

INHOUD

Voorwoord	4
Inleiding	5
VKA-interacties en CYP2C9	7
Toelichting standaard	9

Geneesmiddelen, invloed op de INR

Azathioprine en mercaptopurine	11
Colestyramine	12
Griseofulvine	13
<i>Ritonavir, nevirapine en elvitegravir (samengevoegd tot HIV-middelen, p 29)</i> ..	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
<i>Glucagon (niet meer opgenomen in de standaard)</i>	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
<i>Cimetidine (niet meer opgenomen in de standaard)</i>	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

Geneesmiddelen, geen invloed op de INR

NSAID's, overige	46
Acetylsalicylzuur en carbasalaatcalcium, antitrombotisch (100 mg of lager)	47

Nieuw opgenomen geneesmiddelen

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, acalbrutinib en zanubrutinib	63
Corticosteroïden	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 2025

SAMENSTELLING VAN COMMISSIE *Interacterende medicatie VKA's*

D. Dogan MSc, apotheker, Stichting Healthbase, Houten
dr. H.K. de Wolf, klinisch chemicus, Ziekenhuis Rivierenland, Tiel
drs. A. Horikx, apotheker, KNMP Geneesmiddel Informatie Centrum, Den Haag
M.C.J. van Laarhoven-van Grinsveen MSc, apotheker, Apotheek Rosmalen, Rosmalen
drs. N. Wiersma, arts, Trombosedienst Utrecht, Unilabs, Utrecht

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).

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 vervroegd 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, benzbromaron, cimetidine, co-trimoxazol, fenylobutazon, 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, Driittij 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, Verkooyen 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.

Situatie	Actie
1. • in gebruik: VKA • start: interacterend geneesmiddel	Welke actie nodig?
2. • in gebruik: interacterend geneesmiddel • start: VKA	Welke actie nodig?
3. • in gebruik: interacterend geneesmiddel • in gebruik: VKA	Welke actie nodig?
4. • staken: interacterend geneesmiddel • in gebruik VKA	Welke actie nodig?

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

Het interacterend geneesmiddel mag wel of niet worden afgeleverd.

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

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

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

6. Overige opmerkingen en aandachtspunten

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

Het aantal pijlen

CONTRA-INDICATIE 

CONTRA-INDICATIE 

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



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



Sterke interactie.

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



Matige of nog onduidelijke interactie

Bij gelijktijdig gebruik is extra controle door de trombosedienst gewenst.

Pijlen omhoog of omlaag

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

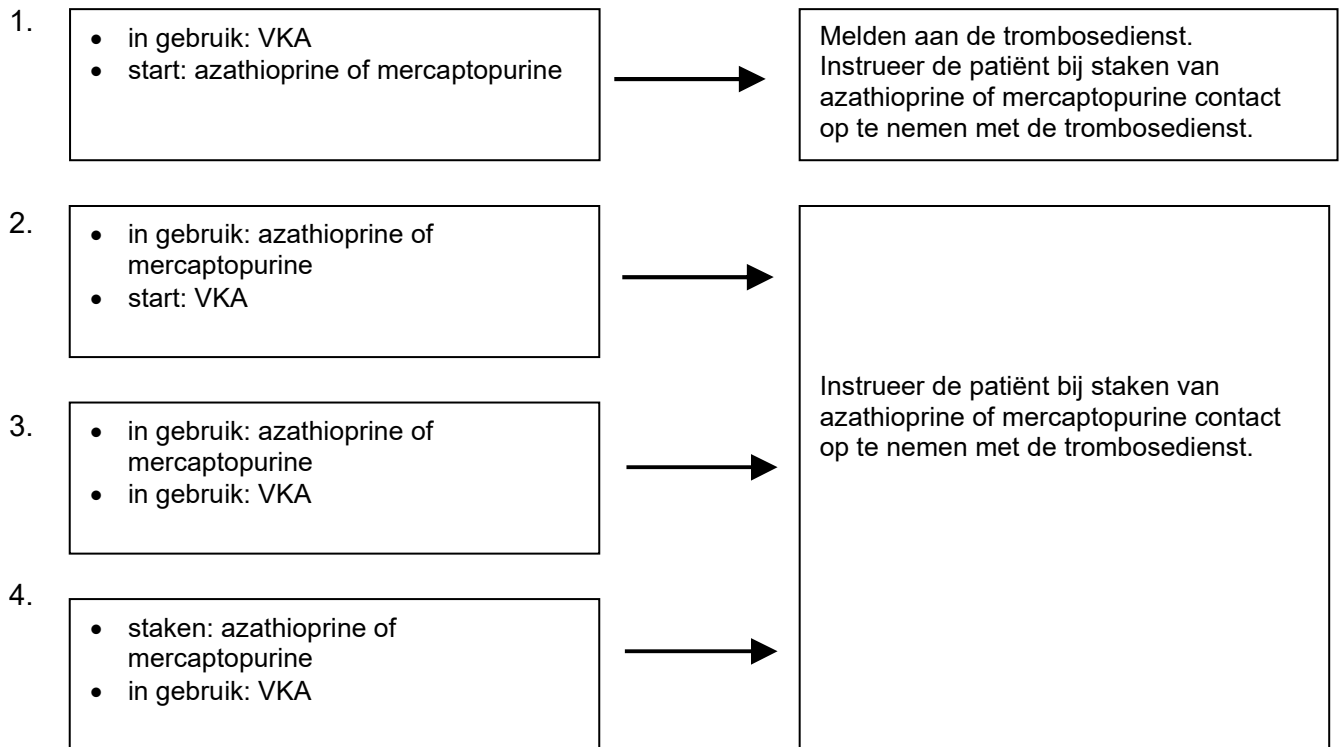
Azathioprine en mercaptopurine



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

Situatie

Actie



5. **Actie wanneer de trombosedienst niet bereikbaar is**
Azathioprine of mercaptopurine mag worden afgeleverd.
Zo snel mogelijk of uiterlijk op de eerstevolgende werkdag melden aan de trombosedienst.

6. **Overige opmerkingen en aandachtspunten**

Colestyramine

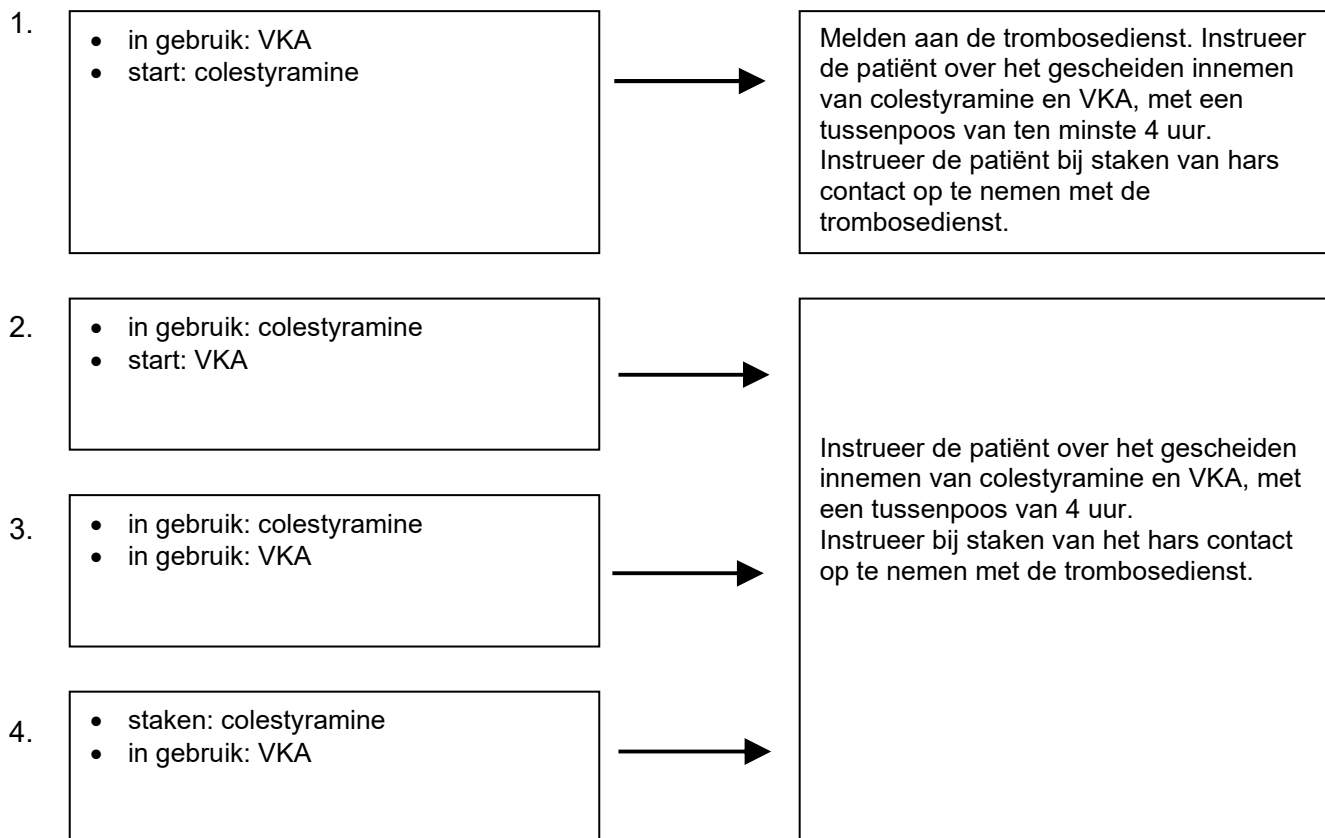


Het effect van VKA's kan afnemen door een verminderde absorptie. Ook kan de enterohepatische kringloop van VKA's worden verstoord.

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

Situatie

Actie



5. Actie wanneer de trombosedienst niet bereikbaar is

Colestyramine mag worden afgeleverd.

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

6. Overige opmerkingen en aandachtspunten

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

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

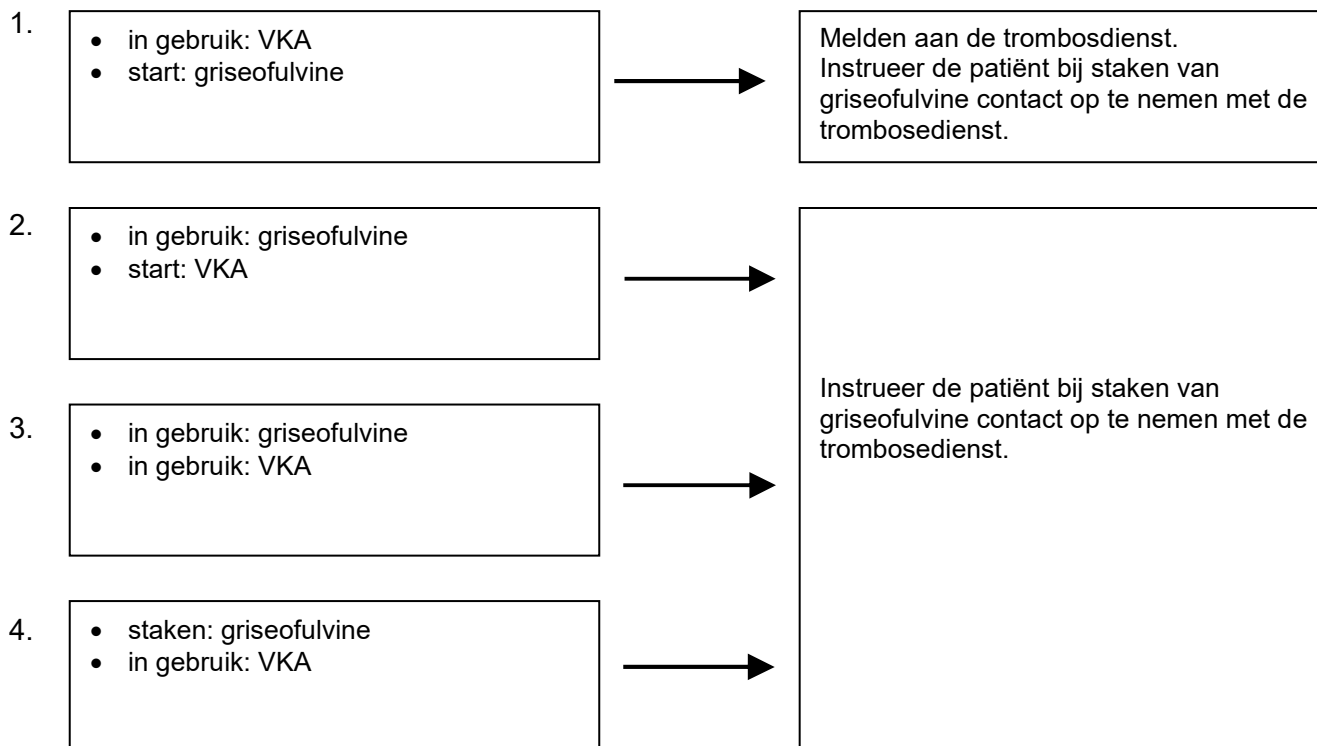
Griseofulvine



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

Situatie

Actie



5. Actie wanneer de trombosdienst niet bereikbaar is

Griseofulvine mag worden afgeleverd.

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

6. Overige opmerkingen en aandachtspunten

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

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

Ritonavir, nevirapine, elvitegravir

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

Situatie

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



Actie

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

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



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



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

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



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

Ritonavir, nevirapine of elvitegravir mag worden afgeleverd.

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

6. **Overige opmerkingen en aandachtspunten**

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

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

Interactie is niet meer opgenomen.

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

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

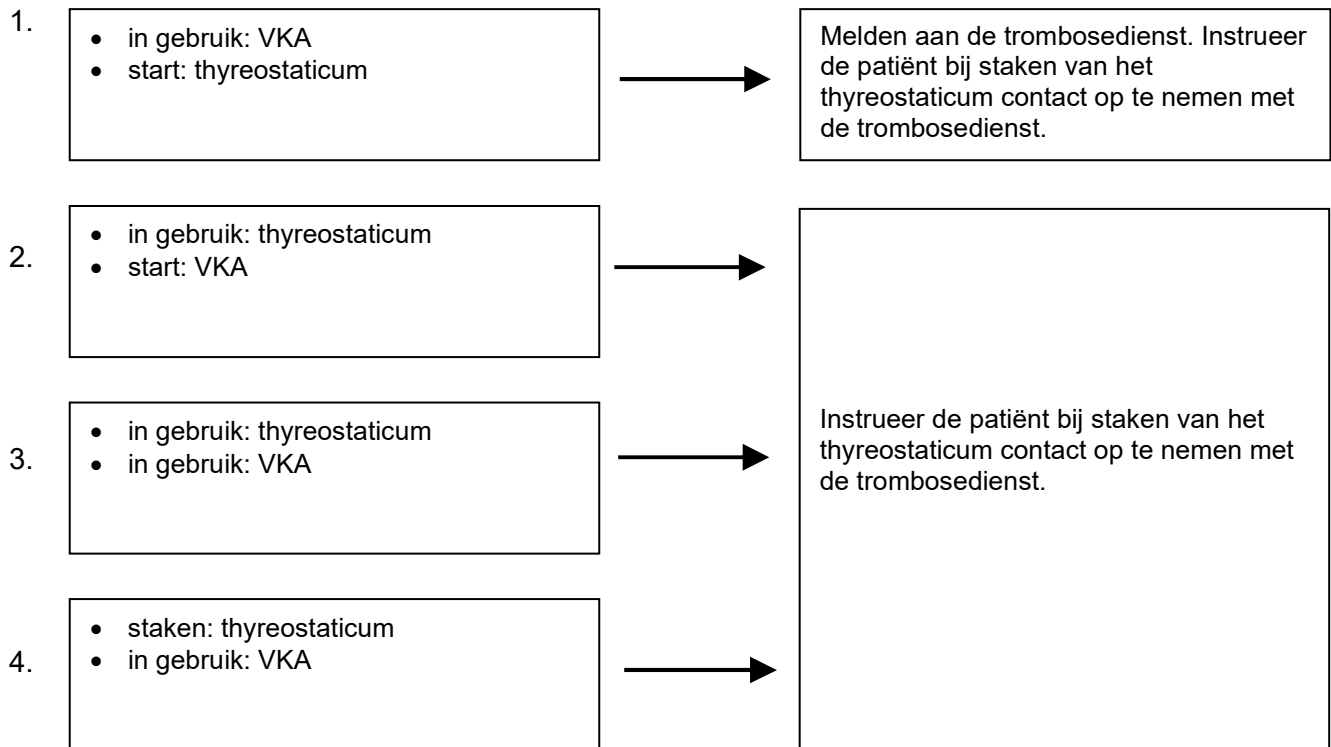
Thyreostatica



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

Situatie

Actie



5. Actie wanneer de trombosedienst niet bereikbaar is

Het thyreostaticum mag worden afgeleverd.

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

6. Overige opmerkingen en aandachtspunten

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

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

Thyreostatica zijn carbimazol, propylthiouracil en thiamazol.

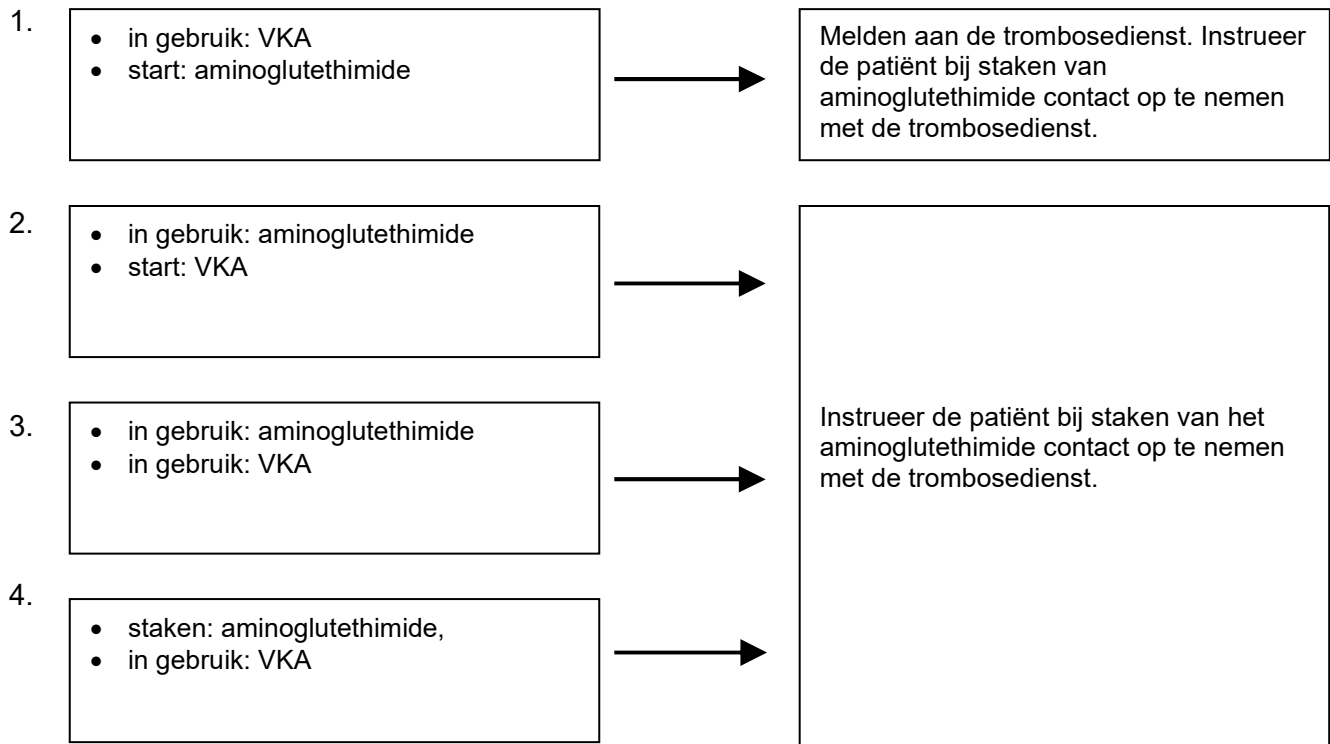
Aminoglutethimide



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

Situatie

Actie



5. Actie wanneer de trombosedienst niet bereikbaar is

Aminoglutethimide mag worden afgeleverd.

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

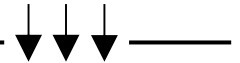
a. Overige opmerkingen en aandachtspunten

Het enzyminducerend effect verloopt geleidelijk en treedt na enkele dagen tot één week in.

Het effect is na enkele weken maximaal en verdwijnt na staken pas na enkele weken.

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

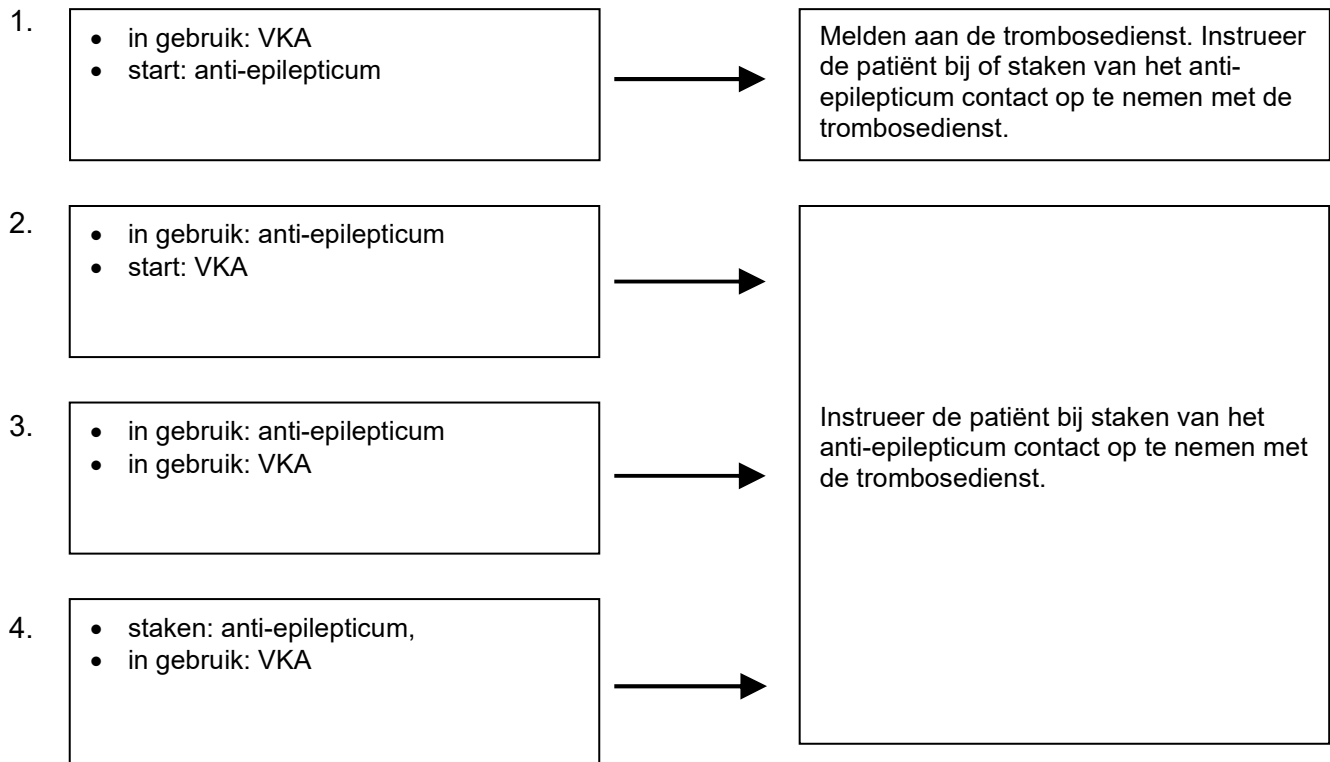
Anti-epileptica (enzyminducerend)



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

Situatie

Actie



5. Actie wanneer de trombosedienst niet bereikbaar is

Het enzyminducerend anti-epilepticum mag worden afgeleverd.

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

6. Overige opmerkingen en aandachtspunten

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

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

Carbamazepine

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

Fenytoïne

Fenprocoumon kan de fenytoïnespiegel mogelijk doen stijgen.

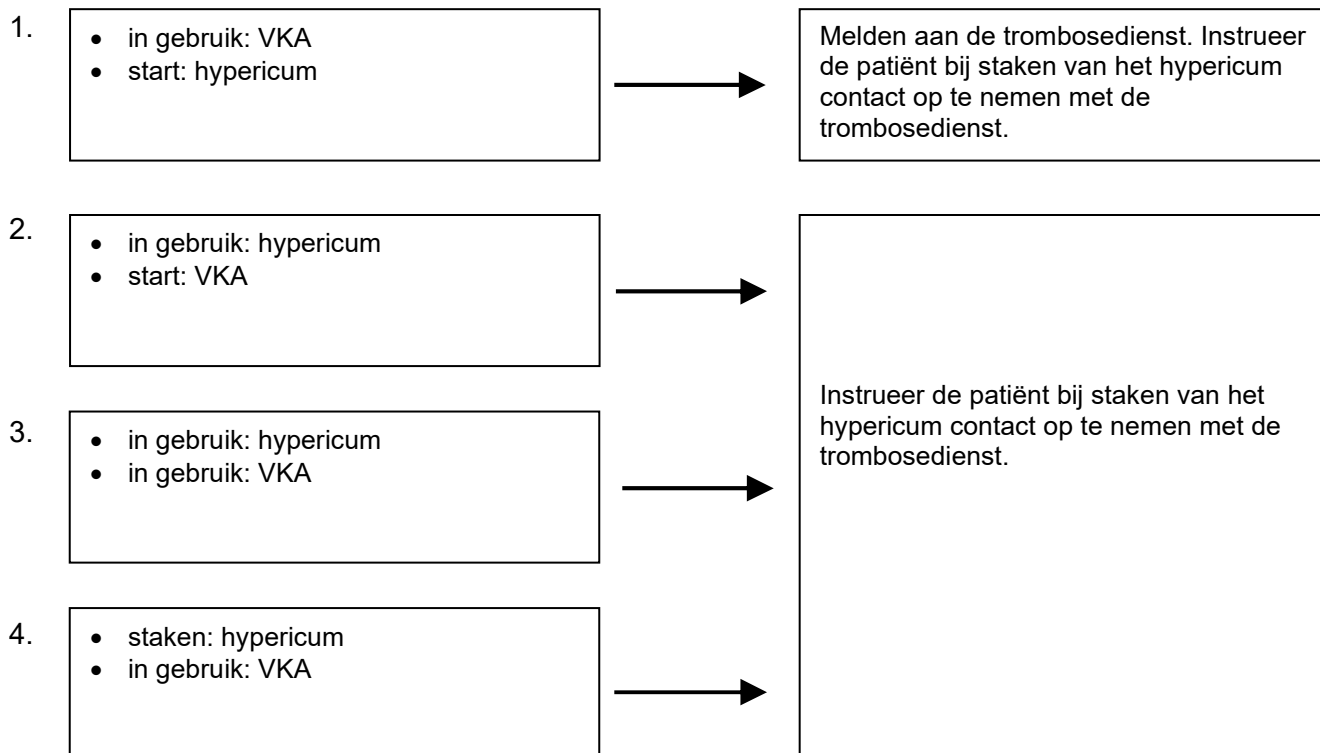
Enzyminducerende anti-epileptica zijn carbamazepine, fenobarbital, fenytoïne en primidon.

Hypericum



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

SituatieActie



5. Actie wanneer de trombosedienst niet bereikbaar is

Het hypericum 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.

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

1.	• in gebruik: VKA • start: rifampicine, rifabutine of rifaximine	→	Melden aan de trombosedienst. Instrueer de patiënt bij staken van rifampicine, rifabutine of rifaximine contact op te nemen met de trombosedienst.
2.	• in gebruik: rifampicine, rifabutine of rifaximine • start: VKA	→	Instrueer de patiënt bij staken van rifampicine, rifabutine of rifaximine contact op te nemen met de trombosedienst.
3.	• in gebruik: rifampicine, rifabutine of rifaximine • in gebruik: VKA	→	
4.	• staken: rifampicine, rifabutine of rifaximine • in gebruik: VKA	→	

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.	• in gebruik: VKA • start: combinatiepreparaat met vitamine K	→	Niet voorschrijven of afleveren van combinatiepreparaat met vitamine K. Vervang door ander combinatiepreparaat zonder vitamine K.
2.	• in gebruik: combinatiepreparaat met vitamine K • start: VKA	→	Niet voorschrijven of afleveren van combinatiepreparaat zonder vitamine K. Neem contact op met de trombosedienst.
3.	• in gebruik: combinatiepreparaat met vitamine K • in gebruik: VKA	→	
4.	• staken: combinatiepreparaat met vitamine K • in gebruik: VKA	→	

5. Actie wanneer de trombosedienst niet bereikbaar is

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

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

6. Overige opmerkingen en aandachtspunten

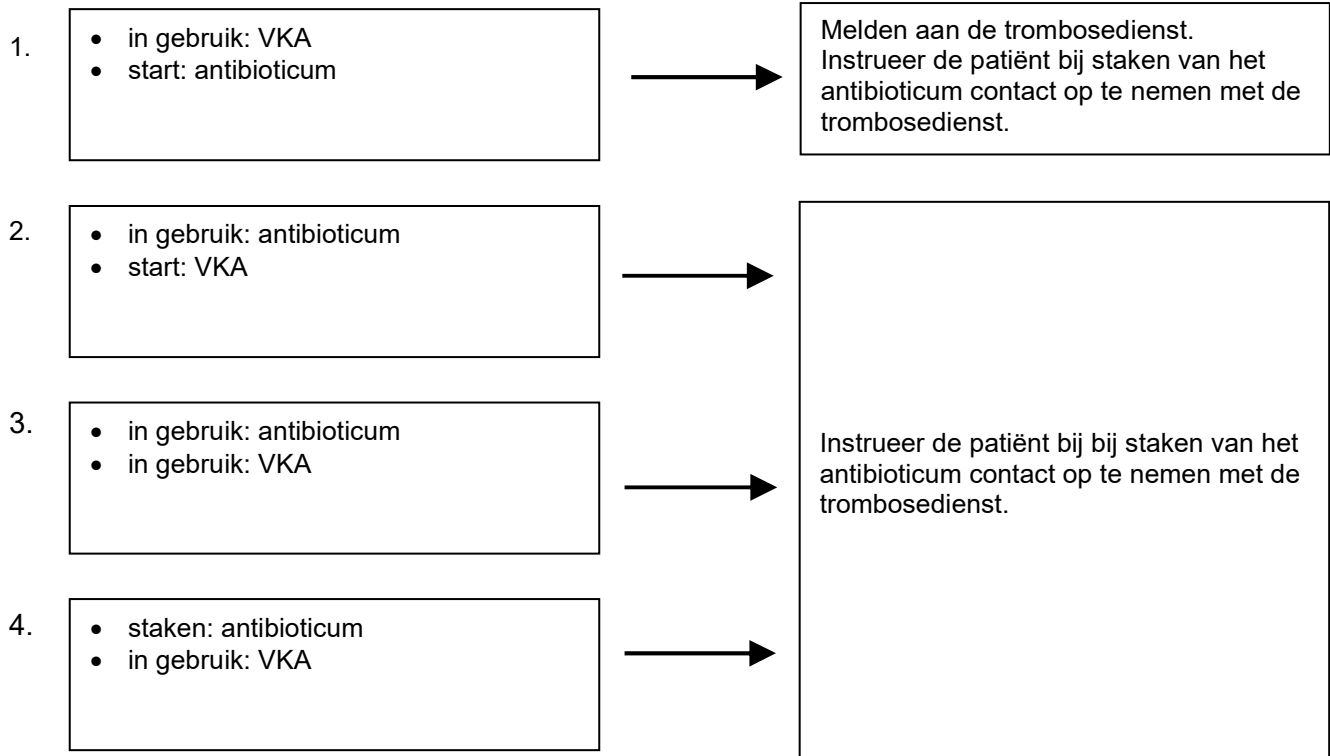
Calciumsupplementen met vitamine K is een OTC-product dat naast calcium en vitamine D ook vitamine K bevat. Er zijn verschillende vitaminepreparaten met vitamine K op de markt. Enkelen bevatten kleine hoeveelheden, 35-100 µg vitamine K, sommigen gaan tot een dagdosering van 1 mg. Met name bij de laatste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



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

Situatie

Actie



5. Actie wanneer de trombosedienst niet bereikbaar is

Het antibioticum mag worden afgeleverd.

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

6. Overige opmerkingen en aandachtspunten

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

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

Antibiotica

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

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

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

glycopeptiden (dalbavancine, teicoplanine, vancomycine)

lepramiddelen (clofazimine, dapson)

macroliden (azitromycine, claritromycine, erytromycine, roxitromycine)

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

polypeptiden (colistine)

tetracyclines (demeclocycline, doxycycline, eravacycline, 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

- | | | | |
|----|--|---|--|
| 1. | <ul style="list-style-type: none">• in gebruik: VKA• start: disopyramide of kinidine | → | Melden aan de trombosedienst.
Instrueer de patiënt bij staken van disopyramide of kinidine contact op te nemen met de trombosedienst. |
| 2. | <ul style="list-style-type: none">• in gebruik: disopyramide of kinidine• start: VKA | → | Instrueer de patiënt bij staken van disopyramide of kinidine contact op te nemen met de trombosedienst. |
| 3. | <ul style="list-style-type: none">• in gebruik: disopyramide of kinidine• in gebruik: VKA | → | |
| 4. | <ul style="list-style-type: none">• staken: disopyramide of kinidine• in gebruik: VKA | → | |
5. **Actie wanneer de trombosedienst niet bereikbaar is**
Disopyramide of kinidine mag worden afgeleverd.
Zo snel mogelijk of uiterlijk op de eerstvolgende werkdag melden aan de trombosedienst.
6. **Overige opmerkingen en aandachtspunten**
De literatuur is niet eensluidend over de klinische relevantie van een interactie tussen een VKA en disopyramide.

Glucagon

Bij lagere doses glucagon is deze interactie niet relevant.

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

Situatie

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



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



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



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



Actie

Ter beoordeling van de behandelend arts.

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

6. **Overige opmerkingen en aandachtspunten**

Deze interactie zal alleen in een klinische situatie plaatsvinden.

Interactie is niet meer opgenomen.

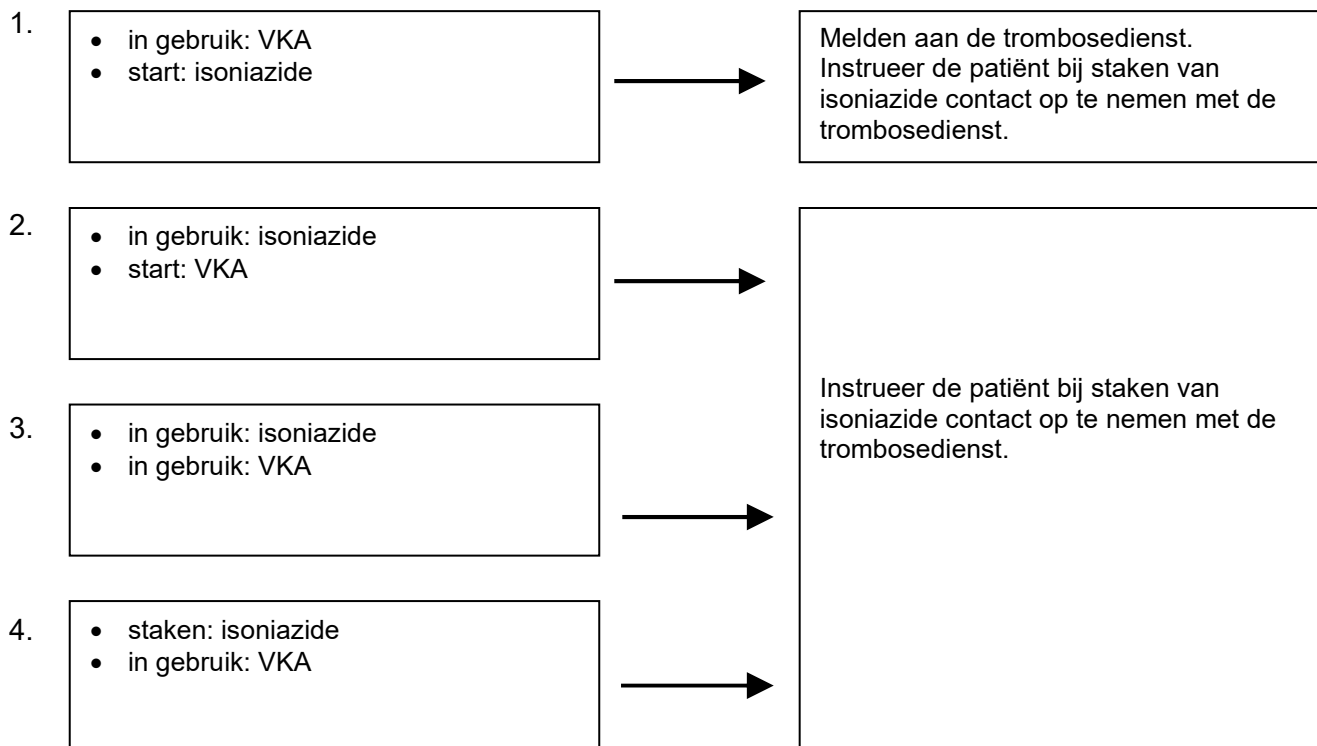
De reden hiervoor is dat de interactie alleen maar relevant is bij een glucagondoses van 25 mg per dag of hoger, gedurende twee of meer dagen. In dit geval betreft het veelal een betablokkerintoxicatie, de patiënt wordt op dat moment bewaakt in het ziekenhuis.

Isoniazide

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.

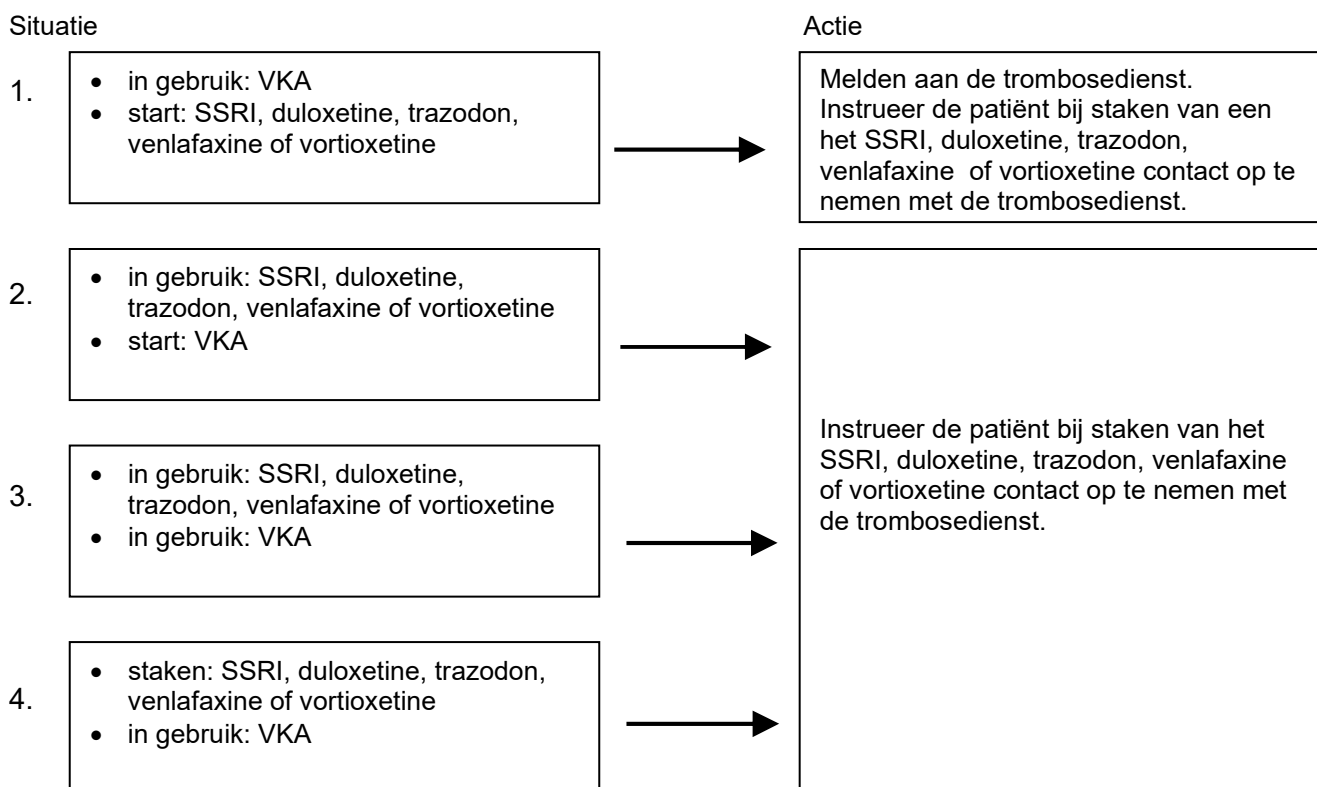
6. Overige opmerkingen en aandachtspunten

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

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

- | Situatie | Actie |
|--|---|
| 1. <ul style="list-style-type: none">• in gebruik: VKA• start: allopurinol | Melden aan de trombosedienst.
Instrueer de patiënt bij staken van allopurinol contact op te nemen met de trombosedienst. |
| 2. <ul style="list-style-type: none">• in gebruik: allopurinol• start: VKA | Instrueer de patiënt bij staken van allopurinol contact op te nemen met de trombosedienst. |
| 3. <ul style="list-style-type: none">• in gebruik: allopurinol• in gebruik: VKA | |
| 4. <ul style="list-style-type: none">• staken: allopurinol• in gebruik: VKA | |
| 5. Actie wanneer de trombosedienst niet bereikbaar is
Allopurinol mag worden afgeleverd.
Zo snel mogelijk of uiterlijk op de eerstvolgende werkdag melden aan trombosedienst. | |
| 6. Overige opmerkingen en aandachtspunten | |

Amiodaron en propafenon

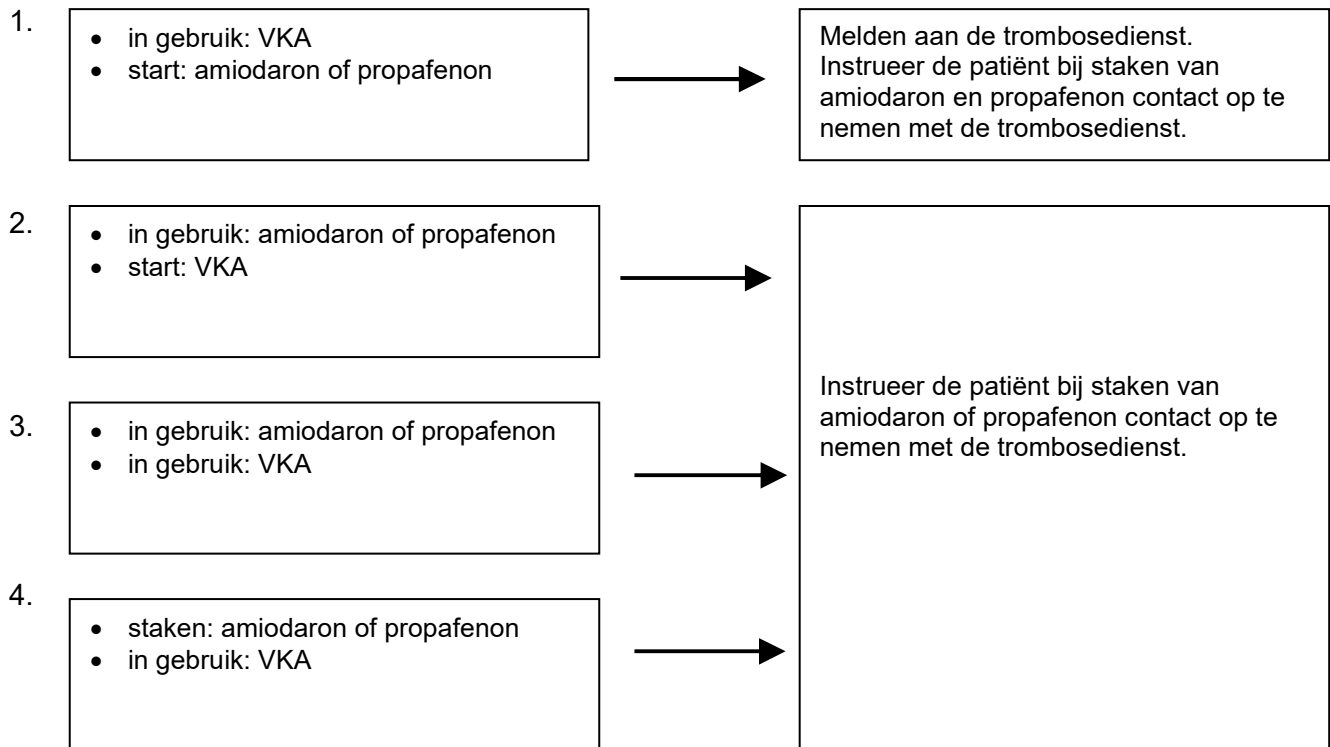


Amiodaron en propafenon versterken het effect van VKA's.

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

Situatie

Actie



5. Actie wanneer de trombosedienst niet bereikbaar is

Amiodaron of propafenon mag worden afgeleverd.

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

6. Overige opmerkingen en aandachtspunten

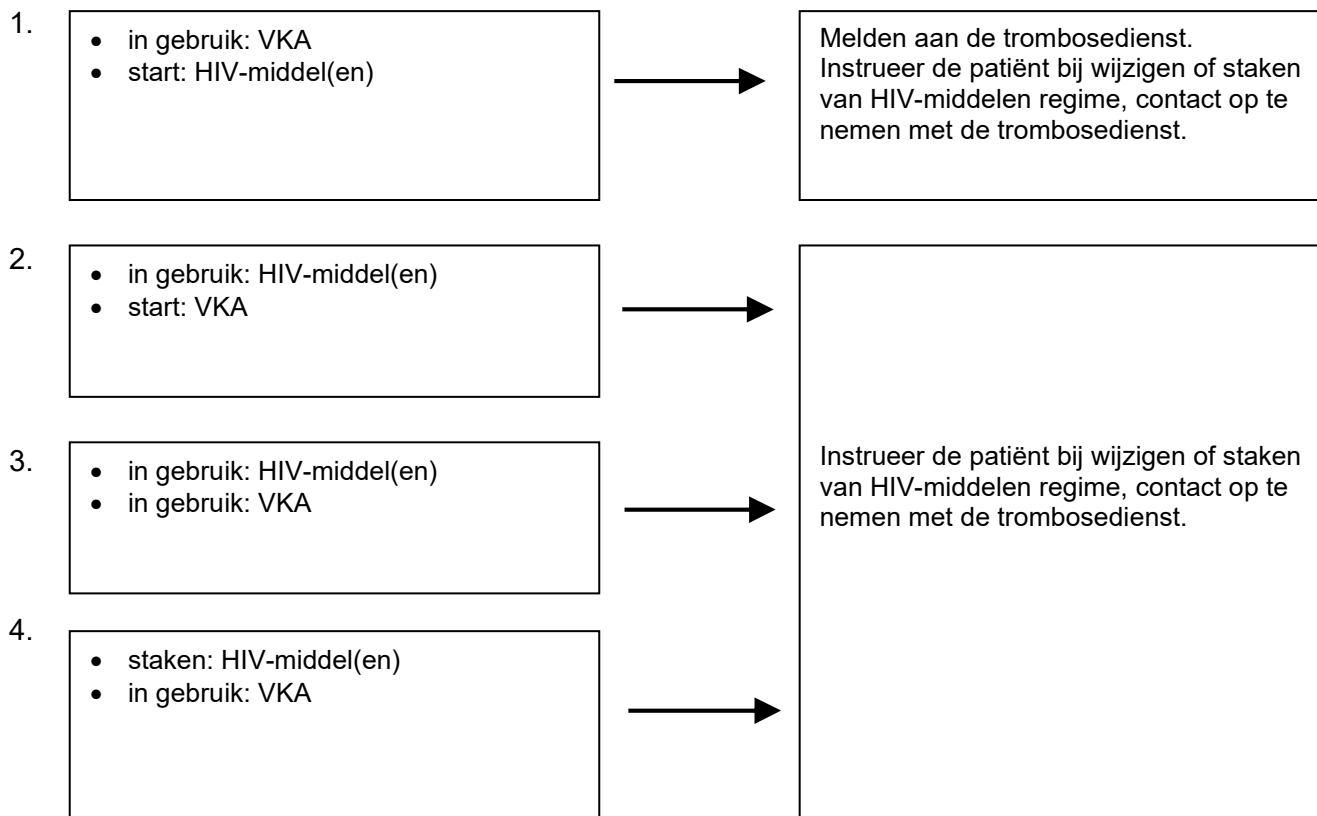
Wanneer amiodaron wordt gestart, is na enkele dagen meestal een verhoogd VKA-effect meetbaar. Na ongeveer één maand is het effect doorgaans gestabiliseerd. Na staken van amiodaron kan het nog enige maanden duren voordat het enzymremmend effect is verdwenen. In de eerste maand na starten tot enkele maanden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



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

Situatie

Actie



5. Actie wanneer de trombosedienst niet bereikbaar is

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

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

6. Overige opmerkingen en aandachtspunten

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

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

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

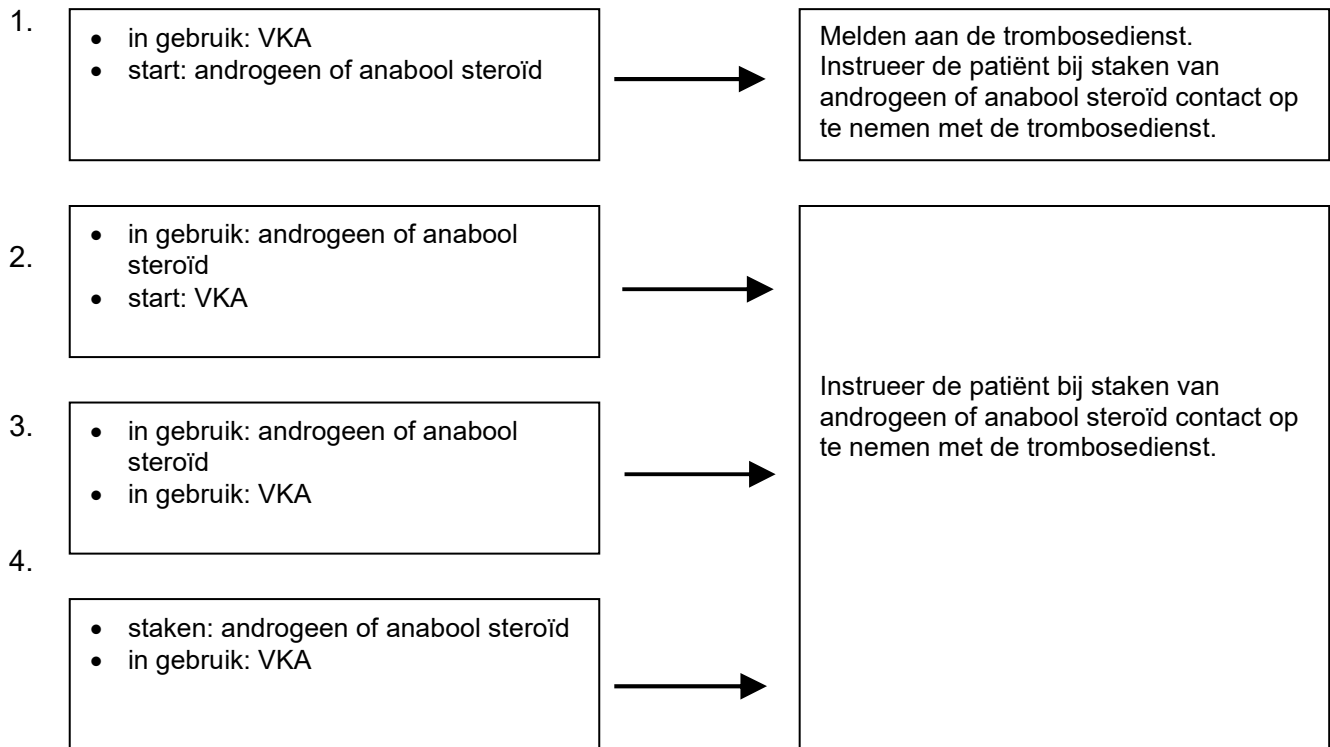
Androgenen en anabole steroïden



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

1.

- in gebruik: VKA
 - start: benzbromaron

 →

Melden aan de trombosedienst.
Instrueer de patiënt bij staken van benzbromaron contact op te nemen met de trombosedienst.
 2.

- in gebruik: benzbromaron
 - start: VKA

 →
 3. →
 4.

- in gebruik: benzbromaron
 - in gebruik: VKA

 →

Instrueer de patiënt bij staken van benzbromaron contact op te nemen met de trombosedienst.
 - staken: benzbromaron
 - in gebruik: VKA

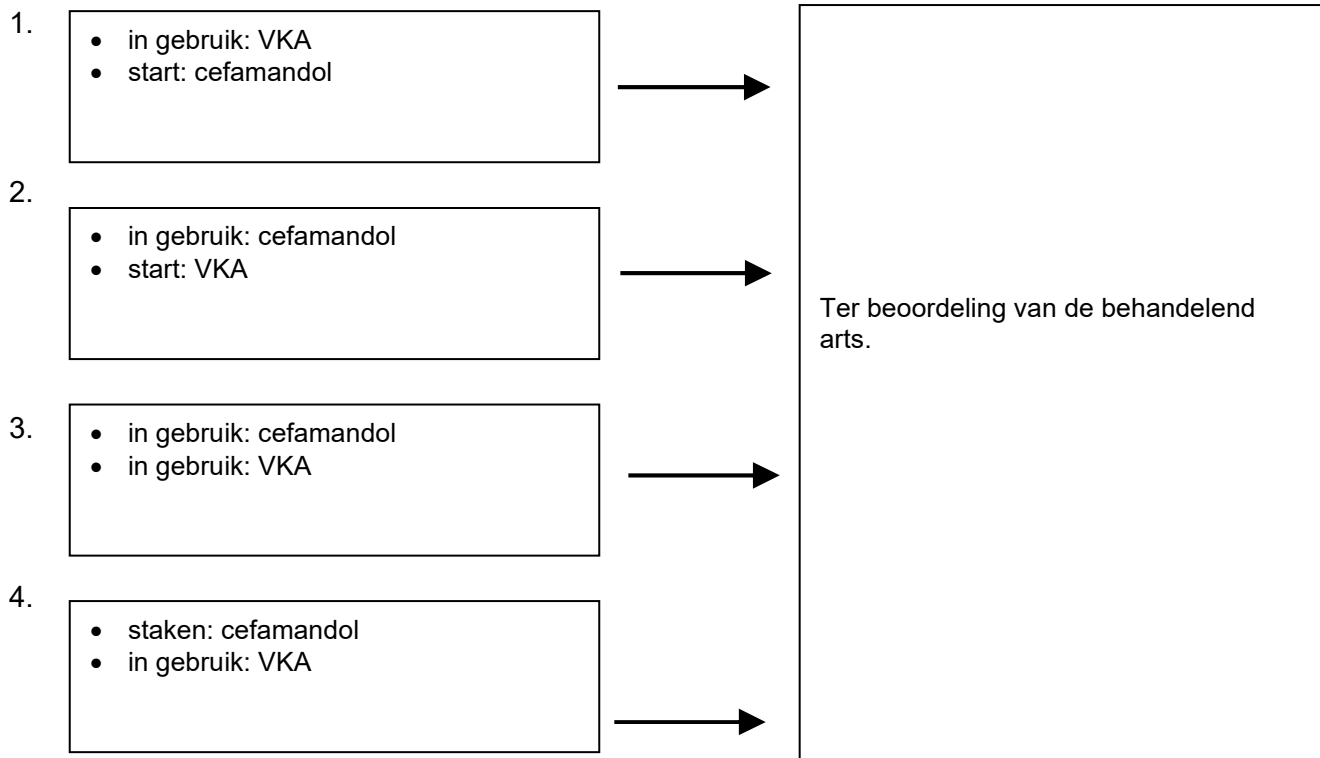
 →
-
5. **Actie wanneer de trombosedienst niet bereikbaar is**
Benzobromaron mag worden afgeleverd.
Zo snel mogelijk of uiterlijk op de eerstvolgende werkdag melden aan trombosedienst.
 6. **Overige opmerkingen en aandachtspunten**



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.
 - in gebruik: acenocoumarol
 - start: cimetidine → Niet voorschrijven of afleveren. Vervang cimetidine door ranitidine, famotidine, nizatidine of roxatidine.
2.
 - in gebruik: cimetidine
 - start: acenocoumarol → Vervang cimetidine door ranitidine, famotidine, nizatidine of roxatidine.
3.
 - in gebruik: cimetidine
 - in gebruik: acenocoumarol → Vervang cimetidine door ranitidine, famotidine, nizatidine of roxatidine. Vervanging melden aan de trombosedienst.
4.
 - staken: cimetidine
 - in gebruik: acenocoumarol → Vervang cimetidine door ranitidine, famotidine, nizatidine of roxatidine. Vervanging en/of staken melden aan de trombosedienst.

5. Actie wanneer de voorschrijver van cimetidine niet bereikbaar is

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

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

6. Overige opmerkingen en aandachtspunten

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

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

Equivalentietabel:

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



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

Situatie

Actie

1.	• in gebruik: VKA • start: cotrimoxazol	→	Niet voorschrijven of afleveren. Uitzondering: <i>pneumocystis carinii</i> pneumoni en multiresistente bacteriële infectie. Instrueer de patiënt bij staken van cotrimoxazol contact op te nemen met de trombosedienst.
2.	• in gebruik: cotrimoxazol • start: VKA	→	
3.	• in gebruik: cotrimoxazol • in gebruik: VKA	→	
4.	• 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.

Rokiprim (trimethoprim + sulfametrol) is i.v.m. de aanwezigheid van de sulfonamide sulfametrol naar analogie met co-trimoxazol gekoppeld aan deze interactie. Er is echter geen nadere informatie aanwezig.

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

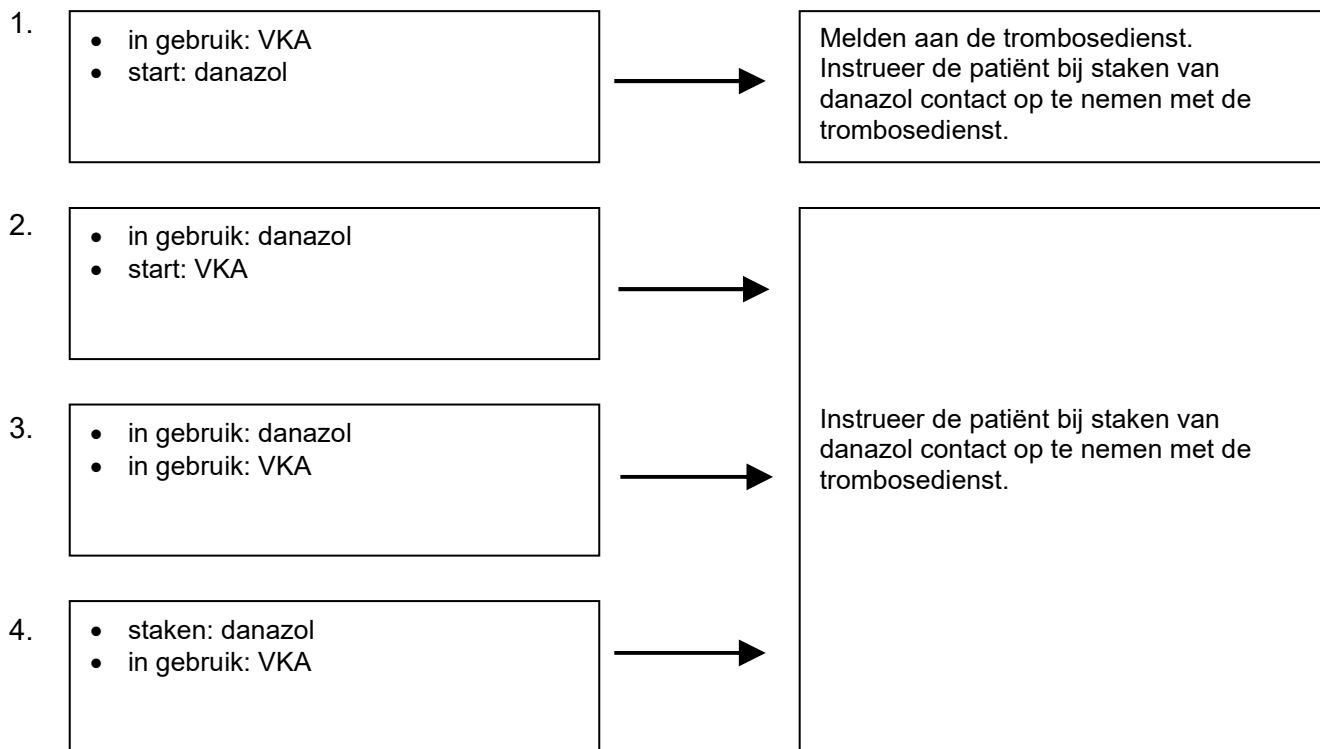
Danazol



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.

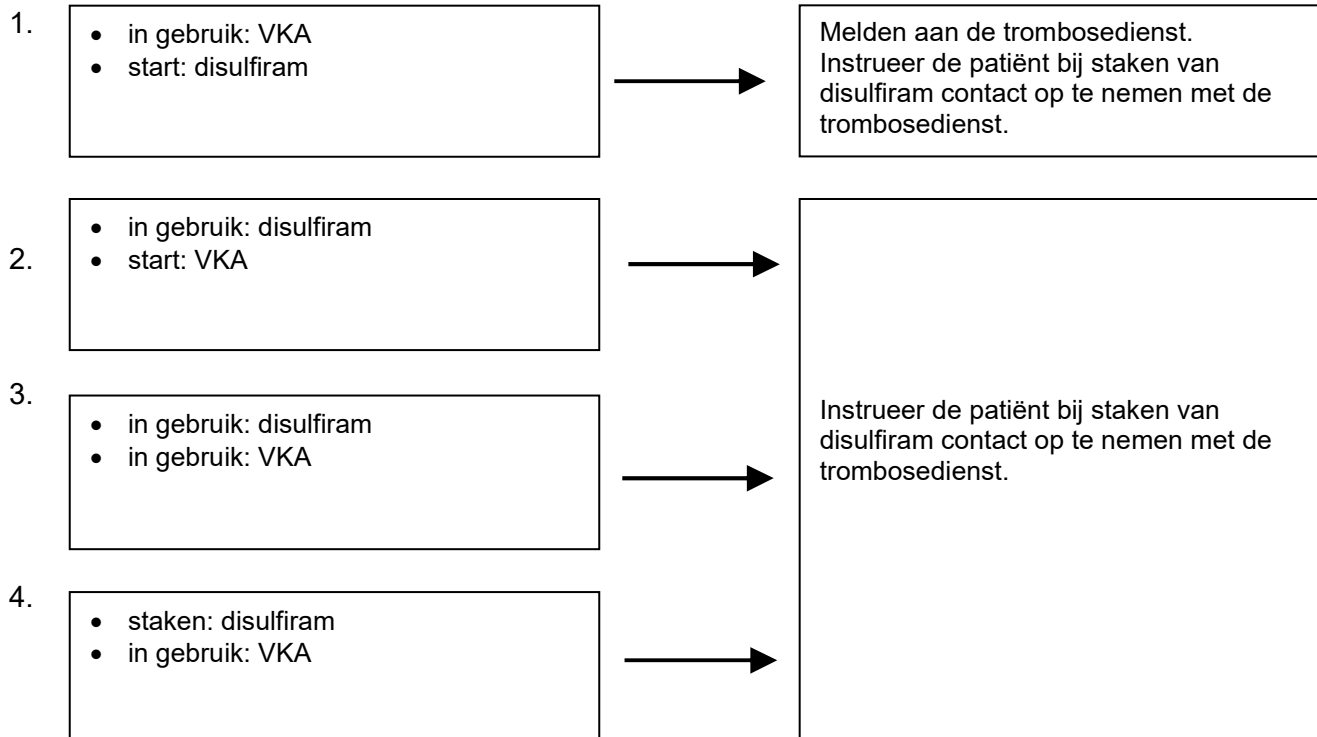
6. Overige opmerkingen en aandachtspunten



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.

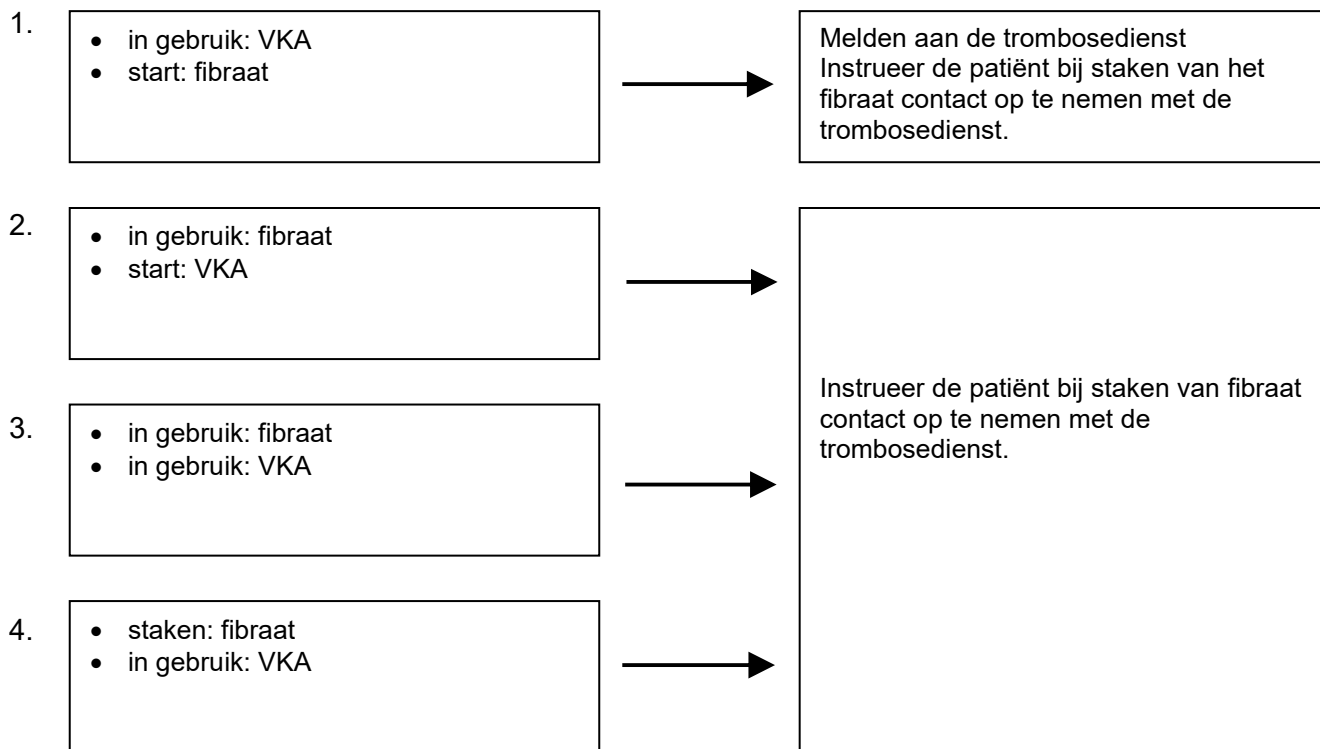
Fibraten



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

Situatie

Actie



5. Actie wanneer de trombosedienst niet bereikbaar is

Het fbraat mag worden afgeleverd.

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

6. Overige opmerkingen en aandachtspunten

Fibraten zijn bezafbraat, ciprofbraat, clofbraat en gemfibrozil.



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

Situatie

Actie

1.	• in gebruik: VKA • start: fluconazol of voriconazol	→	Eénmalige dosis fluconazol: geen actie Melden aan de trombosedienst. Instrueer de patiënt bij staken van fluconazol of voriconazol contact op te nemen met de trombosedienst.
2.	• in gebruik: fluconazol of voriconazol • start: VKA	→	Instrueer de patiënt bij staken van fluconazol of voriconazol contact op te nemen met de trombosedienst.
3.	• in gebruik: fluconazol of voriconazol • in gebruik: VKA	→	
4.	• staken: fluconazol of voriconazol • in gebruik: VKA	→	

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

- | | | | |
|----|--|---|--|
| 1. | <ul style="list-style-type: none">• in gebruik: VKA• start: ketoconazol of itraconazol | → | Melden aan de trombosedienst.
Instrueer de patiënt bij staken van het ketoconazol of itraconazol contact op te nemen met de trombosedienst. |
| 2. | <ul style="list-style-type: none">• in gebruik: ketoconazol of itraconazol• start: VKA | → | Instrueer de patiënt bij staken van ketoconazol of itraconazol contact op te nemen met de trombosedienst. |
| 3. | <ul style="list-style-type: none">• in gebruik: ketoconazol of itraconazol• in gebruik: VKA | → | |
| 4. | <ul style="list-style-type: none">• staken: ketoconazol of itraconazol• in gebruik: VKA | → | |
5. **Actie wanneer de trombosedienst niet bereikbaar is**
Ketoconazol of itraconazol mag worden afgeleverd.
Zo snel mogelijk of uiterlijk op de eerstvolgende werkdag melden aan trombosedienst.
6. **Overige opmerkingen en aandachtspunten**
De interactie geldt alleen voor ketoconazoltabletten.

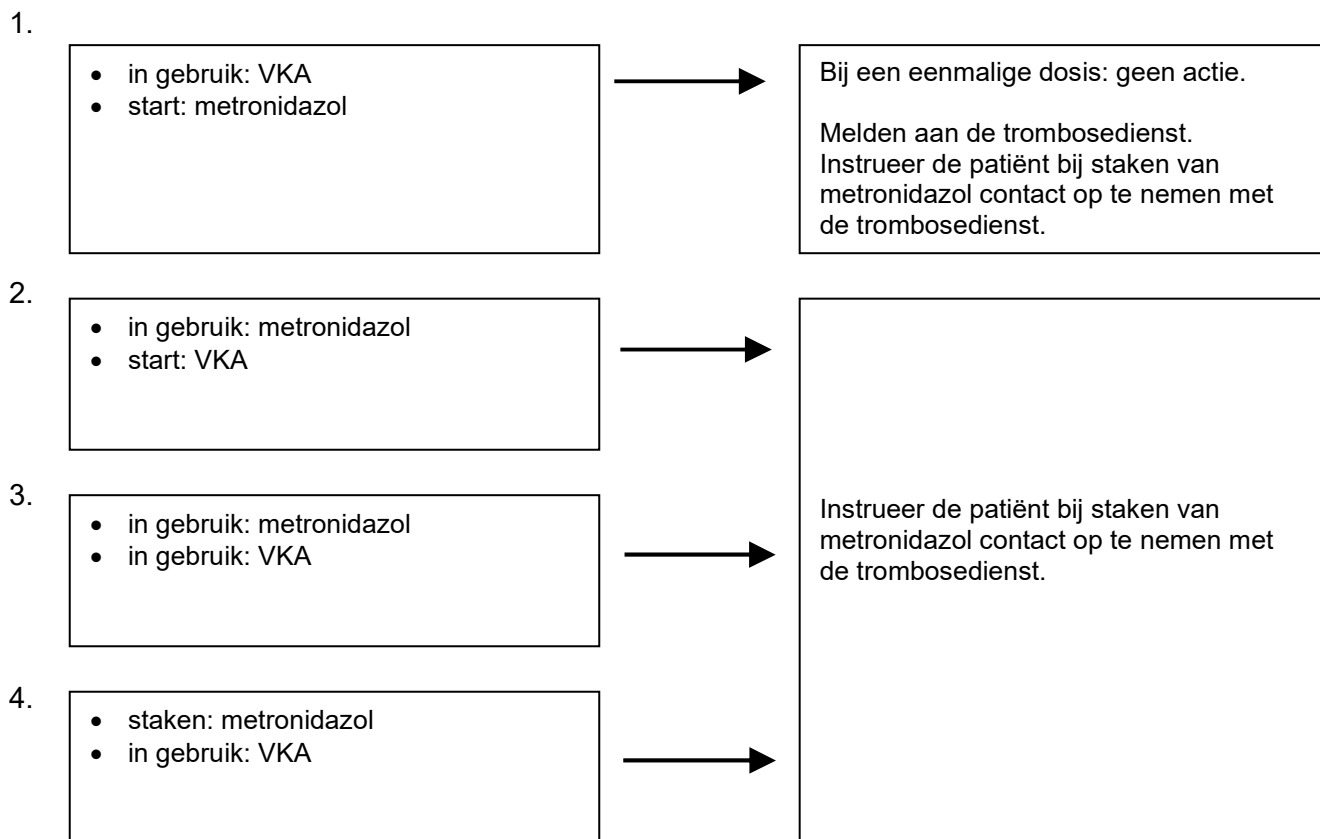
Metronidazol



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

Situatie

Actie



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.**

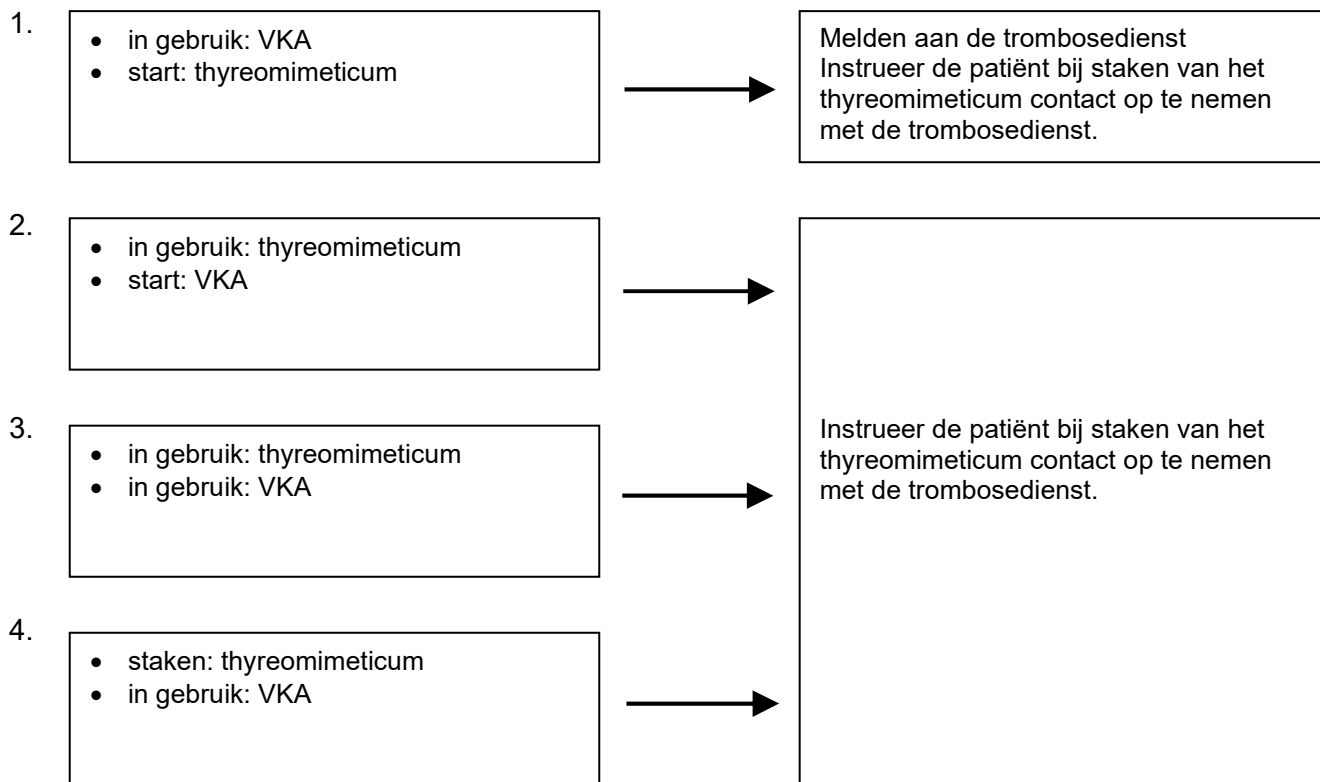
Bij een aantal indicaties kan metronidazol worden vervangen door een ander antibioticum.



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.	• in gebruik: VKA • start: miconazol	→	Niet voorschrijven of afleveren.
2.	• in gebruik: miconazol • start: VKA	→	Miconazolgel: vervang door nystatine of amfotericine B-suspensie. Miconazoltablet: vervang door amfotericine B-tabletten.
3.	• in gebruik: miconazol • in gebruik: VKA	→	Miconazol vaginaal (crème en capsules): vervang door clotrimazol (vaginaalcrème of -tabletten) of butoconazol (vaginaalcrème of ovules). Miconazol cutaan: vervang, afhankelijk van de indicatie, door clotrimazol of ciclopirox cutaan.
4.	• 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.	• in gebruik: VKA • start: piroxicam	→	Niet voorschrijven of afleveren.
2.	• 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.	• in gebruik: piroxicam • in gebruik: VKA	→	Instrueer de patiënt bij staken van piroxicam contact op te nemen met de trombosedienst.
4.	• 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 fenylbutazon 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 bleedingsrisico door deze combinatie extrawordt verhoogd.

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

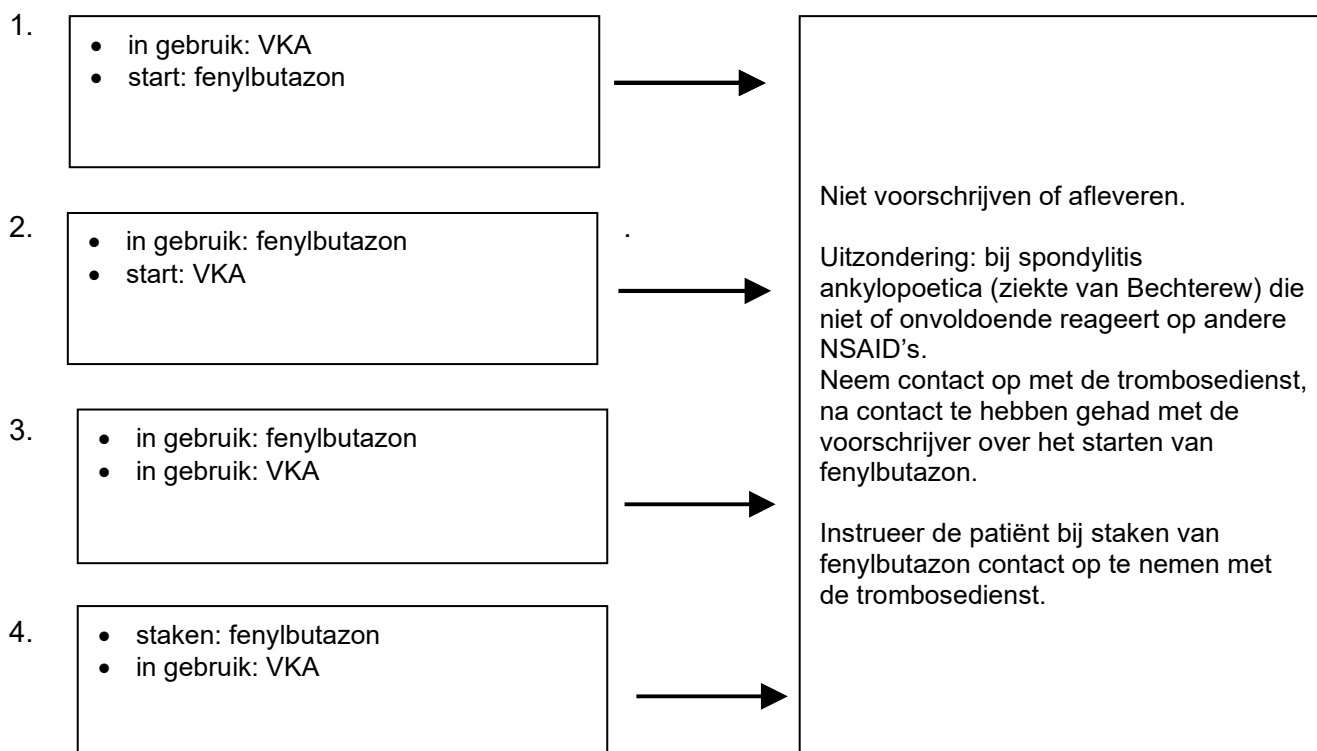
Op www.fnt.nl is meer informatie over de interactie tussen NSAID's, zoals piroxicam, en VKA terug te vinden.



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

Situatie

Actie



5. Actie wanneer de voorschrijver van fenylbutazon niet bereikbaar is

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

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

6. Overige opmerkingen en aandachtspunten

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

Fenylbutazon moet zo min mogelijk worden voorgeschreven aan patiënten die VKA's gebruiken omdat het bleedingsrisico 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).

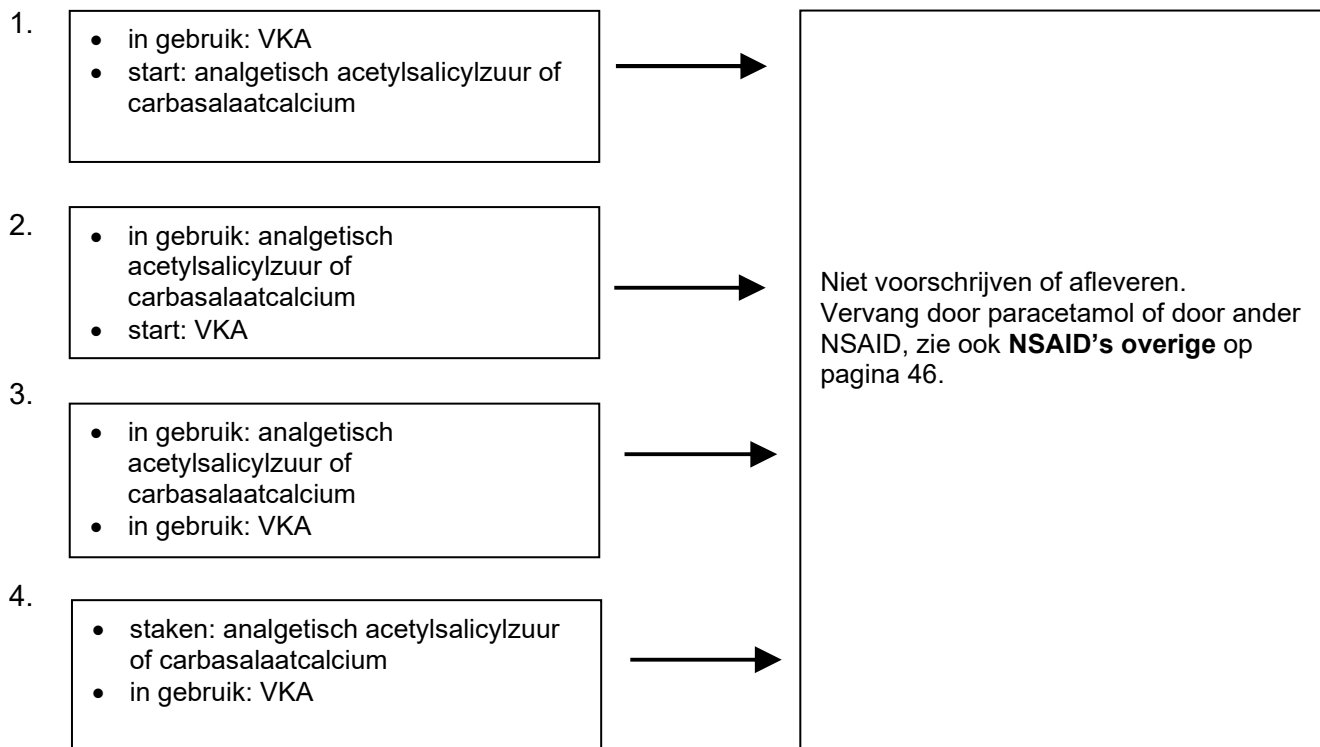
Op www.fnt.nl is meer informatie over de interactie tussen NSAID's, zoals fenylbutazon, en VKA terug te vinden.



Acetylsalicylzuur en carbasalaatcalcium verhogen het bloedingsrisico. Naast een irreversibel remmend effect op de trombocytenaggregatie 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.

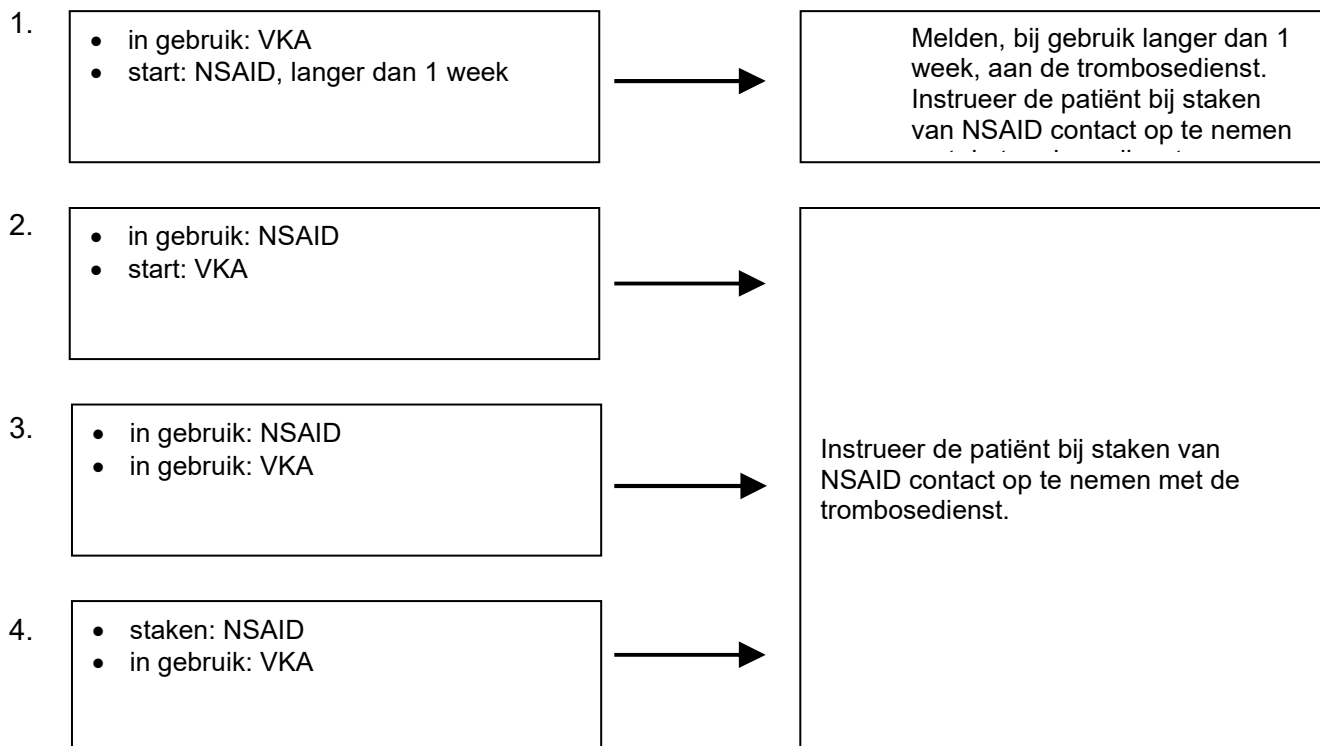
Bij normaal gebruik van methylsalicylaat cutaan treden, voor zover bekend, geen problemen op. Bij gebruik van grote hoeveelheden methylsalicylaat cutaan gedurende langere perioden zijn stollingsproblemen niet uitgesloten.

NSAID's, overige

NSAID's beïnvloeden de trombocytenaggregatie 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



5. Actie wanneer de trombosedienst niet bereikbaar is

Het NSAID mag worden afgeleverd.

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

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 trombosedienst.

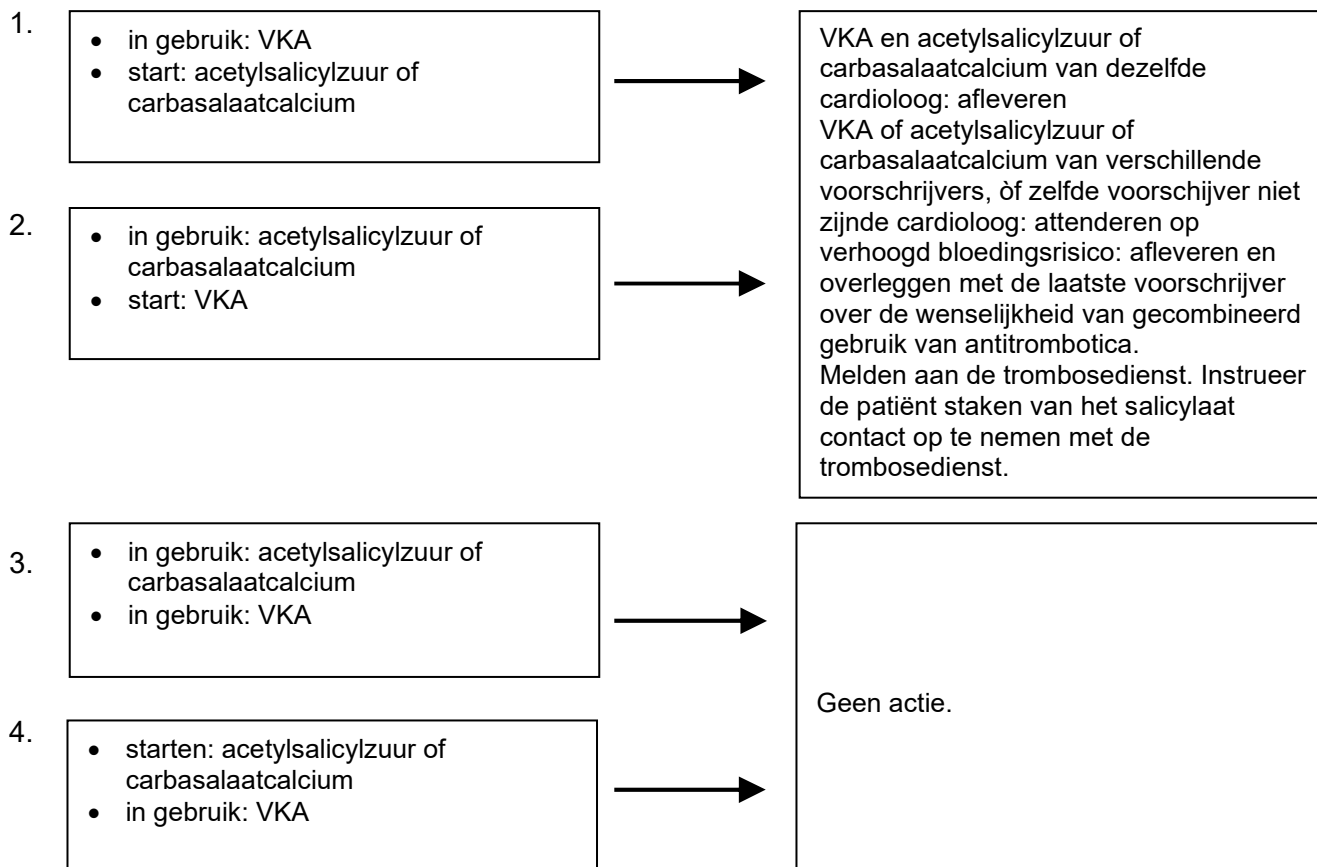
Voor meer informatie over interactie NSAID – VKA zie het document 'De Interactie tussen VKA's en NSAID's' op www.fnt.nl.

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

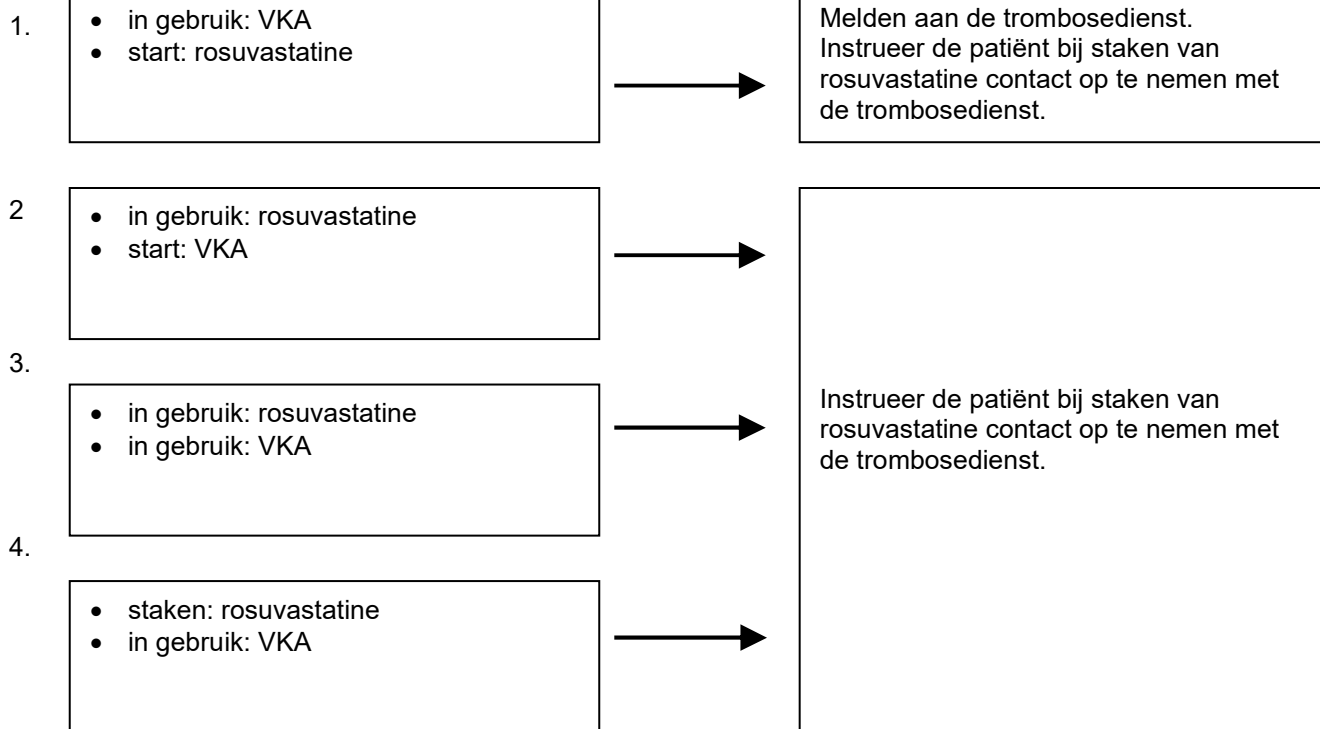
Rosuvastatine



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

1.	• in gebruik: VKA • start: capecitabine of fluorouracil	→	Melden aan de trombosedienst. Instrueer de patiënt bij staken van het capecitabine of fluorouracil contact op te nemen met de trombosedienst.
2.	• in gebruik: capecitabine of fluorouracil • start: VKA	→	Instrueer de patiënt bij staken van capecitabine of fluorouracil contact op te nemen met de trombosedienst.
3.	• in gebruik: capecitabine of fluorouracil • in gebruik: VKA	→	
4.	• staken: capecitabine of fluorouracil • in gebruik: VKA	→	

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**

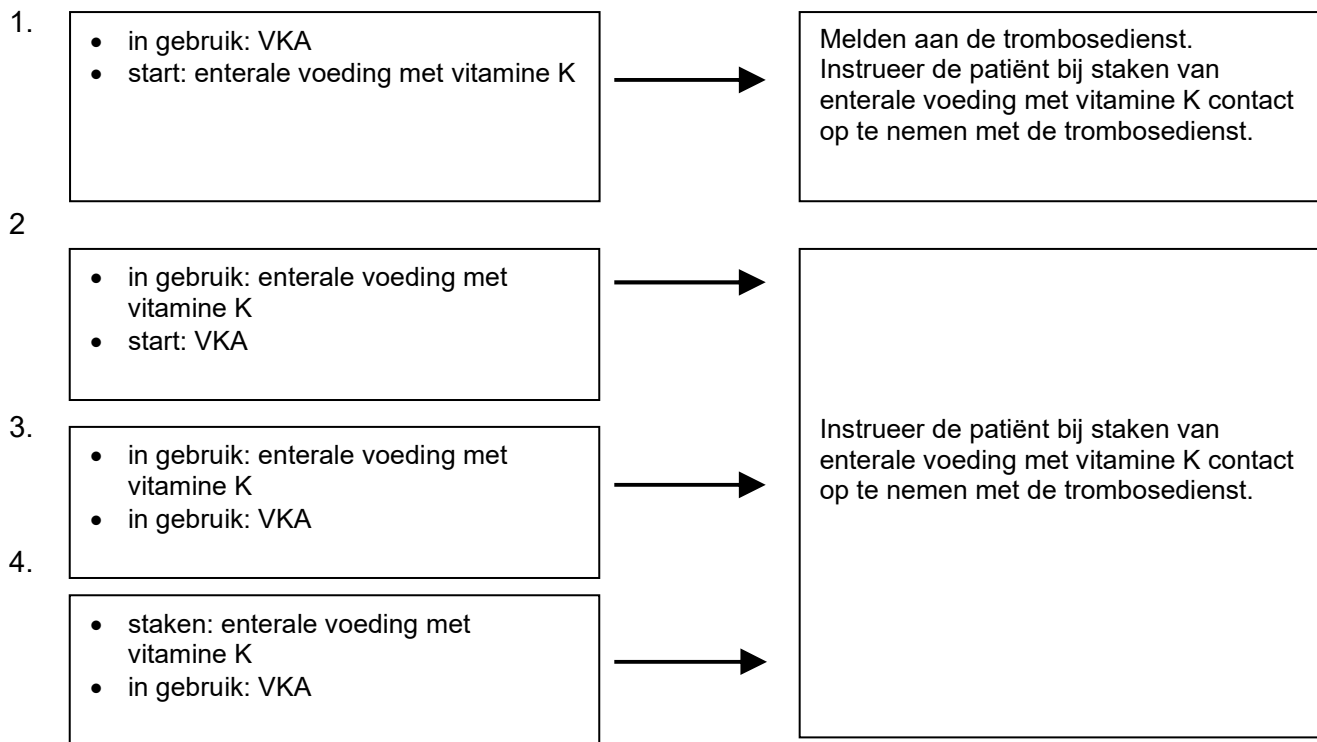
Enterale voeding met vitamine K



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

1.

- in gebruik: VKA
 - start: aprepitant of fosaprepitant

 →

Melden aan de trombosedienst.
Instrueer de patiënt bij staken van aprepitant of fosaprepitant contact op te nemen met de trombosedienst.
 2.

- in gebruik: aprepitant of fosaprepitant
 - start: VKA

 →
 3.

- in gebruik: aprepitant of fosaprepitant
 - in gebruik: VKA

 →
 4.

- staken: aprepitant of fosaprepitant
 - in gebruik: VKA

 →
- Instrueer de patiënt bij staken van aprepitant of fosaprepitant contact op te nemen met de trombosedienst.
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**

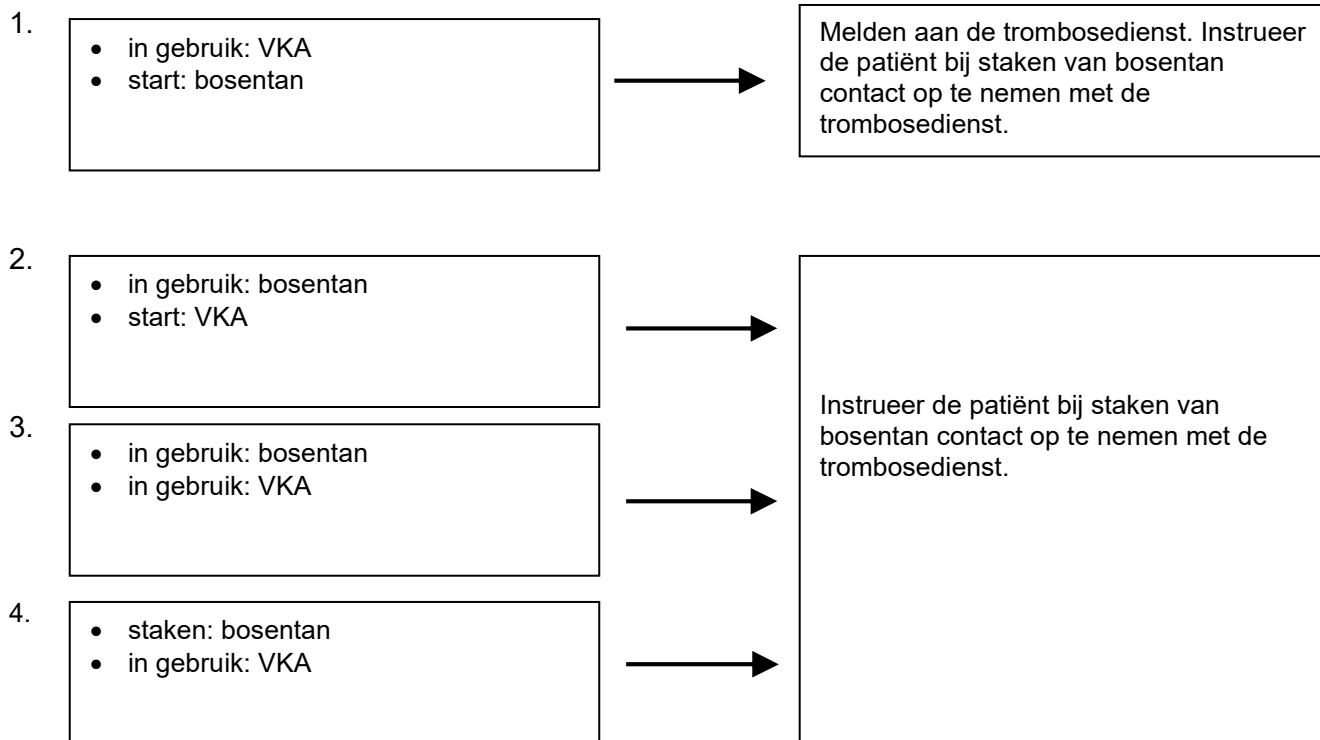
Bosentan



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.

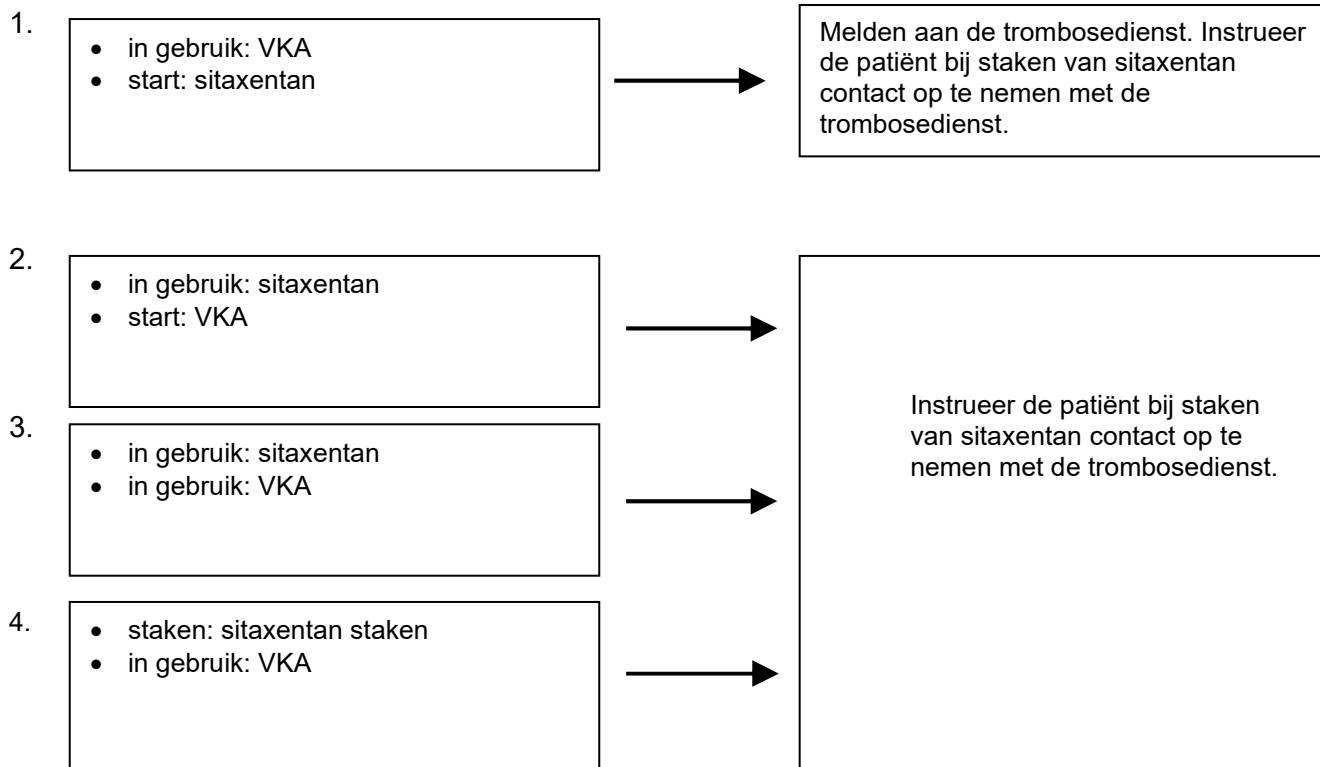
Sitaxentan



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.

Situatie	Actie
1 • in gebruik: VKA • start: (es)omeprazol	Melden aan de trombosedienst. Instrueer de patiënt bij staken van het (es)omeprazol contact op te nemen met de trombosedienst
2 • in gebruik: (es)omeprazol • start: VKA	Instrueer de patiënt bij staken van (es)omeprazol contact op te nemen met de trombosedienst.
3 • in gebruik: (es)omeprazol • in gebruik: VKA	
4 • staken: (es)omeprazol • in gebruik: VKA	

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.

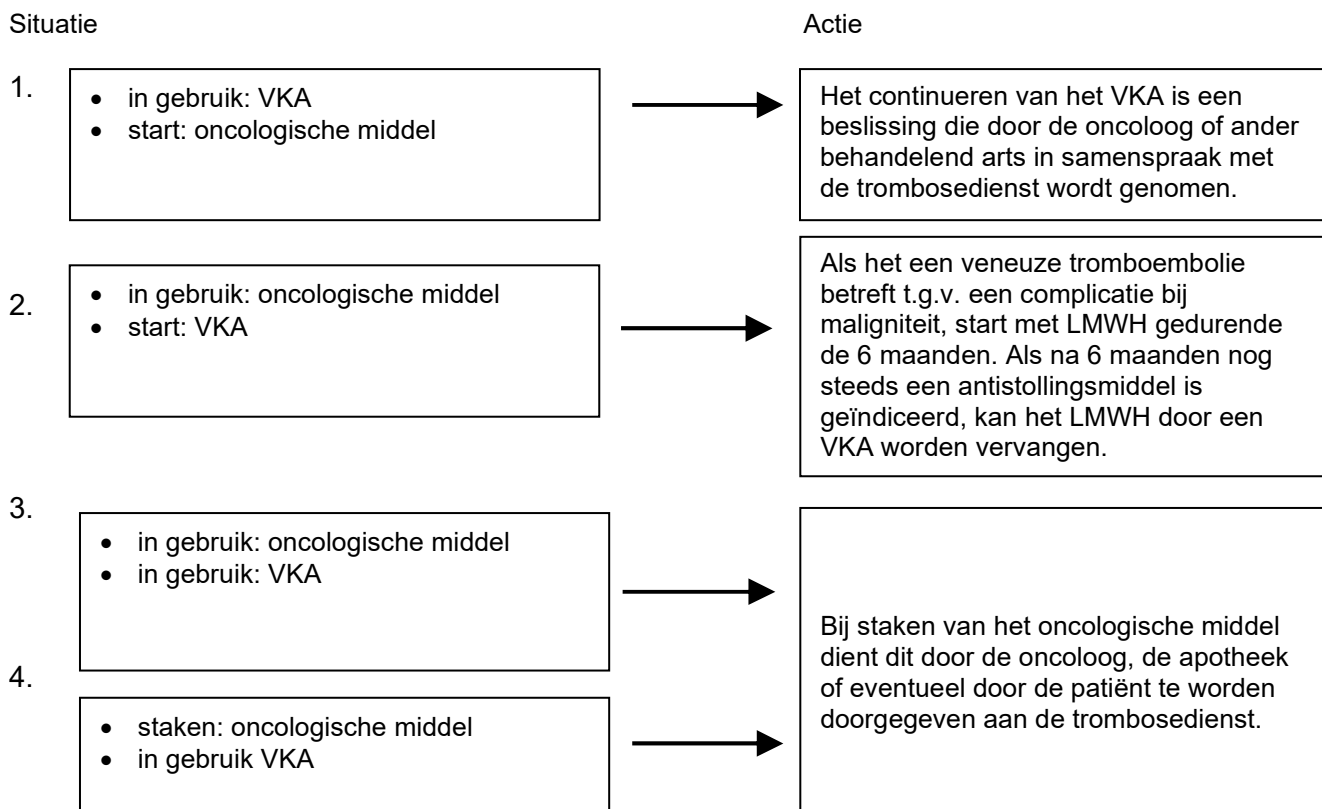
Uit een retrospectieve analyse van een aantal op acenocoumarol of fenprocoumon ingestelde patiënten bij diverse Nederlandse trombosediensten bleek starten met (es)omeprazol *in de meeste gevallen* gepaard te gaan met de noodzaak tot dosisverlaging van het VKA en in sommige gevallen met te hoge INR-waarden.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

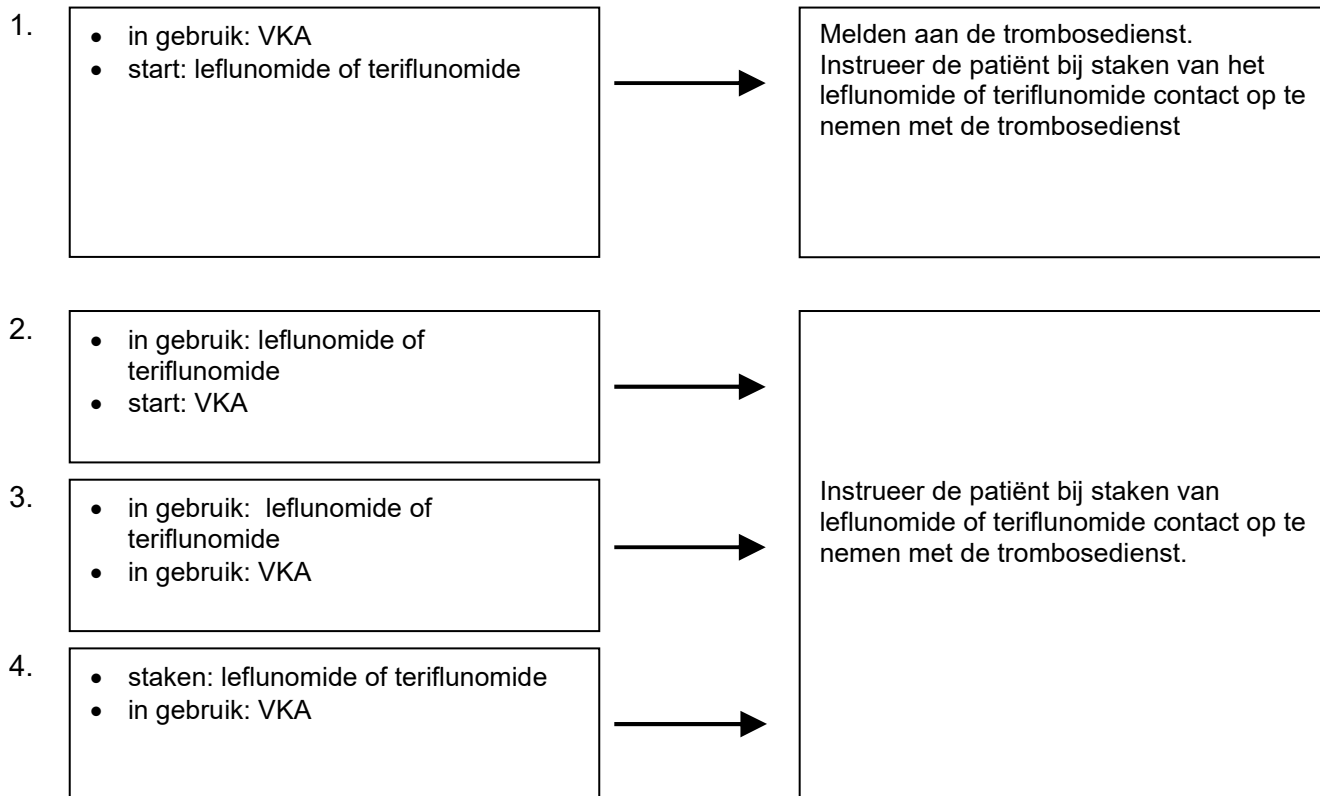
Thiosix® is geregistreerd voor de onderhoudsbehandeling van inflammatoire darmziekten (ziekte van Crohn of ulceratieve colitis), Lanvis® is geregistreerd voor behandeling van bepaalde oncologische aandoeningen.



Leflunomide en teriflunomide wijzigen het effect van VKA's.

Situatie

Actie



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.

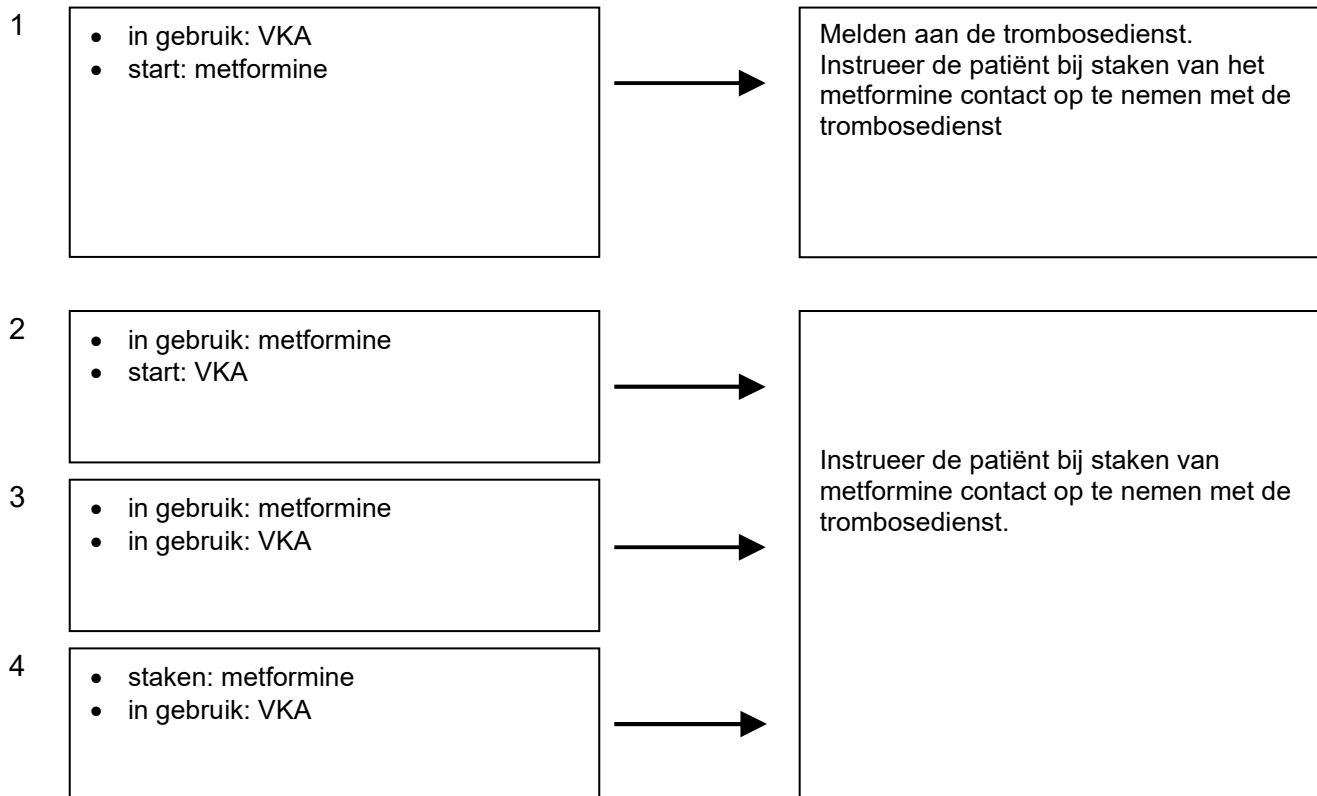
Metformine



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

Situatie

Actie



5 Actie wanneer de trombosedienst niet bereikbaar is

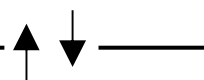
Metformine mag worden afgeleverd.

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.	• 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.	• 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.	• 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.	• 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 (trombosedienst) of een VKA moet worden gecontinueerd of niet.

6. Overige opmerkingen en aandachtspunten

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

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

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

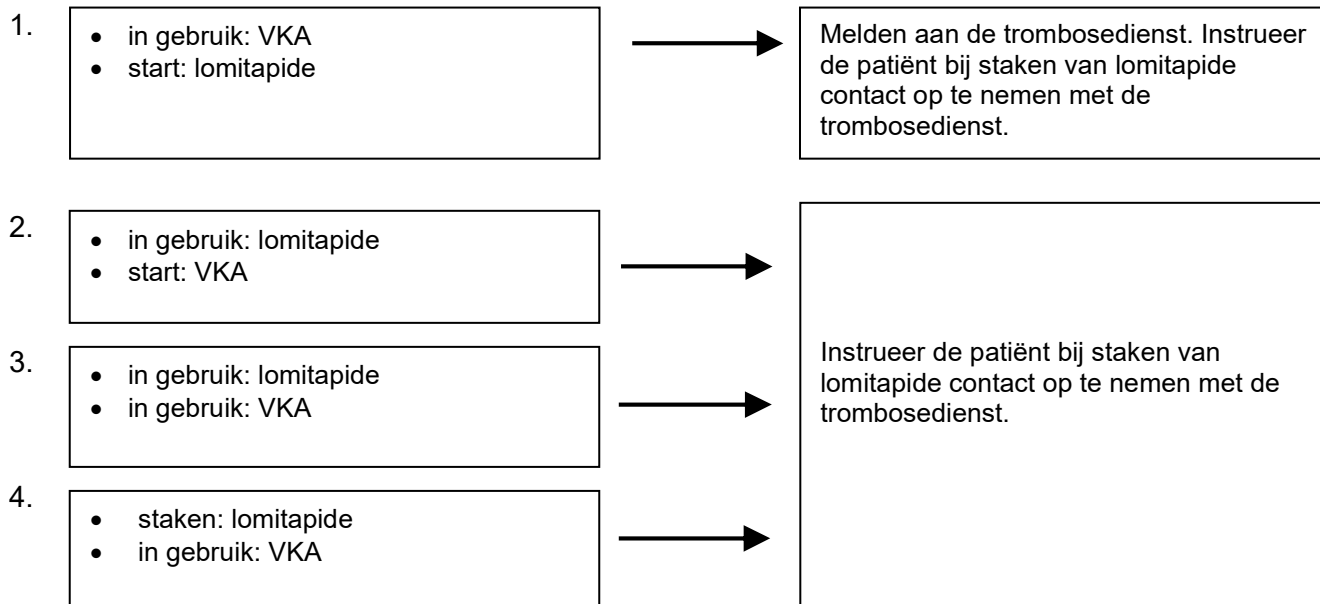
TKI's zijn: afatinib, aflibercept, alectinib, asciminib, avapritinib, axitinib, binimetinib, bosutinib, brigatinib, cabozantinib, ceritinib, cobimetinib, crizotinib, dabrafenib, dacomitinib, dasatinib, encorafenib, entrectinib, erlotinib, fedratinib, gefitinib, gilteritinib, imatinib, lapatinib, larotrectinib, lenvatinib, lorlatinib, midostaurine, neratinib, nilotinib, nintedanib, osimertinib, pazopanib, ponatinib, quizartinib, regorafenib, ruxolitinib, sorafenib, sunitinib, tepotinib, tivozanib, trametinib, tucatinib en vandetanib.

Lomitapide

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

Situatie

Actie



5. Actie wanneer de trombosedienst niet bereikbaar zijn

Lomitapide mag worden afgeleverd.

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

6. Overige opmerkingen en aandachtspunten

Enzalutamide en apalutamide



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

Situatie

Actie

1.

- 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.

- in gebruik: enzalutamide of apalutamide
 - start: VKA

 →
 3.

- in gebruik: enzalutamide of apalutamide
 - in gebruik: VKA

 →
 4.

- staken: enzalutamide of apalutamide
 - in gebruik: VKA

 →
- Instrueer de patiënt bij staken van enzalutamide of apalutamide contact op te nemen met de trombosedienst.
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**

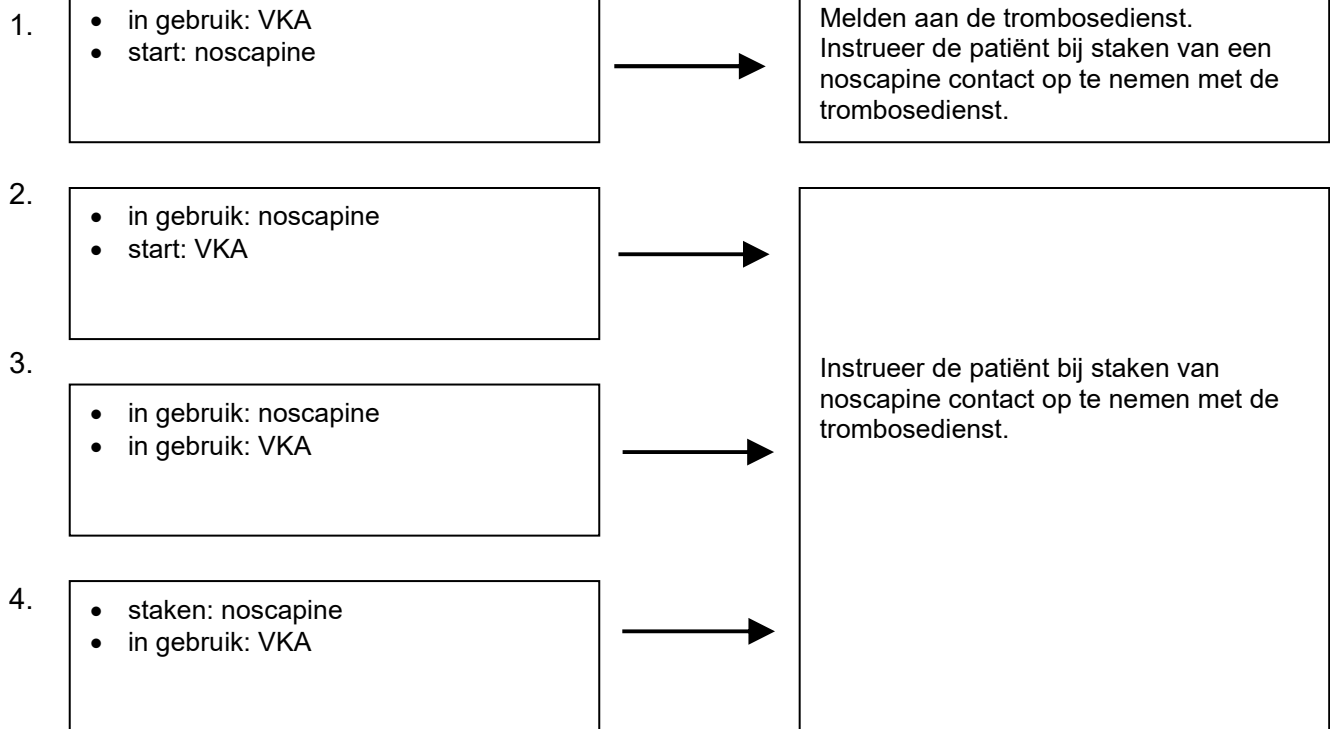
Noscapine



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 + zanubrutinib

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

Situatie

1.

- in gebruik: VKA
- start: ibrutinib, acalabrutinib of zanubrutinib



Actie

Melden aan de trombosedienst.
Instrueer de patiënt bij staken van ibrutinib, acalabrutinib of zanubrutinib contact op te nemen met de trombosedienst.

2.

- in gebruik: ibrutinib, acalabrutinib of zanubrutinib
- start: VKA



Instrueer de patiënt bij staken van ibrutinib, acalabrutinib of zanubrutinib contact op te nemen met de trombosedienst.

3.

- in gebruik: ibrutinib, acalabrutinib of zanubrutinib
- in gebruik: VKA



4.

- staken: ibrutinib, acalabrutinib of zanubrutinib
- in gebruik: VKA



5. Actie wanneer de trombosedienst niet bereikbaar is

Ibrutinib, acalabrutinib of zanubrutinib mag worden afgeleverd.

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

6. Overige opmerkingen en aandachtspunten

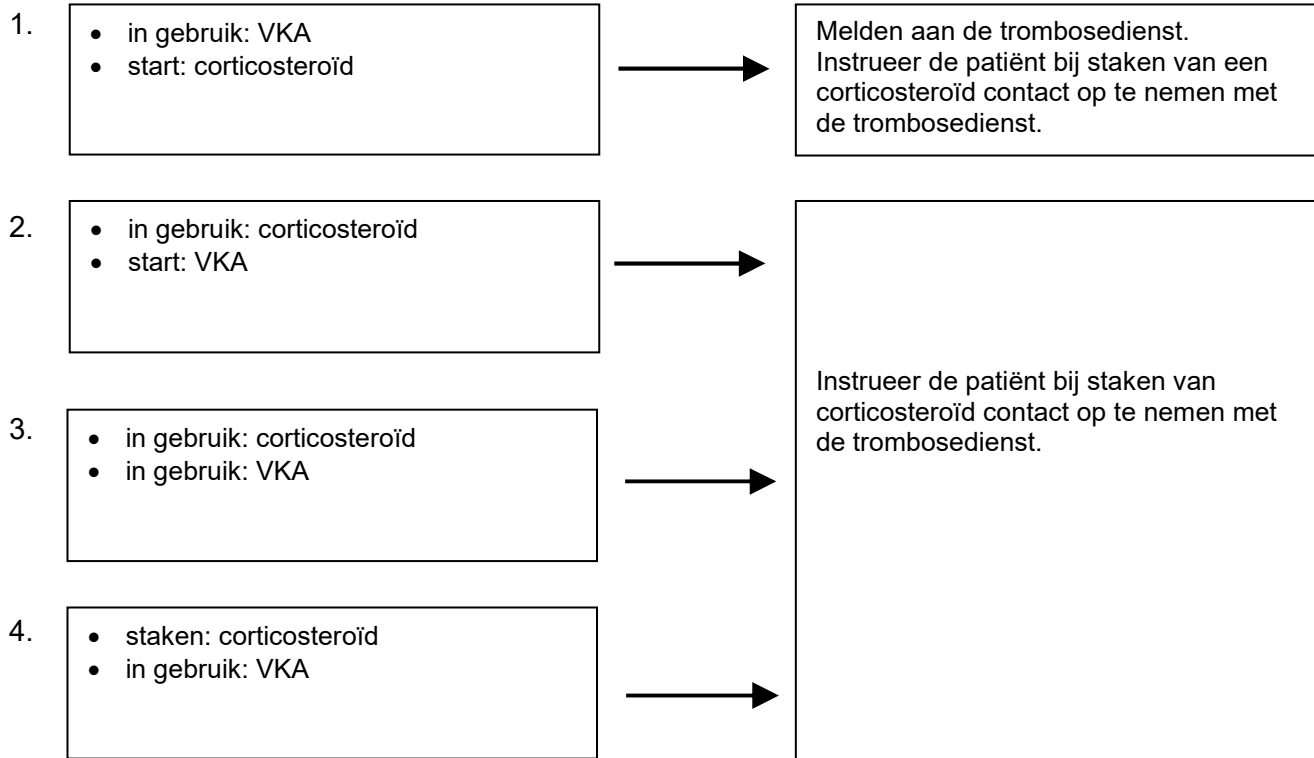
Bij patiënten die op een VKA staan en daarnaast behandeld worden met ibrutinib, acalabrutinib of zanubrutinib zal de oncoloog overleg moeten plegen met de behandelend arts (trombosearts) of de patiënt op een VKA blijft of wordt overgezet op LMWH. Als wordt besloten de behandeling met een VKA te continueren,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

Corticosteroiden, systemisch

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

Situatie

Actie



5. Actie wanneer de trombosedienst niet bereikbaar is

Het corticosteroïd mag worden afgeleverd.

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

6. Overige opmerkingen en aandachtspunten

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

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

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

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

In de apotheek kan niet, op een geautomatiseerde wijze, onderscheid worden gemaakt tussen laag of hoog gedoseerde corticosteroiden. Daarom zal de apotheek alle systemische corticosteroiden melden aan de trombosedienst. Ook is bij de apotheek niet altijd de parenterale toedieningsplaats bekend. Een dosering van 15 mg of hoger predniso(lo)n per dag of een equivalent hiervan, is in dit kader een hoge dosis corticosteroïd.

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

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

- 1,95 mg betamethason
- 18 mg deflazacort
- 2,25 mg dexamethason

- 12 mg methylprednisolon of triamcinolon
- 60 mg hydrocortison
- 75 mg cortison

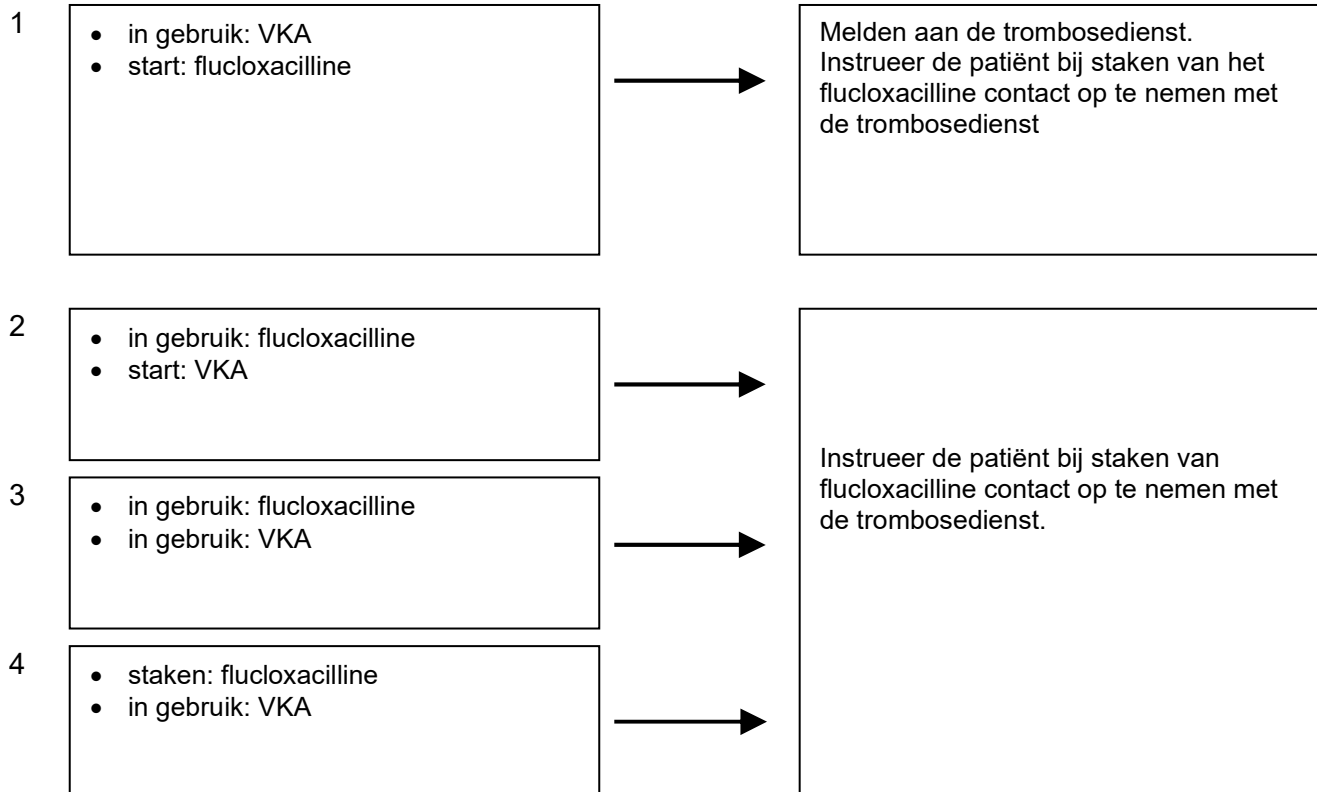
Flucloxacilline



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.

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	Bortezomib, zie oncologische middelen (cytostatisch)	56
Abraxane, zie paclitaxel	56	Bosentan	53
Acalabrutinib	63	Bosulif, zie bosutinib	59
ACCoD, zie acetylsalicylzuur	45	Bosutinib, zie TKI's	59
Aceclofenac, zie NSAID's overige	46	Braftovi, zie encorafenib	59
Acetylsalicylzuur, zie acetylsalicylzuur, carbasalaatcalcium, analgetisch	45	Brentuximab vedotin, zie oncologische middelen (cytostatisch)	56
zie acetylsalicylzuur, carbasalaatcalcium, antitrombotisch	47	Brexine, piroxicam	43
Adcetris, zie brentuximab vedotin	56	Brigatinib, zie TKI's	59
Advil, zie ibuprofen	46	Brintellix, zie vortioxetine	25
Afatinib, zie TKI's	59	Broxil, zie feneticilline	21
Aflibercept, zie TKI's	59	Brufen, zie ibuprofen	46
Alectinib, zie TKI's	59	Brukinsa, zie ibrutinib, acalabrutinib en zanubrutinib	63
Alecensa, zie alectinib	59	Budesonide, zie corticosteroïden	64
Alemtuzumab, zie oncologische middelen (cytostatisch)	56	Budenofalk, zie budesonide	64
Aleve, zie naproxen	46	Buscozol, zie omeprazol	55
Alimta, zie pemetrexed	56	Busilvex, zie busulfan	56
Alka-Seltzer, zie acetylsalicylzuur	45	Busulfan, zie oncologische middelen (cytostatisch)	56
Alkeran, zie melfalan	56	Butazolidon, zie fenylbutazon	44
Allopurinol	27	Cabazitaxel, zie zie oncologische middelen (cytostatisch)	56
Alpelisib, zie oncologische middelen (cytostatisch)	56	Cabozantinib, zie TKI's	59
Alunbrig, zie brigatinib	59	Caelyx, zie doxorubicine	56
Amikacine, zie antibiotica	21	Calquence, zie ibrutinib, acalabrutinib en zanubrutinib	59
Aminoglutethimide	16	Capecitabine	50
Aminolevulinezuur, zie oncologische middelen (cytostatisch)	56	Caprelsa, zie vandetanib	59
Amiodaron	28	Carbamazepine, zie anti-epileptica (enzyminducerend)	17
Amobarbital, zie anti-epileptica (enzyminducerend)	17	Carbasalaatcalciumpoeder zie acetylsalicylzuur, carbasalaatcalcium, analgetisch	45
Amoxicilline, zie antibiotica	21	zie acetylsalicylzuur carbasalaatcalcium, antitrombotisch	47
Amsacrine, zie oncologische middelen (cytostatisch)	56	Carbimazol, zie thyreostatica	15
Amsidine, zie amsacrine	56	Carboplatine, zie oncologische middelen (cytostatisch)	56
Amukin, zie amikacine	21	Carbosin, zie carboplatine	56
Andriol, zie testosteron	30	Carfilzomib, zie oncologische middelen (cytostatisch)	56
Androgel, zie testosteron	30	Carmustine, zie oncologische middelen (cytostatisch)	56
Antabus, zie disulfiram	36	Cataflam, zie diclofenac	46
Apalutamide,	61	Cecloz, zie cefaclor	21
APC, zie acetylsalicylzuur	45	Cedax, zie cefibuten	21
Aprepitant	52	Cefacidal, zie cefazoline	21
Aptivus, zie tipranavir	29	Cefaclor, zie antibiotica	21
Arava, zie leflunomide	57	Cefalexine, zie antibiotica	21
Arcoxia, zie etoricoxib	46	Cefalotine, zie antibiotica	21
Arseentrioxide, zie oncologische middelen (cytostatisch)	56	Cefamandol	32
Arthrotec, zie diclofenac	46	Cefazoline, zie antibiotica	21
Asasantin, zie acetylsalicylzuur	47	Cefotaxim, zie antibiotica	21
Ascal, zie carbasalaatcalcium	45,47	Cefpirom, zie antibiotica	21
Asciminib, zie TKI's	59	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	Celebrex, zie celecoxib	46
Atripia, zie efavirenz	29	Celecoxib, zie NSAID's overige	46
Avapritinib, zie TKI's	59	Celestone, zie betamethason	64
Aubagio, zie teriflunomide	57	Cenaman 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 corticosteroïden	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	Emend, zie aprepitant	52
Colestyramine	12	Emthexate, zie methotrexaat	56
Colistin, zie colistine	21	Encorafenib, zie TKI's	59
Colistine, zie antibiotica	21	Endoxan, zie cyclofosfamide	56
Combimetinib, zie TKI's	59	Ensini, div smaken, zie enterale voeding met vit K	51
Combinatiepreparaten met vitamine K	20	Ensure, div smaken, zie enterale voeding met vit K	51
Cometriq, zie cabozantinib	59	Entocort, zie budesonide	64
Competact, zie metformine	58	Entrectinib, zie TKI's	59
Cordarone, zie amiodaron	28	Enzalutamide	61
Corticosteroiden	64	Epanutin, zie fenytoïne	17
Cortiment, zie budesonide	64	Epirubicine, zie oncologische middelen (cytostatisch)	56
Cortison, zie corticosteroiden	64	Eposin, zie etoposide	56
Cotellic, zie cobimetinib	59	Eravacycline, zie antibiotica	21
Crestor, zie rosuvastatine	49	Eribuline, zie oncologische middelen (cytostatisch)	56
Crixivan, zie indinavir	29	Erleada, zie apalutamide	61
Crizotinib, zie TKI's	59	Erlotinib, zie TKI'	59
Cyclobarbitalum, zie anti-epileptica (enzyminducerend)	17	Ertapenem, zie antibiotica	21
Cyclofosfamide, zie oncologische middelen (cytostatisch)	56	Erythrocine-ES, zie erytromycine	21
Cymbalta, zie duloxetine	25	Erytromycine, zie antibiotica	21
Cynomel, zie liothyroxine	41	Erwinase, zie asparaginase	56
Cytarabine, zie oncologische middelen (cytostatisch)	56	Escitalopram, zie serotonine-heropnameremmers	25
Cytomel, zie liothyronine	41	Esomeprazol	55
Dabrafenib, zie TKI's	59	Estracyt, zie estramustine	56
Dacarbazine, zie oncologische middelen (cytostatisch)	56	Estramustine, zie oncologische middelen (cytostatisch)	56
Dacogen, zie decitabine	56	Etravirine, zie HIV-middelen	29
Dacomitinib, zie TKI's	59	Ethambutol, zie antibiotica	21
Dactinomycine, zie oncologische middelen (cytostatisch)	56	Etoposide, zie oncologische middelen (cytostatisch)	56
Diadreson-F, zie prednisolon	64	Etoricoxib, zie NSAID's overige	46
Daktarin, zie miconazol	42	Eucreas, zie metformine	57
Daktacort, zie miconazol	42	Euthyrox, zie levothyroxine	41
Dalacin, zie clindamycine	21	Evotaz, zie atazanavir/cobicistat	29
Dalbavancine	21	Excedrin, zie acetylsalicylzuur	45
Danatrol, zie danazol	35	Eylea, zie aflibercept	59
Danazol	35	Farmorubicine, zie epirubicine	56
Dapoxetine, zie serotonine-heropnameremmers	25	Fedratinib, zie TKI's	59
Dapson, zie antibiotica	21	Fenazon, NSAID's overige	46
Daro hoofdpijnpoeders, zie propyfenazon	46	Feneticilline, zie antibiotica	21
Darunavir, zie HIV-middelen	29	Fenobarbital, zie anti-epileptica (enzyminducerend)	17
Dasatinib, zie TKI's	59	Fenoxymethylpenicilline, zie antibiotica	21
Daurorubicine, zie oncologische middelen (cytostatisch)	56	Fenylbutazon	44
Davitamon Calcium met vitamines D + K, zie combinatiepreparaten met vitamine K	20	Fenytoïne, zie anti-epileptica (enzyminducerend)	17
Decadurabolin, zie nandrolon	30	Fevarin, zie fluvoxamine	25
Decitabine, zie oncologische middelen (cytostatische)	56	Fidaxomicine, zie antibiotica	21
Deflazacort, zie corticosteroiden	64	Flagyl, zie metronidazol	40
Dehydroepiandrosteron, zie prasteron	30	Floxapen, zie flucloxacilline	21
Demeclocycline, zie antibiotica	21	Flucloxacilline	65
Depocyte, zie cytarabine	56	Fluconazol	38
Desuric, zie benzbromaron	31	Fludara, zie fludarabine	56
Deticene, zie dacarbazine	56	Fludarabine, zie oncologische middelen (cytostatisch)	56
Dexamethason, zie corticosteroiden	64	Fluorouracil	50
Dexibuprofen, zie NSAID's overige	46	Fluoxetine, zie serotonine-heropnameremmers	25
Dexketoprofen, zie NSAID's overige	46	Fluracetyl, zie fluorouracil	50
DHEA, zie prasteron	30	Flurbiprofen, zie NSAID's overige	46
Diasip, zie enterale voeding met vit K	51	Fluvoxamine, zie serotonine-heropnameremmers	25
Diclofenac, zie NSAID's overige	46	Foragen, zie nitrofurantoïne	21
Difficlr, zie fidaxomicine	21	Forcid, zie amoxicilline	21
Diflucan, zie fluconazol	38	Fortovase, zie saquinavir	29
Diphantoïne, zie fenytoïne	17	Forticare, div smaken, zie enterale voeding met vit K	51
Disopyramide	22	Forticreme, div smaken, zie enterale voeding met vit K	51
Disulfiram	36	Fortimel, div smaken, zie enterale voeding met vit K	51
Docetaxel, zie oncologische middelen (cytostatisch)	56	Fortum, zie ceftazidim	21
Dolamizol, zie metamizol	46	Fosamprenavir, zie HIV-middelen	29
Dometin, zie indometacine	46	Fosaprepitant	52
Doribax, zie doripenem	21	Fosfomycine, zie antibiotica	21
Doripenem, zie antibiotica	21	Fotivda, zie tivozanib	59
Doxorubicine, zie oncologische middelen (cytostatisch)	56	Fresubin, div smaken, zie enterale voeding met vit K	51
Doxy disp, zie doxycycline	21	Fucidin, zie fusidinezuur	21
Doxycycline, zie antibiotica	21	Furabid, zie nitrofurantoïne	21
Duloxetine, zie serotonine-heropnameremmers	25	Furadantine, zie nitrofurantoïne	21
Dynastat, zie parecoxib	46	Fusidinezuur, zie antibiotica	21
Efavirenz, zie HIV-middelen	29	Fytomenadion, zie combinatiepreparaten met vitamine K	20
Efexor, zie venlafaxine	25	Garamycin, zie gentamicine	21
Efracea, doxycycline	21	Gefitinib, zie TKI's	59
Elvitegravir	29	Gemcitabine, zie oncologische middelen (cytostatisch)	56
Eltroxin, zie levothyroxine	41	Gemfibrozil, zie fibraten	37
		Gentamicine, zie antibiotica	21

Genvoya, zie elvitegravir/cobicistat	29	Ledermycin, zie demeclocycline	21
Gilteritinib, zie TKI's	59	Leflunomide	57
Giotrif, zie afatinib	59	Lemtrada, zie alemtuzumab	56
Gliolan, zie aminolevulinezuur	56	Lenvima, zie lenvatinib	59
Glivec, zie imatinib	59	Lenvatinib, zie TKI's	59
Glucagon, 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	Lincomycine, zie antibiotica	21
Heparon, zie enterale voeding met vit K	51	Linezolid, zie antibiotica	21
Heptobarbital, zie anti-epileptica (enzyminducerend)	17	Liothyronine, zie thyreomimetica	41
Holoxan, zie ifosfamide	56	Linsurf, zie trifluridine/tipiracil	56
Humatin, zie paromomycine	21	Litak, zie cladribine	56
Hycamtin, zie topotecan	56	Livial, zie tibolon	66
Hydroxycarbamide, zie oncologische middelen (cytostatisch)	56	Lodotra, zie prednison	64
Hydroxyurea, zie hydroxycarbamide	56	Lojuxta, zie lomitapide	60
Hypericum	18	Lomitapide	60
Hyperforce forte, zie hypericum	18	Lomustine, zie oncologische middelen (cytostatisch)	56
Ibrance, zie palbociclib	56	Lopid, zie gemfibrozil	37
Ibrutinib	63	Lopinavir, zie HIV-middelen	29
Ibuprofen, zie NSAID's overige	46	Loracarbef, zie antibiotica	21
Iclusing, zie ponatinib	59	Lorlatinib, zie TKI's	59
Idarubicine, zie oncologische middelen (cytostatisch)	56	Lorviqua, zie lorlatinib	59
Idelalisib, zie oncologische middelen (cytostatisch)	56	Losec, zie omeprazol	55
Ifosfamide, zie oncologische middelen (cytostatisch)	56	Lumiracoxib, zie NSAID's overige	46
Imatinib, zie TKI's	59	Lynparza, zie olaparib	56
Imbruvica, zie ibrutinib, acalabrutinib en zanubrutinib	63	Lysodren, zie mitotaan	56
Imipenem, zie antibiotica	21	Mandol, zie cefamandol	32
Imuran, zie azathioprine	11	Mebutan, zie nabumeton	46
Inbrebic, zie fedratinib	59	Mekinist, zie trametinib	59
Indinavir, zie HIV-middelen	29	Mektovi, zie binimetinib	59
Indocid, zie indometacine	46	Melfalan, zie oncologische middelen (cytostatisch)	56
Indometacine, zie NSAID's overige	46	Meloxicam, zie NSAID's overige	46
Inlyta, zie axitinib	59	Mercaptopurine	11
Intelence, zie etravirine	29	Meronem, zie meropenem	21
Invanz, zie ertapenem	21	Meropenem, zie antibiotica	21
Invirase, zie saquinavir	29	Metamizol, zie NSAID's overige	46
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 steroiden	30
Janumet, zie metformine	58	Metoject, zie methotrexaat	56
Javlor, zie vinflunine	56	Metronidazol	40
Jentadueto, 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
Kimmtrak, zie tebentafusp	56	Movicox, zie meloxicam	46
Kinidine	22	Moxifloxacin, zie antibiotica	21
Kinidine durette, zie kinidine	22	Myambutol, zie ethambutol	21
Kira, zie hypericum	18	Mycobutin, zie rifabutine	19
Kisqali, zie ribociclib	56	Myleran, zie busulfan	56
Kisplyx, zie lenvatinib	59	Myocet, zie doxorubicine	56
Klacid, zie claritromycine	21	Mysoline, zie primidon	17
Kneipp Sint Janskruid, zie hypericum	18	Nabumeton, zie NSAID's overige	46
Komboglyze, zie metformine	58	Nandrolon, zie androgenen en anabole steroiden	30
Kymriah, zie tisagenlecleucel	56	Naproxen, zie NSAID's overige	46
Kyprolis, zie carfilzomib	56	Natterman Noscasan stroop, zie noscapine	62
Laif, zie hypericum	18	Natulan, zie procabazine	56
Lampren, zie clobazamine	21	Navelbine, zie vinorelbine	56
Lanvis, zie tioguanine	56	Nebcin, zie tobramycine	21
Lapatinib, zie TKI's	59	Nelarabine, zie oncologische middelen (cytostatisch)	56
Larotrectinib, zie TKI's	59	Neomycine, zie antibiotica	21

Neratinib, zie TKI's	59	Prozac, zie fluoxetine	25
Nerlynx, zie neratinib	59	Psychotonin M, zie hypericum	18
Netilmicine, zie antibiotica	21	Purinethol, zie mercaptopurine	11
Netromycine, zie netilmicine	21	Pyrazinamide, zie antibiotica	21
Nevirapine, zie HIV-middelen	29	Questran, zie colestyramine	12
Nexavar, zie sorafenib	59	Quizartinib, zie TKI's	59
Nexium, zie esomeprazol	55	Refusal, zie disulfiram	36
Nilotinib, zie TKI's	59	Regorafenib, zie TKI's	59
Ninlaro, zie ixazomib	56	Rezoltra, zie darunavir/cobicistat	29
Nintedanib, zie TKI's	59	Reyataz, zie atazanavir	29
Niraparib, zie oncologische middelen (cytostatisch)	56	Ribociclib, zie oncologische middelen (cytostatisch)	56
Nitrofurantoïne, zie antibiotica	21	Rifabutine	19
Nizoral, zie ketoconazol	39	Rifadin, zie rifampicine	19
Nolvadex, zie tamoxifen	26	Rifampicine	19
Norfloxacine, zie antibiotica	21	Rifaximine	19
Noroxin, zie norfloxacine	21	Rifinah, zie rifampicine	19
Norvir, zie ritonavir	29	zie isoniazide	24
Noscapine,	62	Ritmoforine, zie disopyramide	22
Nurofen, zie ibuprofen	46	Ritonavir, zie HIV-middelen	29
Nutril complete stage, div smaken, zie enterale voeding		Rocephin, zie ceftazidim	21
met vit K	51	Rokiprim, zie cotrimoxazol	34
Nutricover, div smaken, zie enterale voeding met vit K	51	Rosuvastatine	49
Nutridrink, div smaken, zie enterale voeding met vit K	51	Roter APC, zie acetylsalicylzuur	45
Nutrigain, div smaken, zie enterale voeding met vit K	51	Roter Noscapect, zie noscapine	62
Nutrison, div smaken, zie enterale voeding met vit K	51	Rovamycine, zie spiramycin	21
Nycopren, zie naproxen	46	Roxitromycine, zie antibiotica	21
Obracin, zie tobramycine	21	Rozlytrek, zie netretinib	59
Ofloxacin, zie antibiotica	21	Rubraca, zie rucaparib	56
Olaparib, zie oncologische middelen (cytostatisch)	56	Rulide, zie roxitromycine	21
Omecat, zie (es)omeprazol	55	Rucaparib, zie oncologische middelen (cytostatisch)	56
Omeprazol, zie (es)omeprazol	55	Ruxolitinib, zie TKI's	59
Omolin, zie (es) omeprazol	55	Rydapt, zie midostaurine	59
Oradex, zie dexamethason	64	Rythmodan, zie disopyramide	22
Orimeten, zie aminoglutethimide	16	Rytmonorm, zie propafenon	28
Orthica hypericum cum 3, zie hypericum	18	Sanalgin, zie NSAID's overige	46
Orudis, zie ketoprofen	46	Saquinavir, zie HIV-middelen	29
Osimertinib, zie TKI's	59	Saridon, zie NSAID's overige	46
Otrivin noscapine HCl stroop, zie noscapine	62	Scemblix, zie asciminib	59
Oxaliplatine, zie oncologische middelen (cytostatisch)	56	Selexid, zie pivmecillinam	21
Oxalisin, zie oxaliplatine	56	Seractil, zie dexibuprofen	46
Paclitaxel, zie oncologische middelen (cytostatisch)	56	Seroxat, zie paroxetine	25
Palbociclib, zie oncologische middelen (cytostatisch)	56	Sertraline, zie serotonine-heropnameremmers	25
Panclamox, zie antibiotica	21	Silkos, zie hydroxycarbamide	56
Pantopac, zie antibiotica	21	Sint-Janskruid	18
Parecoxib, zie NSAID's overige	46	Sitaxentan	54
Paromomycine, zie antibiotica	21	Sivextro, zie tedizolid	21
Paronal, zie asparaginase	56	Solu-cortef, hydrocortison	64
Paroxetine, zie serotonine-heropnameremmers	25	Solu-medrol, zie methylprednisolon	64
Paxlovid, zie HIV-middelen	29	Sorafenib, zie TKI's	59
Pazopanib, zie TKI's	59	Spidifen, zie ibuprofen	46
Pemetrexed, zie oncologische middelen (cytostatisch)	56	Spiramycin, zie antibiotica	21
Peadiasure, zie enterale voeding met vit K	51	Sprycel, dasatinib	59
Penidural, zie benzylpenicilline	21	Stadium, zie dexketoprofen	46
Perika, zie hypericum	18	Stivarga, zie regorafenib	59
Phytocaps Sint Janskruid, zie hypericum	18	Stribild, zie elvitegravir/cobicistat	29
Pigray, zie alpelisib	56	Striant, zie testosteron	30
Pipemidinezuur, antibiotica	21	Stocrin, zie efavirenz	29
Piperacilline, zie antibiotica	21	Strepen, zie flurbiprofen	46
Pipram, zie pipemidinezuur	21	Strumazol, zie thiamazol	15
Piroxicam	43	Sunitinib, zie TKI's	59
Pivmecillinam, zie antibiotica	21	Surgam, zie tiaprofeenzuur	46
Pixuvri, zie pixantron	56	Sustanon, zie testosteron	30
PKU lophlex sensation, zie enterale voeding met vit K	51	Sutent, zie sunitinib	59
Polatuzumab, zie oncologische middelen (cytostatisch)	56	Symtuza, zie darunavir/cobicistat	29
Polivy, zie polatuzumab	56	Synjardy, zie metformine	58
Ponatinib, zie TKI's	59	Tafinlar, zie dabrafenib	59
Prasteron, zie androgenen en anabole steroïden	30	Tagamet, zie cimetidine	33
Prednisolon, zie corticosteroïden	64	Tagrisso, zie osimertinib	59
Prednison, zie corticosteroïden	64	Talazoparib, zie oncologische middelen (cytostatisch)	56
Prexige, zie lumiracoxib	46	Talimogeen, zie oncologische middelen (cytostatisch)	56
Prezista, zie darunavir	29	Talzenna, zie talazoparib	56
Priligy, zie dapoxetine	25	Tamoxifen	26
Primidon, zie anti-epileptica (enzyminducerend)	17	Tarceva, zie erlotinib	59
Procabazine, zie oncologische middelen (cytostatisch)	56	Targocid, zie teicoplanine	21
Propafenon	28	Tasigna, zie nilotinib	59
Propyfenazon, zie NSAID's overige	46	Tavanic, zie levofloxacine	21
Propylthiouracil, zie thyreostatica	15	Taxotere, zie docetaxel	56

Tazocin, zie piperacilline.....	21	Vancocin, zie vancomycine	21
Tebentafusp, zie oncologische middelen (cytostatisch).....	56	Vancomycine, zie antibiotica	21
Tedizolid, zie antibiotica.....	21	Vandetanib, zie TKI's	59
Tegafur, zie oncologische middelen (cytostatisch).....	56	Vanflyta, zie quizartinib	59
Tegretol, zie carbamazepine.....	17	Vargatef, zie nintedanib	59
Telcoplanine, zie antibiotica.....	21	Velcade, zie bortezomib	56
Telzir, zie fosamprenavir.....	29	Velosef, zie cefradine	21
Temodal, zie temozolomide	56	Venetoclax, zie oncologische middelen (cytostatisch)	56
Temoporfine, zie oncologische middelen (cytostatisch)	56	Venlafaxine	25
Temozolomide, zie oncologische middelen (cytostatisch)	56	Venclyxto, zie venetoclax	56
Teniposide, zie oncologische middelen (cytostatisch).....	56	Vepesid, zie etoposide	56
Tepadina, zie thiotepa	56	Verzenio, zie abemaciclib	56
Tepmetko, zie tepotinib.....	59	Vfend, zie voriconazol	38
Tepotinib, zie TKI's	59	Vibramycin, zie doxycycline.....	21
Teriflunomide.....	57	Vidaza, zie azacitidine	56
Testim, zie testosteron	30	Viktrakvi, zie larotrectinib.....	59
Testoderm, zie testosteron	30	Vimovo, zie naproxen	46
Testosteron, zie androgenen en anabole steroïden	30	zie omeprazol	55
Tetracycline, zie antibiotica.....	21	Vinblastine, zie oncologische middelen (cytostatisch).....	56
Teysono, zie tegafur	56	Vincristine, zie oncologische middelen (cytostatisch).....	56
Thelin, zie sitaxentan	54	Vinflunine, zie oncologische middelen (cytostatisch)	56
Thiamazol, zie thyreostatica	15	Vinorelbine, zie oncologische middelen (cytostatisch)	56
Thiotepa, zie oncologische middelen (cytostatisch)	56	Viramune, zie nevirapine	29
Thiosix, zie tioguanine	56	Vitaflo, div smaken, zie enterale voeding met vit K	51
Thyrax, zie levothyroxine	41	Vitamine K, zie combinatiepreparaten met vitamine K	20
Thyrofix, zie levothyroxine	41	Vitelle Sint Janskruid, zie hypericum	18
Tiaprofeenzuur, zie NSAID's overige	46	Vizimpro (dacomitinib).....	59
Tibolon, zie attentielijst	66	Vogel hyperisan tinctuur, zie hypericum	18
Tienam, zie imipenem	21	Vogel hypericum oer, zie hypericum.....	18
Tilcotil, zie tenoxicam	46	Vokanamet, zie metformine	58
Tigecycline, zie antibiotica	21	Voltaren, zie diclofenac	46
Tioguanine, zie oncologische middelen (cytostatisch).....	56	Vortioxetine, zie serotonine-heropnameremmers	25
Tipranavir	29	Voriconazol	38
Tirosint, zie levothyroxine	41	Votrient, zie pazopanib	59
Tisagenlecleucel, zie oncologische middelen (cytostatisch)	56	Vumon, zie teniposide	56
Tivozanib, zie TKI's	59	Xalkori, zie crizotinib	59
Tobi, zie tobramycine	21	Xeloda, zie capecitabine	50
Tobramycine, zie antibiotica	21	Xcyst, zie methenamine	21
Toposin, zie etoposide	56	Xerava, zie eravacycline	21
Topotecan, zie oncologische middelen (cytostatisch)	56	Xifaxan, zie rifaximine	19
Tostran, zie testosteron	30	Xigduo, zie metformine.....	58
Trabectedine, zie oncologische middelen (cytostatische).....	56	Xospata, zie gilteritinib	59
Tracleer, zie bosentan	53	Xtandi, zie enzalutamide	61
Triamcinolon, zie corticosteroïden	64	Xydalba, zie dalbavancine.....	21
Trametinib, zie TKI's.....	59	Yondelis, zie trabectedine	56
Trazodon	25	Zafen, zie ibuprofen.....	46
Trazolan, zie trazodon	25	Zaltrap, zie aflibercept.....	59
Treosulfan, zie oncologische middelen (cytostatisch)	56	Zanosar, zie streptozocine	56
Trifluridine/tipiracil, zie oncologische middelen (cytostatisch)	56	Zanubrutinib	63
Trimethoprim	21	Zavedos, zie idarubicine.....	56
Trimethoprim-sulfamethoxazol, zie co-trimoxazol	34	Zejula, zie niraparib	56
Trimoxol, zie co-trimoxazol	34	Zinacef, zie cefuroxim	21
Trisenox, zie arseentrioxide	56	Zinnat, zie cefuroxim	21
Trisporal, zie itraconazol	39	Zitromax, zie azitromycine.....	21
Tucatinib, zie TKI's	59	Zolof, zie sertraline	25
Tukysa, zie tucatinib	59	Zydelig, zie idelalisib	56
Tybost, zie cobicistat	29	Zykadic, zie ceritinib	59
Tygacil, zie tigecycline	21	Zyloric, zie allopurinol	27
Tyverb, zie lapatinib.....	59	Zyvoxid, zie linezolid	21
T-Vec, zie talimogeen	56		