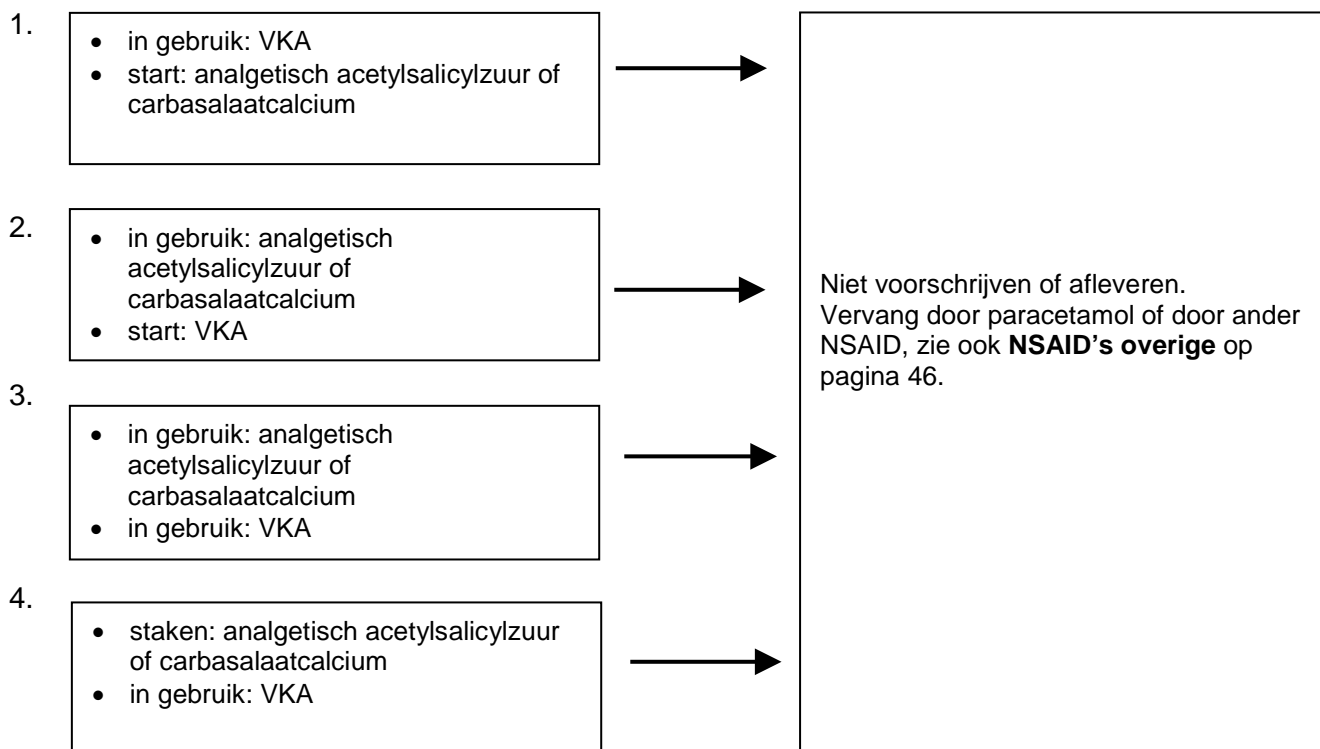
Op www.fnt.nl is meer informatie over de interactie tussen NSAID's, zoals fenylbutazon, en VKA terug te vinden.



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.

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

5. Actie wanneer de trombosediensdienst niet bereikbaar is

Het NSAID mag worden afgeleverd.

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

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 trombosediensdienst.

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: VKA• start: acetylsalicylzuur of carbasalaatcalcium	VKA en acetylsalicylzuur of carbasalaatcalcium van dezelfde cardioloog: afleveren VKA of acetylsalicylzuur of carbasalaatcalcium van verschillende voorschrijvers, òf 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 trombosediens. Instrueer de patiënt staken van het salicylaat contact op te nemen met de trombosediens.
2. <ul style="list-style-type: none">• in gebruik: acetylsalicylzuur of carbasalaatcalcium• start: VKA	VKA en acetylsalicylzuur of carbasalaatcalcium van dezelfde cardioloog: afleveren VKA of acetylsalicylzuur of carbasalaatcalcium van verschillende voorschrijvers, òf 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 trombosediens. Instrueer de patiënt staken van het salicylaat contact op te nemen met de trombosediens.
3. <ul style="list-style-type: none">• in gebruik: acetylsalicylzuur of carbasalaatcalcium• in gebruik: VKA	Geen actie.
4. <ul style="list-style-type: none">• starten: acetylsalicylzuur of carbasalaatcalcium• in 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 trombosediens.

6. Overige opmerkingen en aandachtspunten

Het verhoogde bloedingsrisico komt niet tot uiting in de INR, deze wijzigt niet. De trombosediens 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

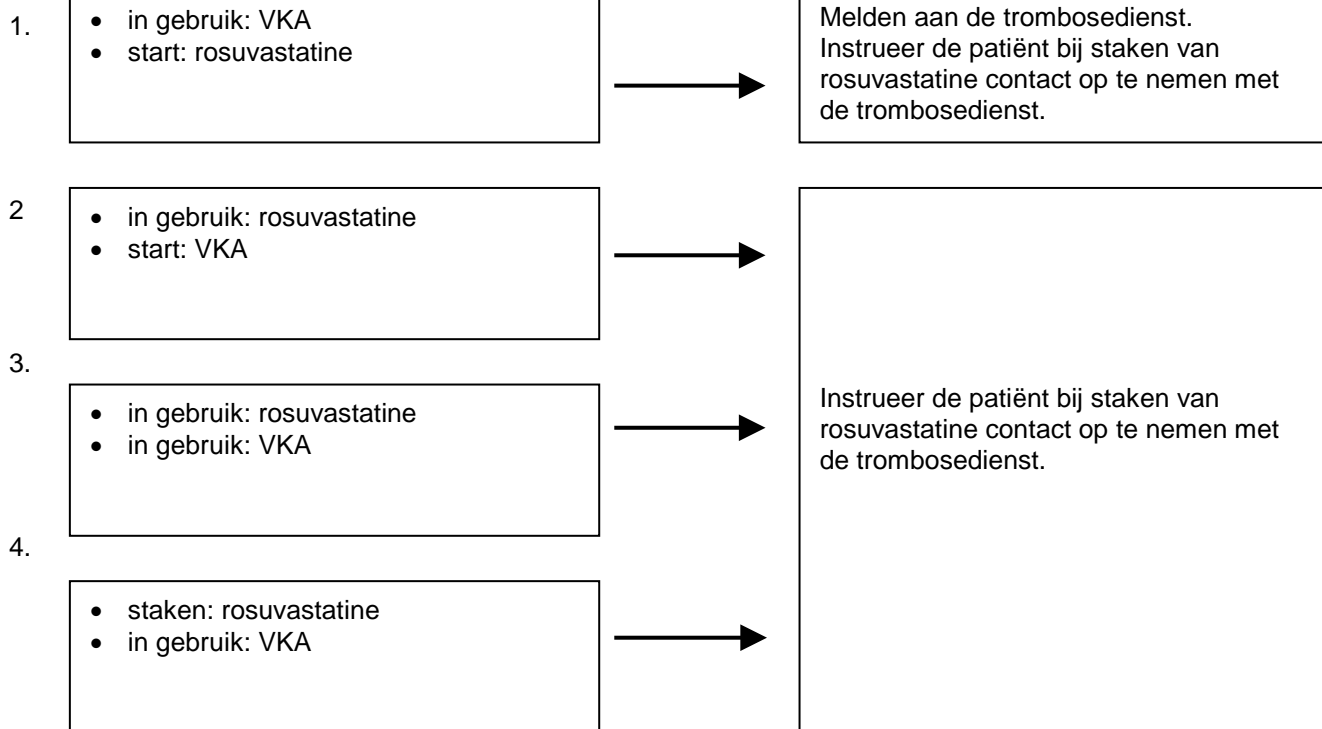
Rosuvastatine



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

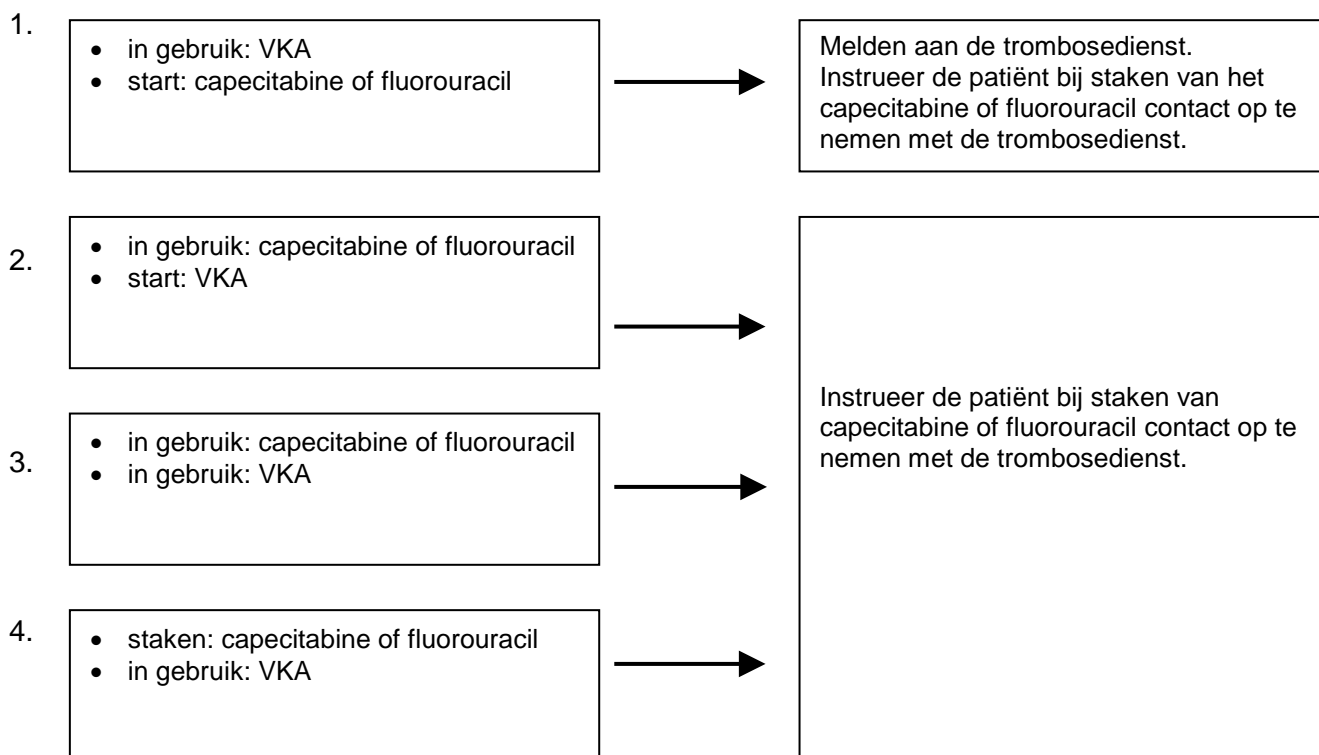
Capecitabine en fluorouracil



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.

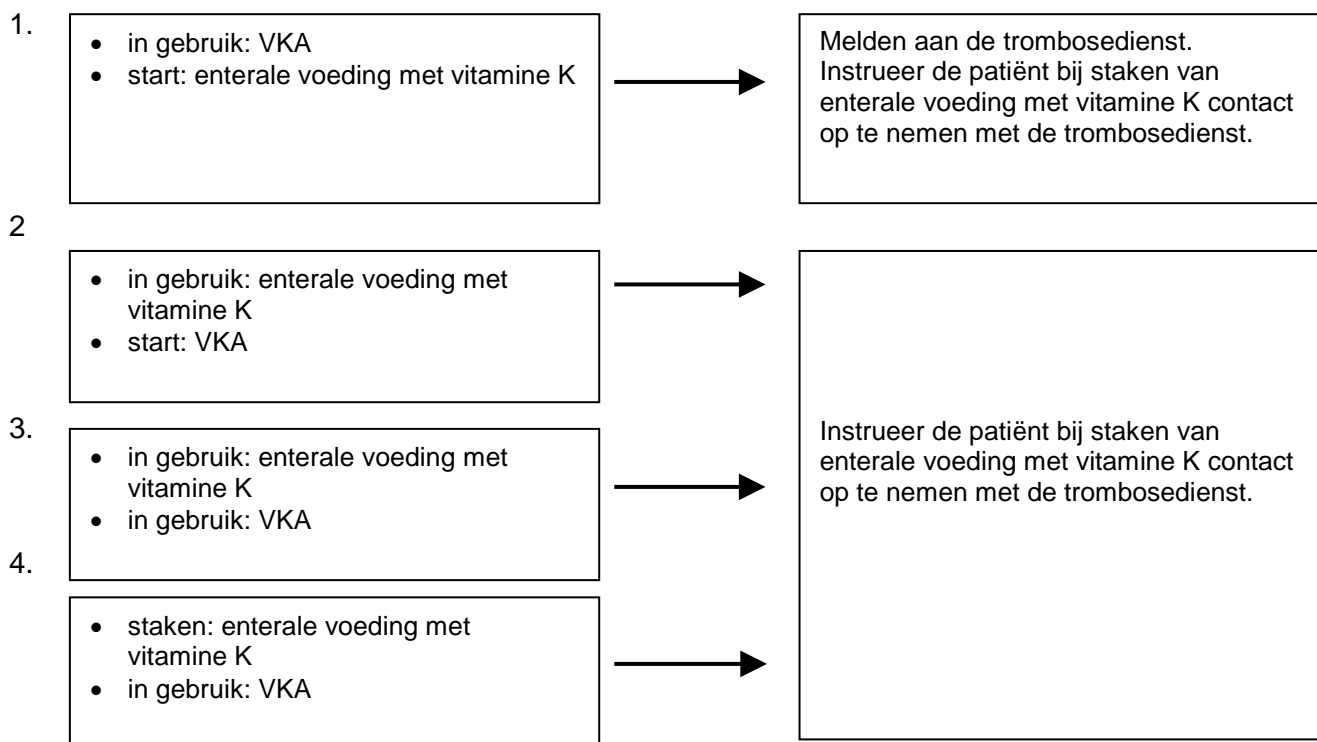
Enterale voeding met vitamine K



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.

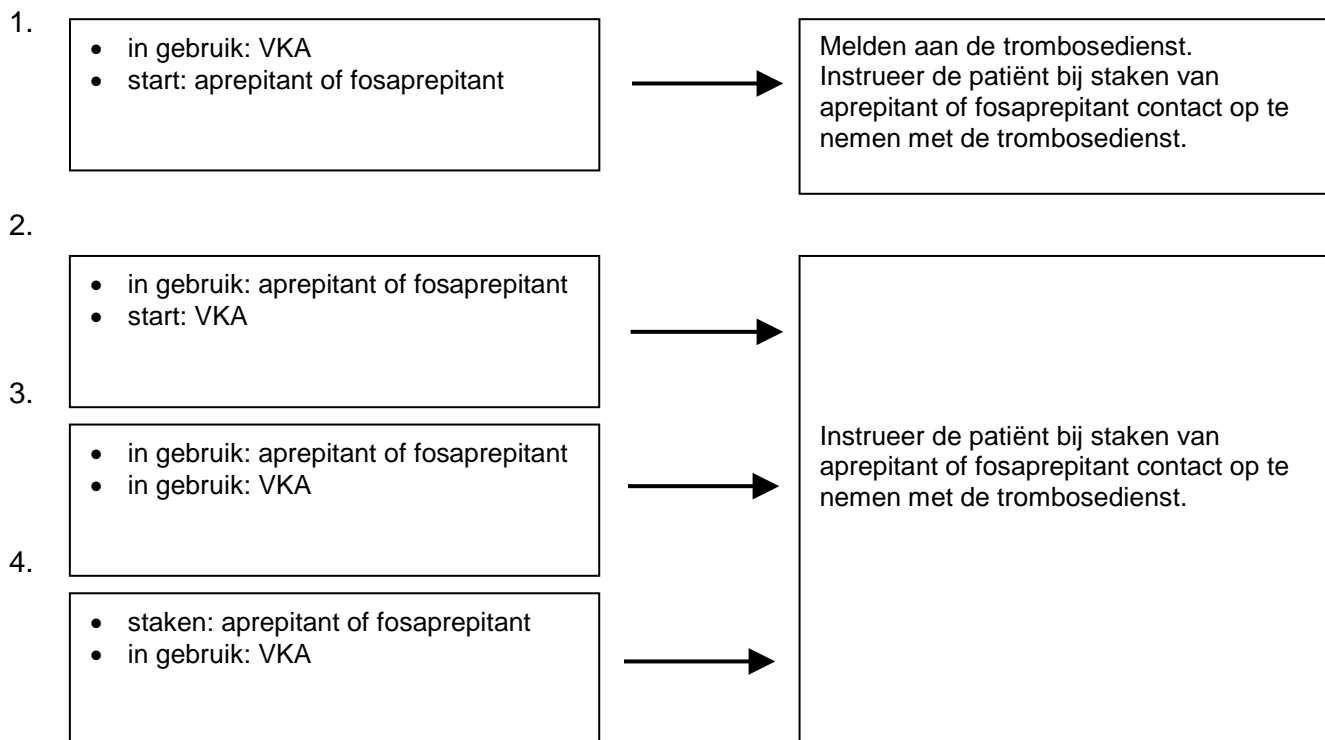
Aprepitant en fosaprepitant



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**

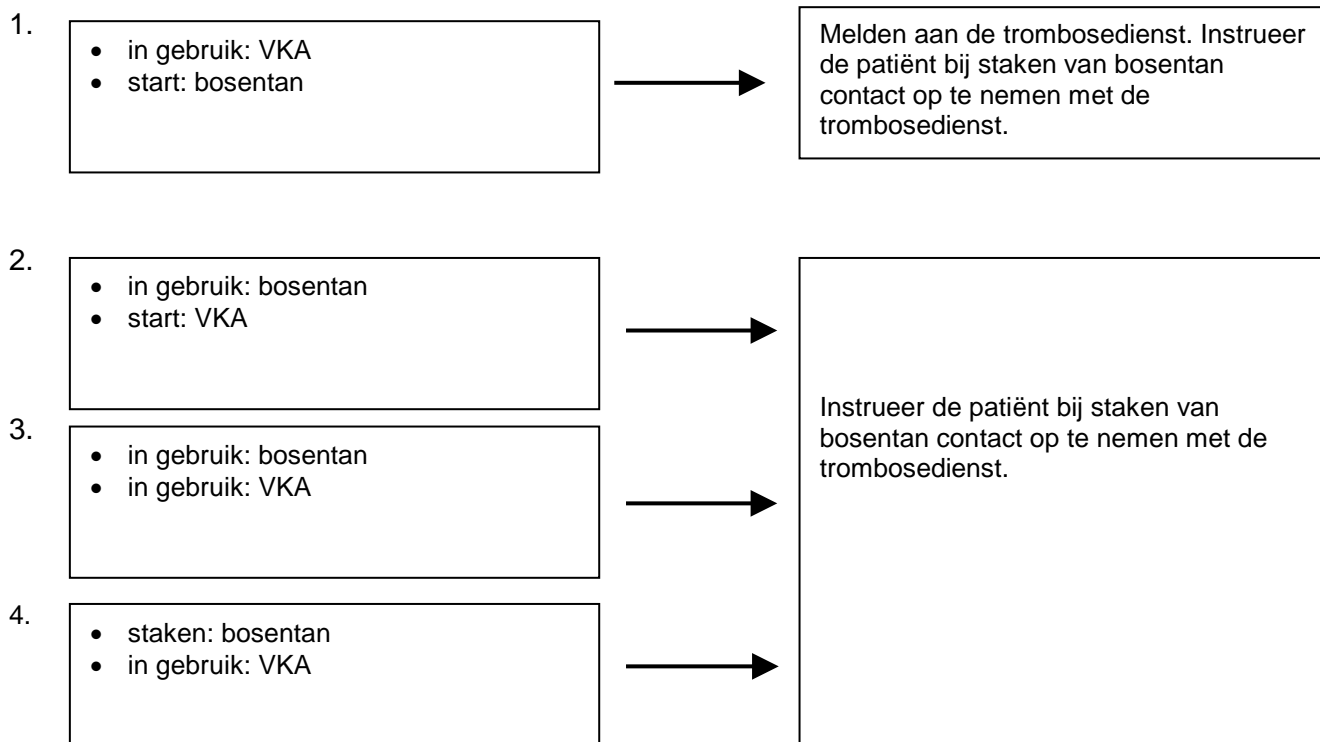
Bosentan



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.

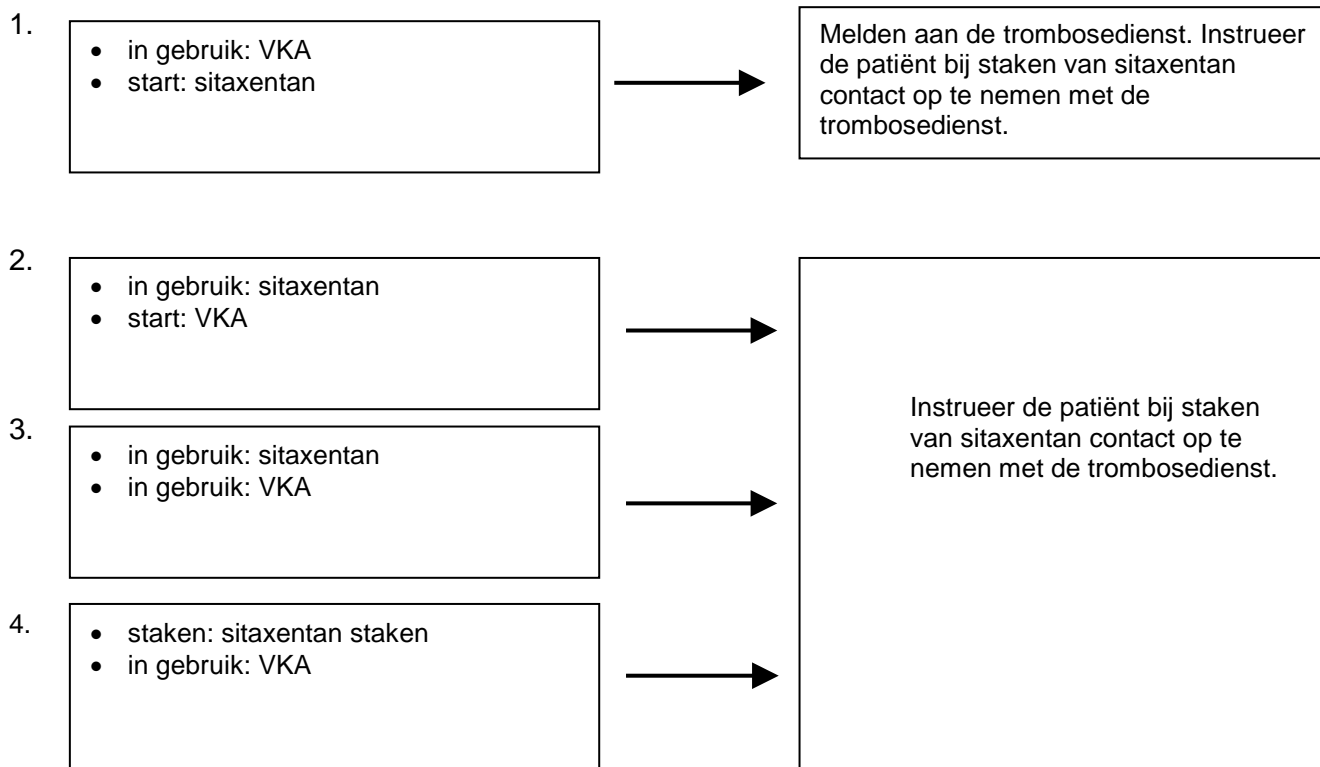
Sitaxentan



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.

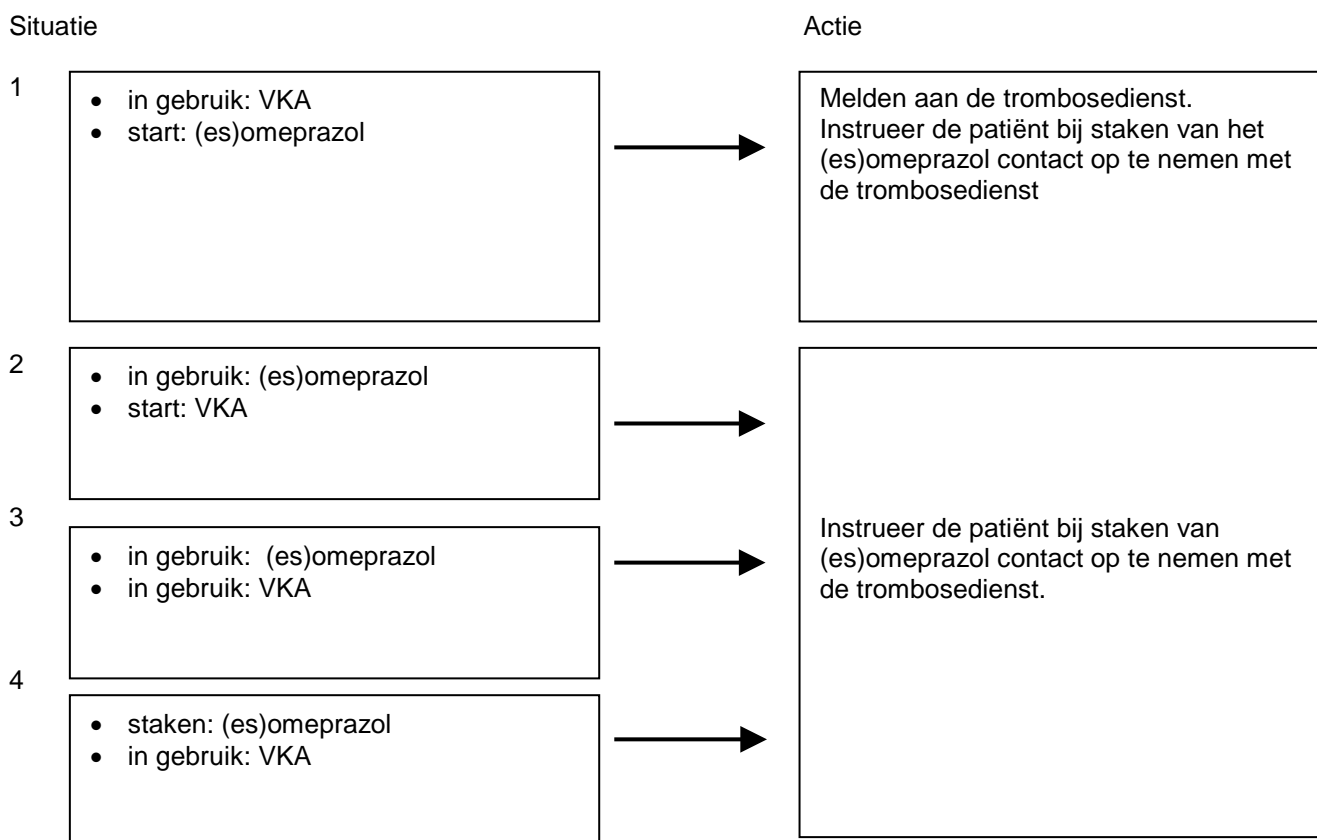
Zo snel mogelijk of uiterlijk op de eerstvolgende werkdag melden aan de trombosedienst.

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

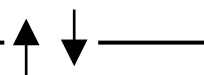
Volgens de fabrikant van omeprazol is in klinisch onderzoek gevonden dat bij gelijktijdig gebruik van warfarine en (es)omeprazol de INR binnen de streefwaarde bleef. Sinds esomeprazol op de markt is, zijn er enkele geïsoleerde gevallen van klinisch significante verhoogde INR gemeld. Daarom beveelt de 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 trombosedienst 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 trombosedienst.
4. <ul style="list-style-type: none">• staken: oncologische middel• in gebruik VKA	

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

In principe overlegt de oncoloog met de behandelend arts (trombosedienst) 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.

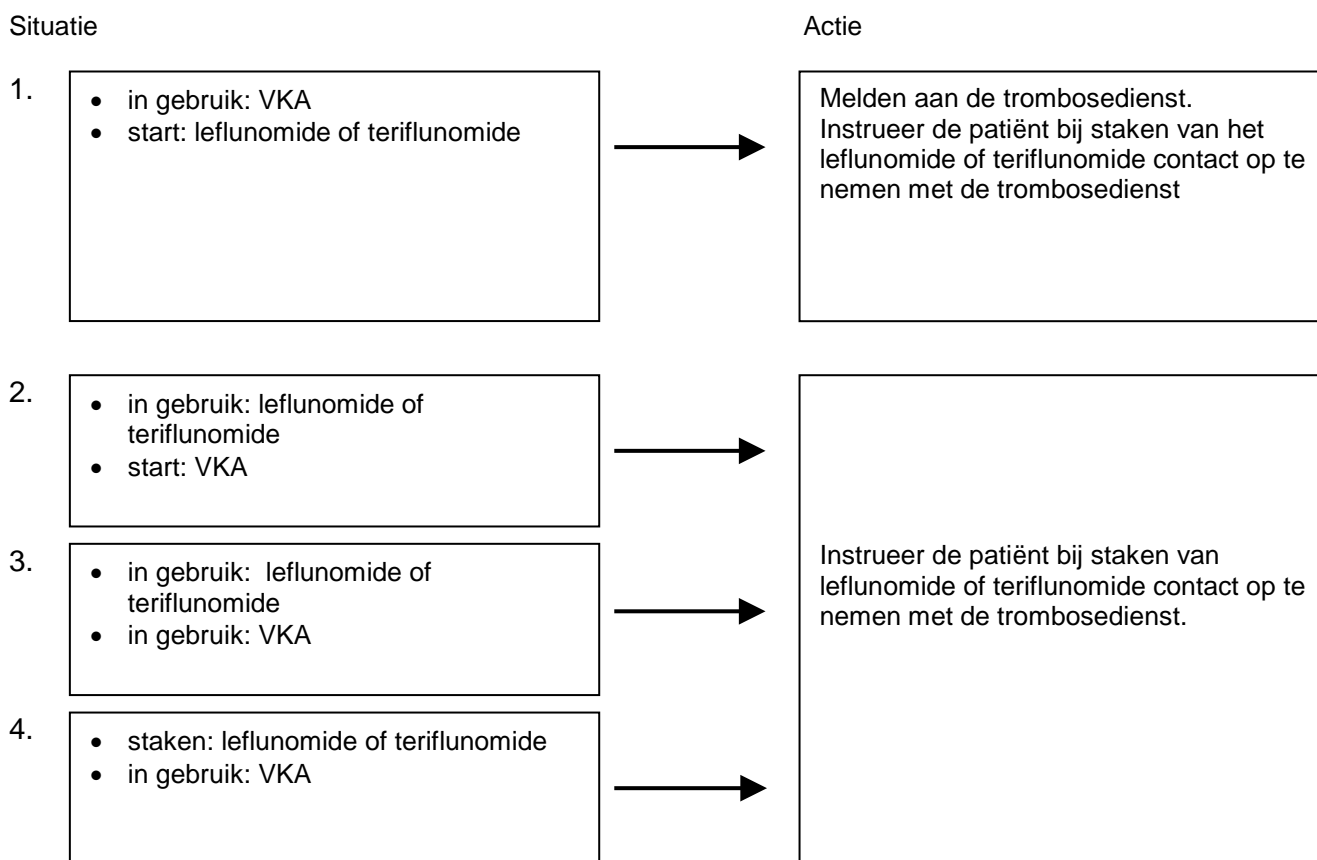
Niet alleen de oncologische middelen maar ook het onderliggend lijden geven kan de INR ontregelen.

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.



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

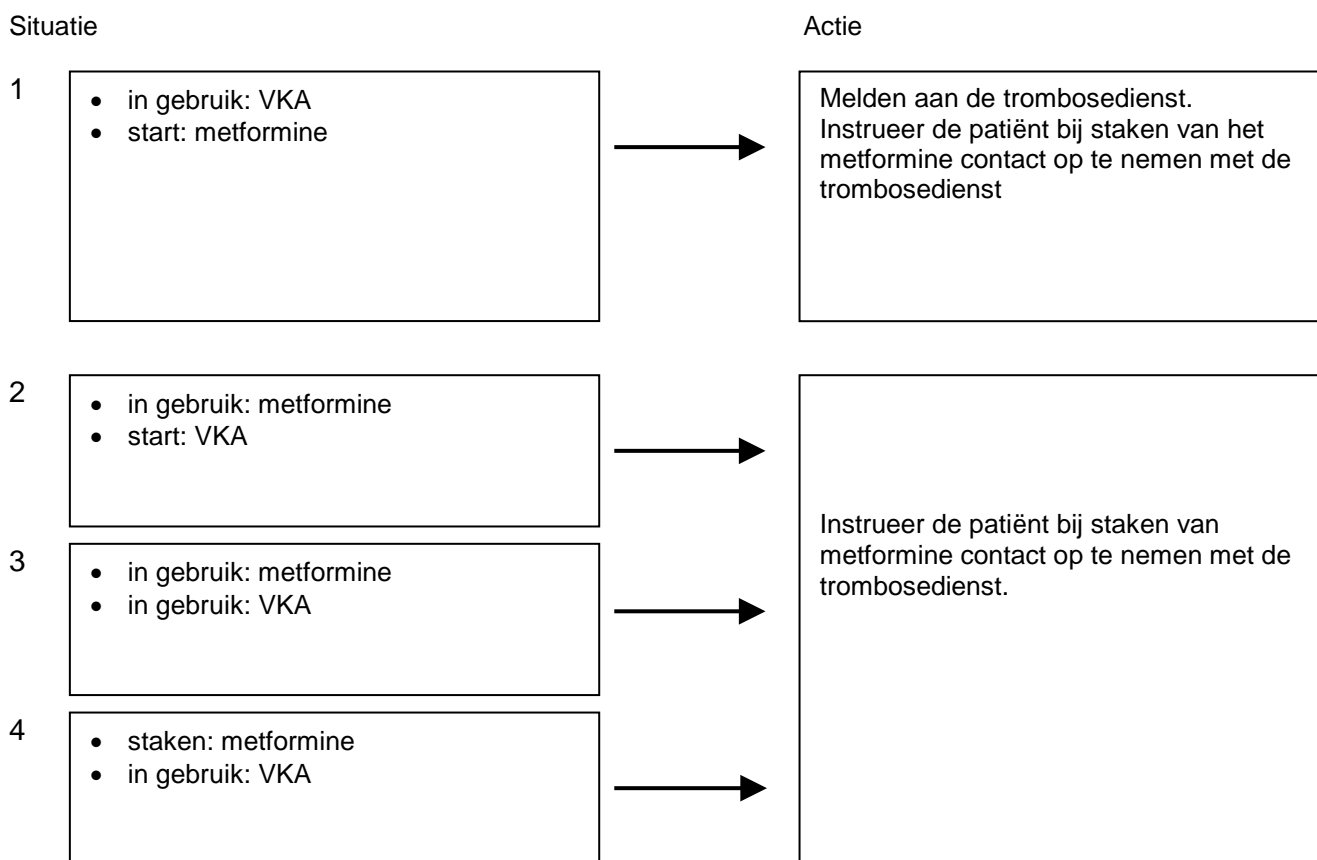
Na toevoegen van leflunomide aan warfarine is een toename van de INR gemeld. In 1 geval is hematurie gemeld.

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

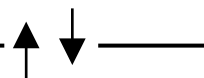
Metformine mag worden afgeleverd.

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.

Situatie	Actie
1. <ul style="list-style-type: none"> • in gebruik: VKA • start: TKI 	Het continueren van het VKA is een beslissing die door de oncoloog of ander behandelend arts in samenspraak met de trombosedienst wordt genomen.
2. <ul style="list-style-type: none"> • in gebruik: TKI • 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: TKI • in gebruik: VKA 	Bij staken van de TKI dient dit door de oncoloog, de apotheek of eventueel door de patiënt te worden doorgegeven aan de trombosedienst.
4. <ul style="list-style-type: none"> • staken: TKI • in gebruik: VKA 	

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, dacomitinib, dasatinib, encorafenib, entrectinib, erlotinib, gefitinib, imatinib, lapatinib, larotrectinib, 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

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

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.

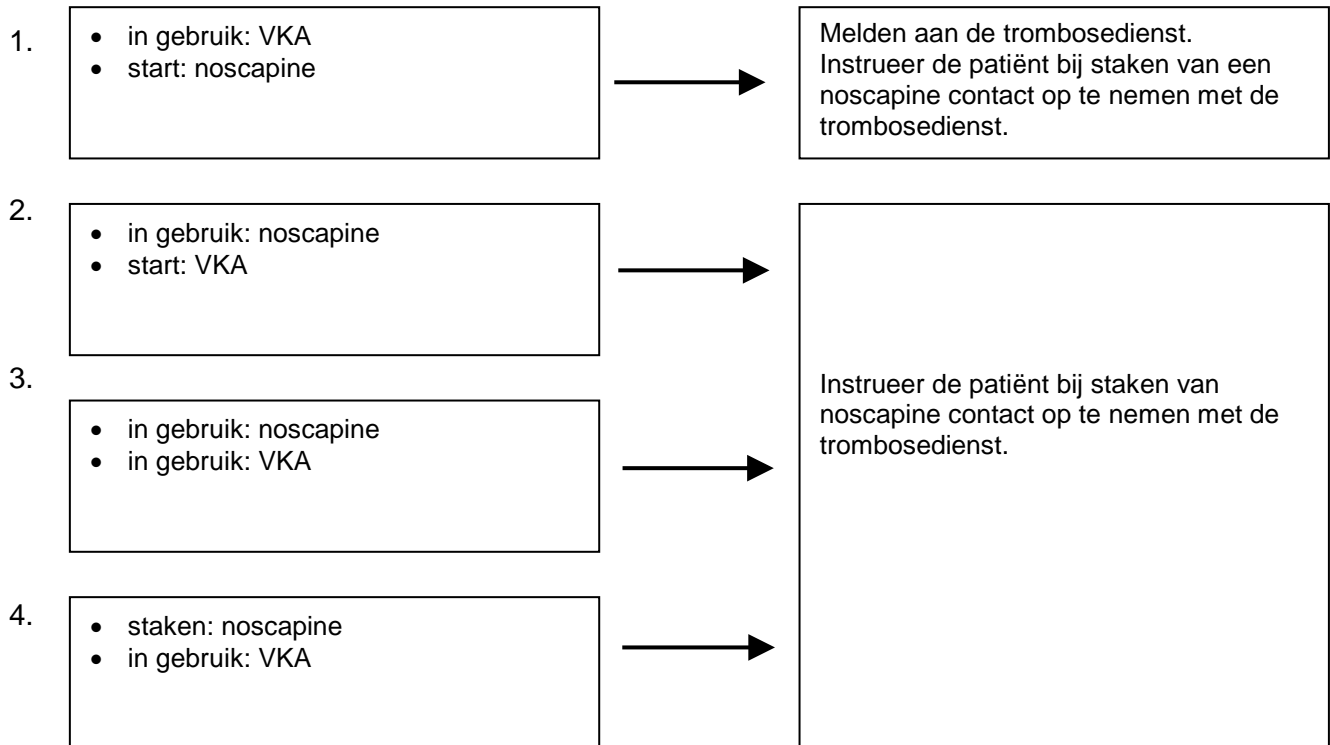
6. **Overige opmerkingen en aandachtspunten**

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.

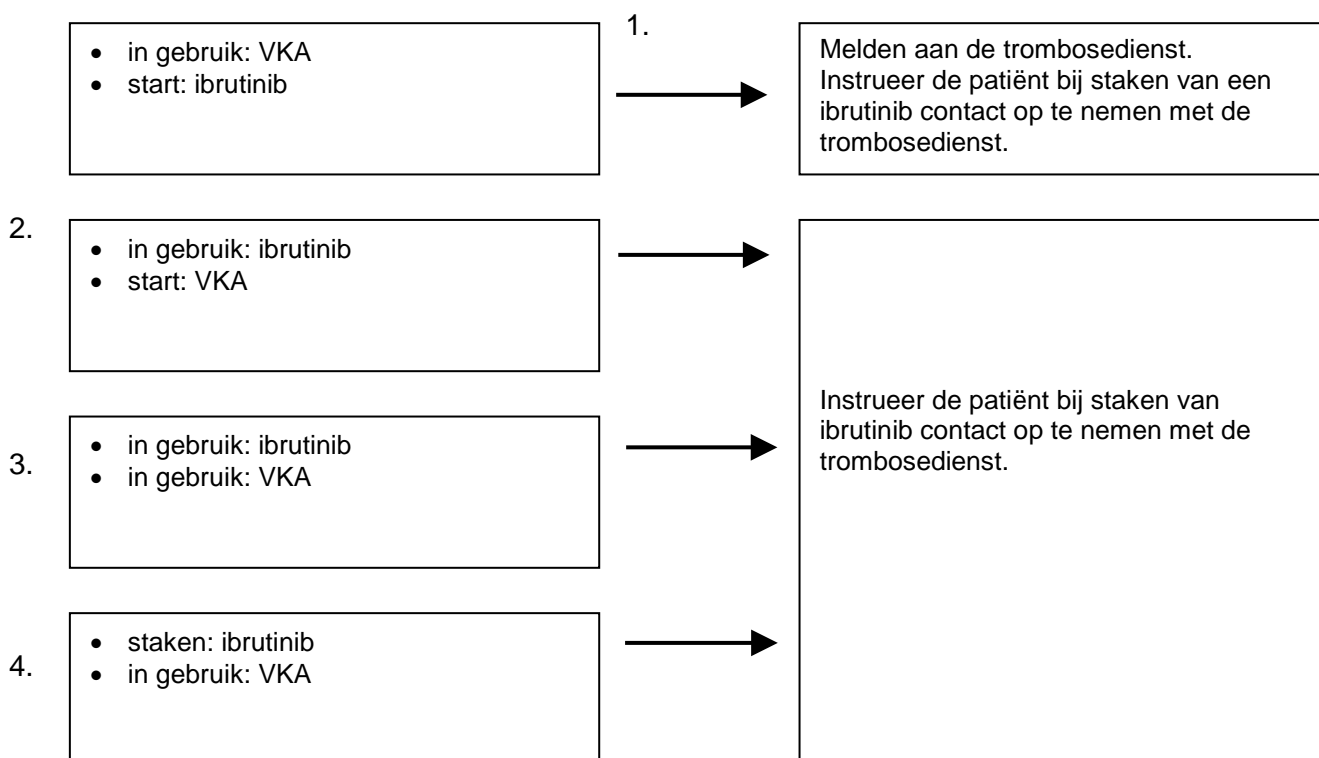
6. Overige opmerkingen en aandachtspunten

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

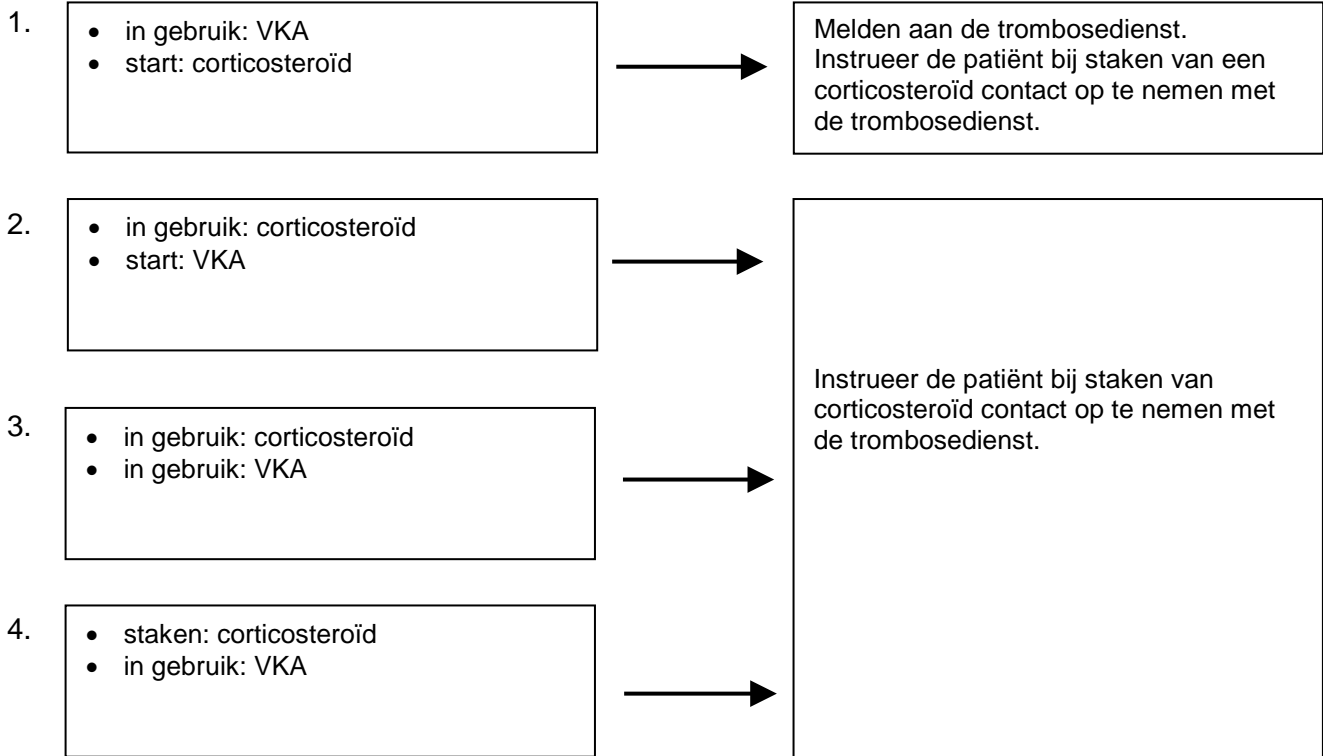
Bij patiënten die op een VKA staan en daarnaast behandeld worden met ibrutinib zal de oncoloog overleg moeten plegen met de behandelend arts (trombosearts) of de patiënt op een VKA blijft of wordt overgezet op LMWH. Als wordt besloten de behandeling met een VKA te continueren, zal de trombosedienst intensiever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

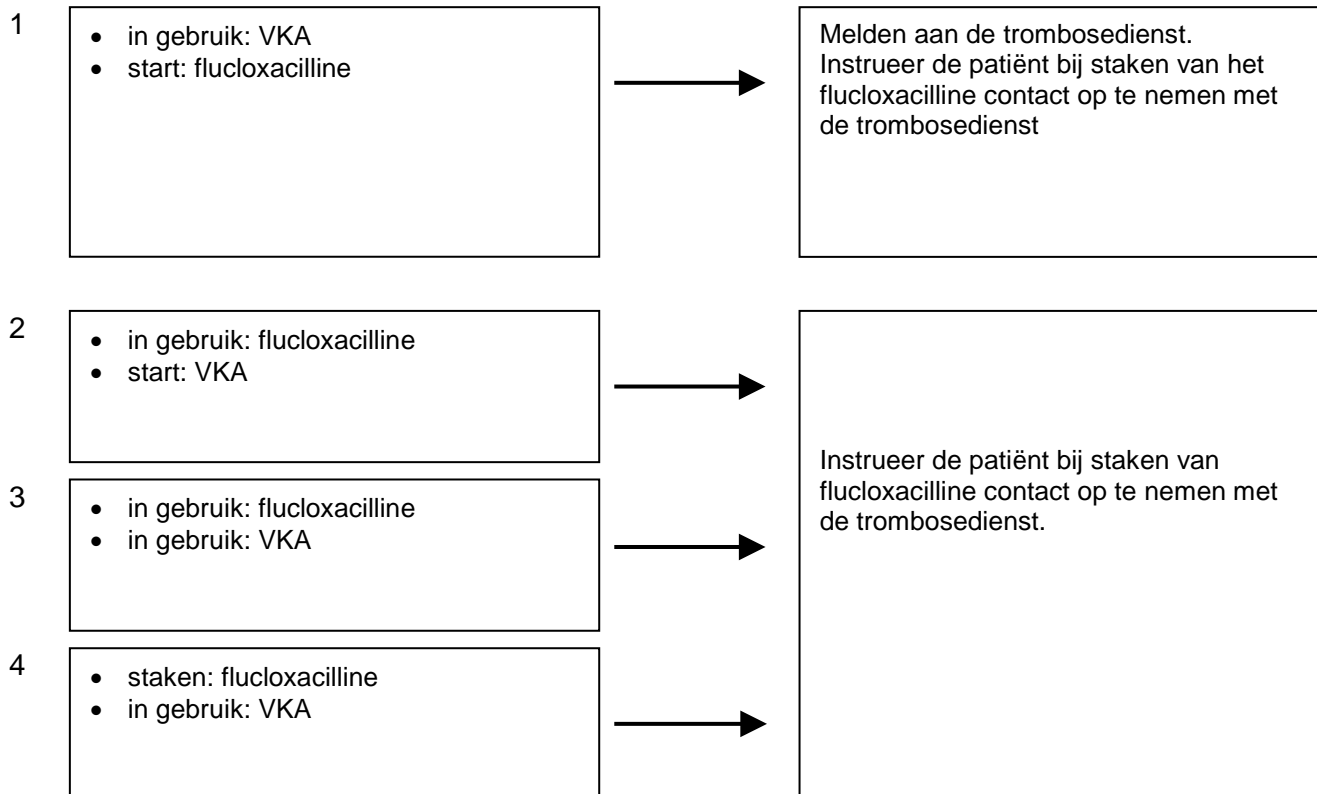
Flucloxacilline



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

Situatie

Actie



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

Cometriq, zie cabozantinib	59	Entrectinib, zie TKI's.....	59
Competact, zie metformine.....	58	Enzalutamide	61
Cordarone, zie amiodaron	28	Epanutin, zie fenytoïne.....	17
Corticosteroiden	64	Epirubicine, zie oncologische middelen (cytostatisch)	56
Cortiment, zie budesonide	64	Eposin, zie etoposide	56
Cortison, zie corticosteroiden	64	Eribuline, zie oncologische middelen (cytostatisch)	56
Cotellic, zie cobimetinib	59	Erleada, zie apalutamide.....	61
Cotrimoxazol	34	Erlotinib, zie TKI'	59
Crestor, zie rosuvastatine	49	Ertapenem, zie antibiotica	21
Crixivan, zie indinavir.....	29	Erythrocin-ES, zie erytromycine	21
Crizotinib, zie TKI's.....	59	Erytromycine, zie antibiotica.....	21
Cyclobarbitalum, zie anti-epileptica (enzyminducerend).....	17	Erwinase, zie asparaginase.....	56
Cyclofosfamide, zie oncologische middelen (cytostatisch)	56	Escitalopram, zie serotonine-heropnameremmers.....	25
Cymbalta, zie duloxetine.....	25	esomeprazol	55
Cynomel, zie liothyroxine.....	41	Estracyt, zie estramustine	56
Cytarabine, zie oncologische middelen (cytostatisch)	56	Estramustine, zie oncologische middelen (cytostatisch)	56
Cytomel, zie liothyronine.....	41	Etravirine, zie HIV-middelen	29
Dabrafenib, zie TKI's	59	Ethambutol, zie antibiotica.....	21
Dacarbazine, zie oncologische middelen (cytostatisch)	56	Etoposide, zie oncologische middelen (cytostatisch)	56
Dacogen, zie decitabine	56	Etoricoxib, zie NSAID's overige.....	46
Dacomitinib, zie TKI's	59	Eucreas, zie metformine.....	57
Dactinomycine, zie oncologische middelen (cytostatisch)	56	Euthyrox, zie levothyroxine.....	41
Diadreson-F, zie prednisolon.....	64	Evotaz, zie atazanavir/cobicistat.....	29
Daktarin, zie miconazol.....	42	Excedrin, zie acetylsalicylzuur.....	45
Daktacort, zie miconazol.....	42	Eylea, zie aflibercept	59
Dalacin, zie clindamycine	21	Farmorubicine, zie epirubicine.....	56
Dalbavancine.....	21	Fenazon, NSAID's overige	46
Danatrol, zie danazol.....	35	Feneticilline, zie antibiotica.....	21
Danazol	35	Fenobarbital, zie anti-epileptica (enzyminducerend)	17
Dapoxetine, zie serotonine-heropnameremmers	25	Fenoxymethylpenicilline, zie antibiotica	21
Dapson, zie antibiotica	21	Fenylbutazon	44
Daro hoofdpijnpoeders, zie propyfenazon.....	46	Fenytoïne, zie anti-epileptica (enzyminducerend).....	17
Darunavir, zie HIV-middelen	29	Fevarin, zie fluvoxamine.....	25
Dasatinib, zie TKI's.....	59	Fidaxomicine, zie antibiotica.....	21
Daunorubicine, zie oncologische middelen (cytostatisch)	56	Flagyl, zie metronidazol.....	40
Davitamon Calcium met vitamines D + K, zie combinatiepreparaten met vitamine K.....	20	Floxapen, zie flucloxacilline	21
Decadurabolin, zie nandrolon	30	Flucloxacilline.....	65
Decitabine, zie oncologische middelen (cytostatische).....	56	Fluconazol.....	38
Dehydroepiandrosteron, zie prasteron	30	Fludara, zie fludarabine	56
Demeclocycline, zie antibiotica	21	Fludarabine, zie oncologische middelen (cytostatisch)	56
Depocyte, zie cytarabine	56	Fluorouracil	50
Desuric, zie benzbromaron.....	31	Fluoxetine, zie serotonine-heropnameremmers.....	25
Deticene, zie dacarbazine	56	Fluracetyl, zie fluorouracil.....	50
Dexamethason, zie corticosteroiden.....	64	Flurbiprofen, zie NSAID's overige.....	46
Dexibuprofen, zie NSAID's overige.....	46	Fluvastatine, zie attentielijst	65
Dexketoprofen, zie NSAID's overige.....	46	Fluvoxamine, zie serotonine-heropnameremmers	25
DHEA, zie prasteron.....	30	Forcid, zie amoxicilline	21
Diasip, zie enterale voeding met vit K	51	Fortovase, zie saquinavir.....	29
Diclofenac, zie NSAID's overige	46	Forticare, div smaken, zie enterale voeding met vit K.....	51
Difclir, zie fidaxomicine	21	Forticreme, div smaken, zie enterale voeding met vit K.....	51
Diflucan, zie fluconazol.....	38	Fortimel, div smaken, zie enterale voeding met vit K	51
Diphantoïne, zie fenytoïne	17	Fortum, zie ceftazidim	21
Disopyramide	22	Fosamprenavir, zie HIV-middelen	29
Disulfiram	36	Fosaprepitant.....	52
Docetaxel, zie oncologische middelen (cytostatisch)	56	Fosfomycine, zie antibiotica	21
Dometin, zie indometacine	46	Fotivda, zie tivozanib	59
Doribax, zie doripenem.....	21	Fresubin, div smaken, zie enterale voeding met vit K	51
Doripenem, zie antibiotica	21	Fucidin, zie fusidinezuur.....	21
Doxorubicine, zie oncologische middelen (cytostatisch).....	56	Furabid, zie nitrofurantoïne.....	21
Doxy disp, zie doxycycline.....	21	Furadantine, zie nitrofurantoïne.....	21
Doxycycline, zie antibiotica.....	21	Fusidinezuur, zie antibiotica	21
Duloxetine, zie serotonine-heropnameremmers.....	25	Fytomenadion, zie combinatiepreparaten met vitamine K	20
Dynastat, zie parecoxib	46	Garamycin, zie gentamicine	21
Efavirenz, zie HIV-middelen	29	Gefitinib, zie TKI's	59
Efexor, zie venlafaxine	25	Gemcitabine, zie oncologische middelen (cytostatisch)	56
Efracea, doxycycline.....	21	Gemfibrozil, zie fibraten.....	37
Efudix, zie fluorouracil	50	Gentamicine, zie antibiotica.....	21
Elvitegravir	29	Genvoya, zie elvitegravir/cobicistat	29
Eltroxin, zie levothyroxine	41	Giotrif, zie afatinib	59
Emend, zie aprepitant.....	52	Gliolan, zie aminolevulinezuur.....	56
Emthexate, zie methotrexaat	56	Glivec, zie imatinib	59
Encorafenib, zie TKI's.....	59	Glucagen, zie glucagon.....	23
Endoxan, zie cyclofosfamide	56	Glucagon.....	23
Ensini, div smaken, zie enterale voeding met vit K.....	51	Glucovance, zie metformine	58
Ensure, div smaken, zie enterale voeding met vit K.....	51	Griseofulvine	13
Entocort, zie budesonide	64	Gyno Daktarin, zie miconazol.....	42

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

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

Thelin, zie sitaxentan	54	Vepesid, zie etoposide	56
Thiamazol, zie thyreostatica	15	Verzenios, zie abemaciclib	56
Thiotepa, zie oncologische middelen (cytostatisch)	56	Vfend, zie voriconazol	38
Thiosix, zie tioguanine	56	Vibramycin, zie doxycycline	21
Thyrax, zie levothyroxine	41	Vidaza, zie azacitidine	56
Thyrofix, zie levothyroxine	41	Viktrakvi, zie larotrectinib	59
Tiaprofeenzuur, zie NSAID's overige	46	Vimovo, zie naproxen	46
Tienam, zie imipenem	21	zie omeprazol	55
Tilcotil, zie tenoxicam	46	Vinblastine, zie oncologische middelen (cytostatisch)	56
Tigecycline, zie antibiotica	21	Vincristine, zie oncologische middelen (cytostatisch)	56
Tioguanine, zie oncologische middelen (cytostatisch)	56	Vinflunine, zie oncologische middelen (cytostatisch)	56
Tipranavir	29	Vinorelbine, zie oncologische middelen (cytostatisch)	56
Tirosint, zie levothyroxine	41	Viramune, zie nevirapine	29
Tisagenlecleucel, zie oncologische middelen (cytostatisch)	56	Vitaflo, div smaken, zie enterale voeding met vit K	51
Tivozanib, zie TKI's	59	Vitamine K, zie combinatiepreparaten met vitamine K	20
Tobi, zie tobramycine	21	Vitelle Sint Janskruid, zie hypericum	18
Tobramycine, zie antibiotica	21	Vizimpro (dacomitinib)	59
Toposin, zie etoposide	56	Vogel hyperisan tinctuur, zie hypericum	18
Topotecan, zie oncologische middelen (cytostatisch)	56	Vogel hypericum oer, zie hypericum	18
Tostran, zie testosteron	30	Vokanamet, zie metformine	58
Trabectedine, zie oncologische middelen (cytostatische)	56	Voltaren, zie diclofenac	46
Tracleer, zie bosentan	53	Vortioxetine, zie serotonine-heropnameremmers	25
Triamcinolon, zie corticosteroiden	64	Voriconazol	38
Trametinib, zie TKI's	59	Votrient, zie pazopanib	59
Trazodon	25	Vumon, zie teniposide	56
Trazolan, zie trazodon	25	Xalkori, zie crizotinib	59
Treosulfan, zie oncologische middelen (cytostatisch)	56	Xeloda, zie capecitabine	50
Trifluridine/tipiracil, zie oncologische middelen (cytostatisch)	56	Xcyst, zie methenamine	21
Trimethoprim	21	Xifaxan, zie rifaximine	19
Trimethoprim-sulfamethoxazol, zie co-trimoxazol	34	Xigduo, zie metformine	58
Trimoxol, zie co-trimoxazol	34	Xtandi, zie enzalutamide	61
Trisenox, zie arseentrioxide	56	Xydalba, zie dalbavancine	21
Trisporal, zie itraconazol	39	Yondelis, zie trabectedine	56
Tybost, zie cobicistat	29	Zafen, zie ibuprofen	46
Tygacil, zie tigecycline	21	Zaltrap, zie aflibercept	59
Tyverb, zie lapatinib	59	Zanosar, zie streptozocine	56
T-Vec, zie talimogeen	56	Zavedos, zie idarubicine	56
Vancocin, zie vancomycine	21	Zejula, zie niraparib	56
Vancomycine, zie antibiotica	21	Zinacef, zie cefuroxim	21
Vandetanib, zie TKI's	59	Zinnat, zie cefuroxim	21
Vargatef, zie nintedanib	59	Zitromax, zie azitromycine	21
Velcade, zie bortezomib	56	Zolof, zie sertraline	25
Velosef, zie cefradine	21	Zydelig, zie idelalisib	56
Venetoclax, zie oncologische middelen (cytostatisch)	56	Zykadic, zie ceritinib	59
Venlafaxine	25	Zyloric, zie allopurinol	27
Venclyxto, zie venetoclax	56	Zyvoxid, zie linezolid	21