

VKA's + Oncologische middelen (cytostatisch)

M 934

	Interactie	Actie	Datum
Beslissing WG OncolA	Ja	Ja	2 oktober 2024

VKA's + Mercaptopurine/mitotaan

M 934A

Protrombinetijd = PT

6-MP = mercaptopurine

Onderbouwend	Stof	Effect	Code
Fernández MA. Haematologica 1999;84:664-5.	acenocoumarol + 6-MP	hogere dosis acenocoumarol nodig van 21 mg/week naar 71 mg/week om INR op 3.3 te houden bij vrouw (53) met APL na start chemokuur met 6-MP 100 mg/dag, MTX en tretinoïne. Na staken 6-MP toename INR van 3 naar 12 na 1 week, acenocoumarol (nog steeds 71 mg!) tijdelijk gestaakt en herstart met 3 mg/dag	1B

Opmerkingen

Afname effect VKA.

SPC's Marcoumar, acenocoumarol: noemen oncologische middelen niet.

Risicofactoren	
Mitigerende factoren	

	Interactie	Actie	Datum
Beslissing WG OncolA	Ja	Ja	

Ter informatie: Warfarine

Onderbouwend	Stof	Effect	Code
Spiers ASD. Lancet 1974;2:221-2.	warfarine + 6-MP	toename thrombotest tot boven de therapeutische range na start 6-MP; dosisverhoging warfarine nodig; dosisverlaging warfarine nodig na staken 6-MP. Na herstart 6-MP weer toename thrombotest en verhoging warfarinedosis nodig.	(1B)
Martin LA. Pharmacotherapy 2003;23:260-4.	warfarine + 6-MP	afname INR van 3 naar 1, toename dosis warfarine nodig van 6 naar 10 mg/dag, 2 weken na start chemokuur met 6-MP 100 mg/dag en MTX 20 mg/week bij man (81) met APL. Patiënt bleef moeilijk in te stellen; vóór 6-MP geen problemen. 6-MP tijdelijk gestaakt. Bij herstart 6-MP weer dosisverhoging warfarine nodig van 5.5 naar 11 mg/dag, ook bij volgende cycli. → GIC: in eerste instantie werd interactie met 6-MP niet herkend, deels door gebrekkige documentatie.	(2C-D)

Cuddy PG. South Med J 1986;79:387-8.	warfarine + mitotaan	steeds hogere dosis warfarine nodig, van 5 naar 12.5 mg/dag bij combinatie met mitotaan 4 g/dag bij vrouw (58) met bijnierschorscarcinoom. Zes weken later coma, bloeding, overleden. Auteurs: qua structuur lijkt mitotaan op gechloreerde insecticiden. Vetoplosbare organische chloorverbindingen worden gedegradeerd in hepatocyten. Chronische blootstelling aan insecticiden is in verband gebracht met versneld metabolisme van vele via de lever gemetaboliseerde middelen, zoals warfarine.	(1B)
--------------------------------------	----------------------	---	------

Opmerkingen

Stockley: afname effect is gemeld (mitotaan).

VKA's + Capecitabine/5-FU

B

Protrombinetijd = PT

5-FU = fluorouracil

Onderbouwend	Stof	Effect	Code
Tomlow B. Ned Tijdschr Geneeskd 2012;156:1059-61.	acenocoumarol + capecitabine	rectaal bloedverlies, INR >15, APTT 79 s (streefwaarde 24-35 s) tijdens 3e kuur capecitabine 1500 mg 2dd gedurende 2 weken bij vrouw (80) met caecumcarcinoom met levermetastasen; protrombinecomplex en erythrocyten toegediend, geen rectaal bloedverlies meer; acenocoumarol omgezet in LMWH. Vlg Trombosedienst was zij al moeilijk in te stellen op acenocoumarol: INR varieerde tussen 1.4-6.7 (bij streefwaarde 2.5-3.5).	1D

Overig	Stof	Effect
SPC Teysuno EPAR Teysuno, p.58	S1 + VKA	er is geen onderzoek naar interacties uitgevoerd bij volwassen of pediatrische patiënten; de activiteit van een VKA werd door Teysuno versterkt; voorzichtigheid is geboden, omdat combinatie het risico van bloedingen kan verhogen in 3 patients (study S1301; study S1112; study S1203) a clinically significant increase of INR was observed associated with gastrointestinal bleeding. Therefore, patients receiving oral coumarin-derivative anticoagulant therapy must have their anticoagulant response (INR or prothrombin time) monitored closely and the anticoagulant dose adjusted accordingly. → GIC: verder geen details in EPAR.
SPC Efudix Zie opmerkingen	cutaan 5FU + VKA	SPC Efudix: geen interacties gemeld. Warfarine, VKA, antistolling niet genoemd. Na topische toediening van fluorouracil wordt slechts 10% systemisch opgenomen. De opname kan echter aanzienlijk hoger zijn op plaatsen waar de beschermende huidfunctie is beperkt.

Opmerkingen

GIC dec. 2024: cutaan 5FU weer ontkoppeld. Volgens de Cie VKA interacties is er is onvoldoende bewijs dat het serieus wat doet.

Werkgroep Interacties oncologische middelen 17-11-21: + cutaan 5FU op verzoek van Commissie Interacterende Medicatie VKA; de Werkgroep heeft wel wat bedenkingen hierbij, hoe relevant is dit bij gebruik van een klein beetje 5FU op de neus.

→ GIC: de Cie Interacterende Medicatie VKA heeft in 2021 besloten Efudix® te koppelen, dit n.a.v. enkele malen INR doorschieten na start met Efudix®, er wordt bij sommige mensen voldoende systemisch opgenomen om een INR verhoging te geven. Lareb heeft tweemaal een melding gehad. Na start cutaan 5FU is enkele malen, na ongeveer 1 week, verhoging van INR gemeld bij patiënten die acenocoumarol of fenprocoumon gebruikten. Andere co-medicatie leek na analyse hiervoor niet verantwoordelijk. De melding had betrekking op 2 wat oudere personen (>70 jaar). Ook enkele trombosediensten hebben een INR stijging gemeld, na start cutaan 5FU. [pers. mededeling].

Toename effect VKA.

SPC Xeloda: interactie met warfarine, mogelijk door remming van CYP2C9. INR of PT controleren.

SPC 5-FU: VKAs niet genoemd.

SPC's Marcoumar, acenocoumarol: noemen oncologische middelen niet.

Pubmed: niets over acenocoumarol/fenprocoumon.

Teysuno ('S1'): tegafur wordt na absorptie omgezet in 5-FU. Gimeracil remt de afbraak van 5-FU door remming van dihydropyrimidinedehydrogenase. Oteracil verlaagt de activiteit van 5-FU in de normale gastro-intestinale mucosa door remming van orotaatfosforibosyltransferase.

PubMed april 2011: gezocht op S1, verder niets.

Risicofactoren	
Mitigerende factoren	

	Interactie	Actie	Datum
Beslissing WG OncolA	als A		

Ter informatie: Warfarine

Onderbouwend	Stof	Effect	Code
Buyck HC. Clin Oncol (R Coll Radiol) 2003;15:297.	warfarine + capecitabine	↑ INR van 'therapeutisch' naar >10 en gastroïntestinale bloeding bij 2 patiënten, 5 dagen na start 1e cyclus capecitabine resp. 4 dagen na start 2e cyclus. Therapie: FFP, vit. K, bloedtransfusie, omeprazol.	(1D)
Blum JL. J Clin Oncol 1999;17:485-93.	warfarine + capecitabine	studie naar effectiviteit/veiligheid capecitabine (n=162). In 1 geval is beschreven dat een patiënt verhoogde PT had tijdens gebruik van capecitabine (verder geen details). Onbekend hoeveel patiënten de combinatie gebruikten.	(1A)
Reigner B. Clin Pharmacokinet 2001;40:85-104.	warfarine + capecitabine	overzicht, citaat (p. 100 ev): "Post Marketing surveillance suggereert een soortgelijke interactie tussen warfarine en capecitabine als tussen warfarine en 5-FU." Veranderde coagulatieparameters en/of bloedingen zijn beschreven binnen enkele dagen tot maanden na start capecitabine	(1B)
Yildirim Y. Int J Clin Pharmacol Ther 2006;4:80-2.	warfarine + capecitabine	↑ INR van 2.5-3 naar 5.1, subconjunctiva- en neusbloeding, in 2e week van capecitabine 2500 mg/m ² /dag bij vrouw (76) met mammacarcinoom op warfarine 2.5 mg/dag 6 dagen/week. Beide middelen gestaakt, FFP. Herstart warfarine en capecitabine. INR tussen 2.5-3 met gereduceerde dosis warfarine 2.5 mg/dag 3 dagen/week.	(1C)
SPC Xeloda	warfarine + capecitabine	↑ AUC (+57%) S-warfarine na enkelvoudige dosis warfarine	(0A)
Scarfe MA. Ann Pharmacother 1994;28:464-7.	warfarine + 5-FU	↑ INR van 3.04 tot 39.56 binnen 4 weken, geen klinische symptomen bij patiënt (73) met colonkanker op warfarine 22.5 mg/ week wegens atriumfibrilleren. Stop warfarine, herstart in lagere dosis 7.5 mg/week. Afname INR tot subtherapeutisch binnen 5 weken na staken 5-FU en levamisol; na herstart chemo weer toename INR. NB: geen onderscheid te maken in effect tussen 5-FU of levamisol	(2D)
Wajima T. Am J Hematol 1992;40:238.	warfarine + 5-FU	↑ PT van 11.3 naar 15.8, 2 dagen na start 5-FU-infusie gedurende 5 dagen bij man (75) op warfarine 5 mg/dag wegens dvt. Warfarine verlaagd naar 2.5 mg/dag, PT blijft stijgen tot 17.8; op dag 5 warfarine gestaakt, PT bleef nog stijgen.	(1B)
Brown MC. Pharmacotherapy 1997;17:631-3.	warfarine + 5-FU	↑ INR van 2-3 tot 6.5, 3 weken na start 5-FU bij patiënt op warfarine en indometacine. Dosis warfarine verlaagd. Opvolgende week: epistaxis en bloed in urine. Eind van deze week: hematurie, hematemesis en bloed in ontlasting; INR 35.9 Stop warfarine en indometacine; toediening plasma en vit. K. Herstart warfarine in lagere dosis; INR therapeutisch. Herstart indo zonder problemen.	(1D)

Kolesar JM. Pharmacotherapy 1999;19:1445-9.	warfarine + 5-FU	retrospectieve analyse van 5 patiënten: dosisreductie warfarine nodig (met 18-74%) na toevoeging 5-FU aan warfarine (INR 2-3). De tijd tot de maximum INR gem. 29 dagen (16-41). 1 patiënt werd opgenomen met een retroperitoneale bloeding en de ander kreeg extra bloed (INR 3.66 - 23.7). Voor 1 patiënt was er een positieve rechallenge.	(2B-C)
Brown MC. Chemotherapy 1999;45:392-5.	warfarine + 5-FU	patiënt op warfarine (minidosis als profylaxe catheter-trombose); ivm small cell carcinoma long start radiotherapie gevolgd door chemotherapie met diverse middelen. Op gegeven moment: vinblastine iv en 5-FU gedurende 5 dagen in 3 maandelijks intervallen. Geelzucht 16 dagen na de laatste cyclus. Bilirubine verhoogd (16 mg/dl) en PT verlengd van 11.6 naar 62.3 sec. Vit.K en stop warfarine: afname PT.	(1A)

Overig	Stof	Effect
Chlebowski RT. Cancer Res 1982;42:4827-30.	warfarine + 5-FU	studie met warfarine + 5-FU (iv) bij 25 patiënten met coloncarcinoom. Studie opgezet ter vergelijking overleving patiënten op de combinatie versus alleen 5-FU. Studie niet gebruikt, omdat niet duidelijk was welke behandeling aan welke werd toegevoegd dan wel of beide behandelingen gelijktijdig werden ingezet.
Yamada T. Yakugaku Zasshi 2010;130:955-60. [Article in Japanese]	S-1 + warfarine	In the present study, we investigated retrospectively the timing of expression of blood coagulation abnormality in nine patients treated with warfarin and S-1 concomitantly. In 5 patients, the dose of warfarin was reduced or interrupted after concomitant use of S-1. The INR was significantly increased after combination with S-1 compared with the former value. In all patients, the INR was increased in 3 weeks after combination with S-1. On the other hand, serum creatinine, ASAT, ALAT or serum albumin was not different before and after combination with S-1. These results suggest that the careful monitoring of the blood coagulation ability is necessary in all patients receiving warfarin and S-1 concomitantly.
Murayama Y. Gan To Kagaku Ryoho 2010;37:311-4. [Article in Japanese]	S-1 + warfarine	A 49-year-old female patient was admitted to our hospital for a type 4 gastric cancer with peritoneal dissemination. 2 courses of paclitaxel (PTX), and 8 courses of S-1 were carried out. Although a partial response was obtained, she had complications with a DVT and pulmonary embolism during the treatment. Heparin, followed by warfarin, was useful to treat the embolism. After the VTE disappeared, combination therapy with S-1 and warfarin were started, and the QOL was maintained for about one year. Fine monitoring of the INR was required in order to prevent side effects of blood coagulation by S-1 and warfarin coadministration. This case suggests that the combination therapy of S-1 and warfarin may be a safe and effective treatment able to prolong time to progression against a type 4 gastric cancer with VTE.

Marutaka M. Gan To Kagaku Ryoho 2009;36:1561-3. [Article in Japanese]	S-1 + warfarine	A 72-year-old male with gastric cancer was referred to our hospital. The patient had been administered warfarin for cerebral infarction, aspirin and clopidogrel sulfate after percutaneous coronary intervention (PCI). Distal gastrectomy was performed for the lesion after discontinuing these drugs. After operation, warfarin was administered again as soon as possible, and on the other hand, we started treating the patient with S-1 for adjuvant chemotherapy carefully, because the interaction of each drug had been described before. On the sixth day after starting S-1, we reduced the amount of warfarin because PT-INR was elevated to a extremely high level of 6.84. Seven days later, PT-INR recovered to a slightly high level of 2.17. With continuation of S-1, PT-INR showed large fluctuations, so we needed to regulate the amount of warfarin carefully. It is important that we recognize the possibility of immediate interaction of two drugs and, before these drugs are administered, inform the patient about it.
Yasui Y. Gan To Kagaku Ryoho 2008;35:1367-70. [Article in Japanese]	S-1 + warfarine	A 82-year-old male patient had suffered from a cancer of the papilla of Vater. After the operation, he received 4 courses of gemcitabine(GEM)adjuvant chemotherapy and warfarin(WF)administration because of thrombosis in the left internal jugular vein. Since the tumors re-grew, GEM was discontinued, and chemotherapy including S-1 and GEM was examined. However, the chemotherapy could not be continued because of edema in both lower legs and tassel midway in the 2nd course. Because of a bleeding tendency(non-measurable INR(international normalized ratio of prothrombin time)), WF administration was discontinued on the 11th day after S-1/GEM combined therapy was suspended. On the following day, although the INR value recovered to 1.7, it gradually worsened and the symptoms of pulmonary embolism developed on the 13th day. Then, INR was controlled by continuous infusion of heparin. Since the INR level decreased after that, in addition to heparin, re-medication of WF was performed. We tried to analyze the genotype of a patient, who had a tendency to bleed by coadministration of WF with S-1, in terms of hepatic CYP2C9 and vitamin K epoxide reductase complex subunit 1(VKORC1). We also measured the plasma concentration of S-and R-WF by HPLC after obtaining informed consent from the patient. We found that he is homozygous for CYP2C9 1/1 and for A/A of VKORC1(-1639G>A). The obtained data did not show the abnormalities of blood coagulation. Because the genotype of a patient with a tendency to bleed was a major type in a Japanese population, fine monitoring of INR is required in order to prevent side effects of blood coagulation by S-1 and WF coadministration, regardless of patient genotypes.

VKA's + Overige oncologische middelen

C

Protrombinetijd = PT

Onderbouwend	Stof	Effect	Code
--			

Overig	Stof	Effect
Kilgour-Christie J. Lancet Oncol 2002;3:460.	fenprocoumon + gemcitabine	fabrikant heeft database doorgewerkt en komt op 724 gemcitabine-patiënten die tevens een anticoagulans hebben gebruikt: 1 casus met fenprocoumon (geen details), 4 met warfarine (geen details), en 1 met heparine (geen bloeding, wel palpitaties). Gebaseerd op 724 reports van combinatie lijkt de incidentie 0.8% te zijn.
Bongard van den HJ. Invest New Drugs 2004;22:151-8. <i>abstract</i>	acenocoumarol + indusulam	bloeding, toename PT en toename AUC acenocoumarol van 1.87 naar 2.56 resp. 1.23 naar 1.58 umol.h/l bij 2 patiënten die indusulam (E7070) 700 mg/m ² per infuus kregen. Indusulam remt oa CYP2C9. → GIC: indusulam niet in Nederland in de handel. Het NKI publiceert hierover.

Opmerkingen

GIC 4-8-2023: koppeling MTX HIGH DOSE in het bestand gewijzigd op 1 punt, verwijderd GPK MTX inj.vlst 25 mg/ml (omdat dan ook de pennen en wegwerpspuiten meekwamen), en vervangen door PRK's van deze sterkte in flacons (zodat het signaal uitsluitend opkomt voor de oncologische toepassing). Voorheen kon niet lager dan GPK worden gekoppeld, inmiddels kan dit wel.

Werkgroep Interacties oncologische middelen 2-10-24: + sacituzumab govitecan (cytotoxische component SN-38), melfalan flufenamide, ivosidenib, talquetamab, teclistamab.

Idem 15-3-23: + enfortumab vedotin, trastuzumab deruxtecan, tebentafusp.

Idem 17-11-21: + duvelisib.

Idem 2-12-20: + venetoclax (was Ja/Nee), alemtuzumab (was Nee/Nee), alpelisib.

Idem 30-9-20: + talazoparib (PARP-remmer), polatuzumab vedotin en brentuximab vedotin (component monomethylauristatine E (MMAE) is antimicrotubulair), axicabtagen ciloleucel (CAR -T-celproduct, net zoals tisagenlecleucel), talimogene laherparepvec.

Idem 10-4-19: + PARP-remmers (niraparib, olaparib, rucaparib), deze geven trombopenie graad 3-4 en neutropenie; + proteasoomremmers (bortezomib (was al gekoppeld), carfilzomib, ixazomib); deze geven diepe trombopenie. Gezien de snelle ontwikkelingen op dit vlak en nog weinig klinische ervaring, uit pragmatisch oogpunt ook koppelen CDK4/CDK6-remmers (abemaciclib, palbociclib, ribociclib) en tisagenlecleucel.

Idem 7-2-18: + inotuzumab ozogamicine

Idem 18-1-2017: + trifluridine koppelen.

Idem 27-1-2016: + panobinostat. Toevoegen in advies 'wees bedacht op een extra verhoogd bleedingsrisico door trombocytopenie (tgw chemotherapie) en gebruik van VKAs'. De introducerende zin wordt: 'De meeste cytostatische oncologische middelen kunnen het effect van VKA op vele manieren beïnvloeden. Hierdoor kan/zal de verlenging van de stollingstijd sterker fluctueren. Bovendien kan chemotherapie trombocytopenie veroorzaken. Trombocytopenie bij gebruik van VKA geeft een extra verhoogd bleedingsrisico.' De passage 'Een LMWH wordt na 6 maanden veelal overgezet op een VKA' laten staan.

Idem 2-4-2015 (per mail):

- HIGH DOSE is (pragmatisch): alle parenterale producten met >1000 mg/stuk of concentratie vanaf 50 mg/ml. Onder de producten >1000 mg/stuk valt ook GPK 109568 - METHOTREXAAT INJVLST 25MG/ML, deze GPK bevat flacons (2-20-40 ml) en wegwerpspuiten. De flacons vallen wel onder high dose, de wegwerpspuiten niet. Het is helaas niet mogelijk hierop te 'discrimineren' in het bestand.

- NIET HIGH DOSE (dus niet gekoppeld aan deze interactie): alle producten met totaal <50 mg MTX. Dit zijn METHOTREXAAT INJVLST 2,5MG/ML en METHOTREXAAT INJVLST 50MG/ML (dit zijn uitsluitend wegwerpspuiten en pennen, die worden niet bij kanker toegepast en dus niet als High Dose beschouwd).

SPC's Marcoumar, acenocoumarol: noemen oncologische middelen niet.

Pubmed: niets over acenocoumarol/fenprocoumon.

Risicofactoren	
Mitigerende factoren	

	Interactie	Actie	Datum
Beslissing WG OncolA	als A		

Ter informatie: Warfarine

Onderbouwend	Stof	Effect	Code
Le AT. Ann Pharmacother 1997;31:1006-8.	warfarine + carboplatine, etoposide	↑ INR van 1.2-2.1 naar 12.6 en zwarte waterige ontlasting, 16 dagen na 1e kuur carboplatine en etoposide bij man (74) met testiscarcinoom, stabiel op warfarine 5-7.5 mg/dag wegens atriumfibrilleren. Warfarine 2 dagen gestaakt en herstart met 2 mg/dag, fytomenadion en FFP. Regime: carboplatine 310 mg op dag 1 en etoposide 255 mg/dag op dag 1-3. Patiënt weigerde verdere chemokuren. Auteurs: mechanisme onduidelijk, remming warfarine-metabolisme onwaarschijnlijk. Tijdsverloop is onbekend omdat INR niet dagelijks werd gevolgd. Andere factoren als koorts, verminderde vit.K inname of comedatie spelen waarschijnlijk geen rol bij deze patiënt. Mogelijke hepatotoxiciteit tgv etoposide niet geconstateerd (want niet uitgevoerd). Tumor-gerelateerde coagulopathie ook niet waarschijnlijk.	(1D)
Tashima CK. South Med J 1979;72:633-4.	warfarine + cyclofosfamide	↑ PT van 23 naar 51 sec na staken 'foutieve dosis' cyclofosfamide bij vrouw (72) met brochus-carcinoom op warfarine 5 mg/dag wegens longembolie. De vrouw had 3 weken cyclofosfamide 450 mg/dag (!) gebruikt, dit had moeten zijn 100 mg/dag. Dosis warfarine verlaagd. Pas op dag 11 na staken cyclofosfamide PT weer 11 sec. → GIC: de foutieve dosering van 450 mg/dag (ipv 100 mg/dag) is niet echt te bestempelen als overdosering. Cyclofosfamide staat niet bekend als inductor.	(1B)
Ward K. Cancer Treat Rep 1984;68:817-8.	warfarine + etoposide, vindesine VEP	↑ PT met 8-15 sec vlak na toediening etoposide 500 mg en vindesine 5 mg op dag 15, 22 en 37 van VEP-kuur bij man (78) met longkanker. Warfarinedosis verlaagd van 15 naar 2.5 mg/dag.	(1B)
Kinikar SA. Pharmacotherapy 1999;19:1331-3. Kilgour-Christie J (fabrikant). Lancet Oncol 2002;3:460.	warfarine + gemcitabine	↑ INR van 1.9 naar 3.5, dosisreductie warfarine nodig van 57.5 naar 52.5 mg/week na 1e kuur gemcitabine bij man (63) met longcarcinoom of warfarine wegens atriumfibrilleren. Bij 2e kuur weer toename INR naar 3.6, warfarine verder verlaagd naar 48.5 mg/week. Na staken gemcitabine na 2e kuur werd INR subtherapeutisch en is warfarine weer verhoogd naar uitgangsdosis 57.5 mg/week. Regime: gemcitabine 2380 mg 1x per week, 3 weken. Auteurs: waarschijnlijk geen kinetische interactie, gemcitabine heeft minimale eiwitbinding en wordt niet gemetaboliseerd via CYP. Gemcitabine kan reversibele verhoging leverenzymen geven bij 70% van de patiënten; ook bij deze casus iets verhoging van ASAT/alkalisch fosfatase → mogelijk is dat het mechanisme van deze farmacodynamische interactie. Fabrikant: heeft database doorgewerkt en komt op 724 gemcitabine-patiënten die tevens een anticoagulaans hebben gebruikt: 4 met warfarine (geen details), 1 fenprocoumon (geen details), en 1 met heparine (geen bloeding, wel palpitaties). Gebaseerd op 724 reports van combinatie lijkt de incidentie 0.8% te zijn.	(2B)

Kurtzhals K. Am J Health Syst Pharm 2016;73:1508-11. doi: 10.2146/ajhp150425.	warfarine + gemcitabine	A 90-year-old man with bladder cancer refractory to bacillus Calmette-Guérin was diagnosed with deep vein thrombosis (DVT) and started on warfarin one month before starting treatment with intravesical gemcitabine 2 g (one dose per week for six weeks). Before intravesical gemcitabine was started, the patient reached consecutive therapeutic INR values. During the first five cycles of intravesical gemcitabine, the patient began to experience critically elevated INRs, which resulted in hospitalization and led to the discovery of hematomas. At hospital discharge, the decision was made to discontinue warfarin permanently given the patient's history of critically elevated INRs. Instead, enoxaparin was initiated due to the patient's history of DVT and active malignancy. Enoxaparin was started at a therapeutic, renally adjusted dosage of 60 mg subcutaneously once daily after the patient's hematomas resolved and hemoglobin level stabilized. The patient was cleared for discharge to his home after 17 days of hospitalization. He was scheduled to follow up with both urology and hematology departments regarding any further treatment for bladder cancer. A week after discharge, the patient's family decided that he would not receive the last (sixth) cycle of intravesical gemcitabine. To our knowledge, this is the first reported case of an interaction between intravesical gemcitabine and warfarin.	(1D)
Hall G. Postgrad Med J 1990;66:860-1.	warfarine + ifosfamide/mesna	3 cases van snelle toename INR bij combinatie: - ↑ INR naar 8.4, 48 uur na start chemokuur met ifosfamide/mesna 3 g/m ² , cisplatine 20 mg/m ² en etoposide 100 mg/m ² , bij meisje (16) met ovariumcarcinoom op warfarine 4 mg/dag wegens dvt - ↑ INR van 2.3 naar 7.5, 48 uur na start chemokuur met ifosfamide/mesna 5 g/m ² en doxorubicine 40 mg/m ² , bij vrouw (61) met mammacarcinoom op warfarine 4 mg/dag wegens dvt. Warfarine gestaakt, INR naar <2 - ↑ INR van 2.1 naar 5.5, 48 uur na start chemokuur met ifosfamide/mesna 9 g/m ² , doxorubicine 20 mg/m ² , en vincristine 2 mg bij man (25) met retroperitoneale maligniteit op warfarine 4 mg/dag. Warfarine tijdelijk gestaakt. Weer toename INR van 2.8 naar 4.8, 3 dagen na start 2e chemokuur. Bij 2 patiënten die geen warfarine kregen tijdens ifosfamide/mesna-bevattende chemokuur was de INR 1.0 pre- en post-kuur.	(1D) (1D) (2C)
Seifter EJ. Cancer Treat Rep 1985;69:244-5.	warfarine + CMF + ProMace-Mopp	↑ PT bij combinatie met chemokuur: - epistaxis, hematurie, toename PT van 18-21 naar 30-44 sec op dag 15 van elke CMF-kuur bij vrouw (70) met mammacarcinoom die warfarine krijgt na 2e CMF-kuur; - epistaxis, hematurie, toename PT van 15-17 naar 24-26 sec op dag 15 van elke CMF-kuur bij vrouw (57) met mammacarcinoom die warfarine krijgt na 2e CMF-kuur; - subconjunctivale bloeding, ↑ PT van 18-20 naar 30-45 sec op dag 1 en 8 van elke ProMace-Mopp-kuur bij man (62) met lymfoom die warfarine krijgt na 6e ProMace-Mopp-kuur. Mogelijk verstoren oncologische middelen de absorptie van vit. K, of interfereren ze met warfarine tijdens absorptie, vasculair transport, degradatie of excretie.	(1B-C)

Suzuki T. Clin Ther 2008;30:1155-9.	warfarine + R-ESHAP	casus van een man met maligne lymfoom (diffuse large B cell lymphoma, clinical stage IV) op warfarine. Toename INR van 1 naar 5 na eerste kuur R-ESHAP (rituximab, etoposide, cisplatin, high-dose cytarabine, methyl-prednisolon). Bij tweede kuur toename INR van 2.44 naar 4.71; terug naar normale range (1.05; normal range: 0.81-1.009) 5 dagen na de kuur. Auteurs: rituximab is de minst aannemelijke oorzaak voor de interactie; voor cytarabine is geen interactie beschreven; Me-prednisolon geeft eerder een afname dan een toename in INR (als ie al wat doet) gezien de coagulerende eigenschappen. Blijven over cisplatine en etoposide, daarvan zijn eerder al wel meldingen gepubliceerd.	(2C)
Salem AH. Clin Drug Investig 2017;37:303-309. doi: 10.1007/s40261-016-0485-9.	warfarine + venetoclax	↑ warfarine Cmax en AUC 1.2-1.3x; geen wijziging t1/2 Regime: warfarine 5 mg 1x op dag 1 van periodes 1 en 2, gescheiden door 14 dagen washout; venetoclax 400 mg 1x op dag 1 van periode 2; fase 1 studie in 8 vrouwelijke vrijwilligers. Auteurs: due to the narrow therapeutic window of warfarin, it is recommended that the INR be monitored. Since similar increases in exposure were observed for both enantiomers, even though CYP2C9 is only involved in the metabolism of the S-enantiomer, and the half-life of both enantiomers remained the same, the interaction does not appear to be mediated via CYP2C9. In vitro data indicated weak CYP2C9 inhibition by venetoclax; however, it is not predicted to cause clinically relevant inhibition due to high plasma protein binding.	(3A)
SPC + EPAR Piqray	warfarine + alpelisib	↑ S-warfarine AUCinf 1.34x en Cmax 1.19x Regime: S- warfarine gelijktijdig met herhaalde doses alpelisib 300 mg bij steady state, studie met gezonde proefpersonen. Dit wijst erop dat alpelisib een matige remmer van CYP2C9 is.	(3A)

Overig	Stof	Effect
SPC Jevtana	warfarine + cabazitaxel	cabazitaxel remt in vitro niet de majeure biotransformatieweg van warfarine tot 7-hydroxywarfarine, die gemedieerd wordt door CYP2C9. Daarom wordt in vivo geen kinetische interactie van cabazitaxel op warfarine verwacht.
SPC Pixuvri	warfarine + pixantron	in vitro remt pixantron mogelijk CYP1A2; warfarine wordt gedeeltelijk gemetaboliseerd door CYP1A2.
SPC Levact, Halaven, Dacogen	bendamustine, eribuline, decitabine	niet genoemd.
SPC, EPAR Yondelis	trabectedine	interactie niet genoemd. bijwerkingen: neutropenie, trombocytopenie, anemie en leukopenie (>10%), febriele neutropenie (1-10%). Werkgroep Interacties Oncologische middelen 8-1-2014.

SPC Kadcyła	trastuzumab emtansine	niets over VKA. bijwerking: trombocytopenie, bloedingen soms met fatale afloop, maar soms kreeg de patiënt ook anticoagulantia. Monitoren bij gebruik van 'stollingsremmers' zoals warfarine, en bij trombocytopenie. Werkgroep Interacties Oncologische middelen 8-1-2014: de emtansine-component is cytotoxisch; je ziet effect op beenmerg → koppelen.
SPC Enhertu	trastuzumab deruxtecan	niets op VKA/warfarine/antistolling Werking: antilichaam-geneesmiddelconjugaat gericht tegen HER2. Wordt gesplitst door lysosomale proteasen, hierbij komt deruxtecan (topo-isomerase I-remmer (DXd)) vrij, dat veroorzaakt apoptotische celdood. Werkgroep Interacties Oncologische middelen 15-3-2023: de deruxtecancomponent is cytotoxisch → koppelen
SPC Padcev	enfortumab vedotin	geen interactieonderzoeken uitgevoerd. Niets op VKA/warfarine/antistolling. Werking: antilichaam-geneesmiddelconjugaat gericht tegen nectine-4. Wordt gesplitst door lysosomale proteasen, hierbij komt 'microtubule disrupting agent' MMAE vrij, dat veroorzaakt apoptotische celdood.
SPC + EPAR Farydak	panobinostat	niets over interactie met VKA. Rubriek Waarschuwing: het risico op trombocytopenie en hemorragie is verhoogd bij patiënten met coagulatiestoornissen of bij patiënten die chronisch behandeld worden met antistollingsmiddelen. EPAR Farydak: interaction with warfarin has been classified as a potential risk in the Risk Management Plan. PubMed: panobinostat + warfarine: geen gegevens Werkgroep Interacties oncologische middelen 27-1-2016: koppelen panobinostat.
<i>PARP-remmers</i> SPC Zejula / SPC Lynparza / SPC Rubraca Xiao JJ. Clin Transl Sci (2019) 12, 58–65; doi:10.1111/cts.12600.	niraparib resp. olaparib resp. rucaparib	- vanwege risico trombocytopenie dienen anticoagulantia en middelen die het aantal trombocyten verlagen met voorzichtigheid te worden gebruikt. Bijwerking CTCAE graad 3-4 trombocytopenie, anemie, neutropenie bij >10%; leukopenie bij 1-10%; pancytopenie bij <1%. - niets mbt antistolling/VKA. De mogelijkheid dat olaparib de activiteit van CYP2C9, CYP2C19 en P-gp stimuleert kan niet worden uitgesloten. Daarom kan olaparib de blootstelling aan substraten van deze metabole enzymen en transporteiwitten reduceren. Bijwerking CTCAE graad 2 of hoger anemie en lymfocytopenie bij >10%; trombocytopenie en neutropenie bij 1-10%. - getallen uit Xiao 2019. Bij combinatie met CYP2C9-substraten (bijv. fenytoïne), kan aanpassen dosering worden overwogen. Xiao 2019 - studie met patiënten: ratio AUC warfarine (h*ng/ml) met/zonder rucaparib: 1.49 Regime: rucaparib op dag 5-16, warfarine in cocktail op dag 1 en dag 12. Two patients were poor metabolizers of CYP2C9 per genotyping and were excluded from the DDI analysis for S-warfarin.
<i>Proteasoomremmers</i> SPC Kyprolis / SPC Ninlaro	carfilzomib resp. ixazomib bortezomib	- VKA niet genoemd. - VKA niet genoemd. Bij meer dan 10% van de patiënten: bovenste luchtweginfecties, trombocytopenie, neutropenie.
<i>CDK4/CDK6-remmers</i> SPC Verzenio / SPC Ibrance / SPC Kisqali	abemaciclib resp. palbociclib resp. ribociclib	- VKA/warfarine/antistolling niet genoemd. Bijwerking >10%: neutropenie, leukopenie, anemie, trombocytopenie. Bij 1-10%: VTE. Bij minder dan 1%: febriele neutropenie. - VKA niet genoemd. - VKA niet genoemd.
Immuuntherapie SPC Kymriah	tisagenlecleucel	geen interactieonderzoeken uitgevoerd. Warfarine etc. niet genoemd. Bijwerking >10%: febriele neutropenie, leukopenie, lymfopenie, anemie, trombocytopenie. Bij 1-10%: diffuse intravasale stolling, stollingsstoornissen, pancytopenie.

SPC + EPAR Zydelig	idelalisib	monitor INR bij combinatie met warfarine. Heeft in vitro inducerend effect op meerdere enzymen; een risico op verminderde blootstelling aan en daardoor een verminderde werkzaamheid van substraten van induceerbare enzymen, zoals CYP2C9, CYP2C19, CYP2B6 en UGT, kan niet worden uitgesloten. Voorzichtigheid is geboden als Zydelig samen wordt gebruikt met geneesmiddelen met een smalle therapeutische index die substraten zijn van deze enzymen, zoals warfarine. → GIC: zeer theoretisch. Niets in PubMed.
SPC Venclyxto Venclexta Amerikaanse productinformatie http://www.rxabbvie.com/pdf/venclexta.pdf	venetoclax	getallen uit Salem 2016. Omdat venetoclax niet tot de steady state was getitreerd, wordt aanbevolen de INR nauwlettend te controleren bij patiënten die warfarine krijgen.
SPC Kimmtrak	tebentafusp	geen formele interactieonderzoeken uitgevoerd. Noemt uit voorzorg warfarine. Bijwerking bij >10%: anemie. Werking: bispecifiek fusie-eiwit. Bij binding van het TCR-doeldomein aan uveamelanoomcellen en van het CD3-effector domein aan polyklonale T-cellen, wordt er een immuunsynaps gevormd. Deze immuunsynaps leidt tot activering van polyklonale T-cellen, wat leidt tot directe lysis van tumorcellen.