

Acenocoumarol/fenprocoumon + NSAID's M 413

Opmerkingen

WFG 24-11-2015: advies mbt maagprotectie blijft gehandhaafd maar moet duidelijker geformuleerd.

WFG 28-1-2014: advies aangepast/genuanceerd conform de NHG-Standaard Maagklachten.

Vergadering Commissie Interacterende medicatie VKA's 8-9-2010: De tekst op de FNT website "Interacties tussen cumarines en NSAID's" is inmiddels vernieuwd. Bij de afhandelingstekst in de Standaard wordt opgenomen dat melding alleen dan gedaan wordt als het NSAID > 1 week gebruikt gaat worden. Met starten van NSAID's wordt bedoeld als men minstens één week een NSAID gaat gebruiken.

De Commissie Interacterende medicatie VKA's is verantwoordelijk voor de beoordeling van de te ondernemen actie.

Risicofactoren	ulcus in anamnese; overige risicofactoren: gebruik SSRI's, corticosteroiden systemisch
Mitigerende factoren	

	Interactie	Actie	Datum
Beslissing WFG	Ja	Ja	28 januari 2014

Acenocoumarol/fenprocoumon + Diclofenac/ Flurbiprofen/Ibuprofen/Indometacine

A

Protrombinetijd = PT

Onderbouwend	Stof	Effect	Code
Stricker BH. Br Med J (Clin Res Ed) 1982;285:812-3.	acenocoumarol + flurbiprofen	- man (64) met bloedingen en melaena, toename PT van 158 sec. naar 13.5 min, 3 dagen na start flurbiprofen 150 mg/dag. Stop beide medicamenten en start vit K. Hierna herstel. - vrouw (41) met bloedingen en hematurie, toename PT van 127 naar 200 sec, 2 dagen na start flurbiprofen 300 mg/dag. Stop beide medicamenten en start vit K. Hierna herstel.	1C
Marbet GA. Curr Med Res Opin 1977;5:26-31.	fenprocoumon + flurbiprofen	17 patienten: flurbiprofen 50 mg 3dd gedurende week 3+4, een week geen. - PT 23.84% (vóór), 20.68 en 20.29% (eind week 3 resp. 4), 20.11% (1 week na stop flurbiprofen). Niet significant - Ivy bleeding time 2.48 min (vóór), 3.44 en 3.97 min%(eind week 3 resp. 4), 2.52 min (1 week na stop flurbiprofen) - 1 patient: macrohematurie; PT 28% (vóór), 20 en 22 % (eind week 3 resp. 4), 16% (1 week na stop flurbiprofen) en 22% (nog later) - 1 patient epistaxis en hemorrhoidale bloedingen; PT 25% (voor), 26 en 14% (eind week 3 resp. 4)	3 - A C

Shorr RI. Arch Intern Med 1993;153:1665-70.	VKA's* + NSAID's** * acenocoumarol, fenprocoumon, warfarine ea ** ibuprofen, indometacine, naproxen, piroxicam, sulindac, tolmetine	retrospectieve cohort studie naar peptische ulcers. VKA-gebruikers: incidentie peptische ulcers 14.3/1000 persoonjaren; incidentie van bloedend peptische ulcers 10.2/1000 persoonjaren. Tov. niet-gebruikers hadden VKA-gebruikers een relatief risico van 2.2 op ulcers, vooral door een verhoogd risico op bloedend peptisch ulcus (RR 3.3). Tov. niet-gebruikers hadden gebruikers VKA+NSAID een relatief risico van 12.7 op bloedend peptisch ulcus. In de studie werden NSAID's in gelijke mate gebruikt door VKA-gebruikers als door niet-VKA-gebruikers.	3C
---	---	--	----

Overig	Stof	Effect
SPC Marcoumar, Sintrom		
Michot F. J Int Med Res 1975;3:153-7.	acenocoumarol + diclofenac	9 patiënten krijgen diclofenac 25 mg 4dd gedurende 7 dagen en daarna placebo, of vv. Eindpunten: PT (in %) en percentage patiënten met PT buiten therapeutische range. Resultaat: geen significante verandering.
Thilo D. J Int Med Res 1974;2:276-8.	fenprocoumon + ibuprofen	9 patiënten krijgen 2 weken ibuprofen 200 mg 3dd. De eindpunten PT, factoren II, VII, X, Ivy bleeding time en serumconcentratie fenprocoumon niet significant veranderd.
Boekhout-Mussert MJ. J Int Med Res 1974;2:279- 83.	fenprocoumon + ibuprofen	24 patiënten op fenprocoumon krijgen 2 weken ibuprofen 200 mg 3dd of placebo. Thrombotestwaarden niet significant veranderd.
Gáspárdy G. Z Rheumaforsch 1967;26:332-5.	acenocoumarol + indometacine	20 reumapatiënten gedurende 1 week ingesteld (niet therapeutisch) op acenocoumarol; vervolgens indometacine 75 mg/dag gedurende 1 week. Dit gaf geen verdere verlaging van de PT-spiegels. - 1 patiënt: melaena; patiënt had 14 jaar eerder maag- bloeding maar daarna geen problemen.
Müller KH. Med Welt 1966;29:1553-4.	fenprocoumon + indometacine	10 patiënten ingesteld op fenprocoumon, toegevoegd gedurende 14 dagen indometacine 25/50 mg 3 dd (Amuno® bevat 25 of 50 mg, niet duidelijk welk gegeven is). Eindpunten: PT (%), factoren II, V, VII, VIII, IX en X. Er waren geen significante veranderingen.

Opmerkingen

Hansten: diclofenac USUALLY AVOID. Idem flurbiprofen en ibuprofen.

Risicofactoren	ulcus in anamnese; overige risicofactoren: gebruik SSRI's, corticosteroiden systemisch
Mitigerende factoren	

	Interactie	Actie	Datum
Beslissing WFG	Ja	Ja	28 januari 2014

Acenocoumarol/fenprocoumon + Ketoprofen/Nabumeton/Naproxen/Sulindac/ Tiaprofeenzuur

B

Onderbouwend	Stof	Effect	Code
Angelkort B. Fortschr Med 1978;96:1249-52.	fenprocoumon + naproxen	22 vrijwilligers op fenprocoumon, PT licht boven therapeutisch bereik; bij 16 personen was het verloop stabiel genoeg en werd 13 dagen naproxen 250 mg 2dd toegevoegd. Door tolerantie na 5 dagen (geringe afname PT) werd fenprocoumondosis verhoogd; dit effect hield enkele dagen aan na staken naproxen. Invloed op trombocyten: kleine toename bloedingstijd 10 van 16 personen; bij 2 personen bloedingstijd buiten therapeutisch bereik, 1 van hen had versterkte menstruatie. Adhesiviteits- en retractievermogen van de trombo-cyten bleef onveranderd.	3A
Schenk H. Z Rheumatol 1980;39:102-8.	fenprocoumon + sulindac	studie bij 20 patiënten op fenprocoumon; geen placebo, niet blind; per patient één sterkte sulindac 200- 400 mg/dag gedurende 4 weken. Geen significante verandering hemostase (PT, Thrombotest, bloedingstijd). In 2 gevallen verlengde bloedingstijd; 1 persoon viel uit wegens melaena.	2-3 B-C
Whittaker SJ. Br J Clin Pract 1986;40:440.	acenocoumarol + tiaprofeenzuur	man (74) met klepaandoening en atriumfibrilleren op acenocoumarol, British comp.ratio 1.4-2.9 (ther. 2-4). Blauwe plekken 2 weken na start tiaprofeenzuur 300 mg 2dd; ernstige epistaxis en opname 6 weken na start, British Ratio >5, PT 129 sec. Tiaprofeenzuur gestaakt, vit K. Hierna weer instelling acenocoumarol binnen therapeutische grenzen. Comedicatie: digoxine, furosemide, K- retard, verapamil	1C
Meurice J. Rheumatology 1982;7:111-7.	acenocoumarol/ fenprocoumon + tiaprofeenzuur	9 patiënten op acenocoumarol, 1 op fenprocoumon, toegevoegd tiaprofeenzuur 200 mg 3dd gedurende 2 weken. Gemiddeld weinig wijziging PT tijdens tiaprofeenzuur, maar toename PT na staken tiaprofeenzuur; echter enkele patiënten reageerden anders. De veranderingen waren <10%	3A

Overig	Stof	Effect
SPC Marcoumar, Sintrom		
Dürr J. Arzneimittelforschung 1981;31:2163-7.	fenprocoumon + tiaprofeenzuur	studie in 6 vrijwilligers toonde geen wijziging in PT en overige bloedingsparameters (PTT, fibrinogeen en reptilasetijd) op dag 1 en 4, kinetiek beide stoffen. Instellen op fenprocoumon tot afname Quick-waarde 37%, daarna toevoegen tiaprofeenzuur 400 mg/dag 2 dagen.
Hilleman DE. Am J Med 1993;95:30S-34S.	VKA + nabumeton	literatuuroverzicht interacties VKA+NSAID's. Extra focus op nabumeton. Geen eigen gegevens. Nabumeton geeft relatief weinig ulcers en verandert in onderzoeken de INR niet significant. Ergo: geen interactie!

Opmerkingen

Hansten: ketoprofen USUALLY AVOID. Idem naproxen en sulindac.

Stockley (sulindac): established but uncommon and unpredictable interaction affecting only the occasional patient.

Acenocoumarol/fenprocoumon + Coxibs

C

Onderbouwend	Stof	Effect	Code
prod.info etoricoxib	etoricoxib	toevoeging etoricoxib 120 mg/dag: toename INR 13%	0A
SPC Vioxx	rofecoxib	25 mg/dag rofecoxib: toename INR 8%. Incidentele meldingen van dosisaanpassing 'stollingsremming.'	0A
SPC Onsenal	celecoxib	anticoagulerende behandeling controleren wegens hogere kans op bloedingscomplicaties. Er zijn bloedingen met verlengde PT gerapporteerd, soms met fatale afloop.	0B-C
SPC Dynastat	parecoxib	anticoagulerende behandeling controleren wegens hogere kans op bloedingscomplicaties	-

Overig	Stof	Effect

Opmerkingen

WFG 28-1-2014: terecht dat coxibs aan deze interactie zitten; risico op maagschade met coxibs is vergelijkbaar met dat van laaggedoseerde salicylaten. Coxibs zijn in de NHG-Standaard Maagklachten niet meegenomen, omdat er voor coxibs geen plaats is in de huisartspraktijk. Bij coxibs de risicofactoren aanhouden die volgens de NHG-Standaard Maagklachten gelden voor laaggedoseerde salicylaten.

Feit is dat vaak (niet altijd) voor de coxibs de bewijslast onvoldoende aanwezig is, terwijl die dan wel voor de NSAID's beschikbaar zijn. De vraag is dan in welke mate je analogie mag toepassen. Feit is dat ook coxibs het risico op PerforatiesUlceratiesBloedingen vergroten (factor 1.8). Zie ook: Coxib and traditional NSAID Trialists' (CNT) Collaboration. Vascular and upper gastrointestinal effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs: meta-analyses of individual participant data from randomised trials. Lancet 2013;382:769-79. doi: 10.1016/S0140-6736(13)60900-9. + Griffin MR. High-dose non-steroidal anti-inflammatories: painful choices (Editorial). Lancet 2013;382:746-8. doi: 10.1016/S0140-6736(13)61128-9.

Je verwacht door het COX-2 selectieve effect wel minder bloedingen, maar nog steeds meer bloedingen dan zonder coxib.

Studies op gebied van bijwerkingen:

- Hunt RH. Am J Gastroenterol 2003;98:1725-33. Studieduur 12 weken. Vergeleken: etoricoxib versus ibuprofen (800 mg 3dd!) dan wel placebo. Endoscopie bovenste GI-tractus uitgevoerd. De cumulatieve incidentie van ulcers > 3 mm was voor etoricoxib (8.1%) lager dan voor ibuprofen (17%).

- Harris SI. Clin Ther 2001;23:1422-8. Onderzoek naar GI-veiligheid van parecoxib in vergelijking met ketorelac, naproxen en placebo. Opzet gedurende 7 dagen GI-onderzoek dmv endoscopie op gezonde oudere vrijwilligers. Er was een hoge incidentie GI-ulcers: ketorolac (4.4), naproxen (2/4) en placebo (2/5). De studie werd opgebroken ivm de onverwacht hoge incidentie van ulcers.

- Gomez Cerezo J. Eur J Clin Pharmacol 2003;59:169-75. Meta-analyse safety-analysis COX-2 remmers. GEEN interactiegegevens. Bespreekt studies over celecoxib en rofecoxib. Slechts twee studies betreffen langdurige postmarkering trials ontworpen om GI-toxiciteit te evalueren CLASS-studie (celecoxib) en VIGOR (rofecoxib). Bepaald werd POB (perforation, obstructie of bleeding), en in de rofecoxib trials PUB (aangevuld met symptomatische ulcers).

De coxibs geven een aanmerkelijke RR-reductie tov de PUB's met 50%. Voor de POB's is de RR veel minder Flaws in de trials:

- In de CLASS-trial besloten de onderzoekers achteraf 6 maanden data te analyseren ipv de 12 maanden dat het onderzoek loopt met als reden de dropout rate van de patn in de NSAID-groep. Hierdoor wijken de gepubliceerde gegevens af van het FDA-rapport dat wel over de volle 12 maanden loopt!
- De 6-maands resultaten gaven een lagere incidentie POB's aan voor celecoxib versus NSAID;s in een groep van patn die geen aspirine gebruikt. Het FDA-report gebruikt wel de gegevens van 12 maanden, waarbij dit verschil niet naar boven komt.
- De CLASS-trial bestond uit twee separate studies met separate patient recruitment en randomisatie procedures. Hiermee rijst de vraag of de gegevens wel zonder meer mochten worden opgeteld.
- De VIGOR-publicatie beschrijft niet duidelijk welke procedures worden gebruikt om adverse events te constateren, registreren of evalueren.

Ter informatie: Warfarine + Diclofenac, flurbiprofen, ibuprofen, indometacine

Bron	Pagina	Ref. nr.	Bewijs	Effect (omschrijving + letter)	
Stockley ed. 8	430-1	13 – ibuprofen	1	vrouw (74): toename INR van 1.38-5.47 naar 14.3, 3 dagen na start ibuprofen 200 mg 2-3 dd; geen klinische verschijnselen. Warfarine tijdelijk gestopt en fresh frozen plasma, hierna herstel. Comedicatie: nifedipine, lisinopril, furosemide, KCl, digoxine, docusaat, salbutamol, triamcinolon-inhal.	D
	430-1	10 – ibuprofen	3	20 patiënten (10 reuma, 10 van interne afdeling): ibuprofen 600 mg 3dd gedurende 1 week. Eind-punten: bloedingstijd, PT, platelet count en urine-analyse voor hemoglobine. - 1 patiënt is uit de studie gehaald, want na 1e dosis toename bloedingstijd van 350 naar 795 sec; - 3 patiënten: verlengde bloedingstijd (>900 sec voor 2) na 8 dagen; 1 had hematurie, 1 had sc hematoom, 1 had geen symptomen; relatie tussen de ibuprofenspiegel na 1 week en bloedingstijd; - 16 patiënten: normale bloedingstijd na 8 dagen; 3 van deze 16 hadden subcutane hematomen op dag 8 maar gebruikten 4-8 andere middelen wegens reuma	C C B
	432	7 – indometacine	1	vrouw (66) opgenomen met hematurie (tg. sickle-cell ziekte). Tijdens opname start warfarine, met hevige respons op PT tot 57 sec. Na 10 dagen indometacine vervangen door ibuprofen (tot 2.4 g/dag), controle van PT werd beter, 20 sec.	A

Opmerkingen

Stockley pag. 432 ref. 2 warfarine+indometacine (2 studies bij vrijwilligers):

- 16 vrijwilligers ingesteld op warfarine (PT 1.5-2.5x controle) krijgen 5 dagen indometacine 25 mg 4dd of placebo. PT was niet significant gewijzigd.
- 19 vrijwilligers krijgen 11 dagen indometacine 25 mg 4dd of placebo, daarna 1-malig warfarine 0.75 mg/kg. Geen significant andere respons op single dose warfarine.

Ter informatie: Warfarine + Ketoprofen, nabumeton, naproxen, sulindac, tiaprofeenzuur, tenoxicam

Bron	Pagina	Ref. nr.	Bewijs	Effect (omschrijving + letter)	
Stockley ed. 8	430-1	16 - ketoprofen	1	ziekenhuisopname met melena, hematemesis, toename PT van 18 naar 43 sec, 7 dagen na start ketoprofen 25 mg 3dd. Behandeling: fresh frozen plasma. Bleek duodenum ulcer en gegeneraliseerd oesofagitis. Comedicatie: digoxine, furosemide, captopril, KCl, verapamil, allopurinol.	C
	430-1	15 – ketoprofen	3	15 vrijwilligers op warfarine, PT 60% verlaagd; toegevoegd ketoprofen 100 mg 2dd gedurende 1 week. Afname plaatjesaggregeerbaarheid door ADP, collageen en adrenaline; effect niet meer aantoonbaar binnen 24 uur na de laatste dosis ketoprofen. Geen verandering in PT en overige stollingscascade-factoren.	A
	435-6	6 – sulindac	1	man (72) met spondylitis ankylopoetica en kunstklep: toename PT van 18-21 naar 26 sec, 3 weken na start sulindac 200 mg 2dd. Dosering warfarine geleidelijk afgebouwd tot 4.25 mg/dag (was afwisselend 5 en 10 mg/dag). Tussentijds PT>30 sec.	B
	435-6	5 - sulindac	1	- toename PT van 3.2 naar 10x controle 5 dagen na start sulindac 100 mg 2dd, geen symptomen - toename PT van 2 naar 4.6x controle, rectale bloeding, na start sulindac 100 mg 2dd (3 doses ingenomen); patiënt gebruikte al tijden ook flurbiprofen	A B- C

435-6	1 - sulindac	- 1	studie: geen significant effect, zie bij Opmerkingen. Casus: man (55) met niertubulusdefect: toename PT van 203 naar 368% van de controle aantal dagen na start sulindac, tevens afname K-spiegel. Dosis warfarine verlaagd en vervolgens gestaakt, waarna afname PT van 295 naar 160% in 4 dagen.	- B
433-4	4 – meloxicam	3	13 vrijwillers 17 dagen op warfarine (streef INR 1.2-1.8), toegevoegd meloxicam 15 mg 1dd gedurende 7 dagen: toename INR van 1.2 (niet therapeutische waarde) naar 1.27; dit was statistisch niet significant. Toename AUC _{ss} S(-)warfarine van 5.07 naar 5.64 mg h/l; toename AUC _{ss} R(+)warfarine van 7.31 naar 7.58 mg h/l	A

Opmerkingen

Stockley pag. 430-1 ref. 18 (naproxen): 10 vrijwilligers 10 dagen op warfarine, PT 1.5-2x normaal; naproxen 375 mg 2dd toegevoegd op dag 11 t/m 20. Geen significante wijziging in PT en spiegel vrij warfarine. Van 5 van de 10 vrijwilligers moest de warfarine-dosis voor dan wel tijdens naproxengebruik regelmatig worden gewijzigd; 1 persoon viel af vanwege hematurie tijdens naproxengebruik

Stockley pag. 435-6 ref. 1 (sulindac): 19 vrijwillers op warfarine (streef PT 1.5-2.5x controle), toegevoegd sulindac 200 mg 2dd gedurende 10 dagen of placebo; op dag 7 warfarine gestaakt (dus 3 dagen alleen sulindac of placebo). Tijdens sulindac: kleine toename warfarinespiegel, PT, partiele tromboplastine-consumptie, niet significant. Na staken warfarine: hogere PT en partiele tromboplastine-consumptie in sulindacgroep.

Ter informatie: Warfarine + Coxibs

Bron	Pagina	Ref. nr.	Effect	code
Stockley ed. 8	428-9	6 - celecoxib	vrouw (73): bloeding 'hemoptysis' en toename INR 5 weken na start celecoxib. Causaal verband staat niet vast, veel comedicatie/comorbiditeit	(1 B)
	428-9	4 - celecoxib	vrouw (88) met atriumfibrilleren, INR 3.1. Vervanging diclofenac/misoprostol door celecoxib: toename INR naar 4.4 na 5 dagen en 5.8 na 7 dagen, geen symptomen. Warfarine 2 dagen gestaakt en met lagere dosis herstart (25% lager dan voorafgaande weekdosis). Comedicatie: furosemide, levrothyroxine, KCl, felodipine, allopurinol, digoxine, metaxalon, Caltrate-D en calcitonine-neusspray.	(1 B- C)
	428-9	ref. 11 - celecoxib <i>case-serie</i>	Australië: 2218 meldingen op bijwerkingen celecoxib, waarvan 21x toename INR, waarvan bij 16 de INR bekend is (toename van 2 naar 4.2-12.2). Bij 6 bloedingen: oromucosaal, intracraniaal, epistaxis, GI, veelat 2 weken na start celecoxib. Daarnaast 11x bloedingen zonder INR-vermelding: GI-bloeding (2), hematurie (1), hematemesis (1), melaena (1), subduraal haematoom (1), niet gespecificeerde bloeding (1) en stroke (1). In 1 geval was INR wel bepaald, maar niet gewijzigd.	(2 D)
	428-9	7 - celecoxib	vrouw (77): toname INR van 2.6-2.9 naar 3.5, 2-3 weken na start celecoxib 100 mg 2dd, geen klinische verschijnselen. Dosis warfarine verlaagd met 10% om weer therapeutische INR-waarden te krijgen. Comedicatie: sertraline, hydrochloorthiazide, lisinopril, digoxine, lorazepam, docusaat	(1 B)
	428-9	1 - celecoxib	IA-onderzoek op vrijwilligers. Geen significant veranderde PT-waardes (in abstract geen verdere waarden); farmacokinetiek L- en R-warfarine ongewijzigd.	

428-9	18 - rofecoxib	<p>- 2 single dose studies bij 12 vrijwilligers: 12.5 resp 50 mg rofecoxib of placebo gedurende 12 dagen; op dag 7 1-malig 25 resp. 30 mg warfarine: toename INR 5% resp. 11%, toename AUC R(+) warfarine met 27% resp. 38%.</p> <p>- 1 steady state studie bij 17 vrijwilligers: warfarine gedurende 28 dagen, streef-INR 1.4-1.7; dan 21 dagen 25 mg rofecoxib (of placebo) erbij: toename INR 8%, toename AUC R(+)warfarine 40%.</p> <p>Geen effect op de kinetiek van S(-) warfarine.</p>	(3 A)
433-4	13 - tenoxicam	<p>studie in 16 vrijwilligers toonde geen significante veranderingen in PT of CID (coumarin dose index). Studie A: single dose warfarine met en zonder 2 weken voorafgaand tenoxicam 20 mg/dag: geen significante verandering in plasma warfarine –tijd profiel of PT. Studie B: gedurende 2 weken tenoxicam 20 mg/dag. Na 3 weken wash out: instelling op warfarine (INR 1.47 – 1.81). Na 2 weken toevoeging tenoxicam 20 mg/dag gedurende 2 weken. Daarna stop tenoxicam en continuering warfarine gedurende 4 weken. Geen significante veranderingen in PT of CID (coumarin dose index).</p>	