

## **Mutaties in Standaard afhandeling VKA-interacties periode november 2002 – maart 2023**

### **Maart 2023**

#### **Wijzigingen in de Standaard**

1. TKI's (tyrokinaseremmers): toegevoegd de stof tucatinib (pag 59).
2. Antibiotica: toegevoegd de stof eravacycline (pag 21).
3. Corticosteroïden: toegevoegd de stof deflazacort (pag 64).
4. Fluvastatine is van de attentielijst gehaald. Er is geen onderbouwing voor een interactie met VKA's (pag 65).
5. Paracetamol is van de attentielijst gehaald. Er is onvoldoende onderbouwing voor een interactie met VKA's (pag 65).
6. Rokiprim (trimethoprim + sulfametrol) is i.v.m. de aanwezigheid van de sulfonamide sulfametrol naar analogie met co-trimoxazol gekoppeld aan de interactie Cotrimoxazol (pag 34).
7. Ibrutinib + acalabrutinib: toegevoegd is zanubrutinib. De groep heet nu ibrutinib, acalabrutinaib + zanubrutinib (pag 63).
8. TKI's (tyrokinaseremmers): toegevoegd de stoffen asciminib, tepotinib (pag 59).

### **Juni 2022**

#### **Nieuw opgenomen in de Standaard**

1. Tibolon is opgenomen op de attentielijst n.a.v. meldingen aan het Lareb. Mogelijk dat tibolon zorgt voor een INR verhoging (pag 66).

#### **Wijzingen in de Standaard**

1. Bij de HIV-middelen is Paxlovid® (nirmatrelvir/ritonavir) opgenomen. Ritonavir is als 'booster' (farmacokinetische versterker) toegevoegd voor verhoging van nirmatrelvirspiegel. Bij gebruik van Paxlovid wordt ritonavir gedurende 5 dagen gebruikt. Het ontbreekt op dit moment aan gegevens of gebruik van ritonavir gedurende 5 dagen gelijk kan worden gesteld aan langdurig gebruik (bijvoorbeeld als booster in HIV-medicatie). Om die reden wordt er 'conservatief' bewaakt en is Paxlovid toegevoegd aan HIV-middelen (pag 29).
2. De toelichting bij Rifampicine, rifabutine en rifaximine (pag 19) is verfijnd. Wanneer met rifampicine wordt gestart, kan binnen 5 tot 7 dagen het effect van het VKA al behoorlijk zijn gereduceerd. Dit effect is waarschijnlijk minder uitgesproken bij rifabutine en rifaximine. Wel is hier een verlaging van INR te verwachten.
3. TKI's (tyrokinaseremmers): toegevoegd de stoffen avapritinib, fedratinib, gilterinib (pag 59).
4. Ibrutinib: toegevoegd acalabrutinib. De groep heet nu ibrutinib + acalabrutinib (pag 63).

### **Februari 2021**

#### **Wijzigingen in de Standaard**

1. Oncologische middelen (cytostatisch): toegevoegd de stoffen talazoparib, alpelisib, isatuximab, polatuzumab alemtuzumab brentuximab talimogene en venetoclax.
2. TKI's (tyrokinaseremmers): toegevoegd de stoffen entrectinib, larotrectinib en dacomitinib.

### **Juni 2020**

1. De interactie cimetidine + acenocoumarol is vervallen vanwege te weinig evidence. Er is een casus die een INR verandering bij 4 van de 5 gezonde vrijwilligers waarnam (Gill 1989) en 1 casus (Serlin 1979). Een andere studie kwam tot de conclusie dat er geen effect op acenocoumarol werd gezien (Thijssen 1986). Bekend is dat beide geneesmiddelen veel zijn voorgeschreven. Er zijn geen verdere casussen of studies beschreven. Fenprocoumon gaf geen signaal bij gelijktijdig gebruik van cimetidine.

## Januari 2020

### Nieuw opgenomen in de Standaard

1. Flucloxacilline (pag 65) is als aparte interacterend geneesmiddel opgenomen en wordt niet meer bewaakt via de antibioticagroep (pag 21).  
Bij de Commissie is enkele malen een daling van INR gemeld, ook in de literatuur zijn publicaties die een daling van INR melden bij gelijktijdig gebruik van een VKA en flucloxacilline.

### Wijzigingen in de Standaard

1. Diasip, een enterale voeding met vitamine K, is opgenomen in het register.

## September 2019

### Wijzigingen in de Standaard

1. Cumarine is gewijzigd in vitamine K-antagonist (VKA).
2. Gezien de snelle ontwikkelingen op het gebied van oncologische middelen en tyrokinaseremmers (TKI's), en de weinig klinische ervaring, is besloten om groot aantal nieuwe oncologische middelen en TKI's, te koppelen.

Toegevoegd worden aan de oncologische middelen (cytostatisch), pagina 56:  
PARP-remmers: niraparib, olaparib, rucaparib  
proteasoomremmers: bortezomib, carfilzomib, ixazomib  
CDK4/CDK6-remmers: abemaciclib, palbociclib, ribociclib en tisagenlecleucel.  
idelalisib.

Op pagina 59 is de titel *Dabrafenib, erlotinib, gefitinib, regorafenib en sorafenib* verandert in *TKI's*  
TKI's zijn: afatinib, aflibercept, alectinib, axitinib, binimetinib, bosutinib, brigatinib, cabozantinib, ceritinib, cobimetinib, crizotinib, dabrafenib, dasatinib, encorafenib, erlotinib, gefitinib, imatinib, lapatinib, lenvatinib, midostaurine, nilotinib, nintedanib, osimertinib, pazopanib, ponatinib, regorafenib, ruxolitinib, sorafenib, sunitinib, tivozanib, trametinib en vandetanib.

3. Bij rifampicine (pagina 19) is bij de aandachtspunten toegevoegd dat starten van rifampicine kan resulteren in een dosisverhoging van het VKA met een factor 5.  
Na staken van rifampicine kan het soms 6 weken duren voordat het effect van rifampicine is verdwenen.
4. Apalutamide is opgenomen bij enzalutamide op pagina 61.
5. Intra-articulaire gezette injectie met een corticosteroïd worden niet als systematische toediening beschouwd.

### Nieuw opgenomen op de attentielijst

1. 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.

## November 2018

### Nieuw opgenomen in de Standaard

1. Dalbavancine is opgenomen in de groep antibiotica (pagina 21).
2. Regorafenib is opgenomen in de groep Dabrafenib, erlotinib, gefitinib, regorafenib en sorafenib (pagina 59).

### Wijzigingen in de Standaard

1. De HIV-middelen 'Ritonavir, nevirapine en elvitegravir' (was pagina 14) zijn samengevoegd met de HIV-middelen 'Proteaseremmers, efavirenz en etravirenz' tot de 'HIV-middelen'. Deze zijn terug te vinden op pagina 29.  
De reden hiervoor is dat HIV-middelen in combinatie antiretrovirale therapie (cART) worden toegepast. Daardoor is het niet altijd te voorspellen welk effect overheerst (toe- of afname van

effect van cumarines).

2. Het meldingsformulier Interactie met cumarines is niet meer in de Standaard opgenomen. (Vermeende) interacties met cumarines kunnen worden gemeld bij het Lareb. Ga hiervoor naar <https://www.lareb.nl/nl/report-form/report-type/649df867-5281-4115-be4b-116e20cc7502>.

## **Juni 2017**

### ***Nieuw opgenomen in de Standaard***

1. Vortioxetine is opgenomen in de groep Serotonine-heropnameremmer's (SSRI's) (pagina 25).
2. Elvitegravir is opgenomen in de groep Ritonavir (pagina 14).

## **April 2017**

### ***Nieuw opgenomen in de Standaard***

1. Systemisch werkende corticosteroïden, in een hoge dosis, kunnen de INR verhogen. Systemisch werkende corticosteroïden zijn corticosteroïden die oraal, IV, IM of SC worden gebruikt. Dit zijn betamethason, cortison, dexamethason, hydrocortison, predniso(lo)n, methylprednisolon en triamcinolon. Ook sommige rectaal gebruikte corticosteroïden, zoals budesonide, worden tot de systemische corticosteroïden gerekend. Omdat in de apotheek, op een geautomatiseerde wijze, geen onderscheid kan worden gemaakt tussen laag of hoog gedoseerde corticosteroïden, zullen alle systemische corticosteroïden worden gemeld aan de trombosedienst. (pagina 64).

### ***Wijziging in de attentielijst***

1. Corticosteroïden vervallen op de attentielijst omdat deze groep nu als aparte interacterende middelen groep is opgenomen.

## **September 2016**

### ***Wijziging van de attentielijst***

1. Azathioprine/mercaptopurine verminderen waarschijnlijk, meer dan '1 pijl' suggereert de werking van cumarines. Daarom hebben deze stoffen nu 2 pijlen (pagina 11).
2. SSRI's verhogen het bloedingsrisico door trombocytenuitremming maar beïnvloeden niet de INR. Daarom is de pijl, die de mate van beïnvloeding INR weergeeft, weggehaald (pagina 25).

## **Juli 2016**

### ***Wijziging van de attentielijst***

1. Clotrimazol is opgenomen op de attentielijst.

## **April 2016**

### ***Nieuw opgenomen in de Standaard***

1. Teriflunomide, de actieve metabooliet van leflunomide, is opgenomen in de Standaard bij de interactie met leflunomide (pagina 57).
2. Tedizolid is opgenomen in de groep Antibiotica (pagina 21).

### ***Wijziging in de Standaard***

1. Bij oncologische middelen, ibrutinib en de groep van dabrafenib is de intro uitgebreid. De zin luidt nu *De meeste oncologische middelen (cytostatisch) beïnvloeden het effect van cumarines. Hierdoor neemt de stollingstijd toe of af. Bovendien kan chemotherapie trombocytopenie veroorzaken. De combinatie van trombocytopenie en antistolling geeft een verhoogde bloedingsneiging.*
2. De inleiding (pagina 5 en 6) is aangepast aan de huidige stand van zaken.

## **November 2015**

### ***Wijziging van de Standaard***

1. Ibrutinib is verhuisd uit de groep oncologische middelen (cytostatica) naar pagina 63. Reden hiervoor is dat ibrutinib het bloedingsrisico, maar niet de INR, verhoogt.

2. Duloxetine en trazodon zijn opgenomen in de groep Serotonine-heropnameremmers (SSRI's) (pagina 25).
3. Bij NSAID's, overige (pagina 46) is een nuancering toegevoegd dat bij sommige mensen de INR kan worden verhoogd.

#### **April 2015**

##### ***Nieuw opgenomen in de standaard***

1. Ibrutinib is opgenomen in de groep dabrafenib, erlotinib, gefitinib en sorafenib (pagina 59). **Let op de wijziging november 2015.**

##### ***Wijziging van de attentielijst***

1. Tramadol is van de attentielijst afgehaald omdat er onvoldoende literatuur/ onderbouwing voor **een relevante interactie.**

#### **December 2014**

##### ***Nieuw opgenomen in de standaard***

1. Rifaximine is opgenomen in de groep rifampicine/ rifabutine (pagina 19).
2. Noscapine is opgenomen in de standaard op pagina 62.  
In de literatuur is een toename van de INR beschreven na start van noscapine bij warfarine gebruik. Bij het Lareb zijn enkele meldingen binnengekomen waar een toename van de INR werd gezien, enkele dagen na start van noscapine, bij gebruik van acenocoumarol of fenprocoumon.

#### **Maart 2014**

##### ***Nieuw opgenomen in de standaard***

1. Trabectedine is opgenomen in de groep oncolytische middelen (cytostatisch) op pagina 56.
2. Dabrafenib is opgenomen in de groep met erlotinib, gefitinib en sorafenib op pagina 59.
3. Lomitapide is opgenomen op pagina 60.
4. Enzalutamide is opgenomen op pagina 61.
5. Venlafaxine is toegevoegd aan de groep serotonine-heropnameremmers op pagina 25.

##### ***Wijziging in de standaard***

1. In de inleiding zijn de gegevens over het aantal patiënten dat onder behandeling is met cumarine vervangen door gegevens uit 2012. Deze gegevens komen uit het medisch jaarverslag van de FNT 2012.
2. Bij alle stoffen is de melding dat de patiënt een dosiswijziging moet melden bij de trombosedienst eruit gehaald. In de praktijk bleek dat de trombosediensten nauwelijks tot niets met deze informatie deden en doen.
3. De naam van de groep *oncolytica (cytostatisch)* is gewijzigd in *oncologische middelen (cytostatisch)*. Reden hiervoor is dat de terminologie oncolytica niet de lading dekt van alle middelen die in de oncologie worden gebruikt sinds de komst van doelgericht middelen zoals de 'nibben' en 'mabben'.

#### **Oktober 2013**

##### ***Wijziging in de standaard***

1. Bij rifampicine/ rifabutine (pag 19) is de passage 'Een kortdurende kuur van rifampicine (tot maximaal 4 dagen: geen actie' verwijderd. Gebleken is dat bij een aantal interacterende geneesmiddelen met rifampicine ook bij gebruik korter dan 4 dagen een effect optreedt. Volgens een recent artikel (NTvG 2013;157:1495-1500) blijkt dat ook kortdurend gebruik al tot inductie kan leiden bij ciclosporine.
2. Bij serotonine-heropnameremmers (SSRI's) is dapoxetine opgenomen. Dit SSRI is niet geregistreerd als antidepressivum maar wordt is geïndiceerd bij premature ejaculatie.
3. Bij metronidazol (pag 40) is bij punt 6 (overige acties) de hoeveelheid van 2 gram weggehaald. Reden hiervoor is dat niet de hoeveelheid metronidazol maar het feit dat metronidazol éénmalig wordt gegeven, de reden is waarom geen actie nodig is.

### ***Wijziging van de attentielijst***

2. Een aantal middelen is van de attentielijst afgehaald omdat geen literatuur/ onderbouwing van een mogelijke interactie was te vinden. Het gaat om colesevelam, bupropion en imatinib.

### **September 2013**

#### ***Wijziging in de standaard***

1. De tekst bij situatie 'start fluconazol/ voriconazol' (meer dan één dag gebruik) is gelijk getrokken aan de tekst bij ketoconazol/ itraconazol.
2. In het register van opgenomen interagerende middelen is predniso(lo)n opgenomen. De corticosteroïden staan op de attentielijst.
3. In het register van opgenomen interagerende middelen is een aantal veel gebruikte enterale voeding met vitamine K opgenomen.

### ***Wijziging van de attentielijst***

1. Een aantal middelen is van de attentielijst afgehaald omdat geen literatuur/ onderbouwing van een mogelijke interactie was te vinden. Het gaat om de volgende geneesmiddelen: nicotinezuur, opmege-3-vetzuren, orlistat en posaconazol. Imatinib is ook van de attentielijst afgehaald. In dit geval wordt het besluit van de Werkgroep Oncolytica-interacties gevolgd.

### **December 2012**

#### ***Wijziging in de standaard***

1. Metformine is opgenomen op pagina 58 en verwijderd van de attentielijst.
2. Erlotinib, gefitinib en sorafenib zijn opgenomen op pagina 59.

### **November 2011**

#### ***Wijziging in de standaard***

1. Een antibioticum, die één dag voor profylactische doeleinde wordt gebruikt, hoeft niet te worden gemeld aan de trombosedienst. Zie hiervoor pagina 21.

### **Juli 2011**

#### ***Nieuw opgenomen in de standaard***

1. Leflunomide is opgenomen op pagina 57.

#### ***Nieuw opgenomen op de attentielijst***

3. Noscapine is opgenomen op pagina 59.

Bij een nieuw opgenomen interactie wordt de onderbouwing, de literatuur, vermeld. Bij al opgenomen interacties dit in de loop van de tijd worden toegevoegd.

### **Januari 2011**

#### ***Wijzigingen in de standaard***

1. Alleen NSAID's (pag 46) die langer dan 1 week worden gebruikt, moeten aan trombosedienst worden gemeld.
2. De inleiding is aangepast. Zelfmanagement is opgenomen.

### **Mei 2010**

#### ***Wijzigingen in de standaard***

1. De tekst van antibiotica (pag 21) is aangepast. Conform het HARM-wrestling meldt de apotheker aan de trombosedienst als een patiënt start met een antibioticum.
2. De tekst van de NSAID's (pag 46) is aangepast. Conform het HARM-wrestling meldt de apotheker aan de trombosedienst als een patiënt start met een NSAID.

### **Januari 2010**

### **Nieuw opgenomen in de standaard**

1. Darunavir is opgenomen bij de proteaseremmers op pagina 29
2. Vinflunine is opgenomen bij oncolytica (cytostatische) op pagina 56.

### **Juli 2009**

#### **Nieuw opgenomen in de standaard**

1. (Es)omeprazol is opgenomen op pagina 55.
2. Oncolytica (cytostatische) zijn opgenomen op pagina 56.

#### **Wijziging in de standaard**

1. *Miconazol cutaan is ook gecontraïndiceerd.*  
Ook bij cutaan gebruik van miconazol zijn ernstige INR stijgingen gemeld. Omdat voor miconazol cutaan vele alternatieven zijn, is in de standaard gekozen voor vervanging van miconazol.  
Miconazol is opgenomen op pagina 42.
2. *Cotrimoxazol is gecontra-indiceerd*  
Vanwege het ontregelende effect van cotrimoxazol op het stollingsniveau en meegenomen dat er in de meeste gevallen wel een alternatief voor handen is, is cotrimoxazol gecontraïndiceerd. De enige uitzondering is het chronisch gebruik van cotrimoxazol bij pneumocystis carinii pneumonie. Cotrimoxazol is opgenomen op pagina 34.
3. Etravirine is opgenomen bij proteaseremmers en efavirenz op pagina 29.
4. Doripenem is opgenomen bij de antibiotica op pagina 21.

#### **Nieuw opgenomen op de attentielijst**

1. Metformine is opgenomen op de attentielijst. De Commissie heeft diverse meldingen van INR daling ontvangen.  
Metformine is opgenomen op pagina 57.

#### **Overigei**

De *Voedingssupplementen met vitamine K (fytomenadion)* - lijst is niet meer opgenomen in de standaard omdat deze niet meer up-to-date is.

#### **Adreswijzigingen**

NAW gegevens van de Trombosediensten zijn ge-updated.

### **Oktober 2008**

#### **Nieuw opgenomen in de standaard**

1. Fosaprepitant is opgenomen op pagina 52.

#### **Overige**

1. *Bicalutamide niet opgenomen in de standaard*  
In het registratiedossier van bicalutamide wordt gewaarschuwd voor de interactie met een cumarine. In in-vitro studies is eiwitverdringing aangetoond.  
In de praktijk speelt eiwitdringing nauwelijks een rol, mede omdat dit maar een kortdurend effect is.  
Een search in de literatuur en navraag bij diverse trombosediensten, gaf geen overtuigend bewijs van deze interactie. Daarom is de interactie bicalutamide en cumarine NIET opgenomen in de Standaard.
2. Bij antitrombotische salicylaten (pagina 47) is een regel opgenomen over maagprotectie.

#### **Adreswijzigingen**

NAW gegevens van de Trombosediensten zijn ge-updated.

### **April 2008**

### **Nieuw opgenomen op de attentielijst**

1. *Omega-3-vetzuur (Omacor®)*

Het is onvoldoende duidelijk of omega-3 vetzuur de werking van cumarine beïnvloedt.

### **Adreswijzigingen**

NAW gegevens van de Trombosediensten zijn ge-updated.

### **December 2007**

#### **Nieuw opgenomen op de attentielijst**

1. *Colesevelam (Cholestaseal®)*

Het is onvoldoende duidelijk of deze galzuurbindende hars de werking van het cumarine beïnvloedt en zo ja of het effect zwakker of sterker wordt.

#### **Wijziging in de standaard**

1. *Piroxicam is gecontra-indiceerd*

Vanwege de kans verhoogde kans op bijwerkingen zoals maagbloedingen is het indicatiegebied van piroxicam beperkt. Tevens is het gebruik van een cumarine een contra-indicatie geworden (bericht College ter Beoordeling van Geneesmiddelen, dd 25 juni 2007)

Daarom is piroxicam in de Standaard gecontraïndiceerd tenzij piroxicam wordt voorgeschreven voor de indicatie spondylitis ankylopoetica (ziekte van Bechterew) of reumatoïde artritis die niet of onvoldoende reageert op andere NSAID's.

Piroxicam is opgenomen op pagina 43.

2. *Salicylaten analgetisch en salicylaten antitrombotisch*

De grens is verlaagd van 300 mg naar 100 mg omdat deze dosis beter aansluit bij de praktijk.

3. *Cotrimoxazol*

Het antibioticum cotrimoxazol versterkt het effect van de cumarines. Andere antibiotica doen dit in veel mindere mate. Om die reden wordt het gebruik van cotrimoxazol afgeraden en de voorkeur gegeven aan een ander antibioticum.

### **Adreswijziging**

Enkele NAW-wijzigingen zijn doorgevoerd.

### **Juli 2007**

#### **Nieuw opgenomen in de standaard**

1. *Sitaxentan*

Sitaxentan (Thelin®) is opgenomen op pagina 54

2. *Darunavir*

Darunavir (Prezista®) is opgenomen in de groep *proteaseremmers en efavirenz* op pagina 29.

#### **Wijziging in de standaard**

1. De naamgeving van de *antiretrovirale middelen* op pagina 29 is veranderd in *proteaseremmers en efavirenz*.

### **Adreswijzigingen**

NAW gegevens van de Trombosediensten zijn ge-updated.

### **Maart 2007**

#### **Nieuw opgenomen in de standaard**

1. *Atazanavir*

Atazanavir (Reyataz®) is opgenomen bij de groep 'Amprenavir, efavirenz, indinavir, lopinavir, nelfinavir, saquinavir en tipranavir' op pagina 29.

2. *Tigecycline*

Tigecycline (Tygacil®) is opgenomen in de groep antibiotica op pagina 29.

3. *Lumiracoxib*  
Lumiracoxib (Prexige®) is opgenomen in de groep NSAID's overige op pagina 46.

### **Wijziging in de standaard**

1. *Azapropazon*  
De interactie met azapropazon is uit de Standaard gehaald omdat azapropazon niet meer als handelsproduct en grondstof is te verkrijgen in Nederland.

### **Januari 2007**

Adreswijziging Trombosediensten verwerkt.

### **Juni 2006**

Samenstelling commissie is gewijzigd.  
Fouten eruit gehaald

### **April 2006**

#### **Nieuw opgenomen in de standaard**

Nieuw opgenomen geneesmiddelen, die qua geneesmiddel, afhandeling en/of werkingsmechanisme niet kunnen worden samengevoegd met een al opgenomen geneesmiddel, worden achterin de standaard, en niet tussen de bestaande geneesmiddelen, geplaatst.

Hierdoor wordt verschuiving van paginanummering zoveel mogelijk beperkt.

4. *Bosentan*

Bosentan (Tracleer®) is opgenomen op pagina 53.

De commissie heeft 2 maal en het Lareb 1 maal een melding ontvangen van verlaging INR bij gelijktijdig bosentan gebruik.

Waarschijnlijk wordt de hepatisch metabolisme van cumarine door bosentan geïnduceerd. Van bosentan is bekend dat het een inductor van CYP2C9, CYP3A4 en mogelijk van CYP2C19.

#### *literatuur*

Anoniem. Bosentan and coagulation disorders. [www.lareb.nl](http://www.lareb.nl), geraadpleegd 20 maart 2006.

Murphy LM, Hood EH. Bosentan and warfarin interaction. *Ann Pharmacotherapy* 2003;37:1028-31.

5. *Tipranavir*

Tipranavir (Aptivus®) is opgenomen bij de groep 'Amprenavir, efavirenz, indinavir, lopinavir, nelfinavir en saquinavir' op pagina 29.

### **Wijziging in de standaard**

#### *Antibiotica*

Bij antibiotica is de zinsnede opgenomen waarin wordt gemeld dat bij ernstig zieke patiënten een ontregeling van de INR bij antibiotica gebruik niet is uit te sluiten.

#### *Glucagon*

De interactie glucagon en cumarine is niet meer opgenomen in de Standaard.

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.

#### *NSAID's*

Als maagprotectief middel wordt een protonpompremmer of misoprostol geadviseerd.

### **Nieuw opgenomen op de attentielijst**

1. Posaconazol

### **September 2005**

#### **Nieuw opgenomen op de attentielijst**

1. *Fluvastatine*

Fluvastatine wordt door CYP2C9 gemetaboliseerd. Bij paar metabolizers zou fluvastatine een



- competitie kunnen aangaan met het cumarine waardoor het cumarine minder snel wordt afgebroken.
2. *(Es)omeprazol*  
Bij de commissie interacterende medicatie zijn 2 meldingen van INR stijging tijdens (eso)meprazol-gebruik binnen gekomen.  
(Es)omeprazol remt het CYP2C19 waardoor het cumarine mogelijk minder snel wordt afgebroken.
  3. *Nicotinezuur*  
Nicotinezuur is in verband gebracht met kleine maar statistische significante verhogingen van de protrombinetijd.

### **Aanpassing meldingsformulier interacties cumarines**

Dit formulier is zo aangepast dat gegevensuitwisseling met het Lareb en de commissie Interacterende Medicatie Cumarines makkelijker wordt.

### **Aanpassing NAW gegevens Trombosediensten**

De NAW gegevens van de Trombosediensten zijn bijgewerkt.

### **Wijziging emailadres**

Vragen en opmerkingen over de standaard kunt u nu kwijt op [interacties@fnt.nl](mailto:interacties@fnt.nl).

### **Lijst van besproken geneesmiddelen**

De lijst van besproken geneesmiddelen die niet in de standaard zijn opgenomen of op de attentielijst zijn geplaatst, is terug te vinden aan het einde van dit document.

## **November 2004**

### **Nieuw opgenomen in de standaard**

Nieuw opgenomen geneesmiddelen, die qua geneesmiddel, afhandeling en/of werkingsmechanisme niet kunnen worden samengevoegd met een al opgenomen geneesmiddel, worden achterin de standaard, en niet tussen de bestaande geneesmiddelen, geplaatst.

Hierdoor wordt verschuiving van paginanummering zoveel mogelijk beperkt.

1. *Aprepitant*  
Aprepitant (Emend) is opgenomen op pagina 52.
2. *Dexibuprofen*  
Dexibuprofen (Seractil) is opgenomen in de groep NSAID's, overige op pagina 46.
3. *Fosamprenavir*  
Fosamprenavir (Telzir) is opgenomen in de groep van amprenavir, efavirenz, fosamprenavir, indinavir, lopinavir, nelfinavir en saquinavir op pagina 29.

## **Juli 2004**

### **Verwijderd uit de standaard**

Colestipol is verwijderd uit de standaard. Er is geen onderbouwing voor de verminderde absorptie van cumarines bij gelijktijdig gebruik met colestipol.

De naam van de groep *Galzuurbindende harsen* is vervangen door *Colestyramine*.

### **Wijzigingen in de standaard**

1. *Disopyramide en kinidine (pag 22)*  
De volgende zin is opgenomen onder punt 6 (Overige opmerkingen en aandachtspunten)  
De literatuur is niet eensluidend over de klinische relevantie van een interactie tussen een cumarine en disopyramide.
2. *Salicylaten, analgetisch (meer dan 300 mg per dag) (pag 45)*  
De volgende zin is opgenomen onder punt 6 (Overige opmerkingen en aandachtspunten)  
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.

## **Juni 2004**

### ***Nieuw opgenomen in de standaard***

Nieuw opgenomen geneesmiddelen, die qua geneesmiddel, afhandeling en/of werkingsmechanisme niet kunnen worden samengevoegd met een al opgenomen geneesmiddel, worden achterin de standaard, en niet tussen de bestaande geneesmiddelen, geplaatst.

Hierdoor wordt verschuiving van paginanummering zoveel mogelijk beperkt.

1. *Capecitabine (pag 50)*

*Fluorouracil (pag 50)*

Capecitabine (Xeloda) en fluorouracil, twee oncolytica, zijn opgenomen. Bij de commissie Interacterende medicatie cumarines zijn drie meldingen van doorschieten van de INR bij capecitabine en één melding bij fluorouracil ontvangen.

### ***Wijzigingen in de standaard***

2. Enterale voedingspreparaten met fytomenadion hebben een aparte afhandelingstekst gekregen en zijn om die reden uit de groep Combinatiepreparaten met fytomenadion verwijderd en geplaatst op pagina 51.

Enterale voedingspreparaten met fytomenadion mogen worden gebruikt in combinatie met een cumarine maar omdat ontregeling niet is uit te sluiten, is melding aan de trombosedienst wenselijk.

## **Voorwoord**

In het voorwoord is een disclaimer opgenomen.

## **Februari 2004**

### ***Nieuw opgenomen in de standaard***

Nieuw opgenomen geneesmiddelen, die qua geneesmiddel, afhandeling en/of werkingsmechanisme niet kunnen worden samengevoegd met al opgenomen geneesmiddelen, worden achterin de standaard, en niet tussen de bestaande geneesmiddelen, geplaatst.

Hierdoor wordt verschuiving van paginanummering zoveel mogelijk beperkt.

1. *Rosuvastatine (pag 49)*

Rosuvastatine (Crestor), een cholesterolsyntheseremmer, is opgenomen.

Bij de commissie Interacterende medicatie cumarines zijn vier meldingen ontvangen, driemaal een bloeding en eenmaal doorschieten van INR, na starten van rosuvastatine.

Daarnaast leverde screening door commissieleden van de commissie nog een 20-tal casussen op met verdenking op interactie.

### ***Nieuw opgenomen op de attentielijst***

2. *Bosentan*

Bosentan (Tracleer) induceert de CYP 450 enzymen, CYP2C9 en CYP3A4. In vitro gegevens suggeren ook een inductie van CYP2C19.

Hierdoor kan het effect van cumarines worden verminderd.

Bij de commissie Interacterende medicatie cumarines zijn twee meldingen binnengekomen die op een verminderd cumarine-effect na starten van bosentan duiden.

### ***Wijziging in het register***

De volgende producten zijn uit de handel en om die reden uit het register verwijderd.

- APaCod
- Clinoril
- Coldrex
- Dumoxin
- Ibumetin
- Relian
- Timentin
- Vesparax

Het volgende product bevat geen geneesmiddel meer die in de standaard is opgenomen.

- Antigrippine (bevat nu paracetamol)

## **Oktober 2003**

### **Nieuw opgenomen in de standaard**

1. *Valdecoxib (pag 46)*  
Valdecoxib (Bextra), een COX-2 remmer, is opgenomen in de groep NSAID's, overige.

### **Wijzigingen in de standaard**

2. *Thyreostatica (pag 15) en thyreomimetica (pag 41)*  
tekst over mechanisme van interactie is aangepast
3. *NSAID's overige (pag 46)*  
advies CBO consensus "NSAID-gebruik en preventie van maagschade" overgenomen.

### **Juni 2003**

#### **Nieuw opgenomen in de standaard**

1. *Voriconazol (pag 38)*  
Voriconazol (Vfend), een antimycoticum, remt de enzymen CYP3A4, CYP2C9 en CYP2C19. Remming van CYP2C9 kan leiden tot klinisch relevante farmacokinetische interacties met cumarines.  
Bij één studie resulteerde een gelijktijdige toediening van voriconazol (tweemaal daags 300 mg) met warfarine (30 mg in éénmalige dosis) in een maximale protrombinestijging van 93%.
2. *Etoricoxib (pag 46)*  
Etoricoxib (Arcoxia), een COX-2 remmer, is opgenomen in de groep NSAID's overige.
3. *Parecoxib (pag 46)*  
Parecoxib (Dynastat), een COX-2 remmer, is opgenomen in de groep NSAID's overige.
4. *Moxifloxacin (pag 21)*  
Moxifloxacin (Avelox), een chinolon, is opgenomen in de groep Antibiotica.

#### **Nieuw opgenomen op de attentielijst**

5. *Rosuvastatine*  
Het registratiedossier van Crestor® meldt dat rosuvastatine noch een remmer noch een inductor van P450 enzymen is. Op theoretische gronden is geen invloed op cumarines te verwachten. Toch heeft de commissie Interacterende medicatie cumarines drie meldingen ontvangen, éénmaal een bloeding en tweemaal doorschieten van INR, na starten van rosuvastatine. De relevantie van deze cumarine-interactie is nog onduidelijk.

### **Wijzigingen in de standaard**

6. *Rifampicine (pag 19)*  
Van korte kuren rifampicine (maximaal 4 dagen) is geen relevant stimulerend effect op het metabolisme van cumarines te verwachten, daarom hoeven deze ook niet bij de trombosedienst te worden gemeld.
7. *Combinatiepreparaten met fytomenadion (pag 20)*  
Bij de lijst van voedingssupplementen met vitamine K, is ook een lijst van enterale voedingspreparaten met fytomenadion (vitamine K) opgenomen. Ook hier geldt dat indien een enteraal voedingpreparaat niet op de lijst is opgenomen, dit niet automatisch betekent dat het desbetreffende enteraal voedingpreparaat geen vitamine K bevat

### **November 2002**

#### **Nieuw opgenomen in de standaard**

1. *Hypericum*  
Hypericum is een enzyminductor en kan evenals de enzyminductoren carbamazepine en fenobarbital het metabolisme van cumarines versnellen met als mogelijk gevolg een verminderd cumarine-effect.
2. *Benzbromaron*  
Benzbromaron (Desuric®) is een remmer van CYP2C9. Acenocoumarol, en mogelijk ook

fenprocoumon, worden via dit enzym gemetaboliseerd. Gelijktijdig gebruik van benzbromaron en van een cumarine kan resulteren in een versterkt cumarine-effect.

3. *Miconazol*  
Miconazol oraal en orofaryngeaal waren al in de standaard opgenomen. In de herziene versie is miconazol vaginaal hieraan toegevoegd.
4. *Rifabutine*  
Rifabutine is gelijkgetrokken met rifampicine. Rifampicine was in 1999 al in de standaard opgenomen.
5. *Antibiotica*  
Er zijn meerdere meldingen bij de commissie binnengekomen over wijziging in cumarine-effect na starten van antibioticum gebruik. Deze wijziging in cumarine-effect wordt meestal niet direct veroorzaakt door een farmacokinetische interactie met het antibioticum, maar is een gevolg van een verhoogde afbraak van stollingsfactoren gedurende een infectie en / of koortsperiode. In die zin is antibioticumgebruik door een op een cumarine ingestelde patiënt te zien als een indicator voor destabilisatie. Alleen het gebruik van cotrimoxazol (CYP2C9-remmer) of rifampicine (enzyminductor) leidt tot een duidelijke farmacokinetische interactie en werd om die reden al in een apart hoofdstuk van de Standaard opgenomen.  
Om die reden zijn nu alle antibiotica die systemisch worden gebruikt, en nog niet in de standaard waren opgenomen, toegevoegd aan de standaard.  
De volgende antibioticumgroepen zijn toegevoegd aan de standaard:  
chinolonen (bijv. ciprofloxacine)  
lepra-middelen (bijv. dapson)  
lincomycinemiddelen (bijv. clindamycine)  
smalspectrumpenicillines (bijv. flucloxacilline)  
tuberculosemiddelen (bijv. ethambutol)  
overige antibiotica (bijv. fosfomycine)

#### **Nieuw opgenomen op de attentielijst**

6. *capecitabine (Xeloda®), 5-fluoro-uracil*  
Capecitabine is een prodrug van 5-fluoro-uracil dat waarschijnlijk CYP2C9 remt, waardoor het effect van cumarines kan worden versterkt.
7. *imatinib (Glivec®)*  
Imatinib toont in vitro aan een competitieve remmer te zijn van CYP2C9. In hoeverre dit een relevante interactie geeft met cumarinederivaten is nog onduidelijk.
8. *bupropion (Zyban®)*  
Bij de commissie Interacterende medicatie cumarines zijn 4 meldingen binnengekomen van INR stijging tijdens bupropiongebruik. In de literatuur is hierover (nog) niets gepubliceerd.

#### **Verwijderd van de attentielijst**

9. Van onderstaande middelen zijn geen meldingen binnengekomen bij de commissie. Ook aanvullend literatuuronderzoek leverde geen gegevens om handhaving op de attentielijst te rechtvaardigen.  
Het gaat om de volgende middelen:  
paracetamol  
terbinafine  
cisapride  
cholesterolsynthetaseremmers