

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: juni 2022

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 trombocytenaggregatie en het ulcerogene effect op de tractus digestivus bij langer durend gebruik van deze middelen, blijft de combinatie echter riskant. Bij mensen met een CYP2C9 polymorfisme kan de INR bij gelijktijdig gebruik van een VKA en een NSAID worden verhoogd. Daarom is als afhandeling in de Standaard gekozen voor het melden aan de trombosedienst

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

Voor alle meerdaagse antibioticakuren geldt dat het gebruik aan de trombosedienst wordt gemeld. Immers de ziekte met koorts, waarvoor behandeling met een in principe niet met VKA-interacterend antibioticum wordt ingesteld, kan op zich aanleiding zijn voor verhoging van de INR en extra controle door de trombosedienst rechtvaardigen.

Antibiotica die wel een directe interactie met VKA's geven, zoals co-trimoxazol, zijn apart met een eigen afhandeling in de Standaard opgenomen.

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

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

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

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

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

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

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

VKA-INTERACTIES EN CYP2C9

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

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

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

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

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

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

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

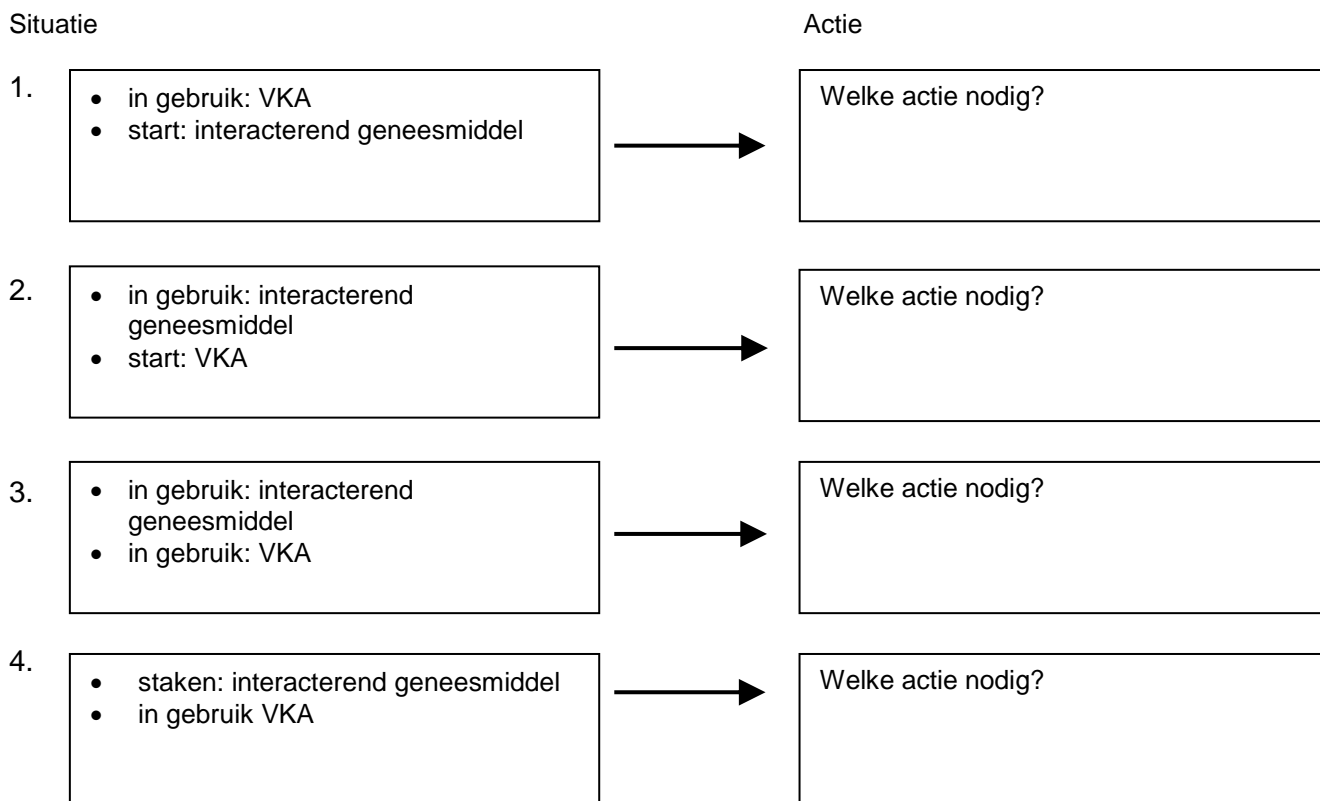
Vooralsnog moet ervan worden uitgegaan dat matige tot sterke CYP2C9-remming kan leiden tot klinisch relevante interacties met VKA's. Dit betekent dat bij nieuw op de markt verschijnende geneesmiddelen waarvan wordt aangegeven dat ze het enzym CYP2C9 remmen, een relevante interactie met VKA's moet worden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

Literatuur

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

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

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



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

Het interacterend geneesmiddel mag wel of niet worden afgeleverd.

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

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

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

6. Overige opmerkingen en aandachtspunten

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

Het aantal pijlen

CONTRA-INDICATIE 

CONTRA-INDICATIE 

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



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



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



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

Pijlen omhoog of omlaag

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

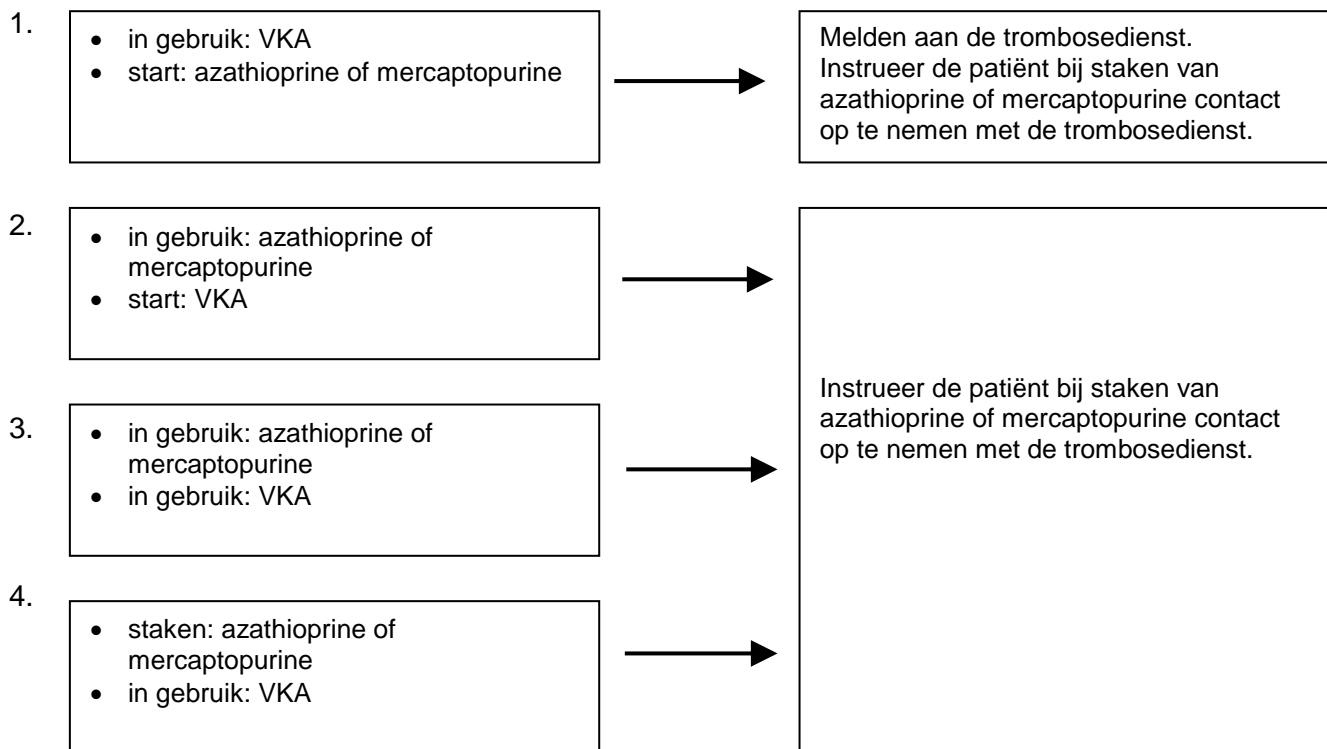
Azathioprine en mercaptopurine



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

Situatie

Actie



5. Actie wanneer de trombosedienst niet bereikbaar is

Azathioprine of mercaptopurine mag worden afgeleverd.

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

6. Overige opmerkingen en aandachtspunten

Colestyramine

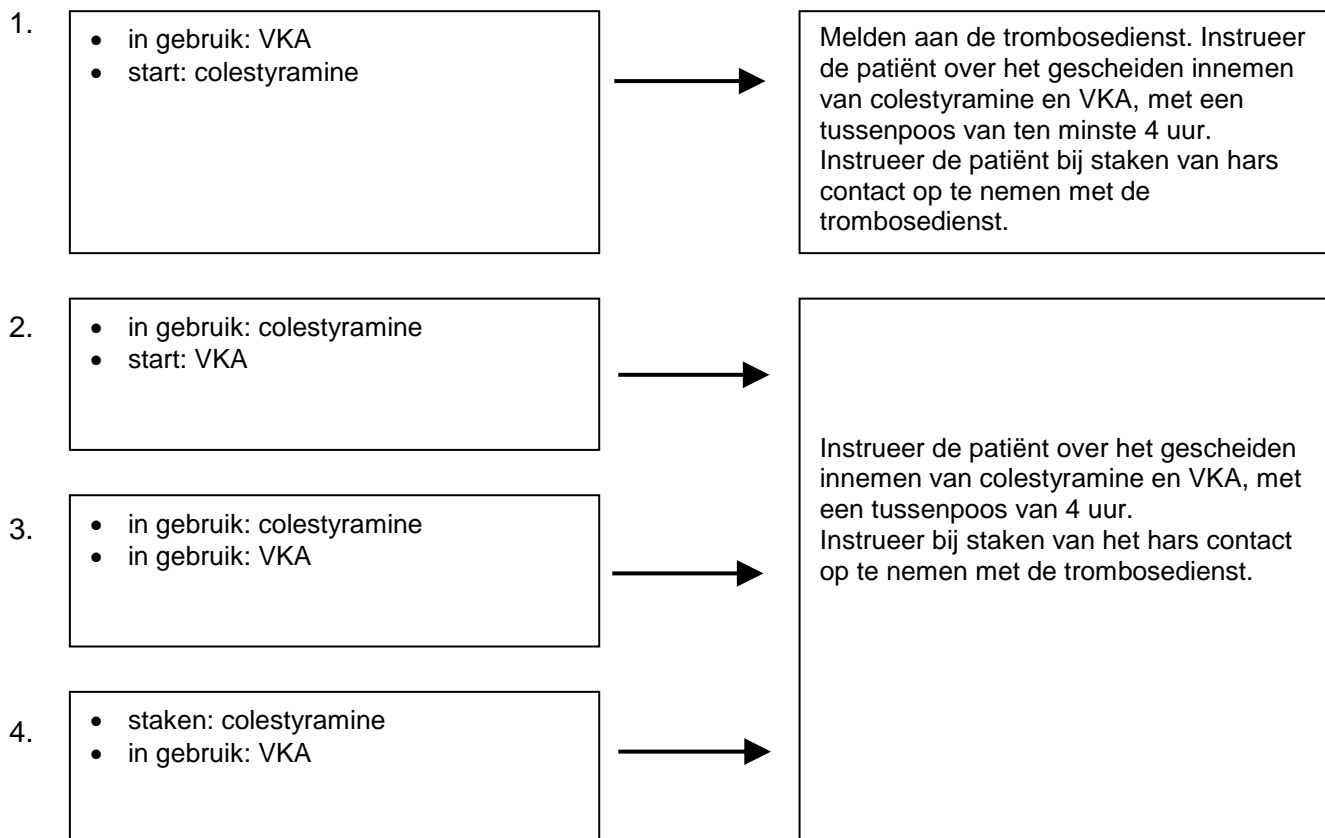


Het effect van VKA's kan afnemen door een verminderde absorptie. Ook kan de enterohepatische kringloop van VKA's worden verstoord.

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

Situatie

Actie



5. Actie wanneer de trombosedienst niet bereikbaar is

Colestyramine mag worden afgeleverd.

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

6. Overige opmerkingen en aandachtspunten

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

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

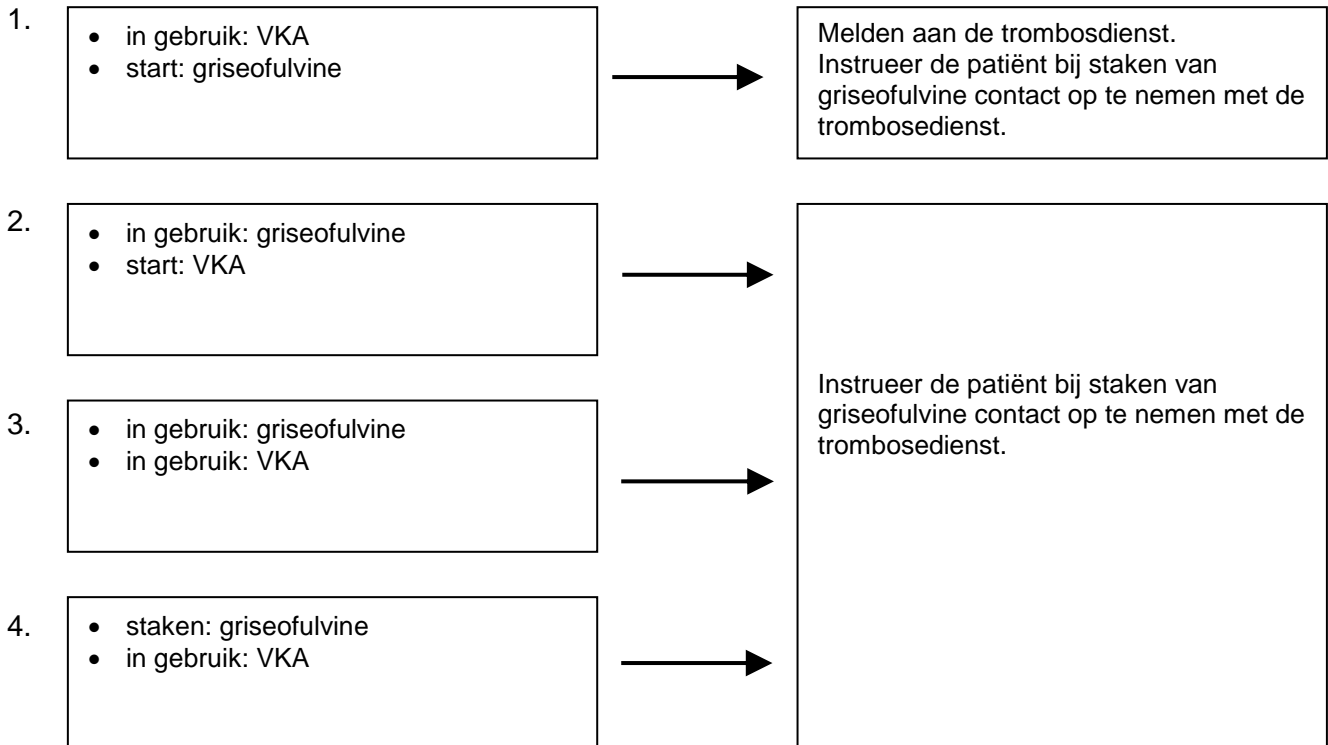
Griseofulvine



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

Situatie

Actie



5. Actie wanneer de trombosdienst niet bereikbaar is

Griseofulvine mag worden afgeleverd.

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

6. Overige opmerkingen en aandachtspunten

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

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

Ritonavir, nevirapine, elvitegravir



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

Situatie

Actie

1.
 - in gebruik: VKA
 - start: ritonavir, nevirapine of elvitegravir → Melden aan de trombosedienst. Instrueer de patiënt bij staken van ritonavir, nevirapine of elvitegravir contact op te nemen met de trombosedienst.
 2.
 - in gebruik: ritonavir, nevirapine of elvitegravir
 - start: VKA →
 3.
 - in gebruik: ritonavir, nevirapine of elvitegravir
 - in gebruik: VKA → Instrueer de patiënt bij staken van ritonavir, nevirapine of elvitegravir contact op te nemen met de trombosedienst.
 4.
 - staken: ritonavir, nevirapine of elvitegravir
 - in gebruik: VKA →
5. **Actie wanneer de trombosedienst niet bereikbaar is**
Ritonavir, nevirapine of elvitegravir mag worden afgeleverd.
Zo snel mogelijk of uiterlijk op de eerstvolgende werkdag melden aan de trombosedienst.
6. **Overige opmerkingen en aandachtspunten**
Het enzyminducerend effect verloopt geleidelijk en treedt na enkele dagen tot één week in. Het effect is na enkele weken maximaal en verdwijnt na staken pas na enkele weken.
Het starten en staken van dit geneesmiddel gaat veelal gepaard met een periode van inadequate instelling. Zeer frequente controles en dosisaanpassingen door de trombosedienst zijn noodzakelijk.

Interactie is niet meer opgenomen.

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

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

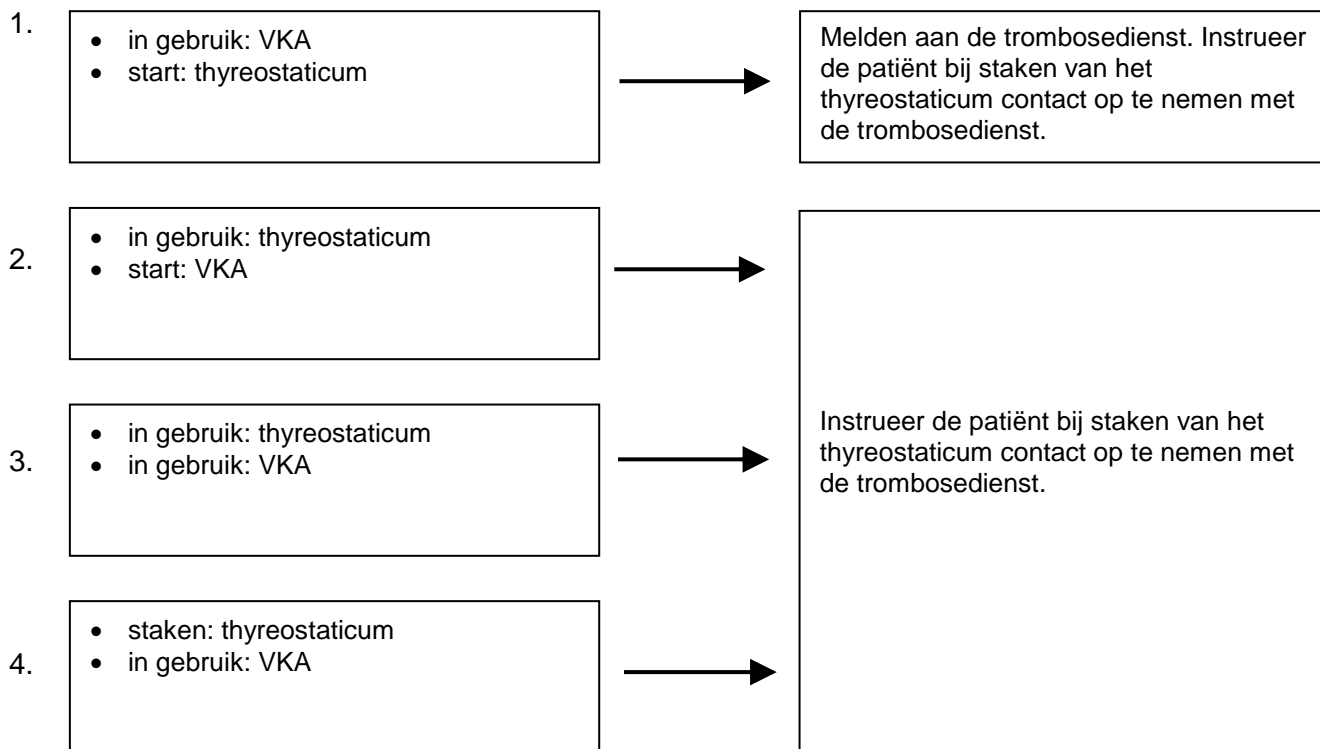
Thyreostatica



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

Situatie

Actie



5. Actie wanneer de trombosedienst niet bereikbaar is

Het thyreostaticum mag worden afgeleverd.

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

6. Overige opmerkingen en aandachtspunten

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

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

Thyreostatica zijn carbimazol, propylthiouracil en thiamazol.

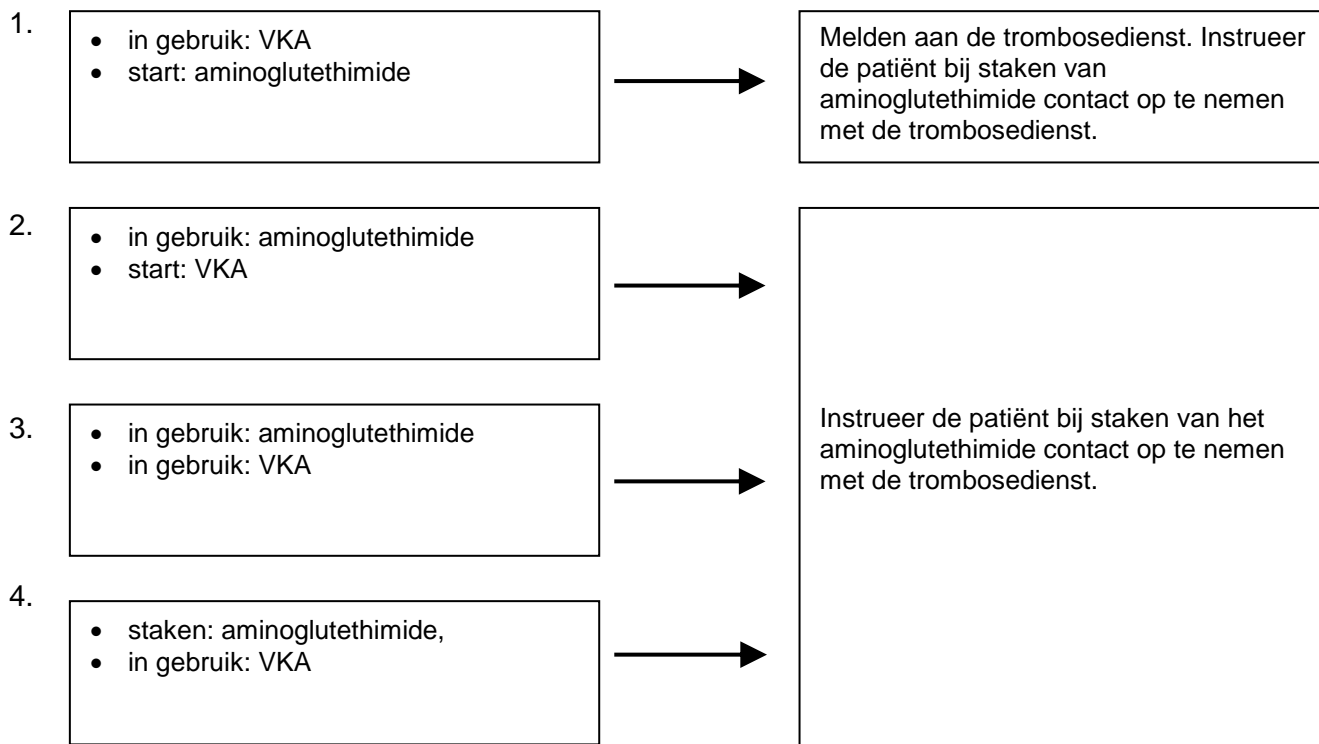
Aminoglutethimide



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

Situatie

Actie



5. Actie wanneer de trombosedienst niet bereikbaar is

Aminoglutethimide mag worden afgeleverd.

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

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

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

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.

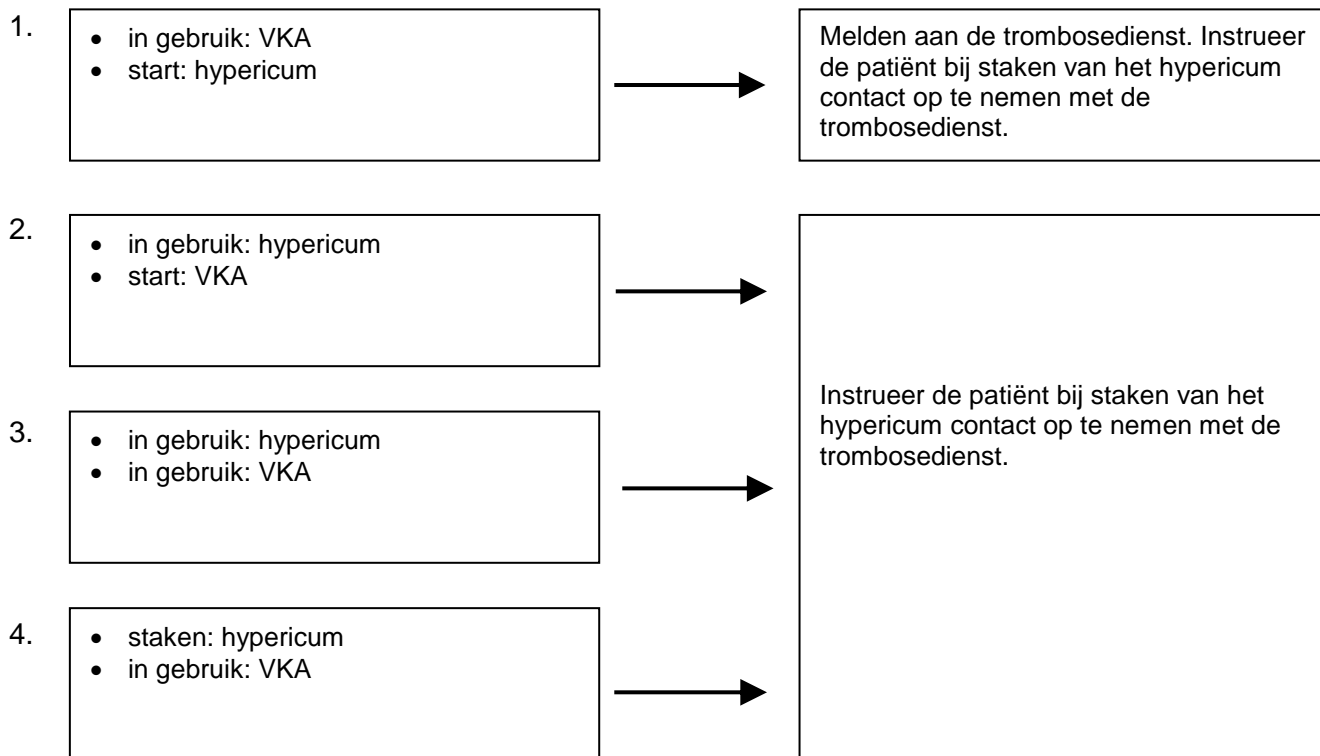
Enzyminducerende anti-epileptica zijn carbamazepine, fenobarbital, fenytoïne en primidon.

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 inadequante instelling. Zeer frequente controles en dosisaanpassingen door de trombosediens zijn noodzakelijk.

Overweeg de wenselijkheid van hypericum-preparaat.

Een andere naam voor hypericum is Sint Janskruid.

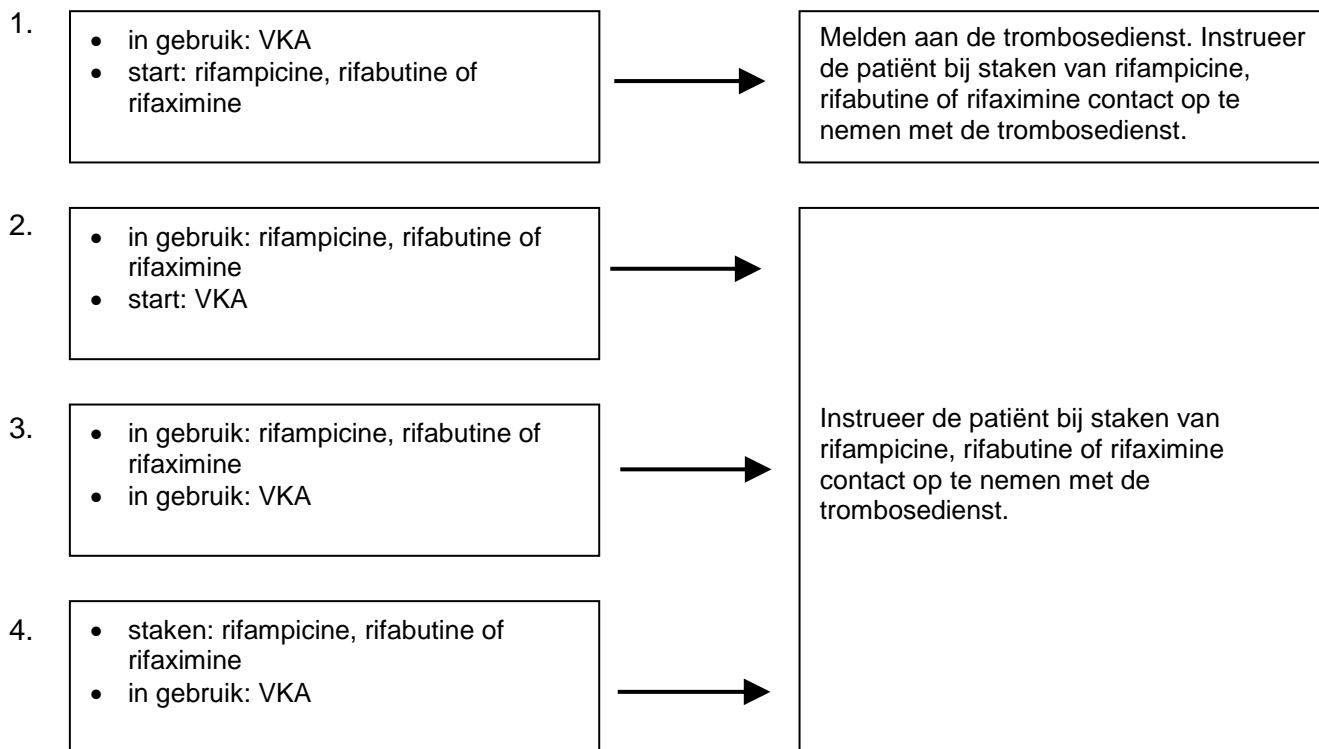
Rifampicine, rifabutine en rifaximine



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

Situatie

Actie



5. Actie wanneer de trombosedienst niet bereikbaar is

Rifampicine, rifabutine of rifaximine mag worden afgeleverd.

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

6. Overige opmerkingen en aandachtspunten

Rifampicine is een snelle enzyminductor. Wanneer met rifampicine 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.

Bij rifabutine en rifaximine is dit effect waarschijnlijk minder uitgesproken. Wel is hier een verlaging van INR te verwachten.

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.

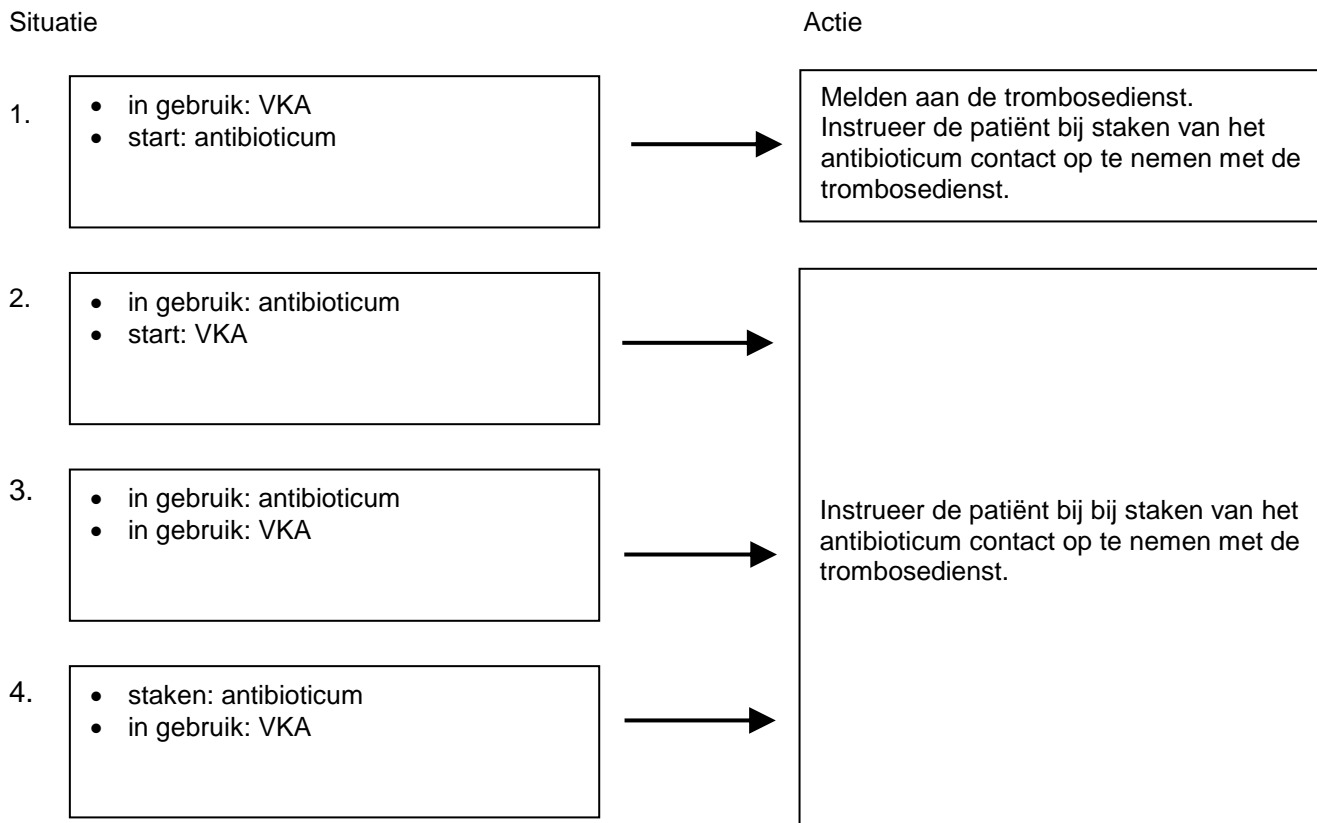
Zo snel mogelijk of uiterlijk de eerst volgende werkdag melden aan de voorschrijver van combinatiepreparaat met vitamine K.

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.



5. Actie wanneer de trombosediens niet bereikbaar is

Het antibioticum mag worden afgeleverd.

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

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 trombosediens worden gemeld.

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

Antibiotica

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

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

chinolonen (ciprofloxacine, levofloxacine, moxifloxacine, norfloxacine, ofloxacine, 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)

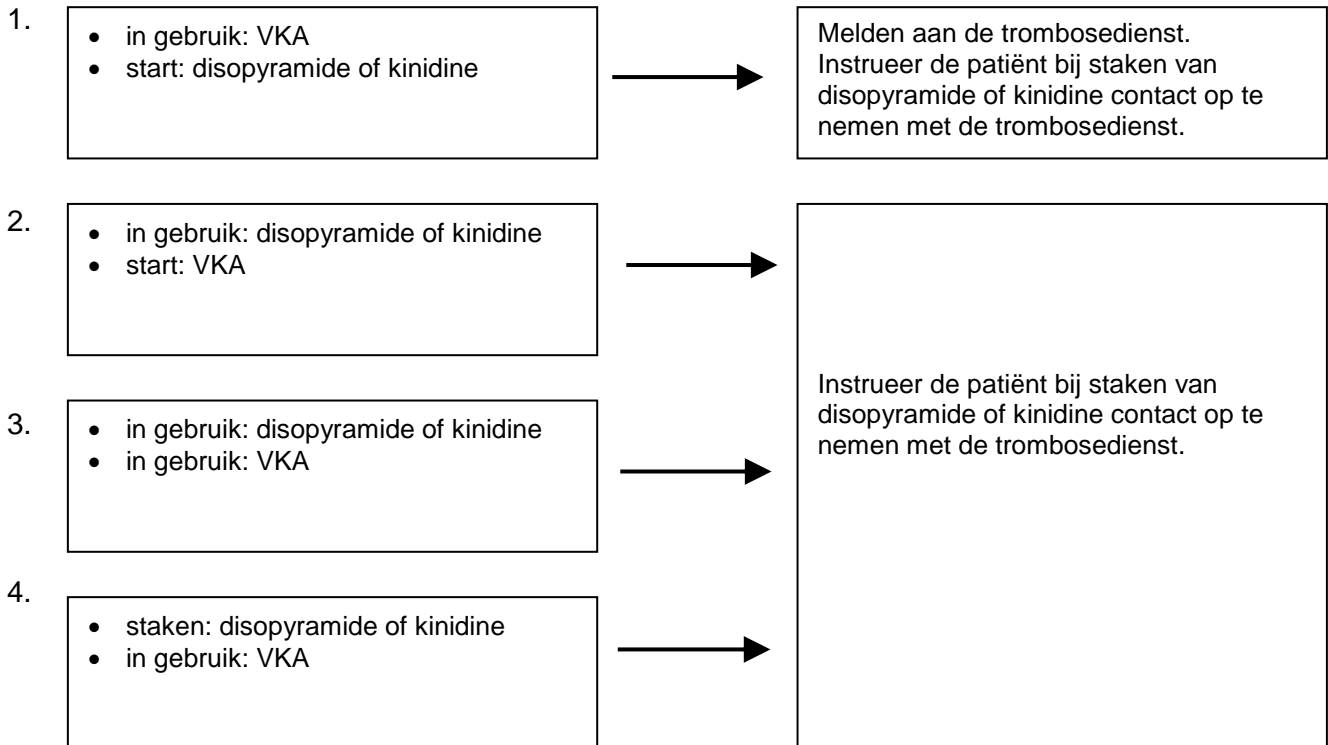
Disopyramide en kinidine



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



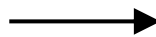
- 2.
- in gebruik: glucagon
 - start: VKA



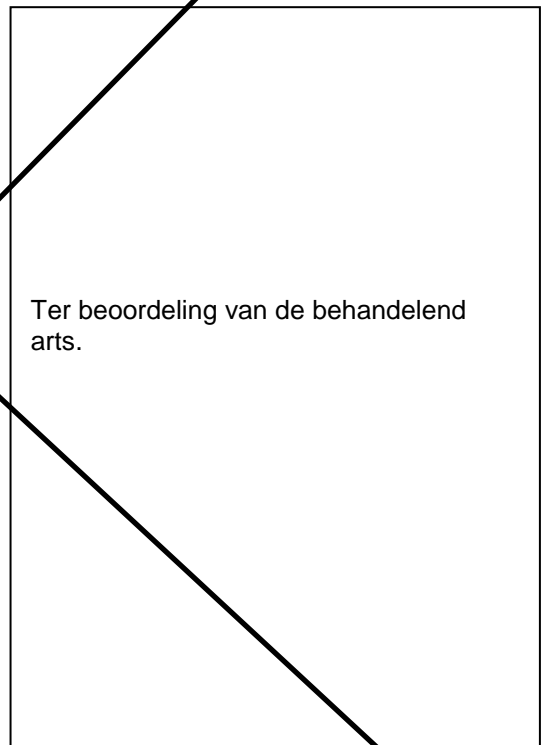
- 3.
- in gebruik: glucagon
 - in gebruik: VKA



- 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.

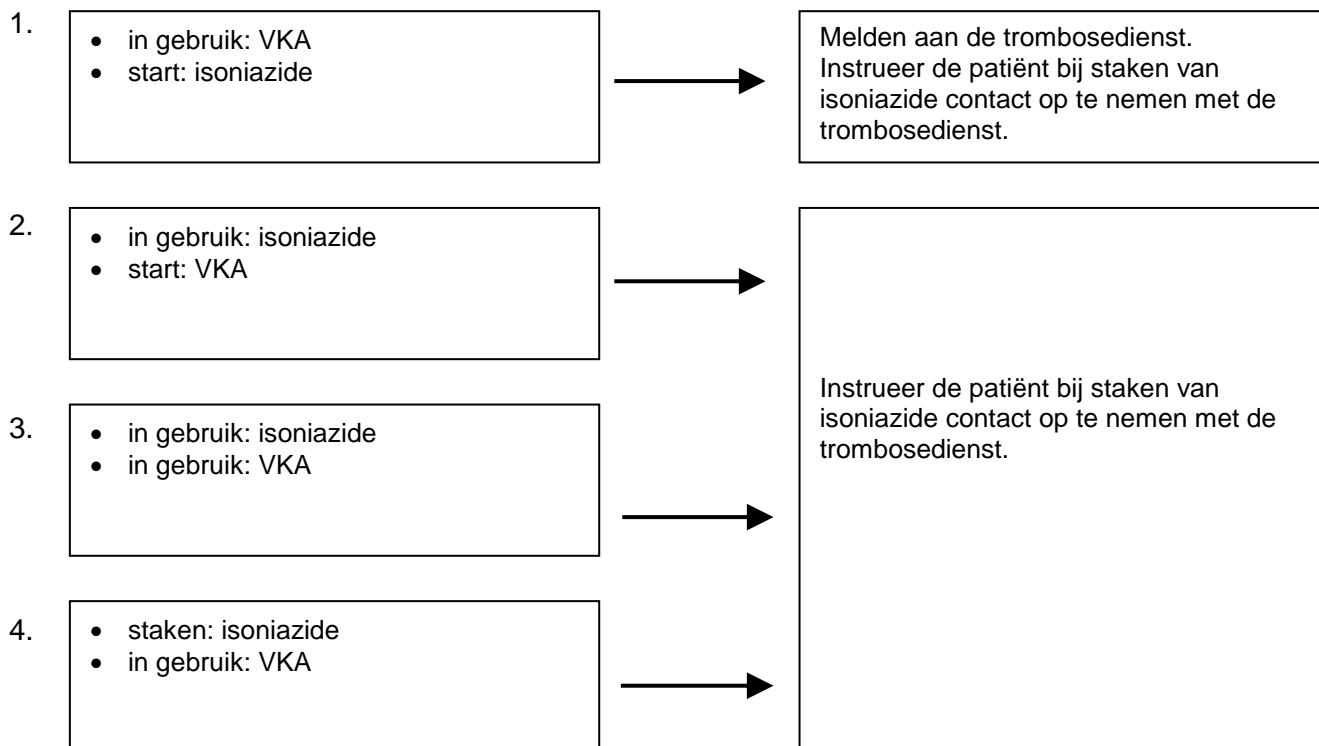
De reden hiervoor is dat de interactie alleen maar relevant is bij een glucagondoses van 25 mg per dag of hoger, gedurende twee of meer dagen. In dit geval betreft het veelal een betablokkerintoxicatie, de patiënt wordt op dat moment bewaakt in het ziekenhuis.



Isoniazide 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.

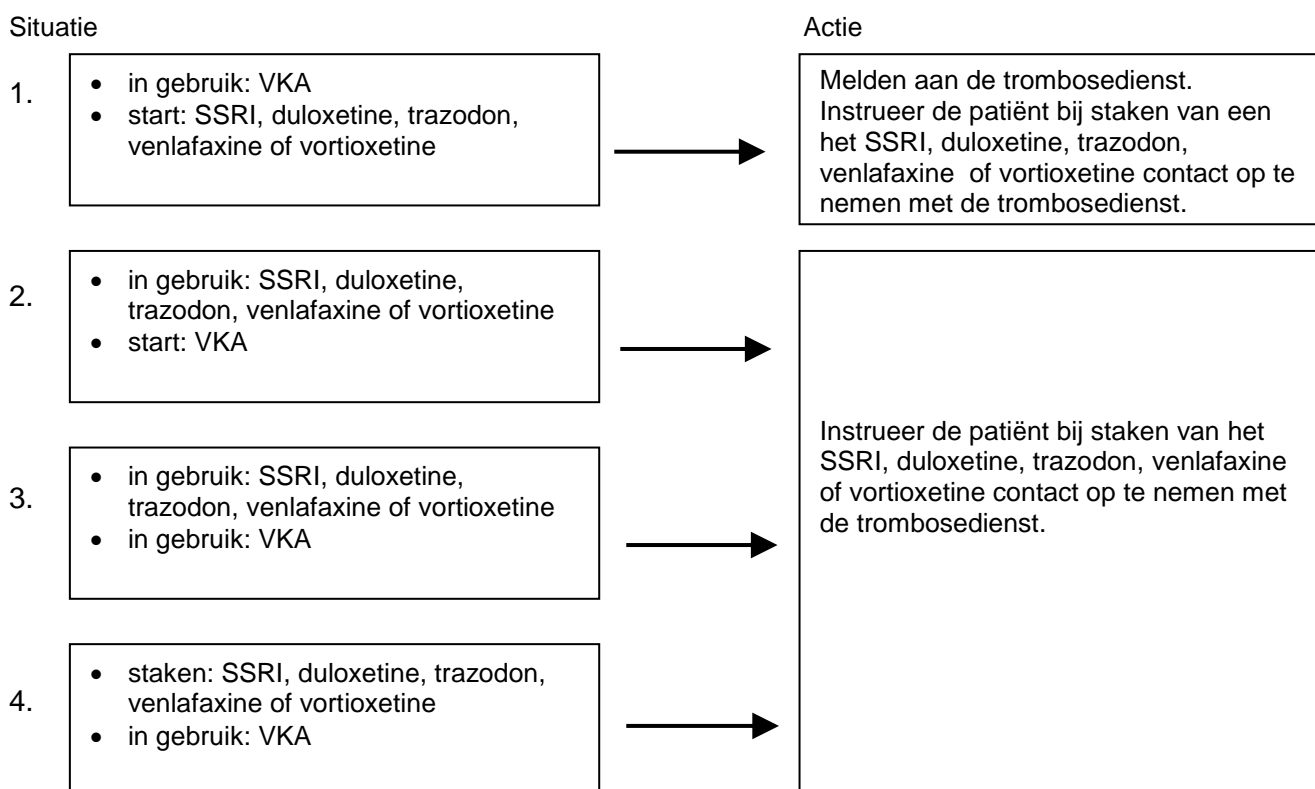
6. Overige opmerkingen en aandachtspunten

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.

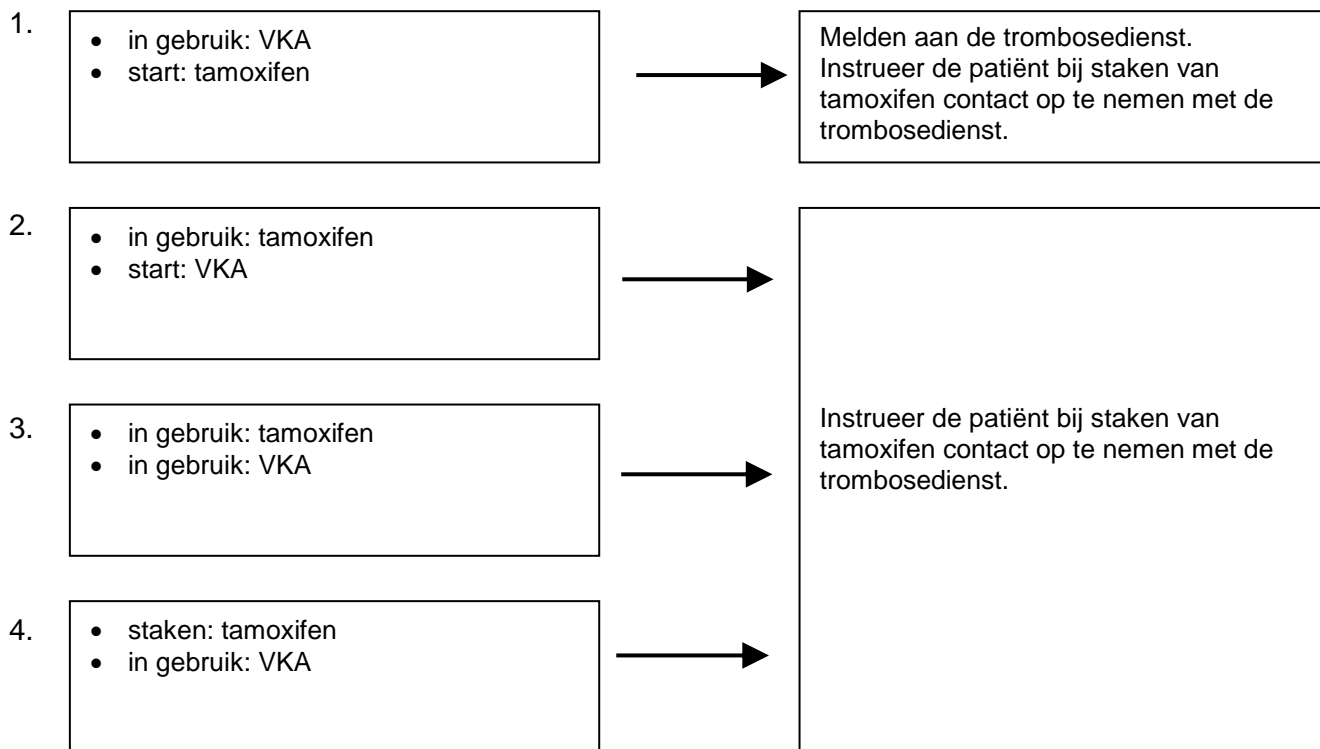
Tamoxifen



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

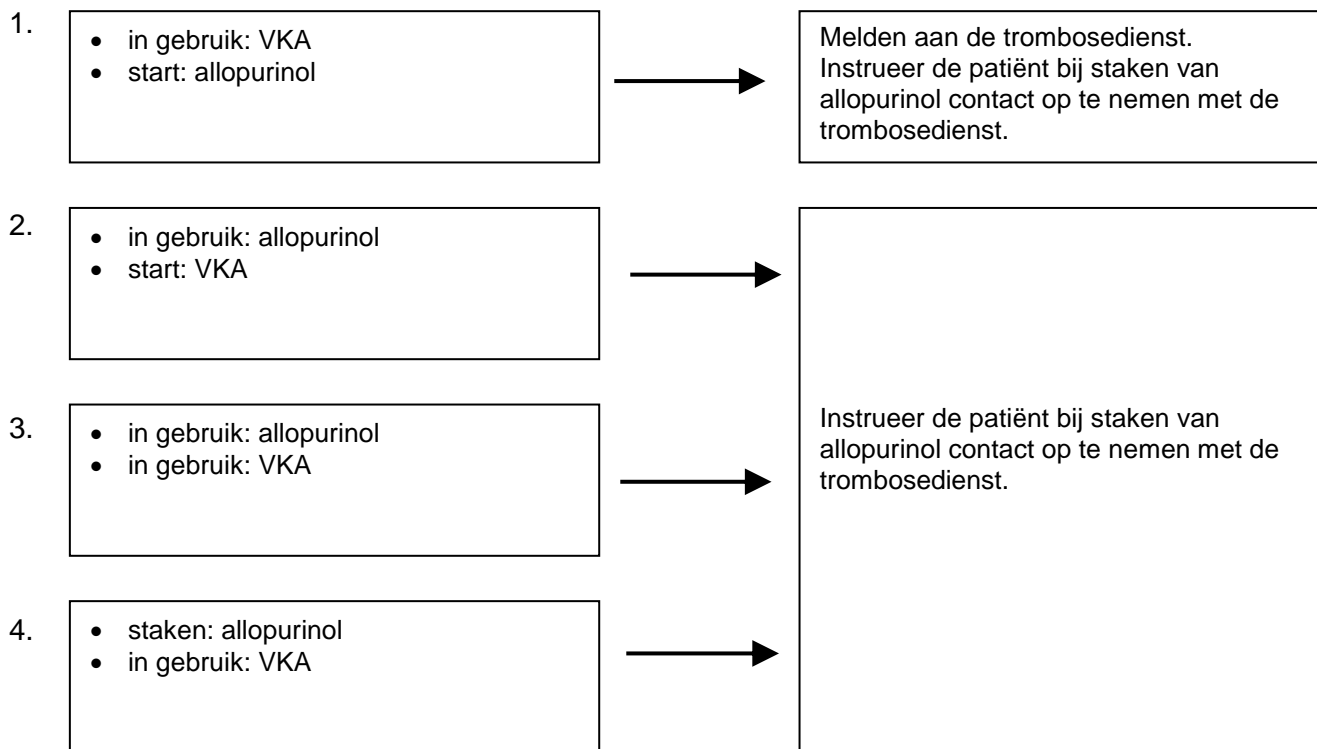
Allopurinol



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

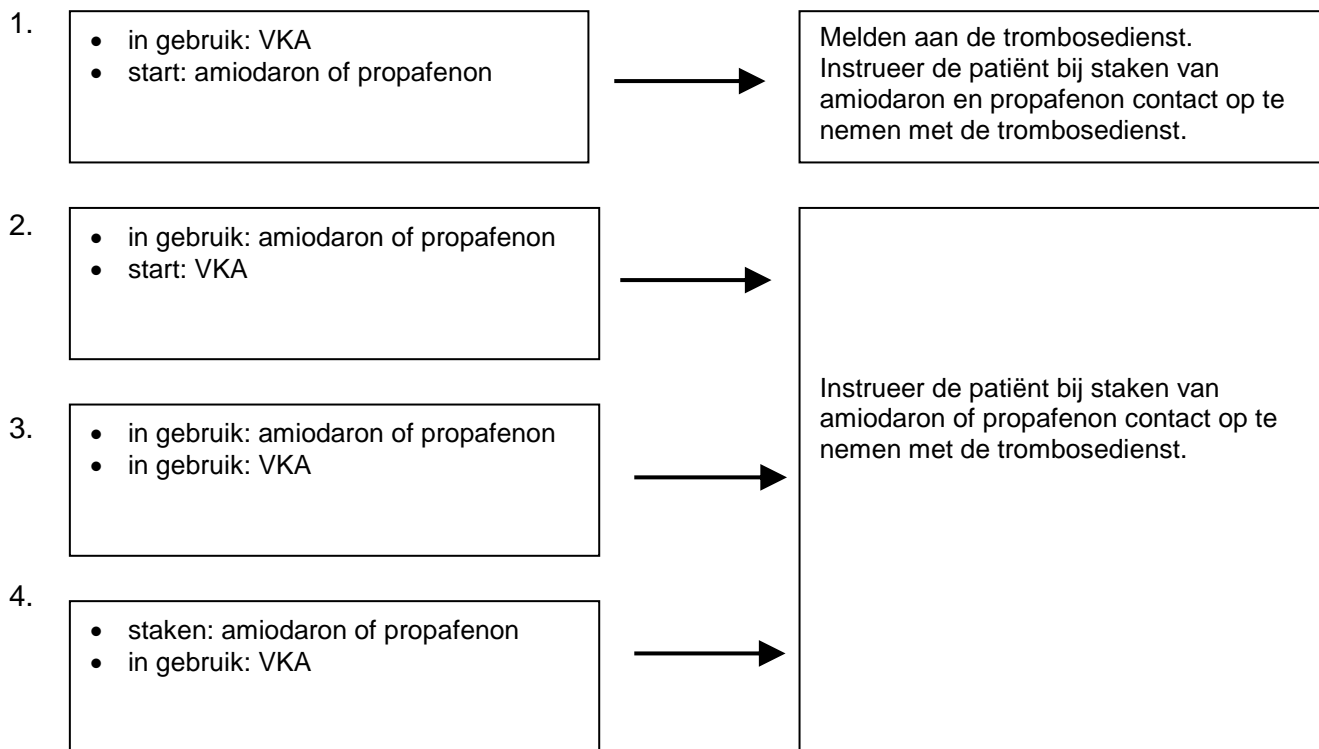
Amiodaron en propafenon



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

1.	<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>
2.	<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>
3.	<ul style="list-style-type: none"> • in gebruik: HIV-middel(en) • in gebruik: VKA 	→	
4.	<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.

Antiviraal middel tegen het coronavirus: Paxlovid® (nirmatrelvir/ritonavir).

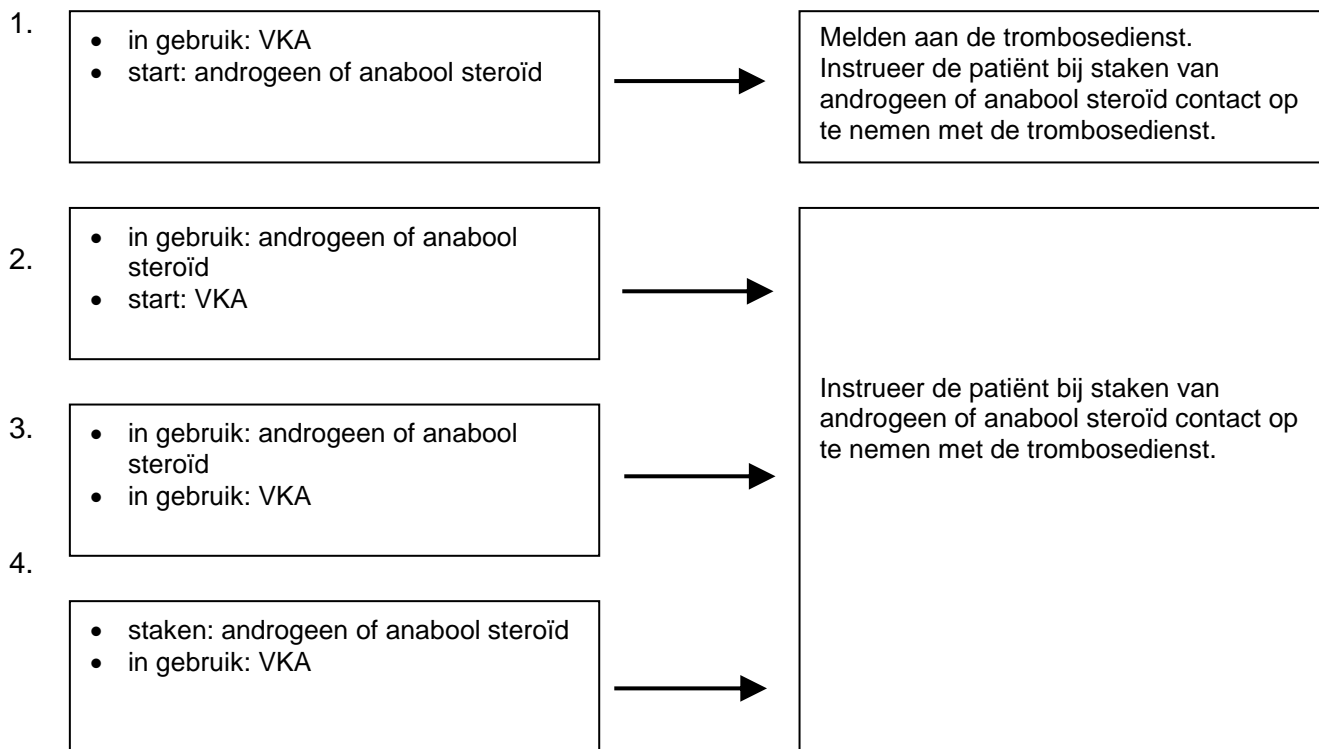
Androgenen en anabole steroïden



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).

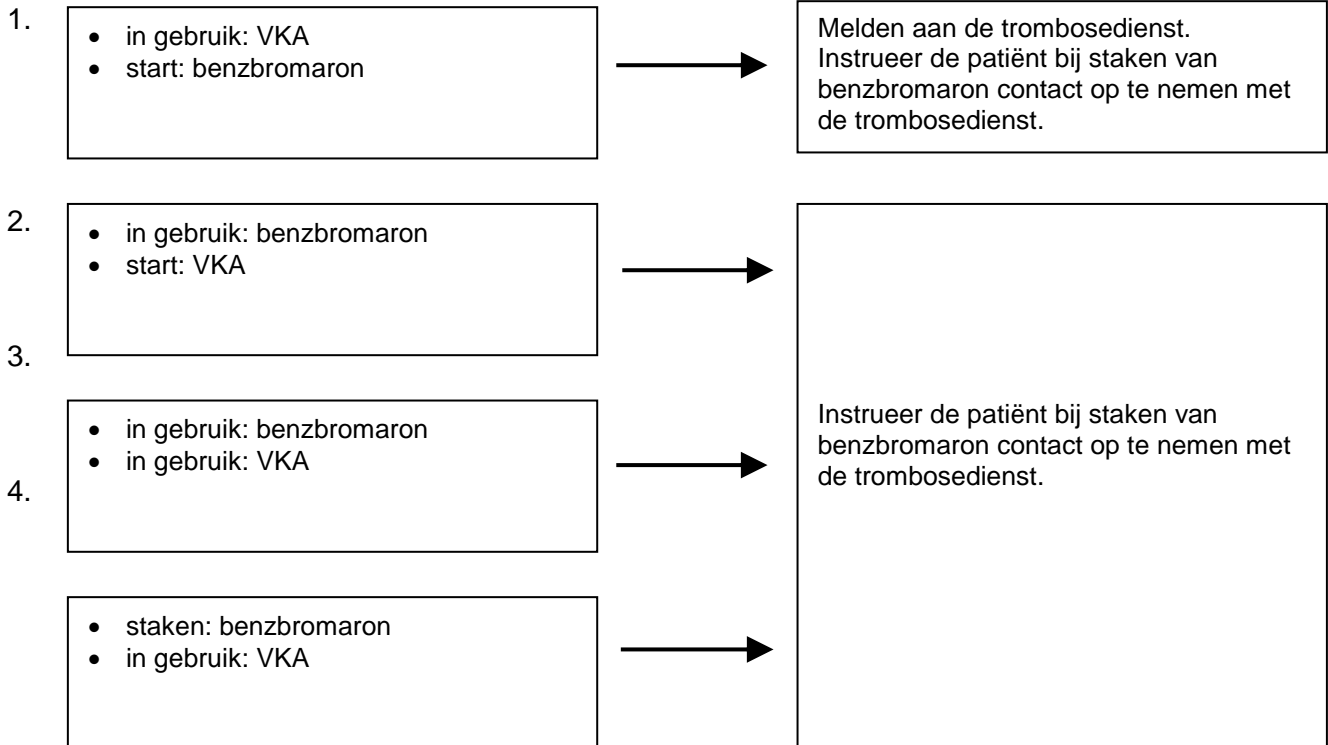
Benzbromaron



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.

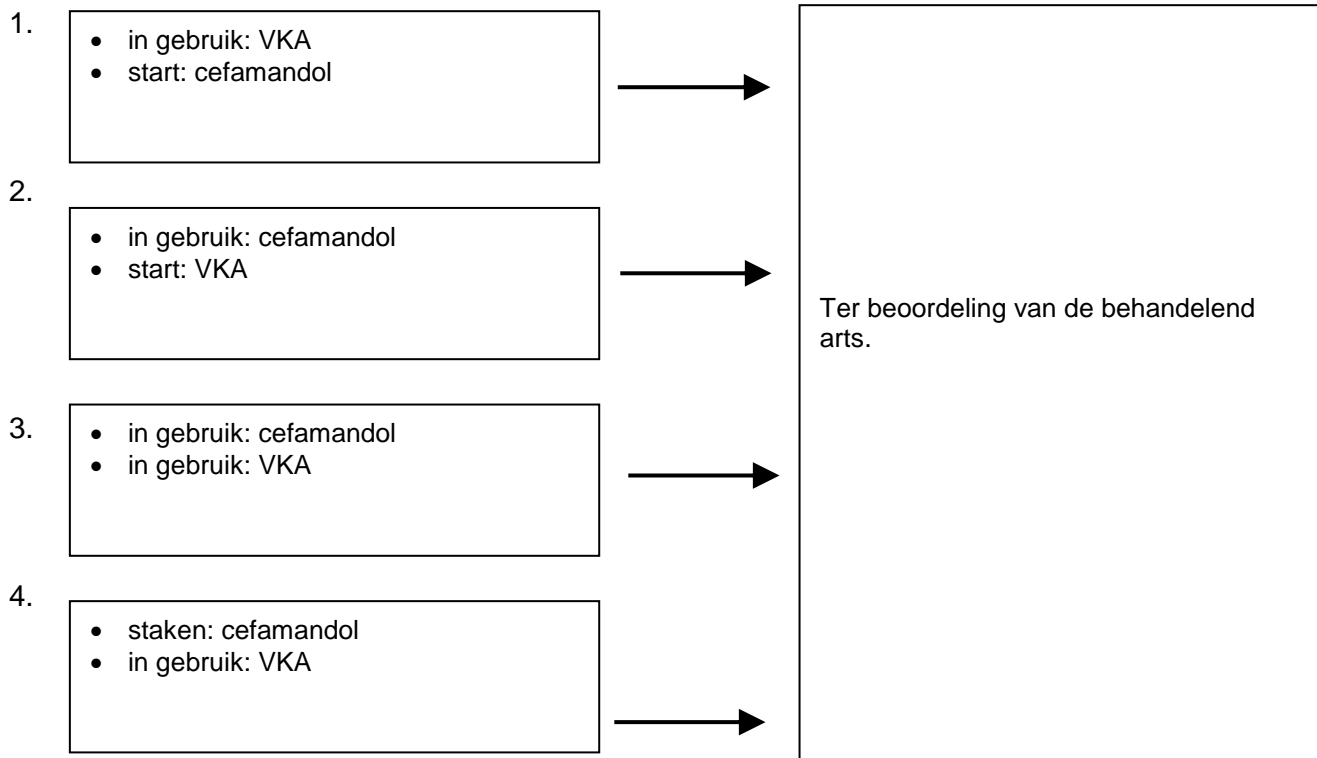
6. Overige opmerkingen en aandachtspunten



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.

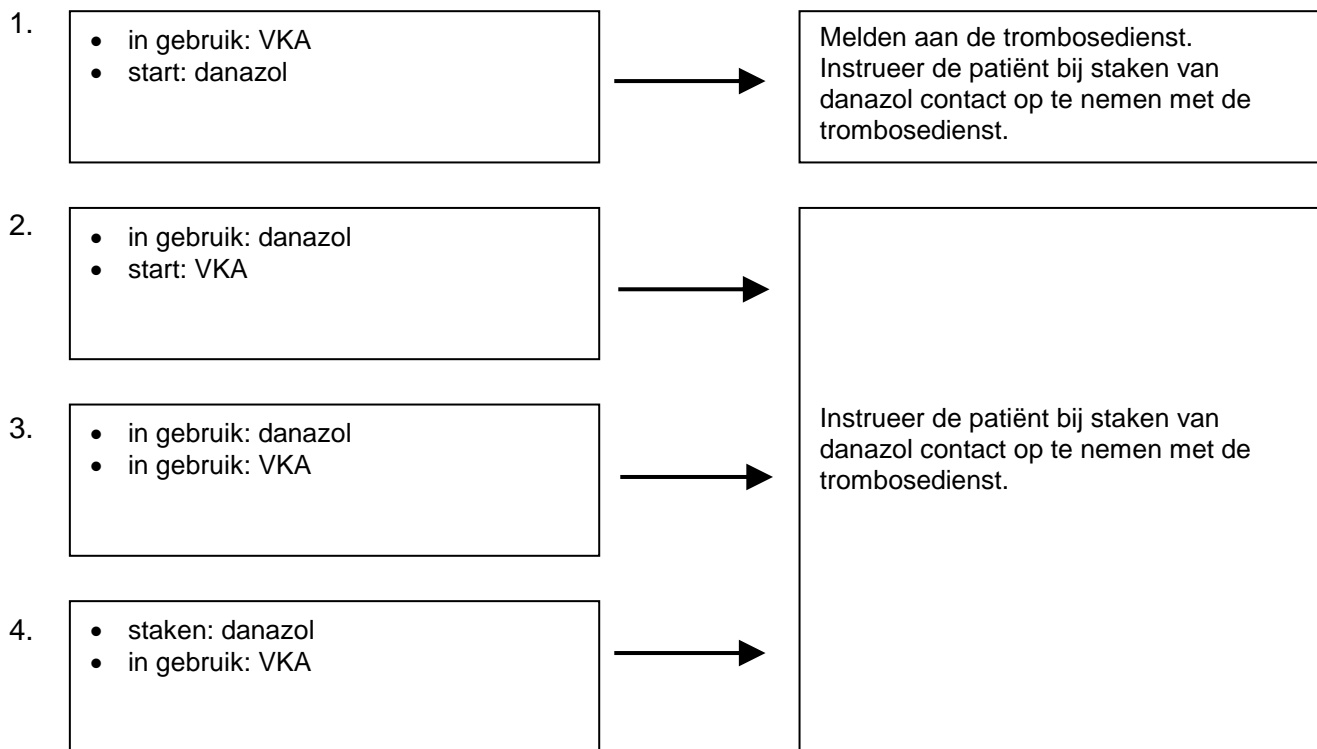
Danazol



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.

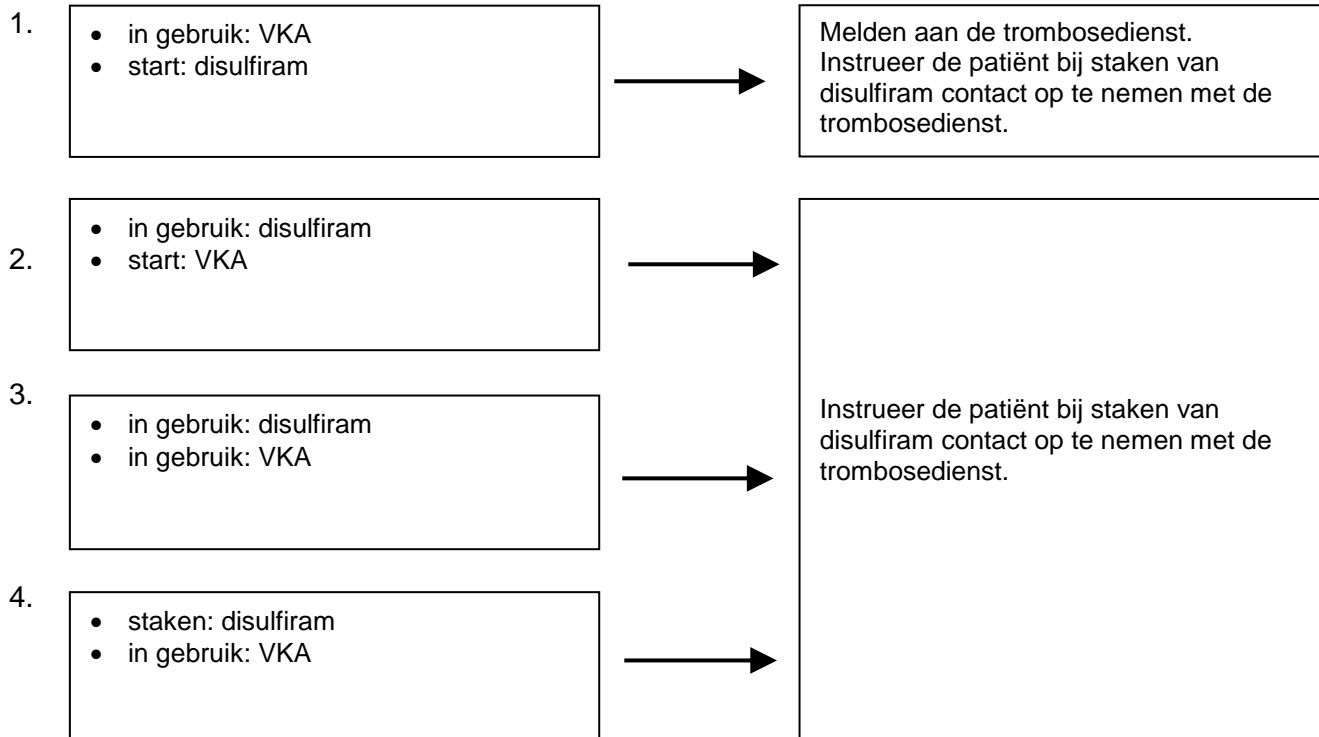
6. Overige opmerkingen en aandachtspunten



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.

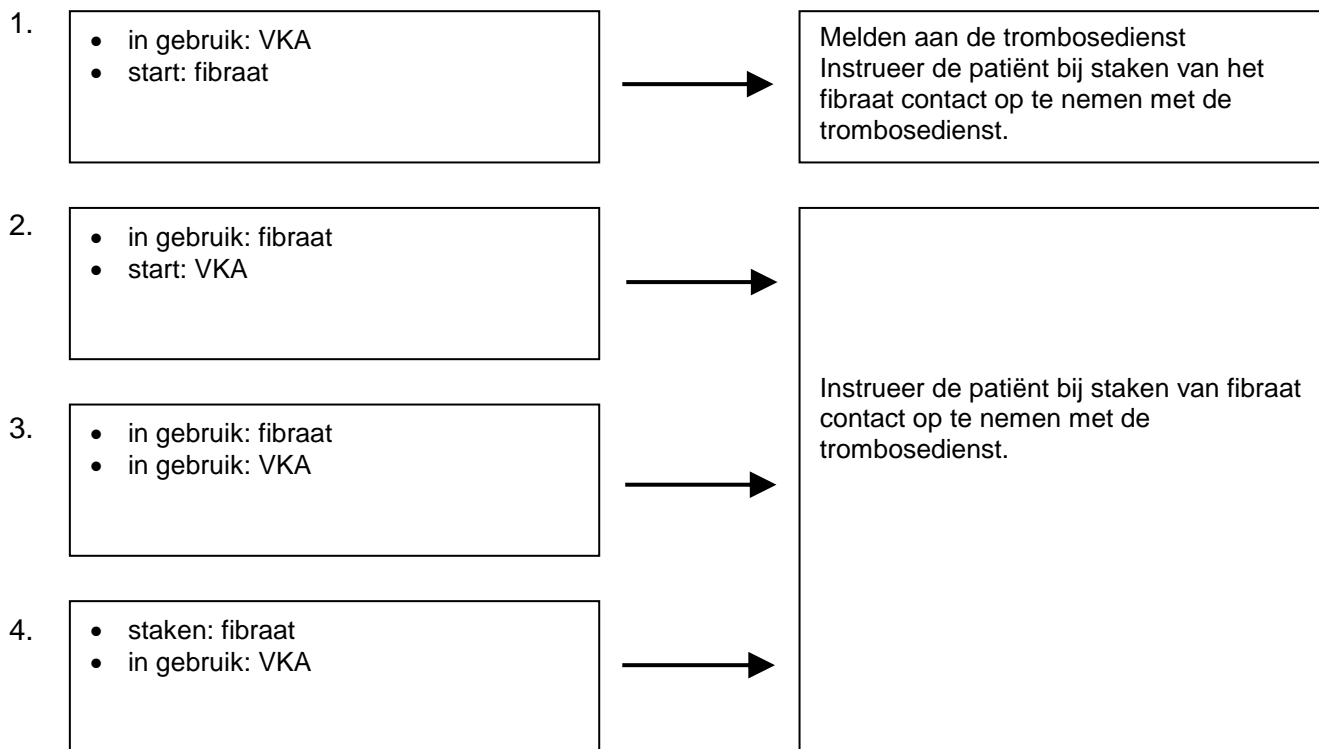
Fibraten



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.

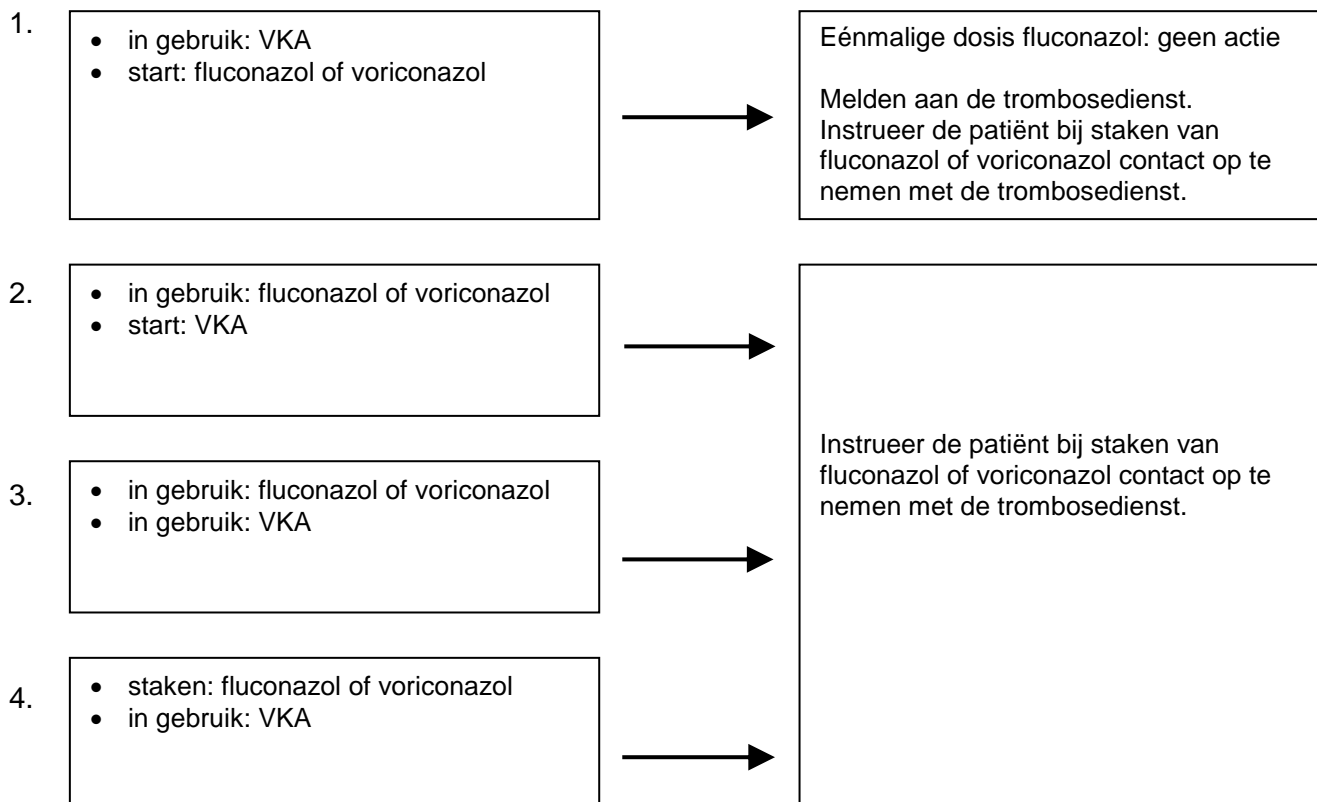
Fluconazol en voriconazol



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.

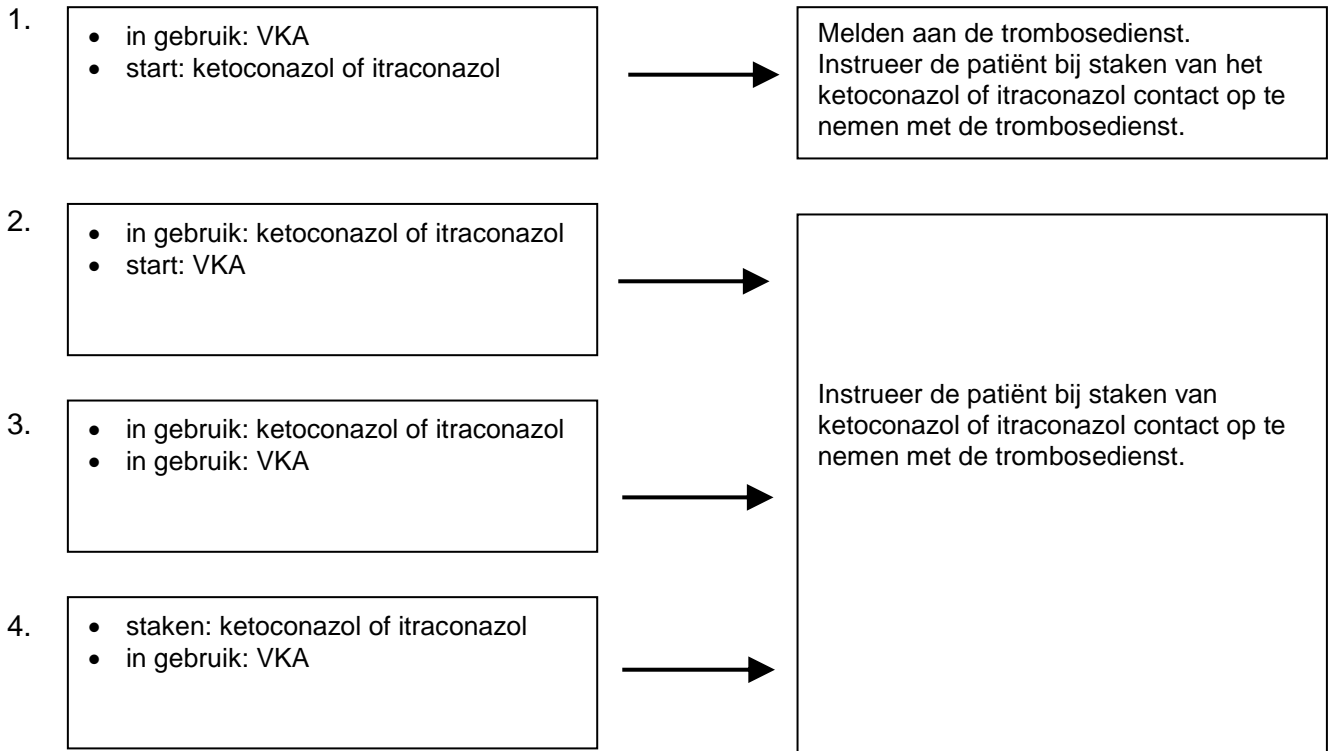
Ketoconazol en itraconazol



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

Situatie

Actie

1.

- in gebruik: VKA
- start: metronidazol



Bij een eenmalige dosis: geen actie.

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

2.

- in gebruik: metronidazol
- start: VKA



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

3.

- in gebruik: metronidazol
- in gebruik: VKA



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

4.

- staken: metronidazol
- in gebruik: VKA



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

Metronidazol mag worden afgeleverd.

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

6. **Overige opmerkingen en aandachtspunten.**

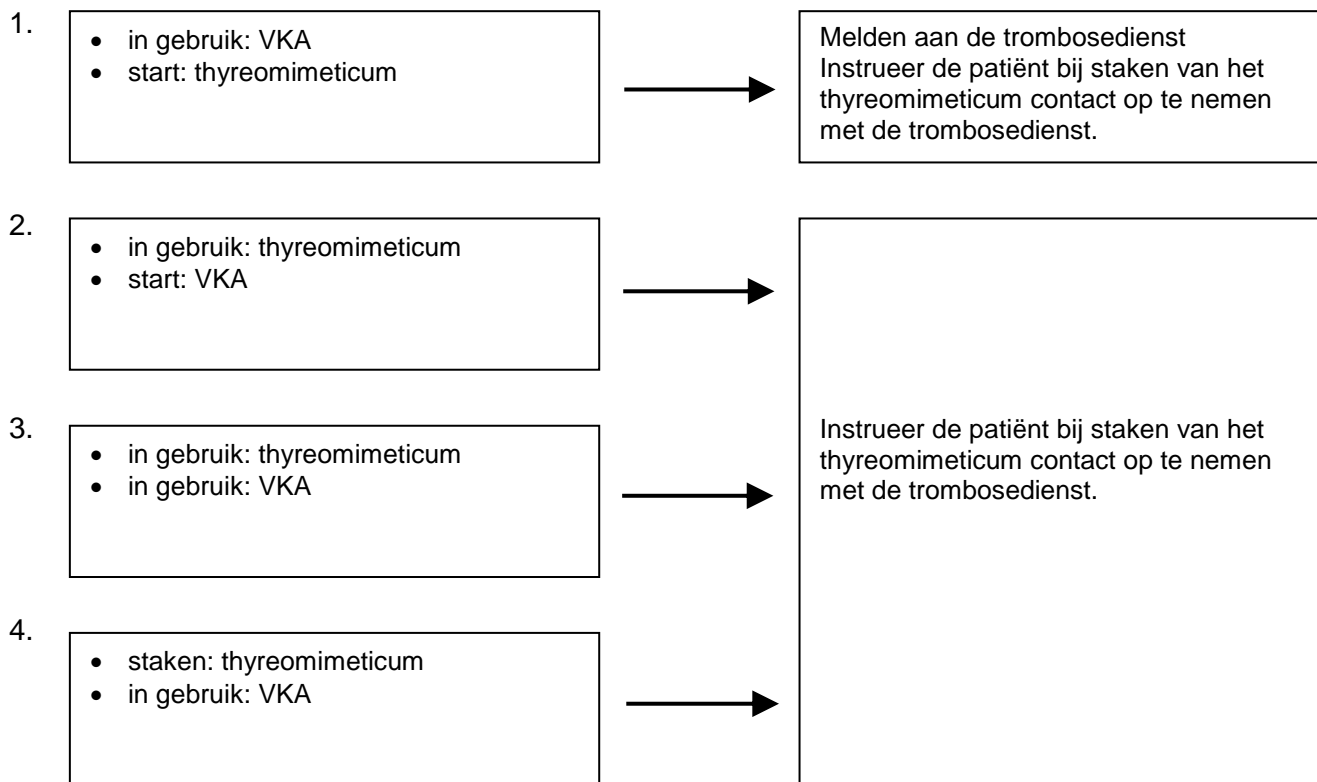
Bij een aantal indicaties kan metronidazol worden vervangen door een ander antibioticum.



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

Situatie

Actie



5. Actie wanneer de trombosedienst niet bereikbaar is

Het thyreomimeticum mag worden afgeleverd.

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

6. Overige opmerkingen en aandachtspunten

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

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

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

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

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



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

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

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

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

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

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

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

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

6. **Overige opmerkingen en aandachtspunten**

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

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

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



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

Situatie

Actie

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

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

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

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

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

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

6. Overige opmerkingen en aandachtspunten

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

Deze stoffen zijn gecontraïndiceerd.

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

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

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



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

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

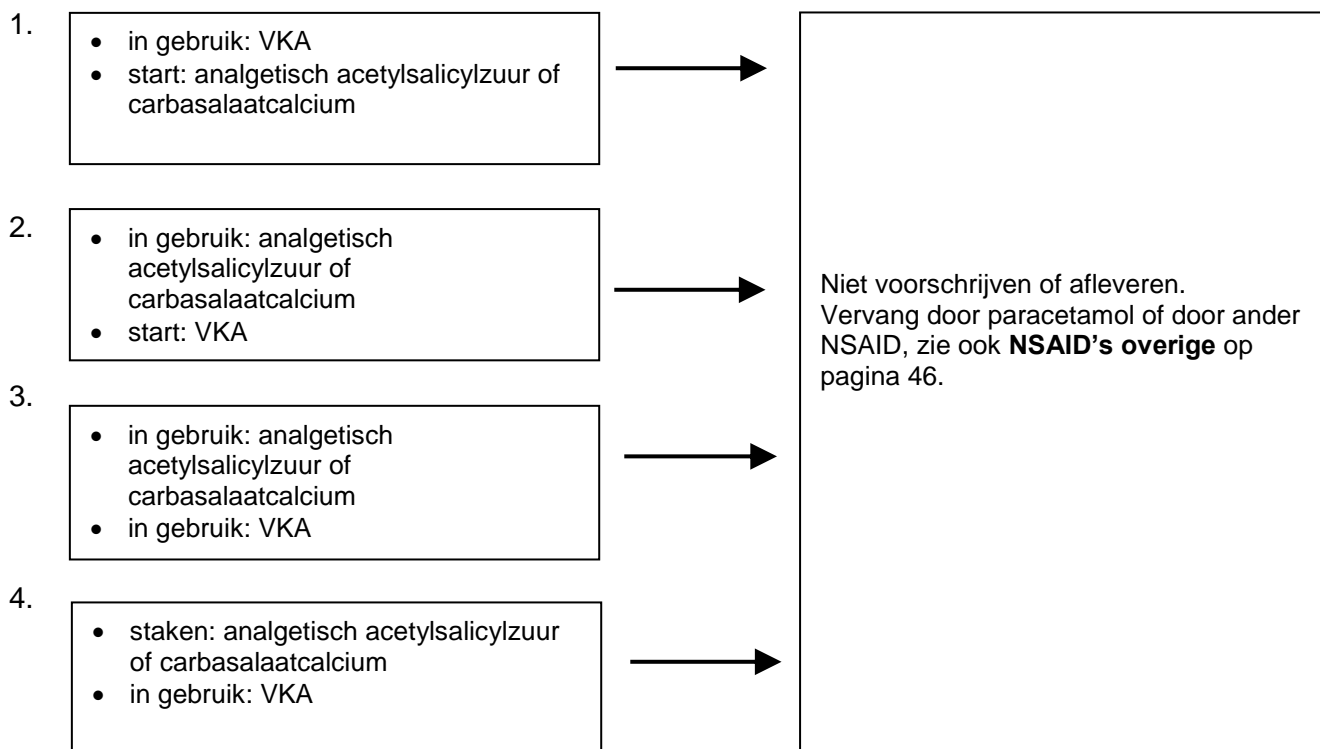
Op www.fnt.nl is meer informatie over de interactie tussen NSAID's, zoals fenylbutazon, en VKA terug te vinden.



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.

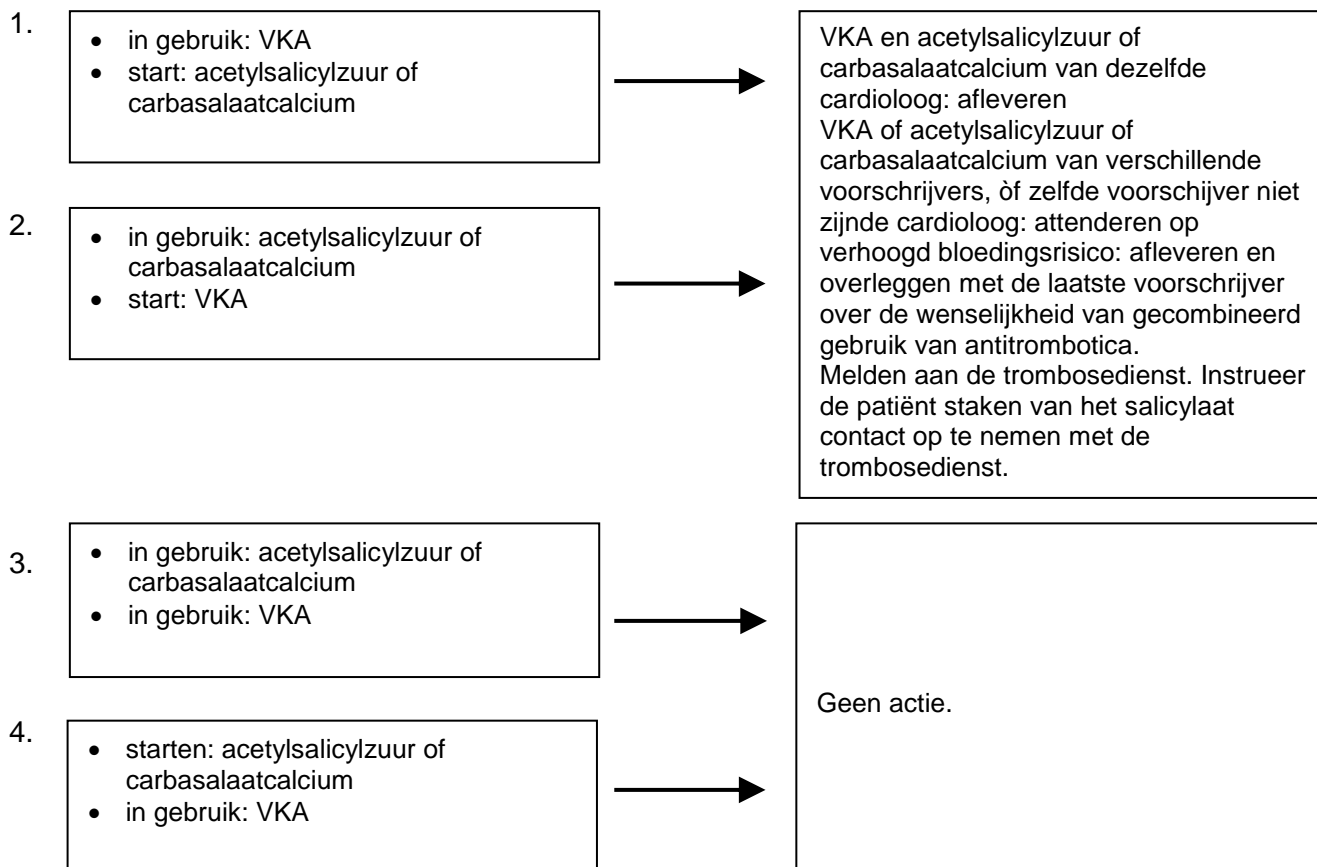
Voor meer informatie over interactie NSAID – VKA zie het document 'De Interactie tussen VKA's en NSAID's' op www.fnt.nl.

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 trombocytenaggregatie ook een ulcerogeen effect.

Situatie

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

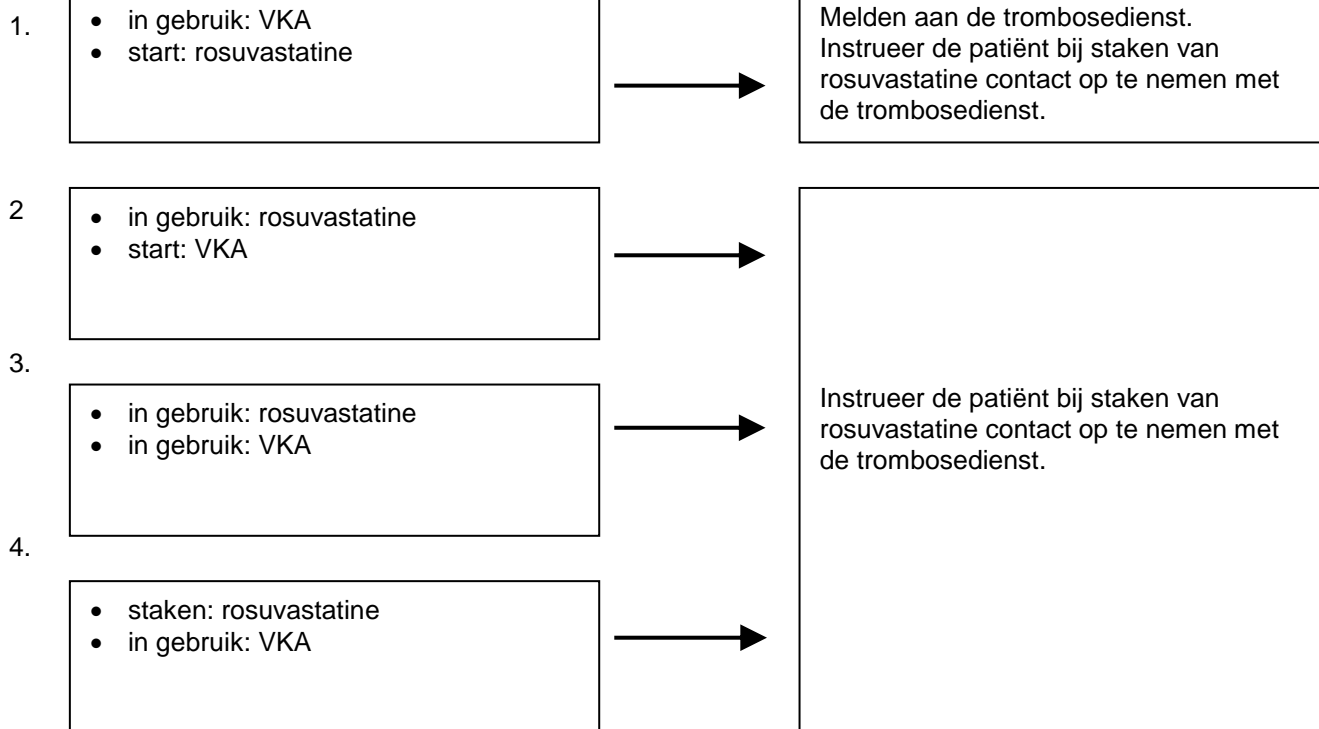
Rosuvastatine



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

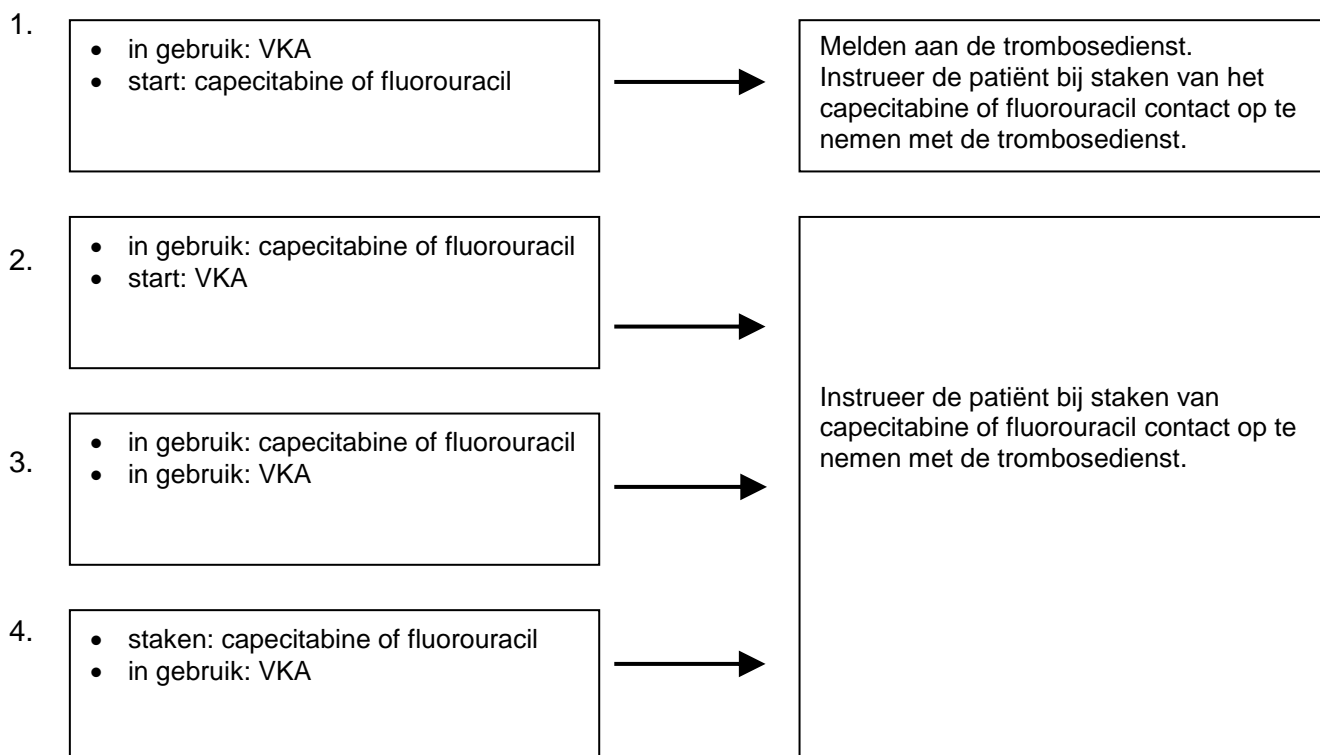
Capecitabine en fluorouracil



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.

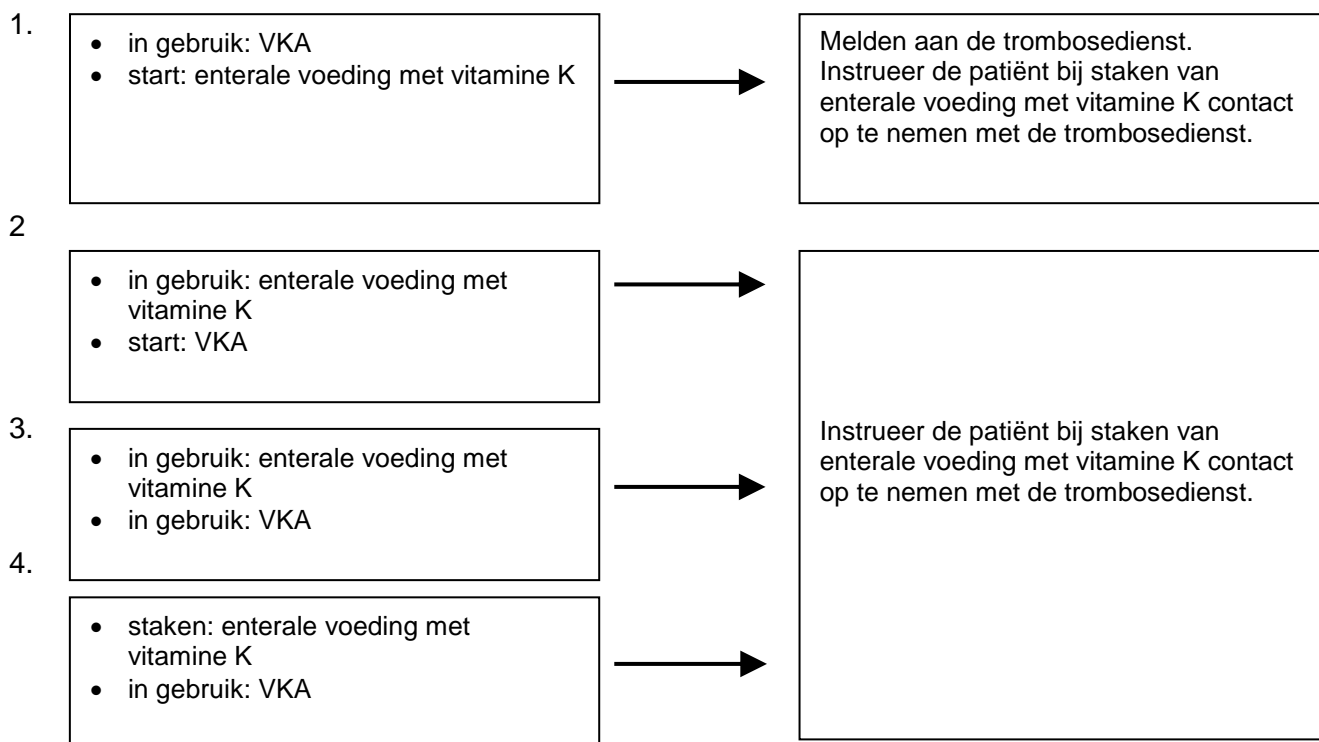
Enterale voeding met vitamine K



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.

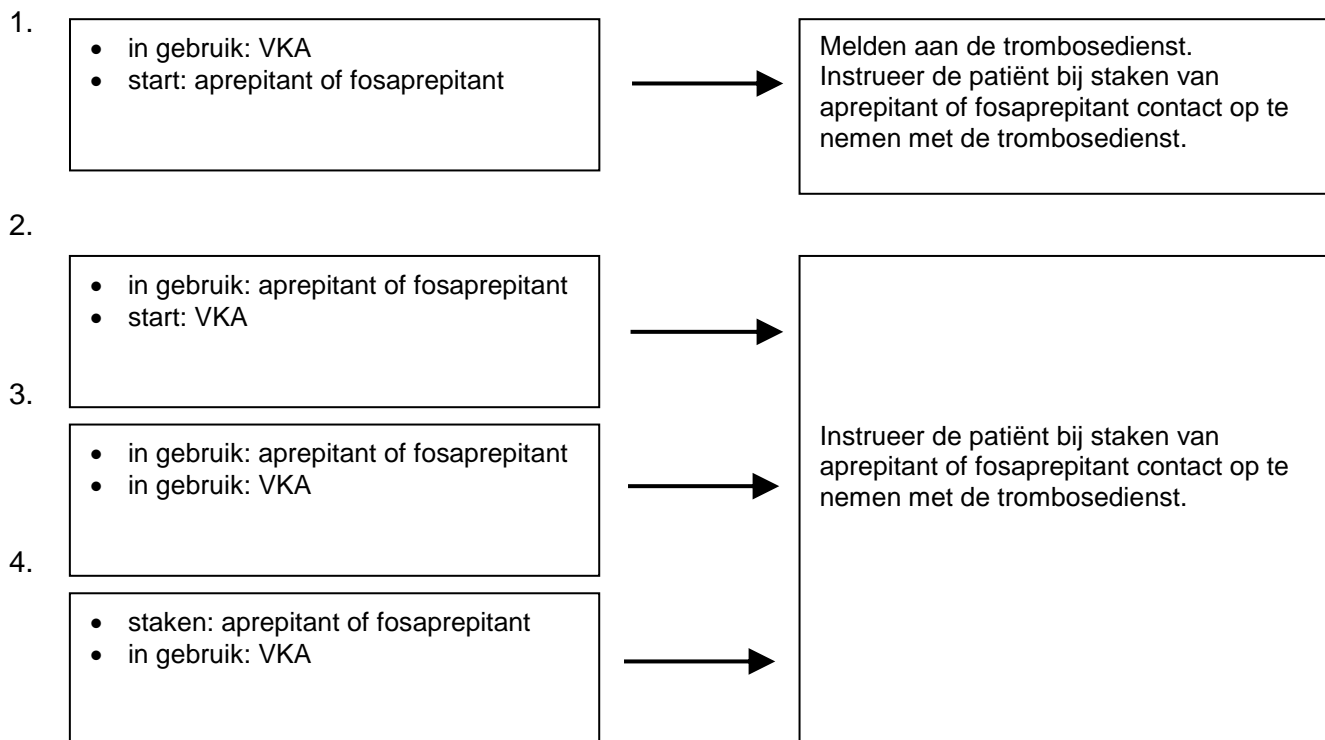
Aprepitant en fosaprepitant



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**

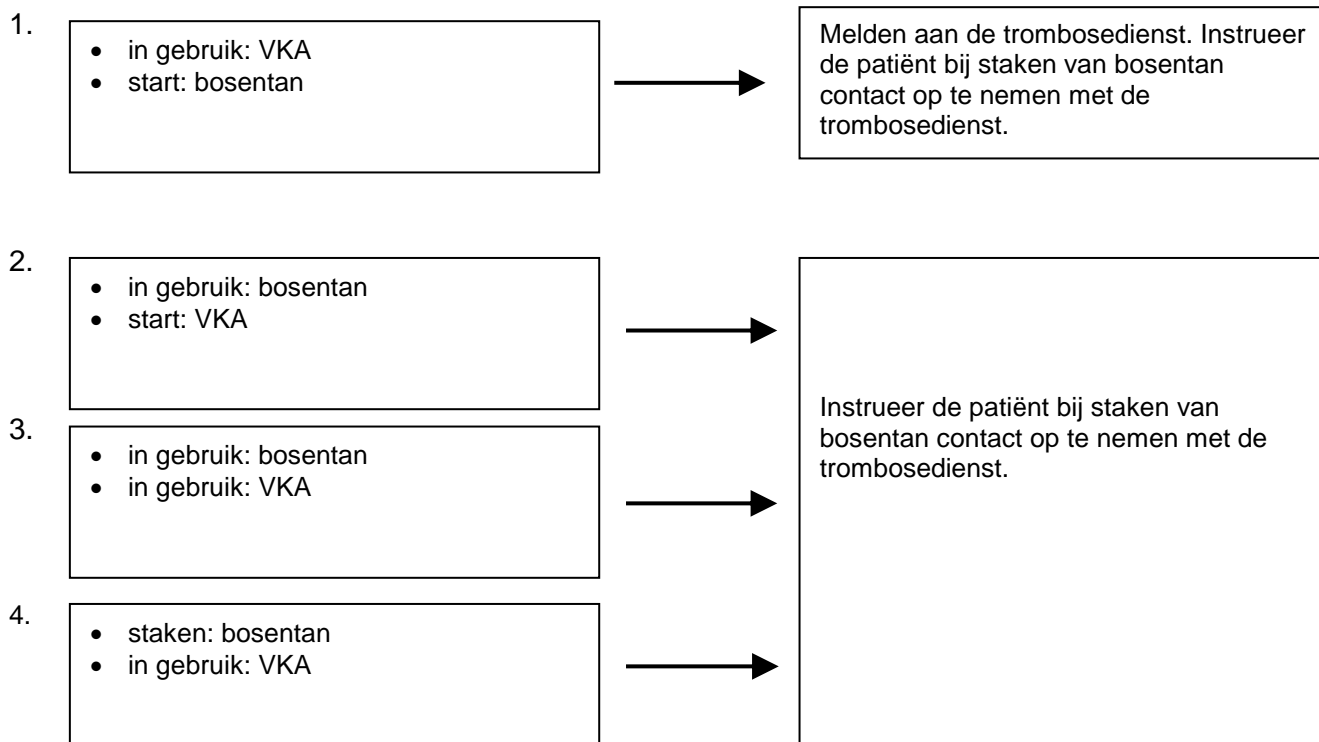
Bosentan



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.

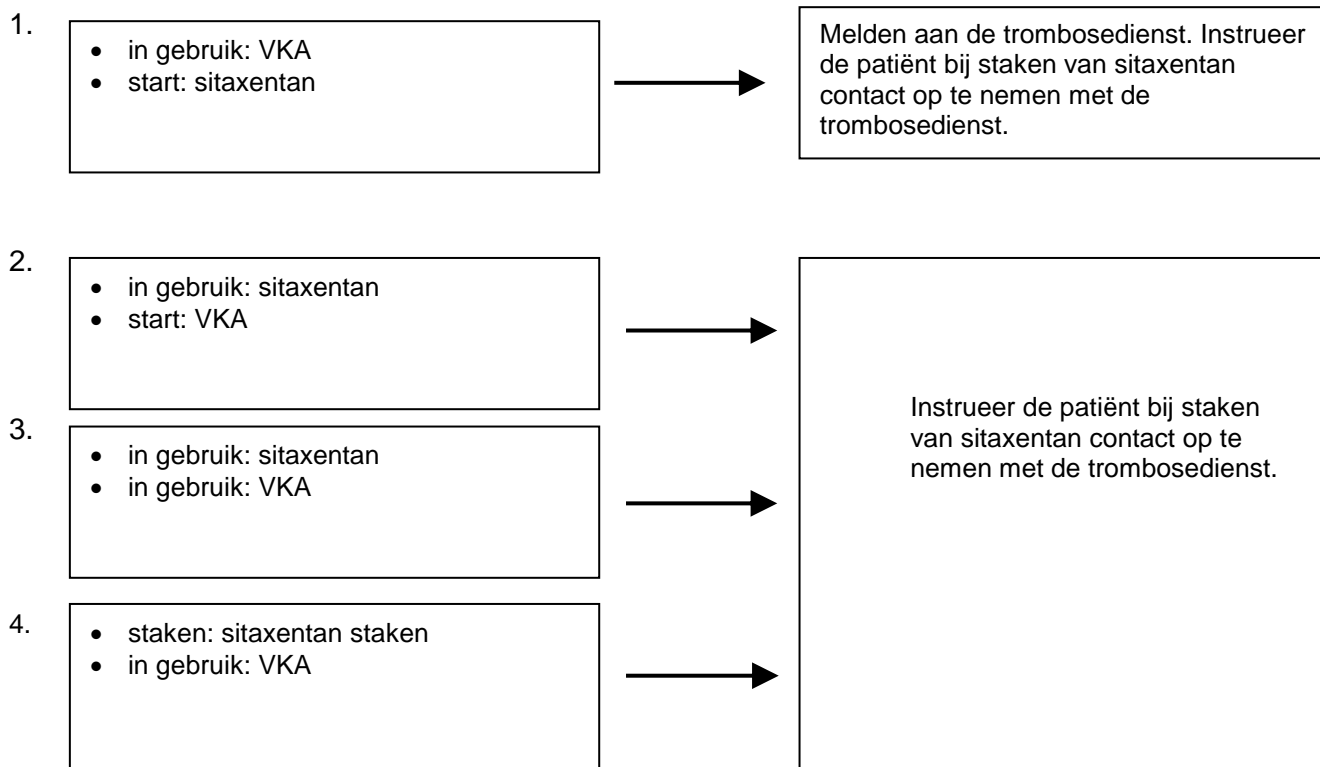
Sitaxentan



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.

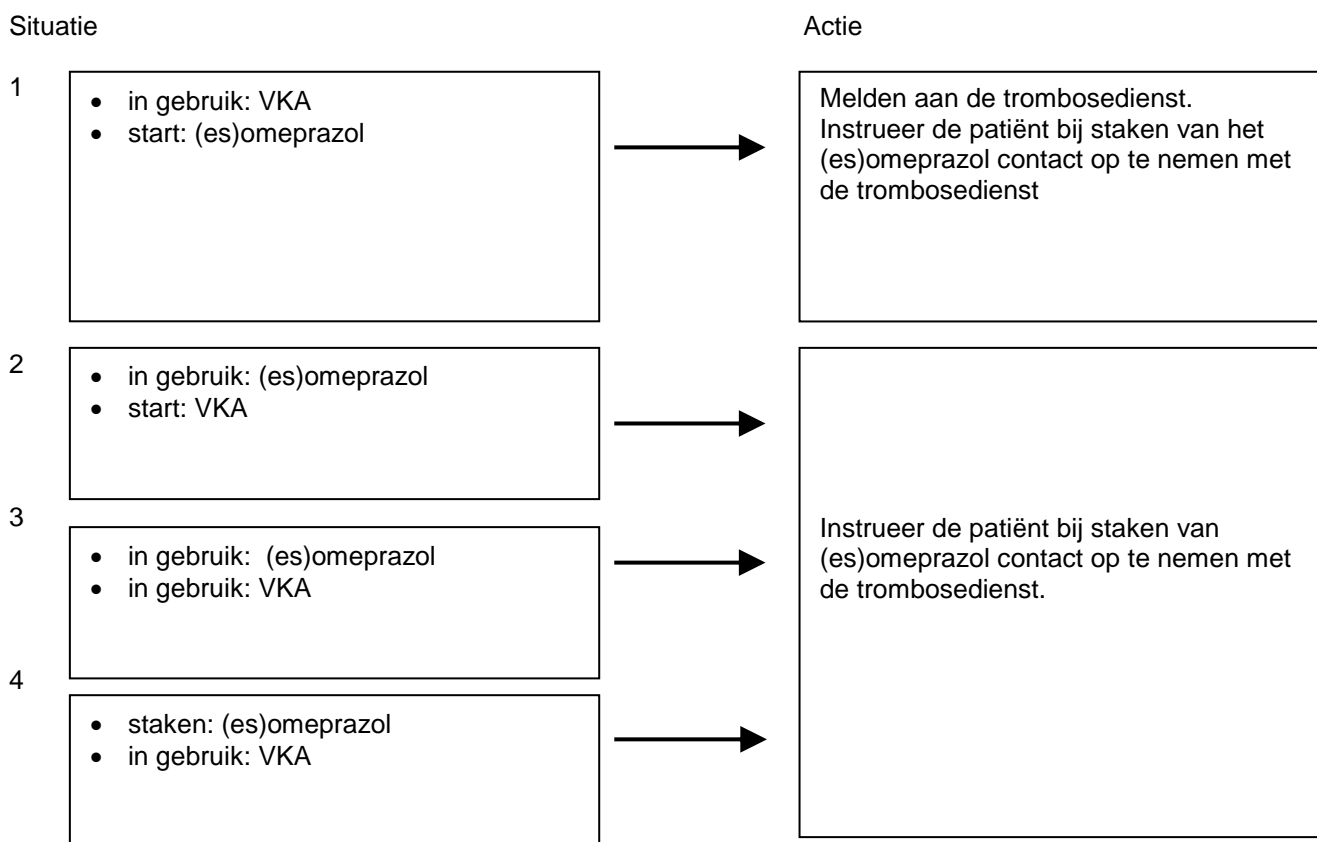
Zo snel mogelijk of uiterlijk op de eerstvolgende werkdag melden aan de trombosedienst.

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

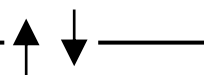
Volgens de fabrikant van omeprazol is in klinisch onderzoek gevonden dat bij gelijktijdig gebruik van warfarine en (es)omeprazol de INR binnen de streefwaarde bleef. Sinds esomeprazol op de markt is, zijn er enkele geïsoleerde gevallen van klinisch significante verhoogde INR gemeld. Daarom beveelt de 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.

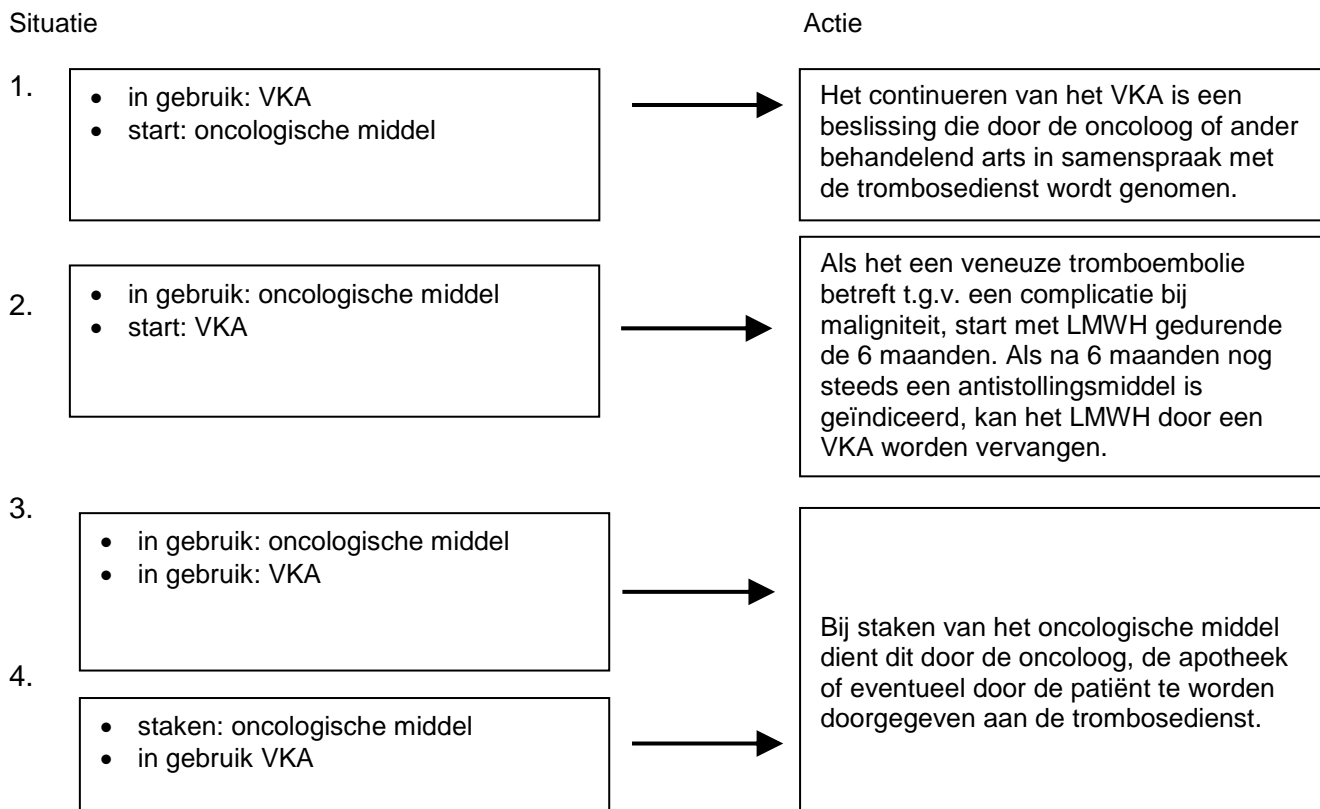
Het is niet noodzakelijk een alternatief voor (es)omeprazol te geven. Indien de trombosedienst tijdig op de hoogte wordt gesteld, kan de VKA-dosis adequaat worden bijgesteld.

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.



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

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

6. Overige opmerkingen en aandachtspunten

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

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

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

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

Leflunomide en teriflunomide



Leflunomide en teriflunomide wijzigen het effect van VKA's.

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

5. Actie wanneer de trombosedienst niet bereikbaar is

Leflunomide of teriflunomide mag worden afgeleverd.

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

6. Overige opmerkingen en aandachtspunten

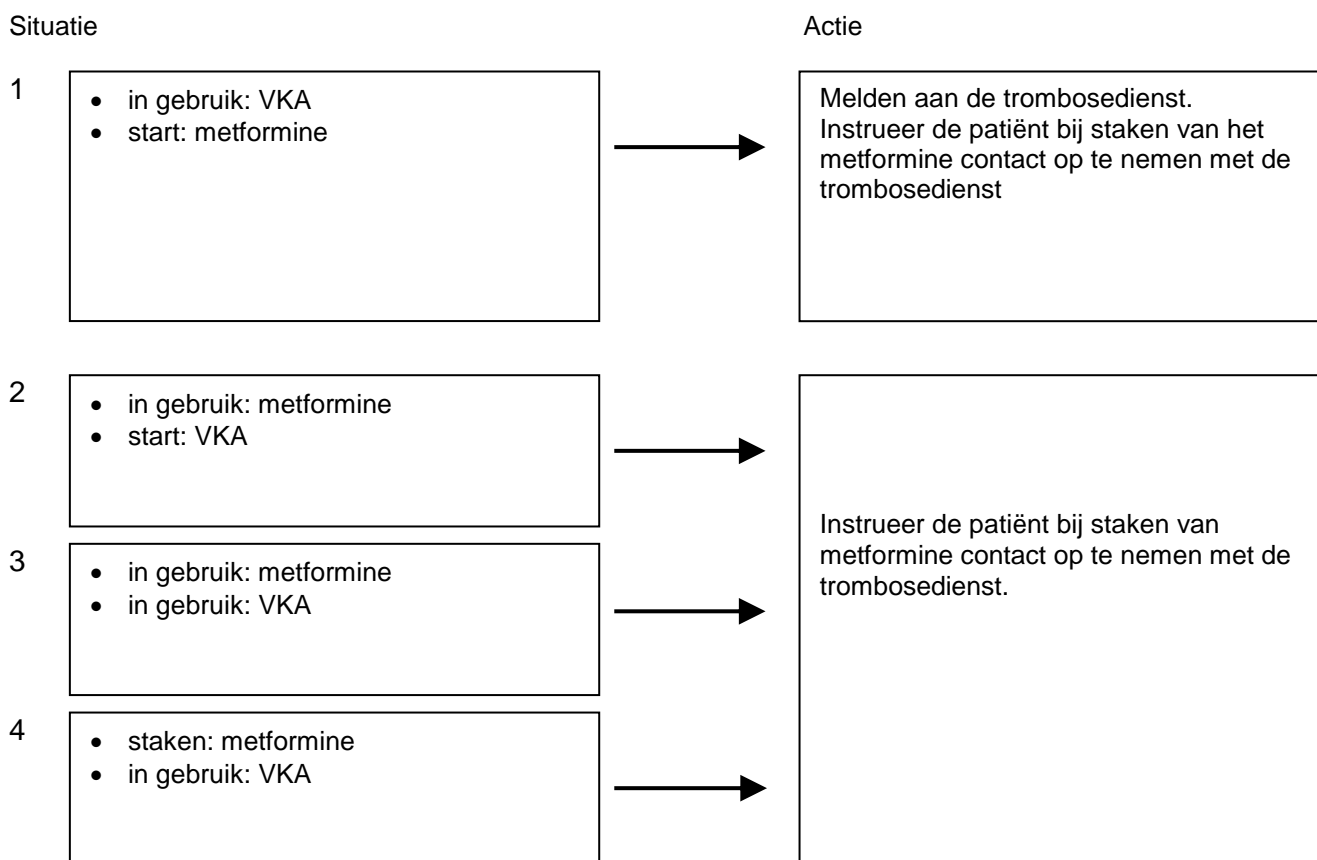
Na toevoegen van leflunomide aan warfarine is een toename van de INR gemeld. In 1 geval is hematurie gemeld.

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

Metformine



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



5 Actie wanneer de trombosedienst niet bereikbaar is

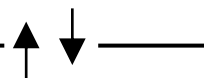
Metformine mag worden afgeleverd.

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

6 Overige opmerkingen en aandachtspunten

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

TKI's (tyrosinekinaseremmers)



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

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, avapritinib, axitinib, binimetinib, bosutinib, brigatinib, cabozantinib, ceritinib, cobimetinib, crizotinib, dabrafenib, dacomitinib, dasatinib, encorafenib, entrectinib, erlotinib, fedratinib, gefitinib, gilteritinib, 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.

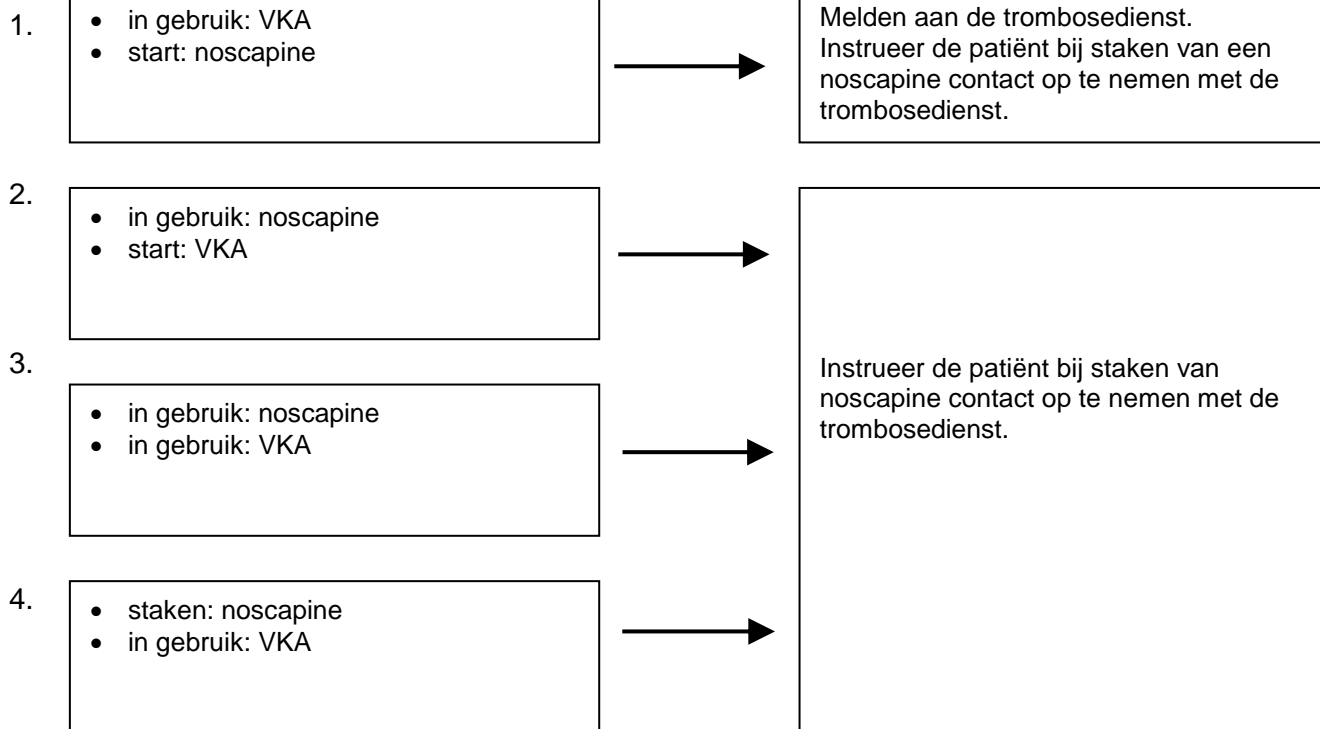
6. **Overige opmerkingen en aandachtspunten**

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.

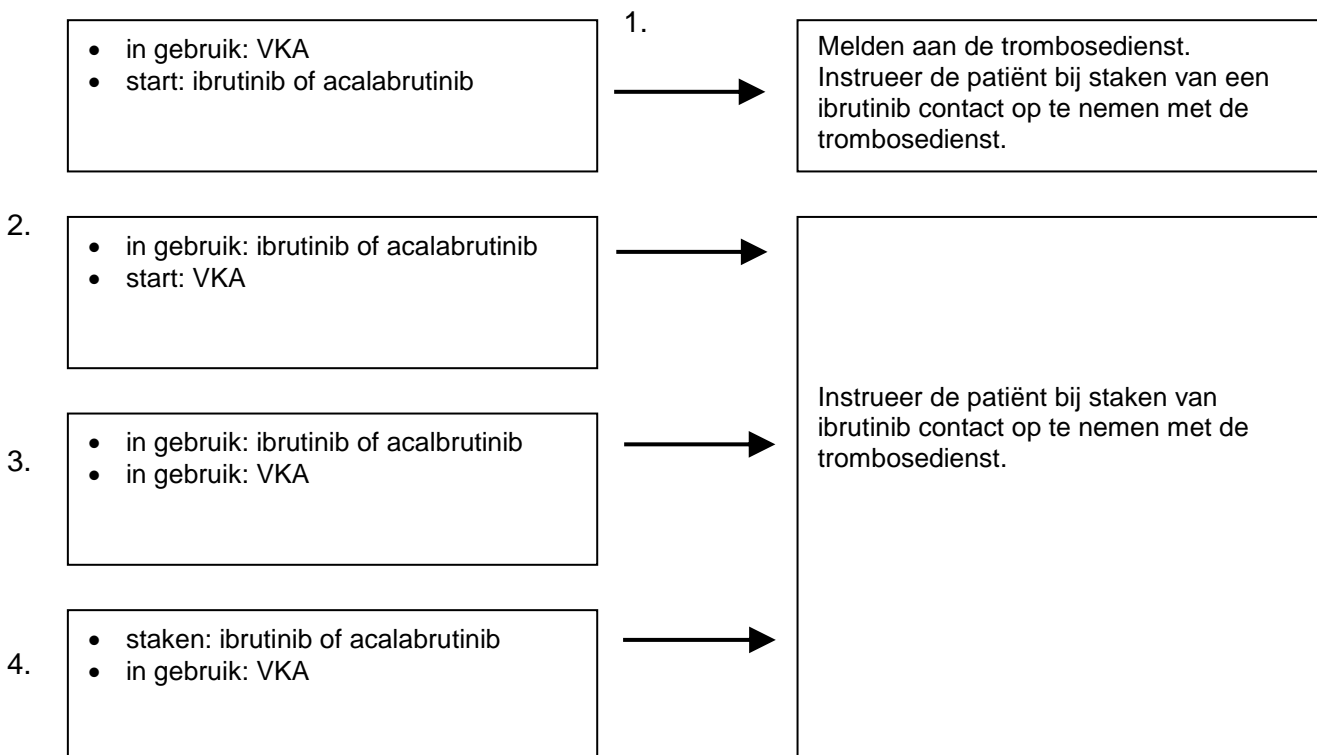
6. Overige opmerkingen en aandachtspunten

Ibrutinib + acalabrutinib

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

Situatie

Actie



5. Actie wanneer de trombosedienst niet bereikbaar is

Ibrutinib of acalabrutinib mag worden afgeleverd.

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

6. Overige opmerkingen en aandachtspunten

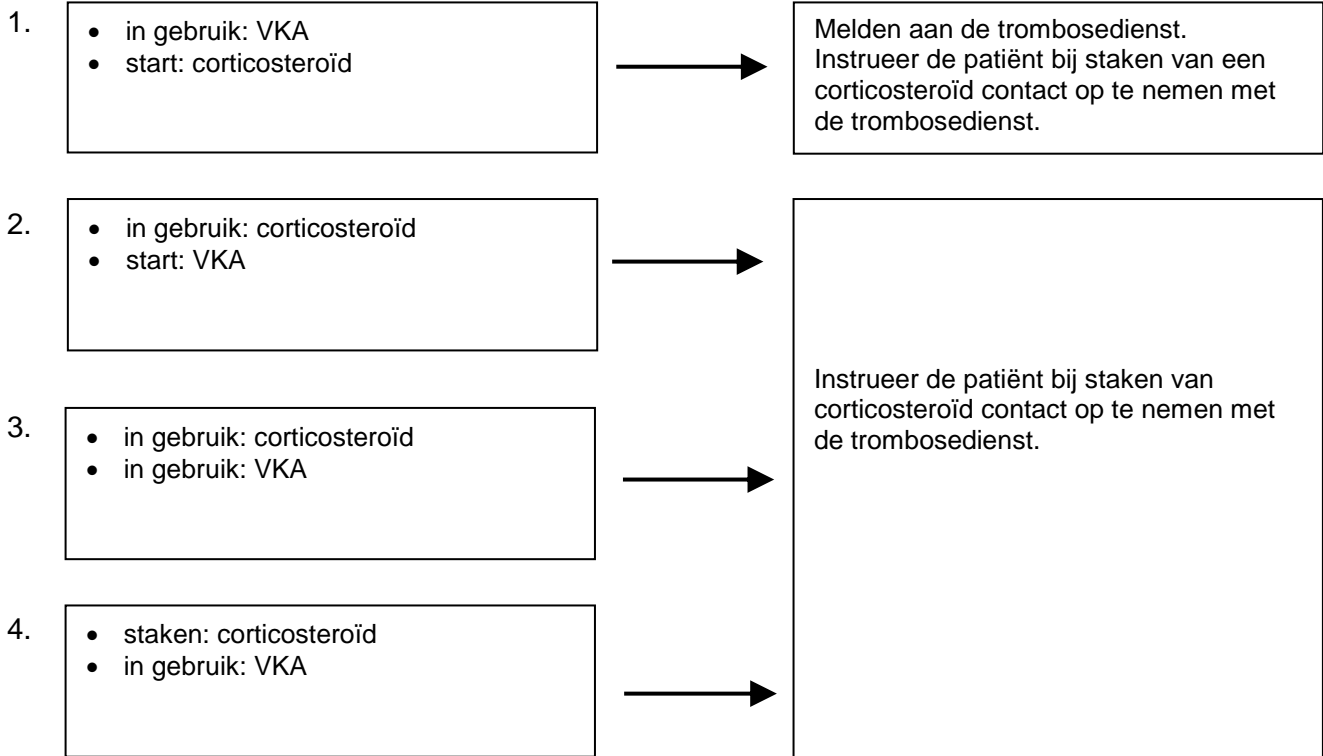
Bij patiënten die op een VKA staan en daarnaast behandeld worden met ibrutinib of acalabrutinib zal de oncoloog overleg moeten plegen met de behandelend arts (trombosearts) of de patiënt op een VKA blijft of wordt overgezet op LMWH. Als wordt besloten de behandeling met een VKA te continueren, zal de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

Het corticosteroid mag worden afgeleverd.

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

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-articulare 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 trombosediens. 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

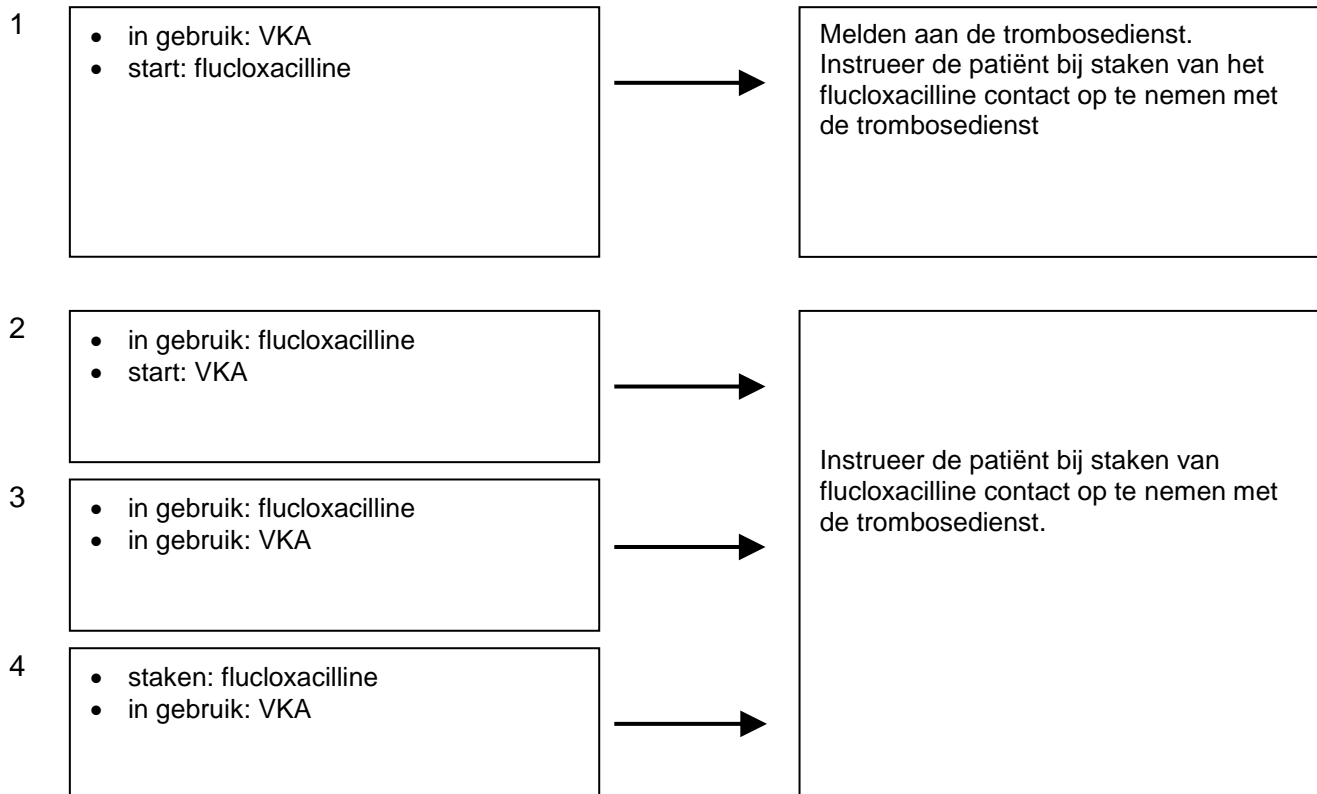
Flucloxacilline



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.

Tibolon

Er is één studie (n=16, gezonde vrijwilligers, dubbel blind, placebo gecontroleerd, gerandomiseerd, two-way crossover). Gemiddeld was de INR bij de behandelgroep (warfarine + tibolon) 0,40 INR hoger. Tibolon zou een verlaging geven van de stollingsfactoren II, VII, VIIa en X waardoor de INR stijgt.

Literatuur

Elbers J, Hageluk C, Wadham A. Tibolone (Livial®) enhances warfarin-induced anticoagulation in postmenopausal women. *Maturitas* 2007;56:94-100.

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	Bosentan.....	53
Abraxane, zie paclitaxel.....	56	Bosulif, zie bosutinib.....	59
Acalabrutinib	63	Bosutinib, zie TKI's.....	59
ACCod, zie acetylsalicylzuur.....	45	Braftovi, zie encorafenib	59
Aceclofenac, zie NSAID's overige.....	46	Brentuximab, zie oncologische middelen (cytostatisch)	56
Acetylsalicylzuur, zie acetylsalicylzuur, carbasalaatcalcium, analgetisch.....	45	Brexine, piroxicam.....	43
zie acetylsalicylzuur, carbasalaatcalcium, antitrombotisch.....	47	Brigatinib, zie TKI's	59
Adcetris, zie brentuximab	56	Brintellix, zie vortioxetine.....	25
Advil, zie ibuprofen	46	Broxil, zie feneticilline	21
Afatinib, zie TKI's.....	59	Brufen, zie ibuprofen	46
Aflibercept, zie TKI's.....	59	Budesonide, zie corticosteroiden.....	64
Alectinib, zie TKI's	59	Budenofalk, zie budesonide	64
Alecensa, zie alectinib	59	Buscozol, zie omeprazol	55
Alemtuzumab, zie oncologische middelen (cytostatisch)	56	Busilvex, zie busulfan	56
Aleve, zie naproxen	46	Busulfan, zie oncologische middelen (cytostatisch)	56
Alimta, zie pemetrexed	56	Butazolidon, zie fenylbutazon.....	44
Alka-Seltzer, zie acetylsalicylzuur	45	Cabazitaxel, zie zie oncologische middelen (cytostatisch)	56
Alkeran, zie melfalan	56	Cabozantinib, zie TKI's.....	59
Allopurinol	27	Caelyx, zie doxorubicine	56
Alpelisib, zie oncologische middelen (cytostatisch)	56	Calquence, zie acalabrutinib	59
Alunbrig, zie brigatinib	59	Canesten, zie clotrimazol	65
Amikacine, zie antibiotica	21	Capecitabine.....	50
Aminoglutethimide.....	16	Caprelsa, zie vandetanib.....	59
Aminolevulinezuur, zie oncologische middelen (cytostatisch)	56	Carbamazepine, zie anti-epileptica (enzyminducerend).....	17
Amiodaron.....	28	Carbasalaatcalciumpoeder zie acetylsalicylzuur, carbasalaatcalcium, analgetisch.....	45
Amobarbital, zie anti-epileptica (enzyminducerend)	17	zie acetylsalicylzuur carbasalaatcalcium, antitrombotisch.....	47
Amoxicilline, zie antibiotica	21	Carbimazol, zie thyreostatica	15
Amsacrine, zie oncologische middelen (cytostatisch)	56	Carboplatine, zie oncologische middelen (cytostatisch)	56
Amsidine, zie amsacrine.....	56	Carbosin, zie carboplatine.....	56
Amukin, zie amikacine	21	Carfilzomib, zie oncologische middelen (cytostatisch)	56
Andriol, zie testosteron	30	Carmustine, zie oncologische middelen (cytostatisch).....	56
Androgel, zie testosteron	30	Cataflam, zie diclofenac	46
Antabus, zie disulfiram	36	Ceclor, zie cefaclor.....	21
Apalutamide,	61	Cedax, zie ceftibuten.....	21
APC, zie acetylsalicylzuur.....	45	Cefacidal, zie cefazoline.....	21
Aprepitant.....	52	Cefaclor, zie antibiotica	21
Aptivus, zie tipranavir	29	Cefalexine, zie antibiotica.....	21
Arava, zie leflunomide	57	Cefalotine, zie antibiotica.....	21
Arcoxia, zie etoricoxib.....	46	Cefamandol.....	32
Arseentrioxide, zie oncologische middelen (cytostatisch).....	56	Cefazoline, zie antibiotica	21
Arthrotec, zie diclofenac	46	Cefotaxim, zie antibiotica.....	21
Asasantin, zie acetylsalicylzuur	47	Cefpirom, zie antibiotica	21
Ascal, zie carbasalaatcalcium.....	45,47	Cefpodoxim, zie antibiotica.....	21
Asparaginase, zie oncologische middelen (cytostatisch).....	56	Cefradine, zie antibiotica	21
Aspégic, zie acetylsalicylzuur	45	Ceftazidim, zie antibiotica.....	21
Aspirine, zie acetylsalicylzuur	45	Ceftibuten, zie antibiotica	21
Aspro, zie acetylsalicylzuur.....	45	Ceftriaxon, zie antibiotica	21
Atazanavir, zie HIV-middelen.....	29	Cefuroxim, zie antibiotica	21
Atriance, zie nelarabine	56	Celebex, zie celecoxib	46
Atripla, zie efavirenz	29	Celecoxib, zie NSAID's overige.....	46
Avapritinib, zie TKI's.....	59	Celestone, zie betamethason	64
Aubagio, zie teriflunomide	57	Canaman energy, div smaken, zie enterale voeding met vit K	51
Augmentin, zie amoxicilline	21	Ceritinib, zie TKI's	59
Auxib, zie etoricoxib.....	46	Cerubidine, zie daunorubicine	56
Axitinib, zie TKI's	59	Chefarine, zie acetylsalicylzuur	45
Avelox, zie moxifloxacin.....	21	Chinidini, zie kinidine.....	22
Ayvakyt, zie avapritinib	59	Chloorambucil, zie oncologische middelen (cytostatisch)	56
Azacitidine, zie oncologische middelen (cytostatisch)	56	Chlooramfenicol, zie antibiotica	21
Azathioprine	11	Cimetidine	33
Azitromycine, zie antibiotica	21	Cipramil, zie citalopram	25
Bactrimel, zie cotrimoxazol	34	Ciprofibrat, zie fibraten	37
Belustine, lomustine	56	Ciprofloxacin, zie antibiotica	21
Bendamustine, zie oncologische (cytostatisch).....	56	Ciproxin, zie ciprofloxacin.....	21
Benzbromaron.....	31	Cisplatin, zie oncologische middelen (cytostatisch)	56
Benzylpenicilline, zie antibiotica.....	21	Citalopram, zie serotonine-heropnameremmers	25
Best life shake, zie enterale voeding met vit K	51	Cladribine, zie oncologische middelen (cytostatisch)	56
Betamethason, zie corticostoiden	64	Claforan, zie cefotaxim.....	21
Bezafibrat, zie fibraten.....	37	Claritromycine, zie antibiotica	21
Bezalip, zie bezafibrat.....	37	Clindamycine, zie antibiotica	21
Binimetinib, zie TKI's.....	59	Clofarabine, zie oncologische middelen (cytostatisch).....	56
Biofenac, zie aceclofenac.....	46	Clofazimine, zie antibiotica	21
Bioform Sint Janskruid, zie hypericum	18	Clotrimazol, zie attentielijst	66
Bleomycine, zie oncologische middelen (cytostatisch).....	56	Cobicistat, zie HIV-middelen	29
Bortezomib, zie oncologische middelen (cytostatisch)	56	Colestyramine	12

Colistin, zie colistine	21	Endoxan, zie cyclofosfamide	56
Colistine, zie antibiotica	21	Ensini, div smaken, zie enterale voeding met vit K	51
Combimetinib, zie TKI's	59	Ensure, div smaken, zie enterale voeding met vit K	51
Combinatiepreparaten met vitamine K	20	Entocort, zie budesonide	64
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	Fedratinib, zie TKI's	59
Danatol, zie danazol	35	Fenazon, NSAID's overige	46
Danazol	35	Feneticilline, zie antibiotica	21
Dapoxetine, zie serotonine-heropnameremmers	25	Fenobarbital, zie anti-epileptica (enzyminducerend)	17
Dapson, zie antibiotica	21	Fenoxymethylpenicilline, zie antibiotica	21
Daro hoofdpijnpoeders, zie propyfenazon	46	Fenylbutazon	44
Darunavir, zie HIV-middelen	29	Fenytoïne, zie anti-epileptica (enzyminducerend)	17
Dasatinib, zie TKI's	59	Fevarin, zie fluvoxamine	25
Daunorubicine, zie oncologische middelen (cytostatisch)	56	Fidaxomicine, zie antibiotica	21
Davitamon Calcium met vitamines D + K, zie combinatiepreparaten met vitamine K	20	Flagyl, zie metronidazol	40
Decadurabolin, zie nandrolon	30	Floxapen, zie flucloxacilline	21
Decitabine, zie oncologische middelen (cytostatische)	56	Flucloxacilline	65
Dehydroepiandrosteron, zie prasteron	30	Fluconazol	38
Demeclocycline, zie antibiotica	21	Fludara, zie fludarabine	56
Depocyte, zie cytarabine	56	Fludarabine, zie oncologische middelen (cytostatisch)	56
Desuric, zie benzbromaron	31	Fluorouracil	50
Deticene, zie dacarbazine	56	Fluoxetine, zie serotonine-heropnameremmers	25
Dexamethason, zie corticosteroiden	64	Fluracedyl, zie fluorouracil	50
Dexibuprofen, zie NSAID's overige	46	Flurbiprofen, zie NSAID's overige	46
Dexketoprofen, zie NSAID's overige	46	Fluvastatine, zie attentielijst	66
DHEA, zie prasteron	30	Fluvoxamine, zie serotonine-heropnameremmers	25
Diasip, zie enterale voeding met vit K	51	Forcid, zie amoxicilline	21
Diclofenac, zie NSAID's overige	46	Fortovase, zie saquinavir	29
Dificlir, zie fidaxomicine	21	Forticare, div smaken, zie enterale voeding met vit K	51
Diflucan, zie fluconazol	38	Forticreme, div smaken, zie enterale voeding met vit K	51
Diphantoïne, zie fenytoïne	17	Fortimel, div smaken, zie enterale voeding met vit K	51
Disopyramide	22	Fortum, zie ceftazidim	21
Disulfiram	36	Fosamprenavir, zie HIV-middelen	29
Docetaxel, zie oncologische middelen (cytostatisch)	56	Fosaprepitant	52
Dometin, zie indometacine	46	Fosfomycine, zie antibiotica	21
Doribax, zie doripenem	21	Fotivda, zie tivozanib	59
Doripenem, zie antibiotica	21	Fresubin, div smaken, zie enterale voeding met vit K	51
Doxorubicine, zie oncologische middelen (cytostatisch)	56	Fucidin, zie fusidinezuur	21
Doxy disp, zie doxycycline	21	Furabid, zie nitrofurantoïne	21
Doxycycline, zie antibiotica	21	Furadantine, zie nitrofurantoïne	21
Duloxetine, zie serotonine-heropnameremmers	25	Fusidinezuur, zie antibiotica	21
Dynastat, zie parecoxib	46	Fytomenadion, zie combinatiepreparaten met vitamine K	20
Efavirenz, zie HIV-middelen	29	Garamycin, zie gentamicine	21
Efexor, zie venlafaxine	25	Gefitinib, zie TKI's	59
Efracea, doxycycline	21	Gemcitabine, zie oncologische middelen (cytostatisch)	56
Efudix, zie fluorouracil	50	Gemfibrozil, zie fibraten	37
Elvitegravir	29	Gentamicine, zie antibiotica	21
Eltroxin, zie levothyroxine	41	Genvoya, zie elvitegravir/cobicistat	29
Emend, zie aprepitant	52	Gilteritinib, zie TKI's	59
Emthexate, zie methotrexaat	56	Giotrif, zie afatinib	59
Encorafenib, zie TKI's	59	Gliolan, zie aminolevulinezuur	56

Glivec, zie imatinib.....	59	Lescol, zie fluvastatine, zie attentielijst	66
Glucagen, zie glucagon	23	Leukeran, zie chloorambucil.....	56
Glucagon.....	23	Leustatin, zie cladribine.....	56
Glucovance, zie metformine	58	Levact, zie bendamustine.....	56
Griseofulvine	13	Levofloxacin, zie antibiotica.....	21
Gyno Daktarin, zie miconazol	42	Levothyroxine, zie thyreomimetica	41
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	Livial, zie tibolon.....	66
Hydroxyurea, zie hydroxycarbamide.....	56	Lodotra, zie prednison.....	64
Hypericum	18	Lojuxta, zie lomitapide.....	60
Hyperforce forte, zie hypericum	18	Lomitapide	60
Ibrance, zie palbociclib	56	Lomustine, zie oncologische middelen (cytostatisch).....	56
Ibrutinib	63	Lopid, zie gemfibrozil.....	37
Ibuprofen, zie NSAIDS's overige	46	Lopinavir, zie HIV-middelen.....	29
Iclusing, zie ponatinib	59	Loracarbef, zie antibiotica.....	21
Idarubicine, zie oncologische middelen (cytostatisch).....	56	Lorlatinib, zie TKI's.....	59
Idelalisib, zie oncologische middelen (cytostatisch)	56	Lorviqua, zie lorlatinib.....	59
Ifosfamide, zie oncologische middelen (cytostatisch).....	56	Losec, zie omeprazol	55
Imatinib, zie TKI's	59	Lumiracoxib, zie NSAID's overige	46
Imbruvica, zie ibrutinib	63	Lynparza, zie olaparib	56
Imipenem, zie antibiotica	21	Lysodren, zie mitotaan	56
Imuran, zie azathioprine	11	Mandol, zie cefamandol	32
Inbrecic, zie fedratinib	59	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
Intelence, 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
Isoniazide.....	24	Methotrexaat, zie oncologische middelen (cytostatisch)	56
Itraconazol.....	39	Methylaminolevulinaat, zie oncologische middelen (cytostatisch).....	56
Ivemend, zie fosaprepitant.....	52	Methylfenobarbital, zie anti-epileptica (enzyminducerend).....	17
Ixazomib, zie oncologische middelen (cytostatisch)	56	Methylprednisolon, zie corticosteroiden.....	64
Jakavi, zie ruxolitinib.....	59	Methyltestosteron, zie androgenen en anabole steroïden.....	30
Janumet, zie metformine	58	Metoject, zie methotrexaat	56
Javlor, zie vinflunine	56	Metronidazol	40
Jentaduetto, zie metformine	58	Metvix, zie methylaminolevulinaat	56
Jevtana, zie cabazitaxel.....	56	Miconazol.....	42
Jorveza, zie budesonide.....	64	Midostaurine, zie TKI's	59
Kaletra, zie lopinavir	29	Migrafin, zie acetylsalicylzuur	45
Keflin, zie cefalotine.....	21	Minocin, zie minocycline.....	21
Keforal, zie cefalexine	21	Minocycline, zie antibiotica	21
Kefzol, zie cefazoline.....	21	Mitomycine, zie oncologische middelen (cytostatisch)	56
Kenacort, zie triamcinolon	64	Mitotaan, zie oncologische middelen (cytostatisch)	56
Ketocal, zie enterale voeding met vit K	51	Mitoxantron, zie oncologische middelen (cytostatisch)	56
Ketoconazol	39	Modalim, zie ciprofibrat	37
Ketoprofen, zie NSAID's overige	46	Monuril, zie fosfomycine	21
Kinidine	22	Movicox, zie meloxicam	46
Kinidine durette, zie kinidine	22	Moxifloxacin, zie antibiotica	21
Kira, zie hypericum	18	Myambutol, zie ethambutol.....	21
Kisqali, zie ribociclib	56	Mycobutin, zie rifabutine.....	19
Kisplyx, zie lenvatinib	59	Myleran, zie busulfan	56
Klacid, zie claritromycine	21	Myocet, zie doxorubicine.....	56
Kneipp Sint Janskruid, zie hypericum	18	Mysoline, zie primidon.....	17
Komboglyze, zie metformine.....	58	Nabumeton, zie NSAID's overige	46
Kymriah, zie tisagenlecleucel.....	56	Nandrolon, zie androgenen en anabole steroïden	30
Kyprolis, zie carfilzomib	56	Naproxen, zie NSAID's overige	46
Laif, zie hypericum.....	18	Natterman Noscasan stroop, zie noscapine	62
Lampren, zie clofazimine	21	Natulan, zie procarbazine.....	56
Lanvis, zie tioguanine	56	Navelbine, zie vinorelbine.....	56
Lapatinib, zie TKI's	59	Nebcin, zie tobramycine	21
Larotrectinib, zie TKI's	59	Nelarabine, zie oncologische middelen (cytostatisch).....	56
Ledermycin, zie demeclocycline	21	Neomycine, zie antibiotica.....	21
Leflunomide.....	57	Netilmicine, zie antibiotica	21
Lemtrada, zie alemtuzumab	56	Netromycine, zie netilmicine	21
Lenvima, zie lenvatinib	59	Nevirapine, zie HIV-middelen	29
Lenvatinib, zie TKI's	59	Nexavar, zie sorafenib.....	59

Nexium, zie esomeprazol	55	Regorafenib, zie TKI's	59
Nilotinib, zie TKI's	59	Rezoltra, zie darunavir/cobicistat	29
Ninlaro, zie ixazomib	56	Reyataz, zie atazanavir	29
Nintedanib, zie TKI's	59	Ribociclib, zie oncologische middelen (cytostatisch)	56
Niraparib, zie oncologische middelen (cytostatisch)	56	Rifabutine	19
Nitrofurantoïne, zie antibiotica	21	Rifadin, zie rifampicine	19
Nizoral, zie ketoconazol	39	Rifampicine	19
Nolvadex, zie tamoxifen	26	Rifaximine	19
Norfloxacin, zie antibiotica	21	Rifinah, zie rifampicine	19
Noroxin, zie norfloxacin	21	zie isoniazide	24
Norvir, zie ritonavir	29	Ritmoforine, zie disopyramide	22
Noscapine,	62	Ritonavir, zie HIV-middelen	29
Nurofen, zie ibuprofen	46	Rocephin, zie ceftazidim	21
Nutrilis complete stage, div smaken, zie enterale voeding met vit K	51	Rosuvastatine	49
Nutricover, div smaken, zie enterale voeding met vit K	51	Roter APC, zie acetylsalicylzuur	45
Nutridrink, div smaken, zie enterale voeding met vit K	51	Roter Noscapet, zie noscapine	62
Nutrigain, div smaken, zie enterale voeding met vit K	51	Rovamycine, zie spiramycin	21
Nutrison, div smaken, zie enterale voeding met vit K	51	Roxitromycine, zie antibiotica	21
Nycopren, zie naproxen	46	Rozlytrek, zie netretinib	59
Obracin, zie tobramycine	21	Rubraca, zie rucaparib	56
Ofloxacin, zie antibiotica	21	Rulide, zie roxitromycine	21
Olaparib, zie oncologische middelen (cytostatisch)	56	Rucaparib, zie oncologische middelen (cytostatisch)	56
Omecat, zie (es)omeprazol	55	Ruxolitinib, zie TKI's	59
Omeprazol, zie (es)omeprazol	55	Rydapt, zie midostaurine	59
Omolin, zie (es)omeprazol	55	Rythmodan, zie disopyramide	22
Oradex, zie dexamethason	64	Rytmonorm, zie propafenon	28
Orimeten, zie aminoglutethimide	16	Sanalgin, zie NSAID's overige	46
Orthica hypericum cum 3, zie hypericum	18	Saquinavir, zie HIV-middelen	29
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
Oxaliplatin, zie oncologische middelen (cytostatisch)	56	Sertraline, zie serotonine-heropnameremmers	25
Oxalisin, zie oxaliplatin	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	66	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
Paxlovid, zie HIV-middelen	29	Stadium, zie dexketoprofen	46
Pazopanib, zie TKI's	59	Stivarga, zie regorafenib	59
Pemetrexed, zie oncologische middelen (cytostatisch)	56	Stribild, zie elvitegravir/cobicistat	29
Peadiasure, zie enterale voeding met vit K	51	Striant, zie testosteron	30
Penidural, zie benzylpenicilline	21	Stocrin, zie efavirenz	29
Perika, zie hypericum	18	Strepen, zie flurbiprofen	46
Phytocaps Sint Janskruid, zie hypericum	18	Strumazol, zie thiamazol	15
Pigray, zie alpelisib	56	Sunitinib, zie TKI's	59
Pipemidinezuur, antibiotica	21	Surgam, zie tiaprofeenzuur	46
Piperacilline, zie antibiotica	21	Sustanon, zie testosteron	30
Pipram, zie pipemidinezuur	21	Sutent, zie sunitinib	59
Piroxicam	43	Symtuza, zie darunavir/cobicistat	29
Pixuvri, zie pixantron	56	Synjardy, zie metformine	58
PKU lophlex sensation, zie enterale voeding met vit K	51	Tafinlar, zie dabrafenib	59
Polatuzumab, zie oncologische middelen (cytostatisch)	56	Tagamet, zie cimetidine	33
Polivy, zie polatuzumab	56	Tagrisso, zie osimertinib	59
Ponatinib, zie TKI's	59	Talazoparib, zie oncologische middelen (cytostatisch)	56
Prasteron, zie androgenen en anabole steroïden	30	Talimogeen, zie oncologische middelen (cytostatisch)	56
Prednisolon, zie corticosteroïden	64	Talzenna, zie talazoparib	56
Prednison, zie corticosteroïden	64	Tamoxifen	26
Prexige, zie lumiracoxib	46	Tarceva, zie erlotinib	59
Prezista, zie darunavir	29	Targocid, zie teicoplanine	21
Priligy, zie dapoxetine	25	Tasigna, zie nilotinib	59
Primidon, zie anti-epileptica (enzyminducerend)	17	Tavanic, zie levofloxacin	21
Procarbazine, zie oncologische middelen (cytostatisch)	56	Taxotere, zie docetaxel	56
Propafenon	28	Tazocin, zie piperacilline	21
Propyfenazon, zie NSAID's overige	46	Tedizolid, zie antibiotica	21
Propylthiouracil, zie thyreostatica	15	Tegafur, zie oncologische middelen (cytostatisch)	56
Prozac, zie fluoxetine	25	Tegretol, zie carbamazepine	17
Psychotonin M, zie hypericum	18	Teicoplanine, zie antibiotica	21
Purinethol, zie mercaptopurine	11	Telzir, zie fosamprenavir	29
Pyrazinamide, zie antibiotica	21	Temodal, zie temozolomide	56
Questran, zie colestyramine	12	Temporfine, zie oncologische middelen (cytostatisch)	56
Refusal, zie disulfiram	36	Temozolomide, zie oncologische middelen (cytostatisch)	56
		Teniposide, zie oncologische middelen (cytostatisch)	56

Tepadina, zie thiotepa	56	Venetoclax, zie oncologische middelen (cytostatisch)	56
Teriflunomide.....	57	Venlafaxine	25
Testim, zie testosteron	30	Venclyxto, zie venetoclax	56
Testoderm, zie testosteron	30	Vepesid, zie etoposide	56
Testosteron, zie androgenen en anabole steroïden	30	Verzenio, zie abemaciclib	56
Tetracycline, zie antibiotica.....	21	Vfend, zie voriconazol	38
Teysono, zie tegafur	56	Vibramycin, zie doxycycline.....	21
Thelin, zie sitaxentan	54	Vidaza, zie azacitidine	56
Thiamazol, zie thyreostatica	15	Viktrakvi, zie larotrectinib.....	59
Thiotepa, zie oncologische middelen (cytostatisch)	56	Vimovo, zie naproxen	46
Thiosix, zie tioguanine	56	zie omeprazol	55
Thyrax, zie levothyroxine	41	Vinblastine, zie oncologische middelen (cytostatisch).....	56
Thyrofix, zie levothyroxine	41	Vincristine, zie oncologische middelen (cytostatisch).....	56
Tiaprofeenzuur, zie NSAID's overige	46	Vinflunine, zie oncologische middelen (cytostatisch)	56
Tibolon, zie attentielijst	66	Vinorelbine, zie oncologische middelen (cytostatisch)	56
Tienam, zie imipenem	21	Viramune, zie nevirapine	29
Tilcotil, zie tenoxicam	46	Vitaflo, div smaken, zie enterale voeding met vit K	51
Tigecycline, zie antibiotica	21	Vitamine K, zie combinatiepreparaten met vitamine K	20
Tioguanine, zie oncologische middelen (cytostatisch).....	56	Vitelle Sint Janskruid, zie hypericum	18
Tipranavir	29	Vizimpro (dacomitinib).....	59
Tirosint, zie levothyroxine	41	Vogel hyperisan tinctuur, zie hypericum	18
Tisagenlecleucel, zie oncologische middelen (cytostatisch)	56	Vogel hypericum oer, zie hypericum.....	18
Tivozanib, zie TKI's	59	Vokanamet, zie metformine	58
Tobi, zie tobramycine	21	Voltaren, zie diclofenac	46
Tobramycine, zie antibiotica	21	Vortioxetine, zie serotonine-heropnameremmers	25
Toposin, zie etoposide.....	56	Voriconazol	38
Topotecan, zie oncologische middelen (cytostatisch)	56	Votrient, zie pazopanib.....	59
Tostran, zie testosteron	30	Vumon, zie teniposide	56
Trabectedine, zie oncologische middelen (cytostatische).....	56	Xalkori, zie crizotinib.....	59
Tracleer, zie bosentan	53	Xeloda, zie capecitabine	50
Triamcinolon, zie corticosteroiden	64	Xcyst, zie methenamine	21
Trametinib, zie TKI's.....	59	Xifaxan, zie rifaximine	19
Trazodon	25	Xigduo, zie metformine.....	58
Trazolan, zie trazodon	25	Xospata, zie gilteritinib	59
Treosulfan, zie oncologische middelen (cytostatisch)	56	Xtandi, zie enzalutamide	61
Trifluridine/tipiracil, zie oncologische middelen (cytostatisch)	56	Xydalba, zie dalbavancine.....	21
Trimethoprim	21	Yondelis, zie trabectedine	56
Trimethoprim-sulfamethoxazol, zie co-trimoxazol	34	Zafen, zie ibuprofen.....	46
Trimoxol, zie co-trimoxazol	34	Zaltrap, zie aflibercept	59
Trisenox, zie arseen trioxide	56	Zanosar, zie streptozocine	56
Trisporal, zie itraconazol.....	39	Zavedos, zie idarubicine.....	56
Tybost, zie cobicistat	29	Zejula, zie niraparib	56
Tygacil, zie tigecycline	21	Zinacef, zie cefuroxim	21
Tyverb, zie lapatinib.....	59	Zinnat, zie cefuroxim	21
T-Vec, zie talimogeen	56	Zitromax, zie azitromycine.....	21
Vancocin, zie vancomycine	21	Zoloft, zie sertraline.....	25
Vancomycine, zie antibiotica.....	21	Zydelig, zie idelalisib	56
Vandetanib, zie TKI's.....	59	Zykadic, zie ceritinib.....	59
Vargatef, zie nintedanib	59	Zyloric, zie allopurinol.....	27
Velcade, zie bortezomib	56	Zyvoxid, zie linezolid	21
Velosef, zie cefradine	21		