

# Acenocoumarol/Fenprocoumon + Fenylbutazon/Piroxicam

MFB 543A

Protrombinetijd = PT

Onderbouwend	Stof	Effect	Code
Guggisberg W. Ther Umsch 1958;15:327-31. [Article in German]  *fenylbutazon werd toegepast als profylaxe van trombo-embolie	acenocoumarol + fenylbutazon	Retrospectief: 1051 patiënten na gyn. ingrepen, waarvan 315 op acenocoumarol+fenylbutazon en 548 alleen fenylbutazon. Fenylbutazon* alleen reduceert 'gerinnungsvalenz' met 30%. Bij combinatie kon acenocoumarol 25% lager worden gedoseerd. Bloedingen (vooral vaginaal) alleen bij de combinatie. Soms transfusie, wondrevisie of tampnade nodig. (NB niet vergeleken met alleen acenoc.). Bij alleen fenylbutazon 2x dodelijke emboliën; bij combinatie met acenocoumarol niet.	3C
O'Reilly RA. Arch Intern Med 1982;142:1634-7.	fenprocoumon + fenylbutazon	5 vrijwilligers 4 dagen op fenylbutazon 300 mg/dag of placebo, dan fenprocoumon 0.6 mg/kg 1-malig: toename AUC-PT gem. 92%; afname spiegels en t1/2 fenprocoumon van 6 naar 4 dagen.	3A
Seiler K. Thromb Diath Haemorrh 1968;19:389.	fenprocoumon + fenylbutazon	kinetiekstudie van enkele dosis fenprocoumon bij 6 vrijwilligers en 46 patiënten op fenprocoumon. En <i>in vitro</i> bepaling gebonden/vrije fractie fenprocoumon na toevoeging van oa fenylbutazon: toename vrije fractie fenpr. (tot 19% bij hoogste spiegel fenylbutaz.)	0A
Shorr RI. Arch Intern Med 1993;153:1665-70.	VKA's + piroxicam (en andere NSAID's)	retrospectieve cohort studie naar peptic ulcers. VKA-gebruikers: incidentie peptic ulcers 14.3/1000 persoonjaren; incidentie van bloedend peptic 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 peptic ulcer (RR 3.3). Tov. niet-gebruikers hadden gebruikers VKA+NSAID een relatief risico van 12.7 op bloedend peptic ulcer. In de studie werden NSAID's in gelijke mate gebruikt door VKA-gebruikers als door niet-VKA-gebruikers.	3C
Bonnabry P. Br J Clin Pharmacol 1996;41:525-30.	acenocoumarol piroxicam	8 vrijwilligers: single dose effect 4 mg acenocoumarol met of zonder 40 mg piroxicam 2 uur vooraf. R-acenocoumarol: toename Cmax 28%, AUC 47%, t1/2 38%; afname klaring 30.8% S-acenocoumarol: toename Cmax 9.5%, AUC 15.4%, t1/2 19.9%; afname klaring 9.8%	3A

Overig	Stof	Effect
SPC Marcoumar, Acenocoumarol Sandoz		anticoagulerende effect kan worden versterkt door fenylbutazon/piroxicam. Combinatie ten zeerste af te raden.

## Opmerkingen

De WFG is verantwoordelijk voor de alfanumerieke code. De Commissie Interacterende medicatie VKA's is verantwoordelijk voor de beoordeling van de te ondernemen actie. (combi gecontraïndiceerd. Uitzondering: spondylitis ankylopoetica die niet of onvoldoende reageert op andere NSAID's. In dat geval meld start fenylbutazon/piroxicam + reden van voorschrijven aan trombosedienst, evenals dosiswijziging.)

Hansten: fenylbutazom AVOID, piroxicam USUALLY AVOID.

Stockley - fenylbutazon: "very well established en clinically important. Serious bleeding can occur and concurrent use should be avoided". Piroxicam: established but documentation is only moderate.

PubMed sept 2019: niets nieuws.

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

	Interactie	Actie	Datum
Beslissing WFG	Ja	Ja	28 juni 2005

### Ter informatie: Warfarine

Onderbouwend	Stof	Effect	Code
Bull J. Practitioner 1975;215:767-69.	warfarine + fenylobutazon	- patiënt 5 maanden stabiel op warfarine. 4 dagen na toevoegen fenylobutazon: PT 63 sec (controle: 13 sec), opname vanwege uitgebreide blauwe plekken op armen (ellebogen) en benen; - patiënt 6 maanden op warfarine. 2 weken na start fenylobutazon 100 mg/dag 3dd: PT 82 sec, epistaxis, langdurige bloeding uit snee, rectale bloeding, ophoesten bloed, hematurie. 3 weken na de start: opname met ook grote blauwe plekken op ledematen en romp; hemartrose linkerknie en bilaterale conjunctivale bloedingen. Toegevoegd werd vit K. - patient stabiel op warfarine. 1 week na toevoegen fenylobutazon: PT 89 sec, opname na epistaxis, grote blauwe plekken op kaak, elleboog en kuiten; hemo-globine 3G%; gastrointestinale bloeding. Toegevoegd werden Vit. K en packed cells. Patient hersteld.	(1C)
Mallet L. CJHP 1991;44:93-4.	warfarine + piroxicam	vrouw (87) met atriumfibrilleren en stroke op warfarine 5 mg/dag; PT 16.5-181 sec, PT/C 1.4-1.6. Toename PT naar 24.9 sec 4 dagen na toevoegen piroxicam 20 mg 1dd ivm pijnklachten. Een week later warfarine 2 dagen gestaakt en daarna lager ingesteld (alternerend 2.5 en 5 mg/dag). Over een periode van 3 weken fluctuatie PT 22.7- 24 sec (PT/C 1.8-2.4). 1 maand later: piroxicam gestaakt, dosis warfarine verlaagd tot 2.5 mg/dag; langzame afname PT; 1 maand later weer verhoging warfarinedosis. Comedicatie: digoxine, furosemide, nifedipine en triazolam.	(1B)
Rhodes RS. Drug Intell Clin Pharm 1985;19:556-8.	warfarine + piroxicam	man (60) met longembolie op warfarine ondervond fluctuaties in PT, afname PT van 1.8 naar 1.3x controle (PT/C). Retrospectief bleek dit verklaarbaar door tijdelijk stoppen en herstarten piroxicam ivm knieklachten. Co-medicatie: flurazepam. Hierna 2x de- en rechallenge: bij dechallenge afname PT/C, bij rechallenge toename PT/C	(2A)

Overig	Stof	Effect
O'Reilly RA. Ann N Y Acad Sci 1973;226:293-308.	VKA + fenylobutazon	In vitro-bepaling binding aan albumine. Toevoeging fenylobutazon gaf een 10-voudige reductie in de bindingsmate voor warfarine. Verwezen wordt naar andere publicatie waarbij bij 6 vrijwilligers oiv fenylobutazon PT sterk toenam (grafiek bijgevoegd). → GIC: zeer vaag artikel; gaat het alleen om warfarine?

# Acenocoumarol/fenprocoumon + Salicylaten analgetisch (>100 mg)

B

Protrombinetijd = PT

Onderbouwend	Stof	Effect	Code
Altman R. J Thorac Cardiovasc Surg 1976;72:127-9.	acenocoumarol + asz 500 mg	studie met 122 patiënten: acenocoumarol (65) vs acenocoumarol+asz 500 mg/dag (57). PT ingesteld op 1.8-2.3x de normaalwaarde. - risico trombo-embolische aandoeningen 20.3% bij acenocoumarol vs 5.2% combinatie met asz 5.2%. Geen verschil in bloedingsrisico.	3A
Dale J. Am Heart J 1977;94:101-11.  NB: anticoagulans onbekend.	anticoagulans + asz 1g	studie naar voor- en nadelen anticoagulanstherapie met of zonder asz 1 gram/dag (na hartklepoperatie). - trombo-embolische events: meer in placebogroep - intracraniale bloedingen: evenveel in beide groepen - gastro-intestinale complicaties: meer in asz-groep	3C

Overig	Stof	Effect
SPC Marcoumar, Acenocoumarol Sandoz		anticoagulerende effect kan worden versterkt door asz en derivaten van salicylzuur. Combinatie ten zeerste af te raden.

## Opmerkingen

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

-Actie Apotheek: gecontraïndiceerd; overleg met voorschrijver over vervanging salicylaat door paracetamol of een ander NSAID.

-Actie Voorschrijver: Salicylaat niet voorschrijven maar vervangen: door paracetamol of een ander NSAID.

Fenylbutazon is niet geschikt als alternatief, want fenylbutazon is ook gecontraïndiceerd.

WFG sept. 2007: grens salicylaten van 300 naar 100 mg.

Hansten (warfarine): USUALLY AVOID. Acetylsalicylzuur vergroot bloedingsrisico door plaatjesremming en mogelijk door erosie maagwand.

Stockley: 'Well documented, clinically important.' Asz 500 mg vergroot risico op bloeding 3-5x, beschadigt maagwand, verlengt bloedingstijd en bij doses 2-4 g/dag verhoogt het de PT.

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

	Interactie	Actie	Datum
Beslissing WFG	Ja	Ja	28 juni 2005

## Ter informatie: Warfarine

Onderbouwend	Stof	Effect	Code
Chesebro JH. J Thorac Cardiovasc Surg 1982;83:90-3.	warfarine + asz 500 mg	beoordelingsstudie warfarine vs warfarine+asz 500 mg/dag vs warfarine+dipyridamol 400 mg/dag na hartklepoperatie. Resultaat na 3 jaar: - ernstige bloedingscomplicaties: W 5% W+A: 14% W+D 4% - trombo-embolieën: W 3% W+A: 4% W+D 1% Auteurs: combinatie met asz is geCI.	(3C)

Cappelleri JC. Am Heart J 1995;130(3 Pt 1):547-52.	warfarine + asz 100-1000mg	meta-analyse van 5 clinical trials: effectiviteit en veiligheid warfarine vs warfarine+asz 100-1000 mg/dag, gem. 400 mg/dag. Warfarine+asz: afname embolie en overall mortaliteit (OR = 0.33); toename bloedingsrisico (OR= 1.65); toename risico GI-bloeding (OR = 3.47) NB: een aantal van de studies uit de meta-analyse zijn referenties uit Stockley/Hansten.	(2-3C)
---	-------------------------------	--	--------

Overig	Stof	Effect
Yip AS. Postgrad Med J 1990;66:367-9.	warfarine + Me-salicylaat cutaan	11 patiënten met verhoogde INR die naast warfarine tevens Me-salicylaatzalf gebruikten (geen andere interagerende medicamenten). INR 3.76-5.5. Blauwe plekken bij 2 en gastro-intestinale bloeding bij 1 patiënt. Na staken methylsalicylaat herstel INR.  →Commissie Interacterende medicatie VKA's 9-6-2004: er is geen ervaring met ontregeling door methylsalicylaat op de huid. Cutane salicylaten <u>niet</u> koppelen aan de interactie. Bij gebruik van Me-salicylaat op de huid treedt bij gewoon gebruik geen tot nauwelijks problemen op; bij grote hoeveelheden (2-4 gram/dag) zou ontregeling kunnen optreden.
Littleton F Jr. JAMA 1990;263:2888.	warfarine + Me-salicylaat of trolamine- salicylaat cutaan	- patient op warfarine, PT 1.5x controlewaarde. Opname: vaginale bloeding, ecchymoses in gezicht, op rechterflank en perineum; PT 55 sec (controle 12.4 sec). Herstel na vloeistofoediening, bloedtransfusie en vit K. Retrospectief bleek: grote hoeveelheden zalf met Me-salicylaat gebruikt wegens artralgie. - man op warfarine, PT 1.3-1.5x controlewaarde. Bij controle bleek PT 2.5x de controlewaarde, geen klachten. Patiënt bleek grote hoeveelheden zalf met trolaminesalicylaat gebruikt te hebben. Na staken daalde na 1 week PT weer 1.3x controlewaarde  Commissie Interacterende medicatie VKA's: als bij Yip 1990